

Л.А. Шпагина, Н.В. Камнева, И.С. Шпагин,
О.С. Котова, Е.В. Аникина, Д.А. Герасименко

Новосибирский государственный медицинский университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Молекулярные маркеры профессиональной хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечной недостаточностью

Обоснование. Сердечная недостаточность (СН) — распространенное коморбидное состояние у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Особенности сочетанной патологии ХОБЛ и СН достаточно исследованы в популяции курильщиков табака. Данных о биомеханизмах и клинико-функциональных отличиях профессиональной хронической обструктивной болезни легких (ПХОБЛ) в сочетании с СН все еще недостаточно. Профессиональная ХОБЛ и СН имеют общие симптомы и схожие функциональные нарушения. В этой связи в клинической практике сохраняется потребность в новых маркерах СН у больных ПХОБЛ. **Цель исследования** — определить молекулярные маркеры, ассоциированные с ПХОБЛ в сочетании с СН. **Методы.** Выполнено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование больных ПХОБЛ в сравнении с ХОБЛ вследствие курения табака. Проведена стратификация в зависимости от наличия СН: ПХОБЛ в сочетании с СН ($n = 63$), ПХОБЛ без коморбидности ($n = 52$), ХОБЛ в сочетании с СН ($n = 41$), ХОБЛ без коморбидности ($n = 74$). Контрольная группа — условно здоровые лица ($n = 115$). Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам, продолжительности ХОБЛ и СН. Диагноз ХОБЛ устанавливали по критериям GOLD 2011–2020, СН — в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями. Профессиональными этиологическими факторами ХОБЛ были кремнийсодержащая пыль, органические растворители, пары металлов. Определяли клинико-функциональные характеристики ХОБЛ и СН, сывороточные концентрации хемокина лиганда 18, протеина S-100 β , тропонина, N-конецового предшественника мозгового натрийуретического пептида, фактора Виллебранда, С-реактивного белка методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа, фибриногена — модифицированным методом Клаусса, общей лактатдегидрогеназы, общей креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы — стандартным кинетическим методом. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Взаимосвязи определяли многофакторной линейной регрессией. **Результаты.** ПХОБЛ в сочетании с СН отличалась наибольшими сывороточными концентрациями PARC-CCL18, NT-pro-BNP, протеина S100 β , тропонина, фактора Виллебранда, фибриногена. Эти же факторы были взаимосвязаны со стажем работы: для PARC-CCL18 $B = 1,1$; NT-pro-BNP $B = 0,9$; протеина S100 β $B = 1,3$; тропонина $B = 0,8$; фактора Виллебранда $B = 1,5$; фибриногена $B = 1,1$. Молекулярные факторы были ассоциированы с основными клинико-функциональными характеристиками фенотипа. Наилучшими биохимическими предикторами СН у больных ПХОБЛ были PARC-CCL18 ($B = 1,1$; $p = 0,002$), NT-pro-BNP ($B = 1,5$; $p = 0,001$), протеин S100 β ($B = 1,2$; $p = 0,002$), тропонин ($B = 0,9$; $p = 0,003$). Результаты представлены с поправкой на пол, возраст, длительность ХОБЛ и сердечной недостаточности, ОФВ1. **Заключение.** Коморбидная патология ПХОБЛ и СН может рассматриваться как отдельный субфенотип. Перспективными молекулярными маркерами СН у больных профессиональной ХОБЛ являются сывороточные концентрации PARC-CCL18, NT-pro-BNP, протеина S100 β , тропонина I.

Ключевые слова: ХОБЛ, сердечная недостаточность, коморбидность, профессиональные заболевания

Для цитирования: Шпагина Л.А., Камнева Н.В., Шпагин И.С., Котова О.С., Аникина Е.В., Герасименко Д.А. Молекулярные маркеры профессиональной хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечной недостаточностью. Вестник РАМН. 2020;75(5):541–551. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1381>

Обоснование

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — тяжелое прогрессирующее заболевание, характеризующееся необратимым ремоделированием и нарушением функции бронхолегочной системы. Несмотря на принимаемые меры по снижению распространенности курения, основного этиологического фактора ХОБЛ [1], заболеваемость и смертность остаются весьма значительными. По распространенности ХОБЛ занимает третий ранг из хронических неинфекционных заболеваний, смертность составляет 41,9 на 100 тыс. населения, или 5,7% всех случаев [2]. Промышленный аэрозоль — доказанный этиологический фактор ХОБЛ. По данным Global Burden of Disease Study, добавочный популяционный риск ХОБЛ, обусловленный воздействием профессиональных факторов, равняется 17%. Условия труда являлись причиной 460 100 смертельных случаев от ХОБЛ в 2016 г. [3]. Профессиональные этиологические факторы влияют на патогенетические и клинико-функциональные

особенности ПХОБЛ, дифференцирующие профессиональное заболевание от общей популяции больных ХОБЛ. Это позволяет считать ПХОБЛ отдельным фенотипом [4, 5]. Вероятно, особенности системного воспаления могут определять и формирование паттерна коморбидности.

Хроническая обструктивная болезнь легких часто сочетается с другими заболеваниями и прежде всего — с сердечно-сосудистой патологией. ХОБЛ увеличивает риск ишемической болезни сердца (ИБС) на 74%, сердечной недостаточности (СН) — в 2,2 раза независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [6]. В условиях коморбидности взаимное влияние биомеханизмов двух заболеваний приводит к их патоморфозу. Сердечная недостаточность увеличивает риск смерти больных ХОБЛ на 88% [7], риск госпитализаций по причине ХОБЛ — в 3 раза [8]. ХОБЛ увеличивает риск смерти больных СН на 31%, риск госпитализаций — на 33% [9]. Взаимосвязи ХОБЛ и дисфункции миокарда обусловлены несколькими биомеханизмами, главным из которых считают воспале-

ние. Персистирующий неспецифический иммунный ответ респираторной системы на ингаляцию повреждающих частиц сопровождается уклонением цитокинов и других воспалительных факторов в системный кровоток, где они взаимодействуют с сосудистой стенкой и миокардом [10]. Это приводит к ремоделированию сосудов с повышением жесткости сосудистой стенки и прогрессированием атеросклероза, а также к гипертрофии, фиброзу и дисфункции миокарда [11–13]. Особый интерес представляет изучение сочетанной формы патологии ПХОБЛ и СН. Можно предположить отличия биомеханизмов коморбидности ПХОБЛ и СН от ХОБЛ у курильщиков табака с СН и их взаимосвязи с патогенетическими и клинико-функциональными особенностями ПХОБЛ. Дополнительно на формирование СН могут влиять кардиотоксичные компоненты промышленных аэрозолей [14]. Определение патогенетических отличий позволит выявить перспективные молекулярные маркеры сочетанной патологии. В клинической практике существуют объективные трудности диагностики СН у больных ПХОБЛ. Оба заболевания имеют сходные симптомы, такие как одышка, кашель, снижение переносимости физической нагрузки. Ограничение воздушного потока, подобное ПХОБЛ, может быть обусловлено отеком слизистой бронхов и мелких бронхов при СН. Десатурация характерна для обоих состояний [15]. Повышение уровня биомаркера СН сывороточного N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) у больных ПХОБЛ может быть обусловлено легочной гипертензией [16]. Следовательно, дальнейший поиск маркеров сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ является актуальным.

Цель исследования — определить молекулярные маркеры, ассоциированные с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечной недостаточностью.

Методы

Дизайн исследования

Дизайн исследования — одноцентровое проспективное когортное наблюдательное. Исследуемых включали в три группы: основная — больные ПХОБЛ, группа сравнения — больные ХОБЛ вследствие курения табака, группа контроля — условно здоровые лица. После набора участников по критериям включения и исключения группы были сопоставлены методом подбора по индексу соответствия, или псевдорандомизации. Способ подбора пар 1:1 с помощью поиска «ближайшего соседа». Ковариатами для сопоставления были демографические данные (пол и возраст) и продолжительность респираторных симптомов. В итоге в каждую группу было включено по 115 человек. В дальнейшем основная группа и группа сравнения были стратифицированы на основании наличия или отсутствия сердечной недостаточности. Подгруппа ПХОБЛ и СН составила 63 больных, ПХОБЛ без СН — 52 человека, ХОБЛ у курящих в сочетании с СН — 41, без СН — 74 участника.

Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD 2011–2020 — отношения постбронходилаторного объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)

542

L.A. Shpagina, N.V. Kamneva, I.S. Shpagin, O.S. Kotova, E.V. Anikina, D.A. Gerasimenko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Molecular Markers in Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease Comorbid with Heart Failure

Background. Comorbid heart failure (HF) is common in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Comorbid condition features are studied well in COPD due to tobacco smoke. There is a lack of data about mechanisms, clinical and functional specificity of occupational COPD and HF comorbidity. As occupational COPD and HF share common symptoms and sometimes lung function disorders, there is an unmet need in new markers of HF in occupational COPD. **Aims** — to establish molecular markers associated with occupational COPD with HF comorbidity. **Methods.** Subjects with occupational COPD were enrolled in a single-center prospective cohort observational study. Comparison group — COPD due to tobacco smoke. Then groups were stratified according to HF so the following subgroups were compared: occupational COPD with HF (n = 63), occupational COPD without HF (n = 52), COPD due to tobacco smoke with HF (n = 41), COPD due to tobacco smoke without HF (n = 74). Control group — healthy people (n = 115). Groups were matched by demographics, duration of COPD and HF. COPD was diagnosed according to GOLD 2011–2020 criteria, HF — according to Russian Federal clinical guidelines. Occupational etiological factors were silica dust, organic solvents, metal fumes. Clinical and functional characteristics of COPD and HF were obtained. Serum levels of pulmonary and activation-regulated chemokine (PARC/CCL18), protein S100 β , troponin, N terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP), von Willebrand factor, C-reactive protein were measured by enzyme linked immunosorbent assay, fibrinogen were measured by Clauss method, lactate dehydrogenase, creatine phosphokinase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase were measured by standard biochemical method. Data are presented as median and interquartile range. Linear regression were used to explore relationships. **Results.** The molecular specificity of occupational COPD comorbid with HF were the largest increase in serum concentration of PARC-CCL18, NT-pro-BNP, protein S100 β , troponin, von Willebrand factor and fibrinogen. This factors were associated with length of service. For PARC-CCL18 B = 1.1; for NT-pro-BNP B = 0.9; for protein S100 β B = 1.3; for troponin B = 0.8, for von Willebrand factor B = 1.5 and for fibrinogen B = 1.1. Molecular factors also were related to phenotype characteristics of COPD and HF. In multiply regression model the best predictors of comorbidity of COPD and HF were PARC-CCL18 (B = 1.1; p = 0.002), NT-pro-BNP (B = 1.5; p = 0.001), protein S100 β (B = 1.2; p = 0.002), troponin (B = 0.9; p = 0.003). The model was adjusted for gender, age, duration of COPD and HF, FEV1. **Conclusions.** Occupational COPD comorbid with heart failure is the distinct phenotype. The perspective molecular markers of this phenotype are serum levels of PARC-CCL18, NT-pro-BNP, protein S100 β , troponin.

Keywords: COPD, heart failure, comorbidity, occupational diseases

For citation: Shpagina LA, Kamneva NV, Shpagin IS, Kotova OS, Anikina EV, Gerasimenko DA. Molecular Markers in Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease Comorbid with Heart Failure. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5):541–551. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1381>

70% и менее [17]. Хроническую сердечную недостаточность определяли согласно Федеральным клиническим рекомендациям как наличие любых признаков нарушения функции миокарда при эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или повышение NT-pro-BNP сыворотки более 125 пг/мл [18].

Все больные получали полный объем терапии согласно GOLD 2011–2020 и Федеральным клиническим рекомендациям [17, 18]. В подгруппе ПХОБЛ и СН для лечения бронхолегочной патологии монотерапию длительнодействующим антихолинергическим препаратом принимал 1 (1,6%) больной, двойную бронходилатацию длительнодействующим антихолинергическим препаратом и бета-2 агонистом — 62 (98,4%) больных, еще 25 (39,7%) больных дополнительно получали ингаляционные глюкокортикостероиды. В подгруппе ХОБЛ и СН монотерапию длительнодействующим антихолинергическим препаратом получал 1 (2,4 %) участник, двойную бронходилатацию — 40 (97,6%) больных, ингаляционные глюкокортикостероиды — 13 (31,7%) больных. Бета-блокаторы были назначены 29 (46,0%) больным ПХОБЛ и СН и 15 (36,6%) больным ХОБЛ у курящих с СН, включая всех больных СН с низкой фракцией выброса и больных ИБС. Все больные СН с низкой фракцией выброса принимали валсартан/сакубитрил. Терапию антагонистами минералокортикоидных рецепторов принимали 2 (3,2%) и 5 (12,2%) больных соответственно. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) получали 4 (6,3%) и 5 (12,2%) пациентов, блокаторы рецепторов ангиотензина 2 — 18 (28,6%) и 15 (36,6%) участников, дигидропиридиновые антигонисты кальция — 22 (34,9%) и 20 (48,8%) участников с гипотензивной целью. Ди-

уретики принимали 7 (11,1%) больных ПХОБЛ с СН и 11 (26,8%) больных ХОБЛ с СН.

Критерии соответствия

Критерии включения и невключения в исследование представлены в табл. 1.

Условия проведения

База исследования — Городская клиническая больница № 2 г. Новосибирска (центр профессиональной патологии, отделение терапии стационара, отделение профилактики, терапевтические отделения поликлиники, региональный амбулаторный консультативно-диагностический центр).

Продолжительность исследования

Оценивали характеристики фенотипов ХОБЛ и СН исходно и через 12 мес. Исследование сывороточных биомаркеров выполняли при включении больных в исследование.

Исходы исследования

Объект исследования — закономерности развития сочетанной патологии ПХОБЛ и СН. Предмет исследования — молекулярные факторы воспаления и органических повреждений, их взаимосвязи с условиями труда и клинико-функциональными особенностями фенотипа.

Методы регистрации исходов

Для гигиенического анализа условий труда использовали данные из санитарно-гигиенических характеристик

Таблица 1. Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения		
ПХОБЛ	ХОБЛ вследствие курения табака	Группа контроля
Информированное согласие на участие в исследовании		
Мужчины и женщины в возрасте от 45 до 70 лет		
Диагноз ХОБЛ		
Работа в условиях воздействия промышленных пылей, токсичных газов, паров, дымов с превышением ПДК в воздухе рабочей зоны. Стаж работы в указанных условиях на момент дебюта симптомов ХОБЛ не менее 10 лет. Отсутствие симптомов ХОБЛ при первом поступлении на работу в условиях воздействия промышленных аэрозолей по данным предварительного медицинского осмотра	Курение табака не менее 5 лет. Индекс пачко-лет не менее 10. Отсутствие факта работы в неблагоприятных условиях труда	Отсутствие выявляемых доступными в клинической практике методами острых заболеваний, травм, отравлений, хронических заболеваний, клинически значимых врожденных дефектов. Отсутствие факта работы в неблагоприятных условиях труда
Критерии невключения		
ПХОБЛ	ХОБЛ вследствие курения табака	Группа контроля
Отсутствие информированного согласия больного на участие в исследовании		
Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования		
Другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы: бронхиальная астма, интерстициальные болезни легких, муковисцидоз, нагноительные заболевания легких и плевры		
Сердечно-сосудистые заболевания и СН до начала работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей и появления респираторных симптомов		
Заболевания клапанного аппарата сердца		
Воспалительные заболевания миокарда		
Тиреотоксикоз, сахарный диабет, ожирение 3-й степени по классификации ВОЗ		

условий труда работника, составленных экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области на момент первичной диагностики профессионального заболевания либо из результатов специальной оценки условий труда, предоставленных работодателями. Оценка условий труда соответствовала Р.2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда».

Для определения особенностей ПХОБЛ при сочетании ее с СН выполнены следующие оценки. Частота всех обострений и обострений с госпитализацией. Обострение понимали как ухудшение симптомов ХОБЛ, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний, сохраняется в течение 3 сут и более, приводит к изменению применяемой терапии [17]. Больные получили инструкции о необходимости сообщать в исследовательский центр о существенных изменениях их респираторных симптомов, при обострении назначали дополнительный визит. Кроме того, оценка обострений входила в программу запланированных визитов. Оценка тяжести симптомов была проведена при помощи анкеты COPD Assessment Test (CAT) [19]. Уровень тревожности и депрессии определяли при помощи шкалы HADS [20], состояние когнитивных функций — с применением Монреальской шкалы (MoCA) [20]. Выполнены спирография с пробой с бронхолитиком (спирограф MicroLab CareFusion, США) согласно стандарту ERS/ATS, оценка легочной гиперинфляции методом бодиплетизмографии, исследована диффузионная способность легких для монооксида углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания (DL_{CO}) (бодиплетизмограф Power Cube Body, Германия), тест 6-минутной ходьбы.

Структура и функция сердца исследованы методом эхокардиографии с тканевым доплером (ультразвуковой сканер Mindray DC-N3, «Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко, Лтд.», КНР). Сердечную недостаточность с низкой фракцией выброса (ФВ) диагностировали, если ФВ левого желудочка была менее 40%, с промежуточной — если значения ФВ левого желудочка находились в диапазоне от 40 до 49%, с сохраненной — при значениях ФВ левого желудочка 50% и более [18]. Функциональный класс определяли согласно классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) [18].

Исследовали парциальное напряжение кислорода (PaO₂) артериальной крови (анализатор газов и электролитов крови автоматический OPTI (OPTI Medical Systems Inc., США)), проводили пульсоксиметрию (пульсоксиметр MD300 I («Бейджинг Чойс Электроник Технолоджи Ко, Лтд.», КНР)).

Для оценки клеточного типа воспаления выполнены цитологическое исследование индуцированной мокроты и определение эозинофилии крови. Эозинофильный тип воспаления диагностировали, если более 3% лейкоцитов было представлено эозинофилами, нейтрофильный тип — при количестве нейтрофилов 64% и более, пауцигранулоцитарный тип — при содержании эозинофилов менее 3% и нейтрофилов менее 64%. Эозинофильный тип также диагностировали, если в периферической крови выявляли более 300 эозинофилов в 1 мкл и/или если более 3% лейкоцитов составляли эозинофилы.

Для определения особенностей молекулярных механизмов ПХОБЛ в сочетании с СН на системном

уровне исследовали молекулярные маркеры воспаления и органических повреждений. Определяли сывороточные концентрации легочного хемокина, регулируемого активацией/хемокина лиганда 18 (PARC-CCL18), протеина S-100β, тропонина I, NT-pro-BNP, фактора Виллебранда, С-реактивного белка (СРБ) методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа (ELISA) на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре Expert Plus фирмы ASYS HITECH (Австрия), стандартная длина волны измерения — 450 нм, наборами фирм-производителей. Для исследования уровня фибриногена плазмы применяли модифицированный метод Клаусса. Концентрации общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общей креатинфосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы (АлТ) и аспаратаминотрансферазы (АсТ) определяли стандартным УФ кинетическим методом.

Этическая экспертиза

Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 111 от 29.11.2018 г.). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании после подробной беседы с врачом-исследователем.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Объем выборки определялся с учетом требований к надежности и достоверности получаемых результатов при помощи расчета доверительного интервала, который принимался равным 95%.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения SPSS 24. Применяли стандартные методы описательной статистики. Для шкалированных переменных определяли медиану и межквартильный интервал. Для ординальных и номинальных переменных рассчитывали доли. Группы сравнивали методом Краскела–Уоллиса. Так как число сравниваемых групп превышало 2, применяли поправку Бонферрони. Для сравнения качественных переменных использовали критерий χ^2 . Взаимосвязи определяли методом линейной регрессии. Для исключения влияния вмешивающихся факторов в модели включали пол, возраст, длительность ХОБЛ, длительность сердечной недостаточности, ОФВ1. Критический уровень значимости $p = 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Характеристика больных представлена в табл. 2.

Профессиональный генез ХОБЛ установлен по результатам экспертизы, проведенной в центре профпатологии г. Новосибирска.

На рабочих местах больные ПХОБЛ подвергались воздействию неорганической пыли в пределах 2–9,7 предельно

Таблица 2. Характеристики больных

Параметр	ПХОБЛ		ХОБЛ вследствие курения табака		Группа контроля (n = 115)	p
	Сердечная недостаточность (n = 63)	Без сердечной недостаточности (n = 52)	Сердечная недостаточность (n = 41)	Без сердечной недостаточности (n = 74)		
Возраст, лет	61 (53; 64)	59,5 (55; 68)	60,5 (54; 62)	59 (55; 68)	57 (54; 59)	0,4
Пол, n (%): • мужчины • женщины	44 (69,8) 19 (30,2)	35 (67,3) 17 (32,7)	29 (70,7) 12 (29,3)	50 (67,6) 24 (32,4)	79 (68,7) 36 (31,3)	0,1 0,1
Стаж работы, лет	34 (28; 37,5)	29 (23; 29)	—	—	—	0,01
Длительность курения, лет	31 (27; 38)	33 (25; 36)	32 (24; 40)	30 (23; 37)	30 (25; 37)	0,2
Индекс пачко-лет	25 (12; 28)	24 (13; 26)	29 (14; 31)	27 (15; 30)	27 (23; 31)	0,08
Доля курящих, n (%)	18 (31,7)	17 (34)	100	100	37 (32,3)	0,01 ¹
Продолжительность респираторных симптомов, лет	11 (8; 14)	10 (8; 13)	9 (7; 12)	10 (8; 13)	—	0,6
Продолжительность симптомов сердечной недостаточности, лет	5 (3; 8)	—	4 (3; 7)	—	—	0,2
ОФВ1, %	60 (55; 68)	61 (56; 68) ²	51 (48; 55)	58 (55; 62)	102 (98; 106)	0,01 ^{2, 3, 5}
ОФВ1/ФЖЕЛ	64 (60; 67)	66 (61; 69)	53 (49; 58)	59 (55; 62)	104 (100; 108)	0,01 ^{2, 3, 5}
Частота тяжелых обострений в год	0,9	0,7	1,4	0,8	—	0,01 ^{3, 4, 5}
Тяжесть симптомов по САТ, баллы	17 (13; 24)	11,5 (8; 14)	14 (9; 16)	7 (5; 12)	—	0,01 ^{3, 4, 5}
СДЛА, мм рт. ст.	38,5 (32; 41)	30 (26; 37)	23 (20; 29)	18 (15; 24)	14 (12; 16)	0,01 ^{2, 3, 4, 5}
ФВ ЛЖ, %	69 (65; 71)	70 (65; 71,5)	56 (50; 62)	70 (66; 74)	72 (69; 78)	0,01 ^{3, 5}
Е/е' ЛЖ	16 (12; 18)	7 (6; 8)	11 (9; 14)	6,5 (5; 8)	6 (5; 7)	0,01 ^{2, 3, 4, 5}
TAPSE, мм	22 (18; 24)	23 (18; 24)	18 (16; 21)	22 (18; 24)	22 (19; 24)	0,01 ^{3, 5}
Е/Е' ПЖ	8 (5,5; 9)	5 (4; 6)	6 (4; 7)	5 (4; 6)	5 (3; 6)	0,01 ^{3, 4}
РаО ₂ , мм рт. ст.	68 (60; 70)	80 (75; 86)	83 (78; 92)	89 (85; 96)	91 (85; 96)	0,01 ^{2, 3, 4}
Этиология сердечной недостаточности, n (%): • ИБС в сочетании с АГ • ИБС • АГ	15 (23,8) 12 (19,1) 7 (11,1)		6 (14,6) 5 (12,2) 14 (34,1)			0,04 0,05 0,02
Вторичные кардиомиопатии, n (%)	14 (22,2)		2 (5,0)			0,01
Легочная гипертензия, n (%)	15 (23,8)		14 (34,1)			0,3

Примечание. Достоверность отличий: ¹ — по отношению к подгруппам ХОБЛ вследствие курения табака; ² — по отношению к контролю; ³ — между группами ПХОБЛ с СН и ХОБЛ с СН; ⁴ — между группами ПХОБЛ с СН и ПХОБЛ без СН; ⁵ — между группами ХОБЛ с СН и ХОБЛ без СН.

ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; САТ — COPD Assessment Test; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; Е/е' — отношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу; TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана; ПЖ — правый желудочек; Е/Е' — отношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения ПЖ и диастолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в раннюю диастолу; РаО₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия.

допустимых концентраций (ПДК), органических растворителей, концентрации которых составляли 1,5–6,5 ПДК, паров металлов с превышением ПДК в 1,1–1,5 раза. Другими неблагоприятными производственными факторами были нагревающий микроклимат, вибрация, шум. По пылевому и/или химическому факторам условия труда соответствовали классам: 3.1 — у 31 (27,0%) больных; 3.2 — у 45 (39,1%) человек; 3.3 — у 39 (33,9%) участников группы ПХОБЛ.

Все больные получали терапию ХОБЛ и СН согласно действующим клиническим рекомендациям [17, 18].

Основные результаты исследования

Профессиональная ХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью отличалась от других подгрупп: тяжестью симптомов (значение индекса САТ 17 (13; 24) баллов, при ПХОБЛ без СН — 11,5 (8; 14) балла, при ХОБЛ и СН — 14 (9; 16) баллов, при ХОБЛ без СН — 7 (5; 12) баллов, $p = 0,01$); низкой толерантностью к физической нагрузке (дистанция теста 6-минутной ходьбы 250 (210; 275) м, 310 (290; 340) м, 285 (250; 320) м и 260 (250; 275) м соответственно, $p = 0,01$); снижением DL_{CO} (45% (40; 52), 55% (50; 65), 70% (63; 75), $p = 0,01$); гипоксемией в состоянии покоя (PaO_2 60 (56; 64) мм рт. ст., 68 (60; 72) мм рт. ст., 77 (75; 86) мм рт. ст. и 80 (75; 90) мм рт. ст., $p = 0,01$). Частота обострений с госпитализацией была выше, чем при ПХОБЛ без СН, но меньше, чем при ХОБЛ вследствие табакокурения с СН, — 0,9; 0,7 и 1,4 случая на больного в год, $p = 0,01$. Значения функциональной остаточной емкости (ФОЕ) у больных ПХОБЛ и СН были больше, чем при отсутствии коморбидности, — 170% (164; 176) и 162% (155; 165).

Сердечная недостаточность у больных ПХОБЛ характеризовалась выраженными симптомами. Тяжесть клинических проявлений СН соответствовала: III функциональному классу у 45 (71,4%) больных, тогда как в подгруппе с ХОБЛ у курящих — у 18 (43,9%) больных, $p = 0,009$; II функциональному классу — в 17 (27,0%) и 21 (51,2%) случаях соответственно, $p = 0,022$; I функциональному классу — у 1 (1,6%) и 2 (4,9%) больных. Одышка была у всех исследуемых. Доля больных с симптомами застоя, такими как периферические отеки и хрипы в легких, у больных профессиональным заболеванием была меньше, чем при ХОБЛ у курильщиков, — 7 (11,1%) и 11 (26,8%) больных, $p = 0,037$. Набухание шейных вен наблюдали преимущественно у больных ПХОБЛ — у 22 (34,9%) и 7 (17,1%), $p = 0,048$. Другими особенностями СН при ПХОБЛ были: сохраненная фракция выброса левого желудочка — у 47 (74,6%) больных в сравнении с 23 (56,1%) в подгруппе ХОБЛ и СН, $p = 0,004$; наибольшее нарушение диастолической функции (E/e' левого желудочка равнялась в подгруппе ПХОБЛ и СН 16 (12; 18), ХОБЛ и СН — 11 (9; 14), $p = 0,01$; E/E' правого желудочка — 8 (5,5; 9) и 6 (4; 7) соответственно, $p = 0,01$; поражение обоих желудочков — у 44 (69,8%) и 19 (46,3%) больных, $p = 0,02$); легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) более 25 мм рт. ст. — у 50 (79,4%) больных в сравнении с 29 (55,6%) у больных ПХОБЛ без СН, 15 (36,6%) больных ХОБЛ и СН, 15 (20,3%) больных ХОБЛ без СН, $p = 0,02$). Фракция выброса левого желудочка и TAPSE, показатели систолической функции желудочков у больных ПХОБЛ и СН были выше в сравнении с ХОБЛ у курящих в сочетании с СН. Значения размеров полостей сердца значимо не различались между подгруппами коморбидной патологии.

У всех исследуемых больных ХОБЛ значения HADS-A и HADS-D находились в пределах, соответствующих субклиническим уровням тревожности и депрессии. При этом наибольшие уровни наблюдали в подгруппе больных сочетанной патологией ПХОБЛ и СН: значения HADS-A составили 9 (8; 10) баллов в сравнении с 7 (6; 8) баллами у больных ПХОБЛ без СН и 6 (5; 8) баллами у больных ХОБЛ и СН, $p = 0,01$; результаты HADS-D — 8 (7; 9) баллов, 7 (6; 8) баллов и 6 (4; 8) баллов соответственно, $p = 0,01$. Результаты оценки по Монреальской шкале когнитивных функций определили легкое снижение у всех больных ХОБЛ, в наибольшей степени — у больных ПХОБЛ и СН (18 (16; 19) баллов, ПХОБЛ без СН — 21 (19; 22) балл, ХОБЛ и СН — 20,5 (17; 23) балла, ХОБЛ без СН — 22 (17; 24) балла, $p = 0,01$). Случаев тяжелого нарушения когнитивных функций в исследуемых группах не было.

Стратификация по наличию сердечной недостаточности не выявила различий клеточного типа воспаления. Эозинофильный тип воспаления наблюдали у 25 (39,7%) больных ПХОБЛ и СН, 20 (38,4%) ПХОБЛ без СН, 13 (31,7%) в подгруппе ХОБЛ и СН, 24 (32,4%) больных в подгруппе ХОБЛ без СН; $\chi^2 = 5,1$; $p = 0,03$. Пауцигранулоцитарный тип определен у 34 (54,0%), 28 (53,8%), 5 (12,2%) и 8 (10,8%) больных соответственно; $\chi^2 = 6,4$; $p = 0,01$. Нейтрофильный тип — у 4 (6,3%), 4 (7,7%), 23 (56,1%) и 42 (56,8%) больных соответственно; $\chi^2 = 6,8$; $p = 0,01$. Различия были достоверны между подгруппами ПХОБЛ и ХОБЛ вследствие табакокурения.

Исследование молекулярных маркеров показало повышение уровней фибриногена, протеина S100 β , тропонина I, фактора Виллебранда у больных ХОБЛ в сравнении с контролем, в наибольшей степени — при ПХОБЛ и СН. Сывороточные уровни PARC-CCL18 были увеличены относительно результатов контрольной группы только при ПХОБЛ и СН, NT-pro-BNP — в подгруппах коморбидности с СН, преимущественно у больных профессиональной ХОБЛ. Уровень СРБ был увеличен у больных ХОБЛ в сравнении с контролем без различий между подгруппами. Наибольшая концентрация тропонина I в наблюдаемой когорте превышала референсные значения в 4 раза, что значительно меньше, чем при значимом очаге некроза миокарда (табл. 3).

У больных ПХОБЛ и СН на концентрации PARC-CCL18, NT-pro-BNP, протеина S100 β , тропонина I, фактора Виллебранда, фибриногена влияли стаж работы и кратность превышения ПДК химических факторов (при воздействии комплекса токсических веществ учитывали наибольшую кратность превышения ПДК) (табл. 4). В подгруппе ПХОБЛ без СН стаж работы и кратность ПДК не были ассоциированы с исследуемыми молекулярными маркерами.

Определена взаимосвязь воспаления и гипоксемии с уровнем молекулярных факторов, отличающих субфенотип ПХОБЛ и СН. Так, концентрация фибриногена плазмы была ассоциирована с концентрациями PARC-CCL18 ($B = 1,2$; $p = 0,03$) и фактора Виллебранда ($B = 1,4$; $p = 0,002$); парциальное напряжение кислорода артериальной крови — с концентрациями PARC-CCL18 ($B = -1,1$; $p = 0,02$), NT-pro-BNP ($B = -1,5$; $p = 0,001$), протеина S100 β ($B = -1,7$; $p = 0,001$), тропонина I ($B = -0,9$; $p = 0,03$), фактора Виллебранда ($B = 1,2$; $p = 0,002$).

Регрессионная оценка взаимосвязей молекулярных маркеров и фенотипических характеристик ПХОБЛ и СН показала (табл. 5), что PARC-CCL18 ассоциирован с тяжестью симптомов (САТ), ремоделированием легких

Таблица 3. Результаты оценки молекулярных факторов

Параметр	ПХОБЛ		ХОБЛ вследствие курения табака		Группа контроля (n = 115)	p
	Сердечная недостаточность (n = 63)	Без сердечной недостаточности (n = 52)	Сердечная недостаточность (n = 41)	Без сердечной недостаточности (n = 74)		
PARC-CCL18, нг/мл	25,2 (21,1; 28,3)	20 (18,8; 21,5)	21 (18,0; 22,5)	20 (18,0; 22,0)	17,0 (15,5; 18,2)	0,001 ^{1, 2, 3}
Протеин S-100β, мкг/мл	0,33 (0,29; 0,35)	0,19 (0,17; 0,24)	0,1 (0,08; 0,12)	0,09 (0,06; 0,12)	0,06 (0,03; 0,1)	0,001 ^{1, 2, 3}
Тропонин I, нг/мл	0,08 (0,04; 0,09)	0,05 (0,01; 0,07)	0,03 (0,009; 0,05)	0,02 (0,008; 0,04)	0,002 (0,001–0,005)	0,001 ^{1, 2, 3}
NT-pro-BNP, пг/мл	2195 (1505; 3050)	115 (95; 135)	943 (820; 1100)	109 (90; 120)	105 (55; 114)	0,001 ^{1, 2, 3, 4}
Фактор Виллебранда, ЕД/л	4,1 (3,5; 5,0)	3,0 (2,5; 3,5)	1,9 (1,5; 2,6)	1,7 (1,5; 2,5)	1,1 (0,09; 1,5)	0,002 ^{1, 2, 3}
СРБ, мг/мл	12 (6; 24)	8,5 (4; 24)	12,5 (6; 24)	6,0 (4; 18)	2,4 (0,5; 4)	0,02 ¹
Фибриноген, г/л	6,4 (4; 8,2)	3,1 (2,2; 4,0)	4,6 (3,5; –5,0)	3,2 (1,5; –3,8)	3,0 (2,0; –3,8)	0,002 ^{1, 2, 3}
Общая лактатдегидрогеназа, ЕД/л	245 (210; 265)	261 (215; 270)	253 (225; 270)	230 (210; 262)	240 (210; 270)	0,5
Общая креатинфосфокиназа, ЕД/л	102 (85; 115)	108 (101; 115)	95 (85; 102)	105 (90; 120)	95 (85; 120)	0,4
АлТ, ЕД/л	24 (18; 28)	22 (19; 27)	25 (18; 27)	25 (19; 31)	27 (25; 32)	0,5
АсТ, ЕД/л	25 (20; 31)	29 (20; 32)	28 (20; 33)	27 (20; 32)	29 (22; 31)	0,5

Примечание. Достоверность отличий: ¹ — по отношению к контролю; ² — между группами ПХОБЛ с СН и ХОБЛ с СН; ³ — между группами ПХОБЛ с СН и ПХОБЛ без СН; ⁴ — между группами ХОБЛ с СН и ХОБЛ без СН.

Таблица 4. Взаимосвязь молекулярных маркеров с гигиеническими параметрами у больных ПХОБЛ и СН

Предиктор	Молекулярный фактор	B	Стандартная ошибка	p	R	R ²	R ² , поправленный на авторешаемость
Стаж работы, лет	PARC-CCL18	1,1	0,31	0,002	0,88	0,77	0,70
	NT-pro-BNP	0,9	0,25	0,002	0,85	0,72	0,69
	Протеин S100β	1,3	0,15	0,001	0,92	0,85	0,80
	Тропонин I	0,8	0,37	0,003	0,75	0,60	0,58
	Фактор Виллебранда	1,5	0,22	0,001	0,82	0,72	0,70
	Фибриноген	1,1	0,10	0,001	0,87	0,76	0,72
Кратность превышения ПДК пыли или химических веществ	PARC-CCL18	0,8	0,12	0,002	0,84	0,71	0,68
	Протеин S100β	0,9	0,23	0,001	0,88	0,77	0,75
	Тропонин I	0,8	0,11	0,002	0,84	0,71	0,65
	Фактор Виллебранда	0,9	0,25	0,001	0,88	0,77	0,72
	Фибриноген	0,7	0,10	0,001	0,80	0,64	0,60

Примечание. Здесь и в табл. 5: B — коэффициент регрессии; R — коэффициент корреляции между прогнозом и фактическим значением; R² — коэффициент детерминации. В модели включены параметры: пол, возраст, длительность ХОБЛ, длительность сердечной недостаточности, ОФВ1.

(DL_{CO}), обострениями; NT-pro-BNP — предиктор выраженных симптомов, гипоксемии, низкой толерантности к физической нагрузке, повышения СДЛА; протеин S100β взаимосвязан с гипоксемией и психическим компонентом ПХОБЛ (тревожностью, депрессией, когнитивными функциями); тропонин I ассоциирован с гипоксемией; фактор Виллебранда — с гипоксемией, ремоделированием легких, увеличением СДЛА. Указанные факторы были достоверно взаимосвязаны с диастолической функцией обоих желудочков (E/e' левого желудочка и E/E' правого желудочка). Исследуемые молекулярные

маркеры не прогнозировали значения фракции выброса левого желудочка, TAPSE, размеров полостей сердца. Уровень фибриногена плазмы не показал достоверной ассоциации с клинико-функциональными параметрами. При оценке взаимосвязей у больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка были получены те же результаты. Отдельные исследования подгрупп с низкой и промежуточной фракциями выброса левого желудочка не проведены ввиду небольшого числа случаев.

Модель множественной линейной регрессии с включением всех исследуемых молекулярных факторов по-

Таблица 5. Взаимосвязь молекулярных маркеров с особенностями ПХОБЛ и СН у больных сочетанной патологией

Предиктор	Прогнозируемый параметр	B	Стандартная ошибка	p	R	R ²	R ² , поправленный на авторешаемость
PARC-CCL18	САГ	1,3	0,82	0,005	0,62	0,38	0,37
	DL _{CO}	-1,5	0,35	0,001	0,92	0,85	0,80
	Обострения с госпитализацией	2,1	0,84	0,04	0,54	0,29	0,25
	Е/е' левого желудочка	1,2	0,51	0,001	0,85	0,72	0,69
	Е/Е' правого желудочка	1,1	0,43	0,001	0,86	0,74	0,71
NT-pro-BNP	САГ	1,2	0,33	0,002	0,81	0,66	0,58
	РаО ₂	-1,7	0,21	0,001	0,89	0,79	0,70
	Дистанция ТШХ	-1,5	0,59	0,003	0,65	0,42	0,39
	Е/е' левого желудочка	1,6	0,36	0,001	0,92	0,85	0,80
	Е/Е' правого желудочка	1,6	0,25	0,001	0,92	0,85	0,80
	СДЛА	1,4	0,34	0,001	0,89	0,79	0,75
Протеин S100β	РаО ₂	-1,8	0,15	0,001	0,90	0,81	0,80
	Е/е' левого желудочка	1,3	0,49	0,001	0,78	0,61	0,59
	Е/Е' правого желудочка	1,4	0,64	0,001	0,78	0,61	0,59
	HADS-A	1,7	0,22	0,002	0,89	0,79	0,75
	HADS-D	1,7	0,31	0,002	0,88	0,77	0,70
	MoCA	-1,5	0,09	0,002	0,88	0,77	0,70
Тропонин I	РаО ₂	-1,3	0,22	0,001	0,76	0,58	0,50
	Е/е' левого желудочка	0,8	0,73	0,001	0,85	0,72	0,68
	Е/Е' правого желудочка	0,8	0,65	0,001	0,85	0,72	0,68
Фактор Виллебранда	РаО ₂	-1,4	0,18	0,001	0,87	0,76	0,70
	DL _{CO}	-1,6	0,14	0,002	0,85	0,72	0,65
	СДЛА	1,8	0,27	0,001	0,90	0,81	0,75
	Е/е' левого желудочка	1,1	0,09	0,001	0,86	0,74	0,70
	Е/Е' правого желудочка	1,1	0,08	0,001	0,86	0,74	0,70

548

казала независимый вклад в диагностику СН у больных ПХОБЛ PARC-CCL18 (B = 1,1; p = 0,002); NT-pro-BNP (B = 1,5; p = 0,001); протеина S100β (B = 1,2; p = 0,002); тропонина I (B = 0,9; p = 0,003); R = 0,92; R² = 0,85; R², поправленный на авторешаемость, равен 0,80.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Таким образом, ПХОБЛ, коморбидная с СН, в отличие от ПХОБЛ без коморбидности и ХОБЛ вследствие курения табака в сочетании с СН характеризовалась наибольшими уровнями в системной циркуляции PARC-CCL18, NT-pro-BNP, протеина S100β, тропонина I, фактора Виллебранда, фибриногена. Определено влияние воспаления, гипоксемии и параметров условий труда на уровень молекулярных маркеров органических повреждений. При этом установлены взаимосвязи PARC-CCL18, NT-pro-BNP, протеина S100β, тропонина I, фактора Виллебранда с клинико-функциональными параметрами, дифференцирующими ПХОБЛ в сочетании с СН от подгрупп сравнения. Следовательно, можно говорить о влиянии на фенотип и этиологического фактора, и коморбидного состояния. Вероятно, особенности этиологических факторов профессиональной ХОБЛ определяют отличия биомеханизмов заболевания, что приводит

к характерному ремоделированию бронхолегочной системы. Для ПХОБЛ характерно развитие пневмофиброза при воздействии кремниосодержащей пыли, тяжелой легочной гипертензии при контакте с ароматическими углеводородами и, как следствие, формирование гипоксемии покоя [5]. Суммирование эффектов снижения газообмена в легких и нарушения перфузии тканей из-за дисфункции миокарда усугубляет дефицит кислорода в тканях. Гемическая и тканевая гипоксия обуславливает низкую толерантность к физической нагрузке, увеличение функционального класса сердечной недостаточности.

Как хорошо известно, центральная нервная система наиболее чувствительна к недостаточному снабжению кислородом. В результате у больных ПХОБЛ и СН в большей степени, чем при ПХОБЛ без СН или при ХОБЛ с СН, выражены когнитивные нарушения, тревожность и депрессия. Ассоциация с протеином S100β подтверждает органическую природу неврологической симптоматики.

Выявленные повышения уровней тропонина и фактора Виллебранда не исключают и специфическое влияние компонентов промышленных аэрозолей на миокард и эндотелий сосудов. По-видимому, коморбидная сердечная недостаточность не влияет на клеточный тип воспаления дыхательных путей.

В доступной литературе ограничены данные о патогенетической роли и диагностической значимости исследованных биомаркеров у больных профессиональной

ХОБЛ, подавляющее число исследований включали больных ХОБЛ вследствие курения табака. Вместе с тем белок PARC-CCL18 ранее был идентифицирован как признак повреждения и воспаления легких, в том числе ХОБЛ. Сывороточные концентрации коррелируют с частотой обострений, требующих госпитализации, тяжестью бронхообструкции, одышки, показателями толерантности к физической нагрузке, гипоксемией. PARC-CCL18 ассоциирован с риском смерти у больных ХОБЛ и легочным фиброзом [21]. Известна его роль в патогенезе ремоделирования сосудов легочной артерии у больных ХОБЛ [22]. В данном исследовании PARC-CCL18 также был взаимосвязан с частотой обострений с госпитализацией, тяжестью одышки и дистанцией ТШХ, дополнительно определены ассоциации с диастолической функцией миокарда и DL_{CO}.

Натрийуретические пептиды, включая N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, — важные физиологические регуляторы волеми и в настоящее время лучшие биомаркеры сердечной недостаточности. Уровень NT-про-BNP ≤ 125 пг/мл достаточно достоверно исключает дисфункцию миокарда [18]. Определена ассоциация NT-про-BNP со смертностью и при СН, и при ХОБЛ [23, 24]. У больных ХОБЛ повышение уровней NT-про-BNP является маркером легочной гипертензии независимо от функции миокарда [16]. У исследуемых больных NT-про-BNP ожидаемо был взаимосвязан с функцией миокарда и СДЛА, дополнительно был предиктором тяжести симптомов, низкой толерантности к физической нагрузке и гипоксемии.

Белок S100 β специфичен для нервной ткани, вырабатывается глиальными и шванновскими клетками и участвует в регуляции многочисленных внутриклеточных процессов. Концентрация белка S100 β в системной циркуляции увеличивается при повреждении нервной ткани различной природы и опухолях [25]. Известно о повышении уровня S100 β у больных ХОБЛ с эпизодами десатурации ночью [26]. Ранее выявляли взаимосвязь сывороточных концентраций S100 β и когнитивной дисфункции у больных ХОБЛ [27], данные об ассоциациях с тревожностью и депрессией в доступной литературе ограничены. Не удалось обнаружить и данных о диагностической значимости S100 β при СН. В исследуемой когорте больных прослеживалась связь данного маркера с гипоксемией покоя, функцией миокарда, когнитивными функциями больных ХОБЛ, уровнем тревожности и депрессии.

Тропонин хорошо известен как признак некроза миокарда. У больных ХОБЛ высокочувствительный тропонин является предиктором смертности независимо от сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и тяжести бронхообструкции [28]. Тропонин ассоциирован с гипоксемией, функцией миокарда [29], что наблюдали и в данном исследовании.

Фактор Виллебранда — белок системы гемостаза и маркер дисфункции эндотелия. У больных ХОБЛ фактор Виллебранда ассоциирован с тяжестью симптомов, эмфиземы, обострениями и смертностью [30].

Полученные в данном исследовании результаты показали, что концентрации PARC-CCL18, NT-про-BNP, протеина S100 β , тропонина I в крови являются перспективными биомаркерами сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ и целесообразны дальнейшие исследова-

ния для разработки биохимической диагностической панели.

Ограничения исследования

На выводы исследования могло повлиять включение больных в одном центре. Факт, что часть больных ПХОБЛ одновременно были курильщиками табака, затрудняет выявление специфических эффектов промышленного аэрозоля.

Заключение

Особенности сочетанной формы патологии ХОБЛ и сердечной недостаточности интенсивно изучаются в популяции курильщиков табака. Биомеханизмы коморбидности с сердечной недостаточностью профессиональной ХОБЛ все еще требуют уточнения. В клинической практике своевременная диагностика сердечной недостаточности у данной группы больных объективно затруднена вследствие общности симптомов и функциональных нарушений, и поиск новых биомаркеров является актуальной задачей.

Проведенное исследование показало взаимосвязь условий труда, биомеханизмов и клинико-функциональных особенностей сочетанной патологии: профессиональная ХОБЛ и сердечная недостаточность. В условиях коморбидности развивается субклиническое повреждение миокарда, эндотелия, центральной нервной системы, вероятно, вследствие гипоксемии. В этой связи перспективными молекулярными маркерами сердечной недостаточности у больных профессиональной ХОБЛ являются сывороточные концентрации PARC-CCL18, NT-про-BNP, протеина S100 β , тропонина I.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-74-30011).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить, за исключением указанного в разделе «Источник финансирования».

Участие авторов. Л.А. Шпагина — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Н.В. Камнева — концепция и дизайн исследования, включение больных в исследование, сбор и обработка первичных данных, статистическая обработка данных, написание текста; И.С. Шпагин — концепция и дизайн исследования, включение больных в исследование, сбор и обработка первичных данных, написание текста, редактирование; О.С. Котова — концепция и дизайн исследования, включение больных в исследование, сбор и обработка первичных данных, статистическая обработка данных, написание текста; Е.В. Аникина — сбор и обработка материала; А.Г. Герасименко — сбор и обработка материала. Все авторы принимали значимое участие в проведении исследования и подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Статус курения и характер питания взрослой популяции:

отличия рационов. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // *Российский кардиологический*

- журнал. — 2018. — № 6. — С. 131–140. [Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. Smoking status and nutrition type of adult population: variety of meals. Results from the ESSE-RF study. *Russ J Cardiol.* 2018;23(6):131–140. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-131-140>
2. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare. Viz Hub. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (accessed: 21.06.2020).
 3. GBD 2016 occupational chronic respiratory risk factors collaborators. Global and regional burden of chronic respiratory disease in 2016 arising from non-infectious airborne occupational exposures: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Occup Environ Med.* 2020;77(3):142–150. doi: <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-106013>
 4. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(5):557–565. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1407OC>
 5. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Герасименко О.Н. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких: фенотипические характеристики // *Медицина труда и промышленная экология.* — 2017. — № 3. — С. 47–53. [Shpagina LA, Kotova OS, Shpagin IS, Gerasimenko ON. Occupational chronic obstructive lung disease: phenotypic characteristics. *Med Tr Prom Ekol.* 2017;3:47–53. (In Russ.)]
 6. Carter P, Lagan J, Fortune C, et al. Association of Cardiovascular Disease with Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2166–2177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.063>
 7. Ellingsen J, Johansson G, Larsson K, et al. Impact of Comorbidities and Commonly Used Drugs on Mortality in COPD — Real-World Data from a Primary Care Setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:235–245. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S231296>
 8. Santibáñez M, Garrastazu R, Ruiz-Nuñez M, et al. Predictors of Hospitalized Exacerbations and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One.* 2016; 11(6):e0158727. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158727>
 9. Lawson CA, Mamas MA, Jones PW, et al. Association of Medication Intensity and Stages of Airflow Limitation with the Risk of Hospitalization or Death in Patients with Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA Netw Open.* 2018;1(8):e185489. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5489>
 10. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1165–1185. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00128008>
 11. Fisk M, McEniery CM, Gale N, et al. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Large Case-Controlled Study. *Hypertension.* 2018;71(3):499–506. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10151>
 12. Hilde JM, Skjorten I, Grøtta OJ, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(12):1103–1111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.091>
 13. Zhyvotovska A, Yusupov D, Kamran H, et al. Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Meta-Analysis of Case Controlled Studies. *Int J Clin Res Trials.* 2019;4(2):137. doi: <https://doi.org/10.15344/2456-8007/2019/137>
 14. Третьяков С.В., Шпагина Л.А. Спирометрия и велоэргометрия в оценке физической работоспособности лиц, подвергающихся воздействию органических растворителей // *Медицина труда и промышленная экология.* — 2015. — № 6. — С. 27–31. [Tretjakov SV, Shpagina LA. Spirometry and veloergometry in evaluating physical performance of individuals exposed to organic solvents. *Med Tr Prom Ekol.* 2015;(6):27–31. (In Russ.)]
 15. Brenner S, Güder G, Berliner D, et al. Airway obstruction in systolic heart failure-COPD or congestion? *Int J Cardiol.* 2013;168(3):1910–1916. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.083>
 16. Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Царева Н.А., Мерзоева З.М. Натрийуретические пептиды как маркеры развития и прогноза тяжести легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2018. — Т. 63. — № 6. — С. 333–337. [Avdeev SN, Gaynitdinova VV, Tsareva NA, Merzhoeva ZM. Natriuretic peptides as markers of development and prognosis of the severity of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2018;63(6):333–337. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-333-337>
 17. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 reprot). Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf (accessed: 21.06.2020).
 18. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология.* — 2018. — Т. 58. — № S6. — С. 1–164. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (AHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia.* 2018;58(S6):1–164. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
 19. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648–654. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>
 20. Pierobon A, Ranzini L, Torlaschi V, et al. Screening for neuropsychological impairment in COPD patients undergoing rehabilitation. *PLoS One.* 2018;13(8):e0199736. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199736>
 21. Lock-Johansson S, Vestbo J, Sorensen GL. Surfactant protein D, Club cell protein 16, Pulmonary and activation-regulated chemokine, C-reactive protein, and Fibrinogen biomarker variation in chronic obstructive lung disease. *Respir Res.* 2014;15:147. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0147-5>
 22. Muñoz-Esquerre M, Aliagas E, López-Sánchez M, et al. Vascular disease in COPD: Systemic and pulmonary expression of PARC (Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine). *PLoS One.* 2017;12(5):e0177218. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177218>
 23. Khanam SS, Choi E, Son JW, et al. Validation of the MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) heart failure risk score and the effect of adding natriuretic peptide for predicting mortality after discharge in hospitalized patients with heart failure. *PLoS One.* 2018;13(11):e0206380. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206380>
 24. Pavasini R, Tavazzi G, Biscaglia S, et al. 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. doi: <https://doi.org/10.1177/1479972316674393>
 25. Donato R, Cannon BR, Sorci G, et al. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2013;13(1):24–57.
 26. Alexandre F, Heraud N, Sanchez AM, et al. Brain Damage and Motor Cortex Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implication of Nonrapid Eye Movement Sleep Desaturation. *Sleep.* 2016;39(2):327–335. doi: <https://doi.org/10.5665/sleep.5438>
 27. Li J, Fei GH. The unique alterations of hippocampus and cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2013;14(1):140. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-140>

28. Neukamm A, Einvik G, Didrik Høiseth A, et al. The prognostic value of measurement of high-sensitive cardiac troponin T for mortality in a cohort of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):164. doi: <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0319-9>
29. Hattori K, Ishii T, Motegi T, et al. Relationship between serum cardiac troponin T level and cardiopulmonary function in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:309–320. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S76293>
30. Langholm LL, Rønnow SR, Sand JMB, et al. Increased von Willebrand Factor Processing in COPD, Reflecting Lung Epithelium Damage, Is Associated with Emphysema, Exacerbations and Elevated Mortality Risk. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:543–552. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S235673>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор [*Lyubov A. Shpagina*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21 [**address:** 630051, 21 Polzunov str., 630051, Novosibirsk, Russia]; **e-mail:** lashpagina@gmail.com, **SPIN-код:** 5773-6649, **ORCID:** <https://doi.org/0000-0003-0871-7551>

Камнева Наталья Вадимовна, аспирант [*Natal'ya V. Kamneva*, PhD Student]; **e-mail:** mkb-2@yandex.ru, **SPIN-код:** 8868-3043, **ORCID:** <https://doi.org/0000-0003-3251-0315>

Шпагин Илья Семенович, д.м.н., доцент [*Ilya S. Shpagin*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** mkb-2@yandex.ru, **SPIN-код:** 2892-6184, **ORCID:** <https://doi.org/0000-0002-3109-9811>

Котова Ольга Сергеевна, д.м.н., доцент [*Olga S. Kotova*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** ok526@yandex.ru, **SPIN-код:** 2488-0659, **ORCID:** <https://doi.org/0000-0003-0724-1539>

Аникина Екатерина Валентиновна, аспирант [*Ekaterina V. Anikina*, PhD Student]; **e-mail:** mkb-2@yandex.ru, **SPIN-код:** 3847-0025, **ORCID:** <https://doi.org/0000-0002-6047-1707>

Дмитрий Алексеевич Герасименко, аспирант [*Dmitrij A. Gerasimenko*, PhD Student]; **e-mail:** mkb-2@yandex.ru, **ORCID:** <https://doi.org/0000-0001-5694-2206>