

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.6.25>

## **Метод выделения групп повышенного риска развития инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов в течение 5 лет у пациентов с артериальной гипертензией II степени в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких**

**В.И. Козловский, О.М. Ковтун**

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №6. – С. 25-34.

## **The method of identifying the increased risk groups for the development of strokes, myocardial infarctions and lethal outcomes during 5 years in patients with arterial hypertension of the 2nd degree combined with chronic obstructive pulmonary disease**

**V.I. Kozlovsky, O.M. Kovtun**

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(6):25-34.

---

### **Резюме.**

Цель исследования – разработка метода выделения групп повышенного риска суммарного числа неблагоприятных событий (НС: инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) II степени в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в течение 5 лет с учетом нарушения агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) и деформируемости эритроцитов (ДЭ).

Материал и методы. Пациентам с АГ и ХОБЛ 1-й, основной, (n=74) и 2-й, контрольной, (n=82) групп, 3-й (n=18) и 4-й (n=29) групп, имеющих высокий риск НС, рандомизированных по полу и возрасту, проводилась стандартная антигипертензивная терапия. В 4-й группе к лечению добавляли клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.

Результаты. В течение 5 лет наблюдения определены факторы, коррелирующие с числом НС, в том числе ДЭ ( $r=0,62$ ), спонтанная агрегация тромбоцитов ( $r=0,65$ ). С учетом этих факторов с помощью логит-регрессионного анализа создан метод выделения групп с высоким риском развития НС в течение 5 лет. С использованием 2-й группы определена его чувствительность (84,6%) и специфичность (88,4%). Среди пациентов с высоким риском НС, за 5 лет наблюдения достоверно меньшее число инфарктов миокарда и инсультов ( $p=0,046$ ), летальных исходов ( $p=0,014$ ), суммарное число НС ( $p<0,001$ ) оказалось в 4-й группе (получавших клопидогрел), чем в 3-й группе.

Заключение. Разработан метод выделения групп повышенного риска суммарного числа НС у пациентов с АГ II степени и ХОБЛ в 5-летний период. Показано, что применение клопидогрела на фоне традиционного антигипертензивного лечения в этой группе обеспечивает достоверное снижение числа НС.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия; хроническая обструктивная болезнь легких; оценка риска инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов; клопидогрел.

### **Abstract.**

Objectives. To develop a method for identifying an increased risk group of the total negative events (NE): strokes, myocardial infarctions and deaths in patients with arterial hypertension (AH) of the 2nd degree in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for 5 years, considering the aggregation of leukocyte-platelet suspension (LPS) and erythrocytes deformability (ED).

Material and methods. Patients with AH and COPD of the 1st, main, and the 2nd, control groups, groups of high NE risk – the 3rd (n=18) and the 4th (n=29) ones received standard antihypertensive therapy. The 4th group received in addition clopidogrel at the dose of 75 mg per day.

Results. Factors correlating with the number of NE for a 5-year period in the main group of patients were determined, including ED ( $r=0.62$ ), spontaneous platelet aggregation ( $r=0.65$ ). Taking into account these factors, using logit-regression analysis, a method grouping a high risk of NE within 5 years among patients with AH and COPD was created. Its sensitivity (84.6%) and specificity (88.4%) were determined using the control group. The number of myocardial infarctions and strokes ( $p=0.046$ ), deaths ( $p=0.014$ ), and the total number of NE ( $p<0.001$ ) over a 5-year follow-up period was significantly lower in the 4th group, receiving clopidogrel, than in the 3rd group. Conclusions. The method for identifying an increased total NE risk group for the 5-year long period among patients with the 2nd degree AH and COPD has been developed. It has been shown that the use of clopidogrel with traditional antihypertensive treatment provides a significant reduction in the NE number.

*Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, risk assessment of strokes, myocardial infarctions and deaths, clopidogrel.*

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным заболеванием; в мире по данным Всемирной организации здравоохранения насчитывается 1,28 млрд человек с АГ, хотя около 46% из них не знают о своем повышенном артериальном давлении (АД) [1]. При АГ отмечается увеличение риска инсульта, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности в 2-4 раза [2]. Особенно неблагоприятно сочетание артериальной гипертензии с иными патологическими состояниями, что существенно повышает риск поражения сердечно-сосудистой системы.

Одним из частых сопутствующих заболеваний у пациентов с АГ является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [3]. Известно, что при ХОБЛ отмечается повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В многоцентровых рандомизированных исследованиях показано, что дыхательная недостаточность и другие состояния, связанные с ХОБЛ, являлись причиной смерти лишь до 40% пациентов с тяжелой степенью заболевания [4], пациенты с легкой и умеренной степенью ХОБЛ чаще умирают от ССЗ [5], причем снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) на каждые 10% сопровождается увеличением сердечно-сосудистой летальности на 28% [6, 7]. Donaldson G.C. и соавт. обнаружили повышение в 2,27 раза риска развития инфаркта миокарда от одного до пяти дней после обострения ХОБЛ и в 1,26 раза – инсульта в течение 1-49 дней после обострения легочного заболевания [8].

Причинами коморбидности АГ и ХОБЛ являются наличие общих факторов риска (прежде

всего, курения), развитие бронхиальной обструкции и гипоксии, а также некоторые механизмы патогенеза, в частности развитие дисфункции эндотелия, нарушение агрегации клеточных элементов крови, деформируемость эритроцитов. Последствием является дисбаланс антиоксидантной системы, повышение окислительного стресса, нарушения продукции NO, выброс биологически активных субстанций (протеазы, цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты и др.) из активированных клеток крови, нарушение пролиферации гладкомышечных клеток и ремоделирование сосудов при АГ и ХОБЛ [9]. Нарушения микроциркуляции, повышение агрегации клеточных элементов крови сопровождаются повышением риска развития инфарктов миокарда, инсультов. Блокада кровотока мелких легочных сосудов могут быть причиной множества небольших ателектазов, обострений ХОБЛ, развития пневмоний.

Несмотря на повышенный риск неблагоприятных событий у пациентов с АГ и ХОБЛ, в настоящее время недостаточно разработаны методы оценки индивидуального риска развития инфарктов миокарда, инсультов, особенно в среднесрочный период, что существенно ограничивает возможности индивидуализации лечебной тактики.

Среднесрочные прогнозы позволяют максимально рано выделить группу с высоким риском неблагоприятных прогнозов, и в то же время остается достаточно времени на коррекцию риска с помощью оптимизации лечебной тактики.

Целями исследования были разработка метода выделения пациентов с повышенным риском развития в течение 5 лет суммарного числа ин-

сультов, инфарктов миокарда и летальных исходов у пациентов с артериальной гипертензией II степени в сочетании с ХОБЛ с учетом нарушения агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) и деформируемости эритроцитов (ДЭ), а также апробация возможности снижения частоты развития этих неблагоприятных событий путем добавления клопидогрела к традиционному лечению АГ и ХОБЛ.

### Материал и методы

В 1-ю группу включены 74 пациента (56 мужчин, 18 женщин) с сочетанием АГ II степени, умеренного ( $n=8$ ), высокого ( $n=66$ ) риска, и ХОБЛ легкого ( $n=9$ ), умеренного ( $n=27$ ), тяжелого ( $n=38$ ) течения согласно классификации GOLD [14], средний возраст  $60,9 \pm 7,5$  года. На основании клинического обследования и 5-летнего наблюдения этой группы выделены факторы, достоверно коррелирующие с суммарным числом неблагоприятных событий, а с использованием логистического регрессионного анализа создана модель оценки индивидуального риска развития суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Проверку работоспособности созданной модели производили на контрольной (2-й) группе, включавшей 82 пациента (62 мужчины, 20 женщин, средний возраст  $60,2 \pm 6,7$  года) с АГ II степени и ХОБЛ, также получавших стандартную терапию. В группе с АГ было 9 пациентов умеренного риска, 73 – высокого риска. У 10 пациентов была ХОБЛ легкой степени, 29 – умеренной, 43 тяжелой степени. По полу и возрасту, тяжести, длительности заболевания, традиционной оценке сердечно-сосудистого риска АГ и ХОБЛ лечению, 1-я и 2-я группы достоверно не отличались (табл. 1).

С помощью разработанного метода оценки индивидуального риска развития неблагоприятных событий (НС) в течение 5 лет была сформирована 3-я группа (18 пациентов) с АГ и ХОБЛ, высокого риска формирования НС в течение 5 лет. Она включала 13 мужчин, 5 женщин, средний возраст  $61,2 \pm 7,3$  года. У 2 был умеренный риск, у 16 – высокий (по стандартной оценке). ХОБЛ легкой степени было у 4, умеренной – у 11, тяжелой – у 3. Все получали традиционное лечение как АГ, так и ХОБЛ.

В связи с тем, что стимулированная и спонтанная агрегация ЛТС в модели оценки риска неблагоприятных исходов оказались значимыми

факторами, оценена возможность применения клопидогрела для снижения числа НС. Это предположение проверили на 4-й группе, включавшей пациентов с АГ II степени и ХОБЛ, с высоким 5-летним риском развития суммарного числа НС. В группе было 29 пациентов (22 мужчины, 7 женщин, средний возраст  $60,9 \pm 8,1$  года) с АГ II степени умеренного ( $n=3$ ), высокого ( $n=26$ ) риска и ХОБЛ легкой ( $n=4$ ), умеренной ( $n=11$ ) и тяжелой ( $n=14$ ) степени. 3-я и 4-я группы достоверно не отличались по полу, возрасту, уровням стандартного сердечно-сосудистого риска АГ и тяжести ХОБЛ (табл. 1,  $p < 0,05$ ).

Диагностика и лечение пациентов велись согласно клиническим протоколам и рекомендациям Министерства здравоохранения РБ, а также рекомендациям Международного общества по артериальной гипертензии, Российского кардиологического общества, Глобальной инициативы по ХОБЛ [10-14].

Все пациенты получали традиционное клиническое обследование, включавшее оценку физикальных данных, измерение уровней артериального давления (АД) и пиковой скорости выдоха (ПСВ), спирометрию, общий анализ крови (ОАК), мочи (ОАМ), биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, общий холестерин (ХС), триглицериды, общий билирубин, С-реактивный белок – СРБ), общий анализ мокроты; ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое обследование сердца, индекс массы тела (ИМТ). Тяжесть одышки оценивалась в баллах от 0 до 4 по шкале mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale).

Пациенты с АГ II степени получали антигипертензивные средства: эналаприл 10-40 мг/сут, лизиноприл 5-20 мг/сут, периндоприл 4 мг/сут, индапамид 2,5 мг/сут, гипохлортиазид 12,5-25 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут, дилтиазем 90-180 мг/сут, метопролол 25-50 мг/сут, бисопролол 2,5-5 мг/сут, лозартан 50-100 мг/сут под контролем АД, частоты сердечных сокращений, бронхиальной обструкции.

Пациенты с ХОБЛ получали сальметерол 50 мкг/сут, формотерол 12 мкг/сут, тиотропия бромид 18 мкг/сут, фенотерол / ипратропиума бромид 50 мкг / 20 мкг 4 раза в сутки; другие препараты по показаниям: беклометазона дипропионат 1000-1500 мкг/сут, эуфиллин 240 мг/сут (внутривенно), теофиллин 200-600 мг/сут.

Пациентам с инфекционным обострением ХОБЛ назначали антибактериальные средства согласно современным рекомендациям [14, 15]:

Таблица 1 – Клинико-лабораторные показатели пациентов с АГ II степени и ХОБЛ (1-я и 2-я группы), групп с высоким риском общего числа инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов в течение 5 лет (3-я и 4-я группы)

Показатели	Основная, традиц. лечение, n=74	Контроль, традиц. лечение, n=82	Высокий риск НС, традиц. лечение, n=18	Высокий риск НС, традиц. лечение + клопидогрел, n=29	p	p
Номер группы	1	2	3	4	1-2	3-4
Длительность АГ	12,5±7,4	11,3±6,4	12,2±8,3	12,3±8,1	>0,05	>0,05
Длительность ХОБЛ	10,4±8,8	12,6±7,7	11,9±9,1	12,5±9,0	>0,05	>0,05
Тяжесть одышки по шкале mMRC, баллы	1,65±1,15	1,62±1,32	1,51±1,1	1,52±1,2	>0,05	>0,05
ИКЧ, пачек/лет	34,2±24,0	33,7±23,2	32,4±20,0	31,3±26	>0,05	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,3±6,4	27,9±5,4	27,6±6,2	27,5±5,9	>0,05	>0,05
САД при поступлении, мм рт. ст.	152,4±23,4	150,2±22,4	156,6±23	152±22	>0,05	>0,05
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	93,1±14,0	93,9±15,1	92,3±12,2	92,7±13	>0,05	>0,05
ЧСС при поступлении, уд/мин	89,4±18,6	87,8±17,2	88,9±16,3	87,2±17	>0,05	>0,05
САД при выписке, мм рт. ст.	129,8±12,4	127,9±13,2	128,5±13	124,7±12	>0,05	>0,05
ДАД при выписке, мм рт. ст.	81,8±7,3	82,3±7,5	81,4±6,2	82,6±5,6	>0,05	>0,05
ЧСС при выписке, уд/мин	81,6±10,4	81,8±13,0	87,6±7,5	85,9±11	>0,05	>0,05
Целевое АД, % пациентов	80,8	81,9	82,6	83,1	>0,05	>0,05
ПСВ, % от должного	50,8±24,6	49,7±22,2	46,8±21,7	46,2±23	>0,05	>0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ (% от должного)	60,0±16,4	59,5±18,3	64,8±14,4	61±17,2	>0,05	>0,05
Эритроциты, кл×10 <sup>12</sup> /л	4,70±0,50	4,73±0,32	4,60±0,51	4,72±0,4	>0,05	>0,05
Лейкоциты, клг	9,0±3,52	7,9±3,7	7,3±2,2	7,4±1,8	>0,05	>0,05
Гемоглобин, г/л	147,9±17,1	145,6±16,2	142,7±10	143,2±14	>0,05	>0,05
СОЭ, мм/час	10,7±11,7	12,8±12,8	13,4±8,2	12,1±11	>0,05	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,53±1,39	5,51±1,04	5,33±1,2	5,42±1,1	>0,05	>0,05
Мочевина, ммоль/л	7,47±3,62	7,3±2,64	7,3±3,1	7,4±2,7	>0,05	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	101,0±25,7	97,4±17,6	95,0±20,8	93,6±17	>0,05	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,97±1,40	5,89±1,21	5,7±1,6	5,74±1,2	>0,05	>0,05

Примечание: ИКЧ – индекс курящего человека; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений.

левофлоксацин 0,5 г/сут, ципрофлоксацин 0,4-0,8 г/сут, азитромицин 0,5 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, цефотаксим 3-6 г/сут, цефтриаксон 1-2 г/сут, амоксициллин / клавулановую кислоту 1,5 г/сут, доксициклин 0,2 г/сут. При трудно отделяемой мокроте назначались муколитические средства (амброксол, ацетилцистеин).

В период наблюдения пациенты 4-й группы помимо традиционного лечения АГ и ХОБЛ принимали клопидогрел в дозе 75 мг/сутки с целью снижения агрегации клеточных элементов крови и риска развития инсультов, инфарктов миокарда (ИМ) и летальных исходов (ЛИ). При появлении жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ) пациентам выполнялась ФЭГДС, при необходимости дополнительно проводился курс эрадикации *Helicobacter*, затем назначался омепразол. У 3 пациентов выявлялась эритематозная гастропатия; эрозий, язв, кровотечений за период наблюдения не выявлено.

Приверженность к лечению оценивали путем опроса и интервьюирования пациентов, анализа дневников самоконтроля, теста Мориски-Грина; для всех пациентов приверженность к лечению составила 84-95%. При комплаентности менее 84% пациенты из исследования исключались.

В 1-е сутки поступления в стационар по поводу обострения ХОБЛ или резкого повышения

АД, а также на 10-15 дни лечения с помощью агрегометра СОЛАР АР-2110 (Беларусь) исследовалась спонтанная агрегация тромбоцитов (САТ) по методу I. Friedlander, 1971 г. [17], и адреналин-индуцированная агрегация ЛТС по методу G.V.R. Born, 1962 г. [16].

Деформируемость эритроцитов исследовали по методу В.И.Козловского и соавт. [18]. Регистрировали время прохождения 5% суспензии эритроцитов в бестромбоцитарной плазме по пористому фильтру. Адгезия лейкоцитов (АЛ) исследовалась по R.R. McGregor на волокнистом фильтре [19].

В течение  $5,2 \pm 0,3$  года на основании медицинской документации: амбулаторных карт, выписок из историй болезни, журналов регистрации умерших, протоколов патологоанатомических вскрытий отмечали число событий: летальные исходы, инфаркты миокарда, инсульты, число вызовов скорой медицинской помощи (СМП) и госпитализаций в кардиологическое и терапевтическое отделения больниц. Оценка затрат на лечение пациентов с АГ и ХОБЛ включала стоимость стационарного лечения и вызовов бригады СМП, поликлинического лечения. Расчет затрат выполнен согласно ценам в 2019 году.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel и пакета статистических программ Statistica 10.0. Данные представлены в виде средней величины и ее стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для сравнения двух независимых групп использовался t-тест Стьюдента или U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Для оценки значимости различий двух связанных совокупностей использовали парный критерий знаков Вилкоксона. Статистическую значимость различий непараметрических методов оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, при малых частотах использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Корреляционный анализ между переменными проводился с помощью ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ),  $\gamma$ -корреляции. Для формирования моделей прогноза различных событий использовали логистический регрессионный анализ. Оценку чувствительности и специфичности прогнозов проводили по Р. Флетчер и соавт. (1998).

## Результаты

Результаты клинического и лабораторного обследования пациентов 1-4 групп представлены в таблице 1.

У пациентов с АГ и ХОБЛ 1-й группы степень и скорость агрегации ЛТС при поступлении составила  $15,6 \pm 17,0\%$  и  $7,6 \pm 7,4\%$ /мин, при выписке –  $22,8 \pm 26,5\%$  и  $11,5 \pm 10,3\%$ /мин. САТ выявлена у 31 пациента (41,9%). Адгезия лейкоцитов при поступлении составила  $5,5 \pm 5,9$  ед., при выписке  $7,9 \pm 9,8$  ед., достоверного изменения АЛ не выявлено. Деформируемость эритроцитов в БТП при поступлении составила  $45,1 \pm 9,2$  сек, при выписке –  $43,5 \pm 9,4$  сек.

У пациентов с АГ и ХОБЛ 2-й группы степень и скорость агрегации ЛТС при поступлении составила  $14,9 \pm 17,0\%$  и  $6,7 \pm 6,8\%$ /мин, при выписке –  $21,7 \pm 23,3\%$  и  $12,5 \pm 8,4\%$ /мин. САТ выявлена у 37 пациентов (45,1%). Адгезия лейкоцитов при поступлении составила  $5,7 \pm 5,4$  ед., при выписке  $8,4 \pm 8,3$  ед., достоверного изменения АЛ не выявлено. Деформируемость эритроцитов в БТП при поступлении составила  $44,8 \pm 6,3$  сек, при выписке –  $43,1 \pm 5,7$  сек.

Достоверных отличий между показателями стимулированной и спонтанной агрегации ЛТС и ДЭ у пациентов 1-й и 2-й групп не выявлено.

Результаты 5-летнего наблюдения представлены в таблице 2. Число умерших, а также перенесших нелетальные инфаркты миокарда и инсульты, общее число неблагоприятных событий в 1-й и 2-й группах за 5-летний период наблюдения достоверно не отличалось (табл. 2), что свидетельствует о возможности использования 2-й группы для определения чувствительности и специфичности предложенного метода оценки риска.

Наиболее значимые клинические показатели, достоверно ( $p < 0,05$ ) коррелирующие с суммарным числом ИС, возникших в течение 5 лет у пациентов 1-й группы, представлены в таблице 3. Они были использованы для формирования метода оценки индивидуального риска в логистическом регрессионном анализе.

При использовании логистической регрессии была получена многофакторная модель оценки индивидуального риска развития суммарного числа ИМ, инсультов, летальных исходов в течение 5 лет:

$$Y = 5,6 - 0,06 * \text{возраст} + 1 * \text{АГриск} + 0,56 * \text{ХОБЛстепень} - 1 * \text{САТ} - 0,04 * \text{ДЭ} - 0,67 * \text{ЛГ} \quad (\chi^2 = 15,5; p = 0,017),$$

где:

возраст – возраст пациента в годах;

АГриск – риск сердечно-сосудистых событий по таблице стратификации риска (приказ №1000

Таблица 2 – Общее число различных неблагоприятных событий у пациентов 1-й и 2-й групп и расчет событий на 1 пациента за 5-летний период

События	1-я группа, n=74	2-я группа, контроль, n=82	p*
Летальные исходы, всего	32	29	>0,05
Инсульты, ИМ, всего	15	13	>0,05
Суммарно	47	42	>0,05

Таблица 3 – Наиболее значимые клинические показатели достоверно (p<0,05) коррелирующие с суммарным числом неблагоприятных событий у пациентов 1-й группы

Показатель	R
Возраст	0,38
АГ традиционный риск	0,58
Степень ХОБЛ по GOLD	0,64
ПСВ	-0,53
ОФВ <sub>1</sub>	-0,35
ЛГ	0,67
ДЭпл	0,61
САТ	0,65

Примечание: АГ традиционный риск – оценка традиционного риска у пациентов с АГ; Степень ХОБЛ – по рекомендациям GOLD; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду; ЛГ – легочная гипертензия; ДЭпл – деформируемость эритроцитов в БТП; САТ – спонтанная агрегация ЛТС.

МЗ РБ от 08.10.2018 г.) у пациентов с АГ (от 2 до 4);

ХОБЛ степень – по спирометрической классификации Глобальной инициативы по ХОБЛ (от 1 до 4);

САТ – спонтанная агрегация тромбоцитов (1 – признак есть, 0 – признака нет);

ДЭпл – деформируемость эритроцитов в БТП (в секундах);

ЛГ – легочная гипертензия (1 – признак есть, 0 – признака нет). Оценивается на основании УЗИ.

Риск вероятности неблагоприятных событий (P) у конкретного пациента оценивали по формуле:

$$P = e^y / (1 + e^y),$$

где:

e – константа, равная 2,72. При P<0,25 – низкий риск прогнозируемых событий, при 0,25-0,75 – средний риск, при >0,75 – высокий.

Работоспособность модели проверили на пациентах 2-й группы, наблюдавшихся в течение 5 лет.

С помощью представленной математической модели оценили число прогнозируемых событий и сравнили с реально полученными данными. Общее число неблагоприятных ССС по предложенной модели определили верно у 43 человек, ошибочно – у 5 из них; отсутствие событий предсказано точно у 39, ошибочно – у 6. Чувствительность составила 88,4%, специфичность – 84,6%,

прогностическая ценность положительного теста – 86,4%, отрицательного теста – 86,8%.

У пациентов с АГ и ХОБЛ с помощью логит-регрессионного анализа предложена многофакторная модель определения индивидуального риска развития летальных исходов в связи с сердечно-сосудистыми событиями в течение 5 лет:

$$Y = -5,0 + 0,032 * \text{возраст} - 0,066 * \text{АГ риск} - 0,01 * \text{ПСВ} + 0,38 * \text{САТ} + 0,004 * \text{ХОБЛ степень} + 0,062 * \text{ДЭ} \quad (\chi^2 = 22,5; p = 0,001)$$

Развитие летального исхода по предложенной модели оценки риска у пациентов 2 группы определили правильно у 29 человек, ошибочно – у 4; отсутствие событий предсказано верно у 53, ошибочно – у 10. Исходя из этого чувствительность составила 86,2%, специфичность – 81,1%, прогностическая ценность положительного теста – 71,4%, отрицательного теста – 91,5%.

У пациентов с АГ и ХОБЛ с помощью логистического регрессионного анализа предложена многофакторная модель индивидуального риска развития нелетальных сердечно-сосудистых событий (инсультов и/или инфарктов миокарда) в течение 5 лет:

$$Y = -5,0 + 0,033 * \text{возраст} - 0,066 * \text{АГ риск} + 0,004 * \text{ХОБЛ степень} + 0,062 * \text{ДЭ} + 0,38 * \text{САТ} - 0,01 * \text{ПСВ макс} \quad (\chi^2 = 27,75; p = 0,00024)$$

Развитие нелетальных неблагоприятных событий (инсультов и/или инфарктов миокарда) по модели оценки риска верно определили у 12 человек, ошибочно – у 1; отсутствие событий верно предсказано у 66 пациентов, ошибочно – у 3. Чувствительность метода составила 80 %, специфичность – 98,5%, прогностическая ценность положительного теста – 92,3%, отрицательного теста – 84,6%.

Разработанный метод позволяет выделить субгруппы различного риска развития инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Так, на примере 1-й группы прогнозируемое число пациентов с высоким риском указанных неблагоприятных событий было у 60 пациентов (73,2%), среднего риска – у 15 (18,3%) и низкого – у 7 (8,5%).

В созданных моделях оценки индивидуального риска развития неблагоприятных событий в среднесрочном периоде значимую роль играют нарушения агрегации ЛТС (прежде всего, спонтанная агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии), деформируемость эритроцитов (коэффициент детерминации достаточно высок и находится в пределах 23-45%). В связи с этим рационально полагать, что коррекция нарушений микроциркуляции, в частности агрегации ЛТС, может уменьшить риск развития ИМ, инсультов, летальных исходов у пациентов с АГ и ХОБЛ. Поэтому этой группе пациентов с высоким индивидуальным риском НС к стандартному лечению предложили добавить антиагрегант клопидогрел.

Для определения эффективности предлагаемой схемы лечения из 1-й группы пациентов с помощью разработанного метода выделили 3-ю группу с высоким риском НС (18 пациентов), в качестве контроля, получавших традиционное лечение АГ и ХОБЛ.

В 4-й группе, сформированной из 29 пациентов с АГ и ХОБЛ, с высоким риском развития НС согласно предложенному методу, к традиционному лечению АГ и ХОБЛ дополнительно назначили клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.

Изменения агрегации ЛТС, САТ, ДЭ у пациентов 3-й и 4-й групп в начале и через 10-15 дней лечения представлены в таблице 4.

Исходно все показатели агрегации ЛТС, САТ, деформируемости эритроцитов в 3-й и 4-й группах были достоверно ( $p < 0,05$ ) хуже, нежели в 1-й и 2-й группах. После лечения показатели агрегации ЛТС при использовании клопидогрела были достоверно ниже, чем в 3-й группе.

Через 5 лет сравнили число неблагоприятных событий и затраты на проводимое лечение (цены 2019 года в бел. рублях) в 3-й и 4-й группах (табл. 5).

Таким образом, у пациентов с АГ и ХОБЛ с высоким риском НС в течение 5 лет согласно разработанному методу, дополнительное добавление к стандартной терапии клопидогрела сопровождается достоверно меньшим числом ЛИ (табл. 4), нелетальных ИМ и инсультов ( $p < 0,05$ ), суммарного числа указанных событий по сравнению с 3-й группой ( $p < 0,05$ ). Причем затраты на лечение 1 пациента в целом оказались ниже в 2,11 раза, по сравнению со стандартной терапией. Затраты на лечение в стационарах были в 2,76 раза, на вызовы скорой помощи – в 2,75 раза, а на амбулаторное лечение – в 1,45 раза меньше, нежели в группе с традиционным лечением АГ и ХОБЛ.

## Обсуждение

Разработанные методы оценки индивидуального риска развития неблагоприятных событий: летальных исходов, нелетальных инсультов и ин-

Таблица 4 – Изменения агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии, деформируемости эритроцитов, частоты выявления спонтанной агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии у пациентов 3 и 4 групп до и после 10-15 дней лечения

Показатели	3 группа		4 группа		р	р
	исходно	через 10-15 дней	исходно	через 10-15 дней		
Степень аЛТС, %	18,8±12,0	23,9±16,3	19,7±16,1	24,4±18,2	>0,05	>0,05
скорость аЛТС, % в мин	24,9±10,8	12,6±7,1	12,7±8,4	15,0±9,3	>0,05	>0,05
ДЭ, сек	59,8±8,2	55,4±9,7	65,9±6,2	58,7±5,4	>0,05	<0,05
САТ, %	14 (77,7 %)	15 (83,3 %)	24 (82,8%)	9 (37,9 %)	>0,05	<0,05

Примечание: подчеркнуты достоверные изменения после лечения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5 – Число неблагоприятных событий и затраты на лечение пациентов с АГ и ХОБЛ 3-й и 4-й групп

События	3 группа ТЛ, n=18	4 группа ТЛ+К, n=29	p
Летальные исходы	11	6 <sup>#</sup>	0,0142
Инсульты, ИМ	7	4 <sup>#</sup>	0,0457
Суммарно (ИМ, инс., ЛИ)	18	10 <sup>#</sup>	<0,001
Госпитализации	32	19 <sup>#</sup>	0,0156
Вызовы СМП	41	24 <sup>#</sup>	0,0095
Затраты на лечение ССЗ в стационарах	21357	12481	
Общие/на 1 пациента	1186,5	430,4	<0,01*
Затраты на вызовы СМП	2928	1714	
Общие/на 1 пациента	162,7	59,1	<0,05*
Затраты на амбулаторное лечение	12381	13761	
Общие/на 1 пациента	687,8	474,5	<0,05*
Затраты на 1 человека	2037	964	<0,05*

Примечание: ТЛ – традиционное лечение; К – клопидогрел; # – достоверное отличие от группы с ТЛ (p<0,05), \* – достоверное отличие из расчета на одного пациента.

фарктов миокарда – позволяют выделить среди пациентов наиболее опасную группу с высоким риском. В этой группе рационально изменить традиционную тактику антигипертензивной терапии и лечения ХОБЛ, в частности добавить антиагрегант клопидогрел. Рациональность назначения антиагрегатной терапии обусловлено повышением агрегации ЛТС, особенно спонтанной, которые вносят значительный вклад в развитие неблагоприятных событий, на что указывает и достаточно высокий коэффициент детерминации. Кроме этого, имеются доказательства эффективности этого лекарственного средства в отношении снижения летальных исходов, инсультов и инфарктов миокарда при ИБС, атеросклерозе церебральных сосудов.

При апробации метода выявлено, что в группе повышенного риска развития ИС у пациентов с АГ II степени и ХОБЛ добавление клопидогрела сопровождается достоверным снижением числа летальных исходов, нелетальных инсультов и инфарктов миокарда, достоверно снижаются затраты на стационарное, поликлиническое лечение и вызовы скорой помощи.

В представленном материале разработаны и методы выделения групп пациентов с высоким риском развития в течение 5 лет нелетальных инфарктов миокарда и инсультов, что доказано на относительно небольшом материале (табл. 5, p<0,05). Однако рациональность выделения этих субгрупп отдельно, без пациентов с летальным исходом требует дополнительных обоснованных доказательств.

Анализ факторов, ассоциированных с развитием указанных неблагоприятных исходов, демонстрирует возможную эффективность применения дезагрегантов, в частности клопидогрела.

Следует отметить, что разработанный подход к выделению высокого риска нелетальных инсультов и инфарктов миокарда в среднесрочном периоде может открыть новые возможности разработки лечебных и профилактических мероприятий.

### Заключение

Выявлены факторы, достоверно (p<0,05) коррелирующие с числом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ХОБЛ: возраст (r=0,38), риск АГ (r=0,58), наличие легочной гипертензии (r=0,67), степень тяжести ХОБЛ (r=0,64), ПСВ (r=-0,53), ОФВ1 (r=-0,35), ДЭпл (r=0,61), САТ (r=0,65).

С использованием логистического регрессионного анализа разработаны методы выделения среди пациентов с артериальной гипертензией II степени и ХОБЛ групп с высоким риском развития в течение 5-летнего периода летальных исходов (чувствительность – 86,2%, специфичность – 81,1%), нелетальных инсультов и инфарктов миокарда (чувствительность – 80%, специфичность – 98,5%), общего числа указанных событий (чувствительность – 88,4%, специфичность – 84,6%).

Показано, что добавление клопидогрела в дозе 75 мг в сутки к традиционному лечению па-



циентов с АГ II степени в сочетании с ХОБЛ и высоким 5-летним риском сопровождается меньшим суммарным числом летальных исходов, инсультов и/или инфарктов миокарда, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Определено, что при использовании клопидогрела у пациентов с АГ II степени в сочетании с ХОБЛ при высоком риске НС в течение 5 лет затраты на лечение 1 пациента в целом оказались ниже в 2,11 раза, по сравнению со стандартной терапией ( $p < 0,05$ ). Затраты на лечение в стационарах были в 2,76 раза, на вызовы скорой помощи – в 2,75 раза, на амбулаторное лечение – в 1,45 раза меньше, нежели в группе с традиционным лечением АГ и ХОБЛ ( $p < 0,05$ ).

### Литература

1. Arterial hypertension / S. Brouwers [et al.] // Lancet. 2021 Jul. Vol. 398, N 10296. P. 249–261.
2. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people / E. Rapsomaniki [et al.] // Lancet. 2014 May. Vol. 383, N 9932. P. 1899–1911.
3. Liang, X. The Association Between Systemic Arterial Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2018: A Cross-sectional Study / X. Liang, O. H. In Chou, B. M. Cheung // Chronic Obstr. Pulm. Dis. 2023 Apr. Vol. 10, N 2. P. 190–198.
4. TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee / L. P. McGarvey [et al.] // Thorax. 2007 May. Vol. 62, N 5. P. 411–415.
5. Large underreporting of COPD as cause of death-results from a population-based cohort study / A. Lindberg [et al.] // Respir. Med. 2021 Sep. Vol. 186. Art. 106518.
6. Anthonisen, N. R. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years / N. R. Anthonisen, J. E. Connett, R. P. Murray // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002 Sep. Vol. 166, N 5. P. 675–679.
7. Complex chronic comorbidities of COPD / L. M. Fabbri [et al.] // Eur. Respir. J. 2008 Jan. Vol. 31, N 1. P. 204–212.
8. Increased risk of myocardial infarction and stroke following

exacerbation of COPD / G. C. Donaldson [et al.] // Chest. 2010 May. Vol. 137, N 5. P. 1091–1097.

9. Горшков, А. Ю. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? / А. Ю. Горшков, А. А. Федорович, О. М. Драпкина // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 6. С. 62–68.
10. Клинический протокол диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным артериальным давлением [Электронный ресурс] : прил. 1 к постановлению МЗ РБ № 59 от 06.06.2017 г. Режим доступа: [https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077\\_956336\\_59kr\\_kardio.pdf](https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_956336_59kr_kardio.pdf). Дата доступа: 22.12.2023.
11. Клинический протокол диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] : прил. 4 к приказу МЗ РБ № 768 от 05.07.2012 г. Режим доступа: [https://extranet.who.int/ncdccc/Data/BLR\\_D1\\_COPD\\_768\\_4.pdf](https://extranet.who.int/ncdccc/Data/BLR_D1_COPD_768_4.pdf). Дата доступа: 22.12.2023.
12. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Рос. кардиол. журн. 2020. Т. 25, № 3. С. 3786.
13. International Society of Hypertension. Global Hypertension Practice Guidelines / T. Unger [et al.] // Hypertension. 2020 Jun. Vol. 75, N 6. P. 1334–1357.
14. 2021 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD [Electronic resource]. Mode of access: <https://staging.goldcopd.org/2021-gold-reports/>. Date of access: 26.12.2023.
15. Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing [Electronic resource]. Mode of access: [www.nice.org.uk/guidance/ng114](http://www.nice.org.uk/guidance/ng114). Date of access: 26.12.2023.
16. Born, G. V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G. V. Born // Nature. 1962 Jun. Vol. 194. P. 927–929.
17. A laboratory study of spontaneous platelet aggregation / I. Friedlander [et al.] // J. Clin. Pathol. 1971 May. Vol. 24, N 4. P. 323–327.
18. Фильтрационные методы исследования деформируемости эритроцитов : (метод. рекомендации) / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. науч.-исслед. ин-т кардиологии, Витебский мед. ин-т ; [подгот.: В. И. Козловский, Е. С. Атрощенко, И. В. Петухов]. Витебск, 1997. 18 с.
19. MacGregor, R. R. Comparative adherence of granulocytes to endothelial monolayers and nylon fiber / R. R. MacGregor, E. J. Macarak, N. A. Kefalides // J. Clin. Invest. 1978 Mar. Vol. 61, N 3. P. 697–702.

Поступила 04.12.2023 г.

Принята в печать 20.12.2023 г.

### References

1. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. Lancet. 2021 Jul;398(10296):249-61. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00221-X
2. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. Lancet. 2014 May;383(9932):1899-911. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1
3. Liang X, In Chou OH, Cheung BM. The Association Between Systemic Arterial Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2018: A Cross-sectional Study. Chronic Obstr Pulm Dis. 2023 Apr;10(2):190-8. doi: 10.1532/jcopdf.2022.0306
4. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise

- RA. TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007 May;62(5):411-5. doi: 10.1136/thx.2006.072348
5. Lindberg A, Lindberg L, Sawalha S, Nilsson U, Stridsman C, Lundbäck B, et al. Large underreporting of COPD as cause of death-results from a population-based cohort study. *Respir Med*. 2021 Sep;186:106518. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106518
  6. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep;166(5):675-9. doi: 10.1164/rccm.2112096
  7. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008 Jan;31(1):204-12. doi: 10.1183/09031936.00114307
  8. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010 May;137(5):1091-7. doi: 10.1378/chest.09-2029
  9. Gorshkov AYu, Fedorovich AA, Drapkina OM. Endothelial dysfunction in arterial hypertension: cause or effect? *Kardiovaskulyar Terapiya Profilaktika*. 2019;18(6):62-8. (In Russ.)
  10. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of diseases characterized by high blood pressure: pril 1 k postanovleniyu MZ RB № 59 ot 06.06.2017 g. Available from: [https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077\\_956336\\_59kp\\_kardio.pdf](https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_956336_59kp_kardio.pdf). [Accessed 26th December 2023]. (In Russ.)
  11. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: pril 4 k prikazu MZ RB № 768 ot 05.07.2012 g. Available from: [https://extranet.who.int/ncdccc/Data/BLR\\_D1\\_COPD\\_768\\_4.pdf](https://extranet.who.int/ncdccc/Data/BLR_D1_COPD_768_4.pdf). [Accessed 26th December 2023]. (In Russ.)
  12. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, i dr. Arterial hypertension in adults. *Clinical Guidelines 2020*. *Ros Kardiolog Zhurn*. 2020;25(3):3786. (In Russ.)
  13. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. International Society of Hypertension. *Global Hypertension Practice Guidelines*. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
  14. 2021 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. Available from: <https://staging.goldcopd.org/2021-gold-reports/>. [Accessed 26th December 2023].
  15. Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng114](http://www.nice.org.uk/guidance/ng114). [Accessed 26th December 2023].
  16. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*. 1962 Jun;194:927-9. doi: 10.1038/194927b0
  17. Friedlander I, Cook IJ, Hawkey C, Symons C. A laboratory study of spontaneous platelet aggregation. *J Clin Pathol*. 1971 May;24(4):323-7. doi: 10.1136/jcp.24.4.323
  18. M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', Belorus nauch-issled in-t kardiologii, Vitebskii med in-t; Kozlovskiy VI, Atroshchenko ES, Petukhov IV, podgot. Filtration methods for the study of erythrocyte deformability: (metod rekomendatsii). Vitebsk, RB; 1997. 18 p. (In Russ.)
  19. MacGregor RR, Macarak EJ, Kefalides NA. Comparative adherence of granulocytes to endothelial monolayers and nylon fiber. *J Clin Invest*. 1978 Mar;61(3):697-702. doi: 10.1172/JCI108981

Submitted 04.12.2023

Accepted 20.12.2023

#### Сведения об авторах:

В.И. Козловский – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

e-mail: [k\\_vlad@tut.by](mailto:k_vlad@tut.by) – Козловский Владимир Иосифович;

О.М. Ковтун – ассистент кафедры факультетской терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

#### Information about authors:

V.I. Kozlovsky – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Faculty Therapy and Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: [k\\_vlad@tut.by](mailto:k_vlad@tut.by) – Vladimir I. Kozlovsky;

O.M. Kovtun – lecturer of the Chair of Faculty Therapy and Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.