

*На правах рукописи*

*Ба*

**Бакина Анастасия Алексеевна**

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК  
КАК ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

14.01.25 – пульмонология

Автореферат диссертации  
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Благовещенск - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель** - доктор медицинских наук, доцент Павленко Валентина Ивановна

**Официальные оппоненты:**

**Зайкова-Хелимская Ирина Васильевна**, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, профессор

**Наумов Денис Евгеньевич**, кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, заведующий

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится **28 апреля 2021 г. в 12:30 ч.**

на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.199.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: **675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95.**

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», <https://cfpd.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Приходько Анна Григорьевна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы**

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – широко распространённая респираторная патология, характеризующаяся множеством системных эффектов, наличием сопутствующих и коморбидных заболеваний и состояний [Кочетова Е.В. и соавт., 2017, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2020]. С ХОБЛ часто сочетаются патологии сердечно-сосудистой системы [Беккер К.Н. и соавт, 2019], нарушения плотности костной ткани [Щегорцова Ю.Ю. и соавт., 2020, Chen Y.W. et al., 2019], онкологические заболевания бронхолёгочного тракта [Hopkins R.J. et al., 2017], сахарный диабет и метаболический синдром [Caram L.M.O. et al., 2016, Hartl S. et al., 2016, Cebron Liroves N. et al., 2016], гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [Визель А.А. и соавт., 2017] и депрессия [Montserrat-Capdevila J. et al., 2017, Caram L.M.O. et al., 2016]. В последние годы всё больший интерес исследователей обращён к развитию почечной дисфункции при обструктивных нарушениях [Болотова Е.В. и соавт., 2016, Меньшикова И.Г. и соавт., 2018, Chen С.-У. et al., 2016]. Такие системные явления ХОБЛ, как эндотелиальная дисфункция, персистирующее воспаление, гипоксия и кислотно-щелочной дисбаланс, могут оказывать значимое влияние на снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), развитие патологических уровней альбуминурии (АУ), способствовать формированию хронической болезни почек (ХБП) и хронической почечной недостаточности [Болотова Е.В. и соавт., 2019]. В то же время развитие дисфункции почек при ХОБЛ может приводить к сердечно-сосудистым катастрофам, занимающим лидирующую позицию среди общих причин летальности [Болотова Е.В. и соавт., 2019, Thomas В. et al., 2017]. Однако особенности развития у больных ХОБЛ кардио-васкулярных нарушений через призму ренальной дисфункции остаются малоизученными.

### **Степень разработанности темы**

Внимание исследователей в последние годы обращено к изучению сердечно-сосудистой и ренальной дисфункции при ХОБЛ. В 2010г. Incalzi R.A.

отметил, что среди обследованных с ХОБЛ пожилого возраста дисфункция почек выявляется практически у каждого второго пациента. В масштабном исследовании Navaneethan S.D. et al. (2016) было показано, что сочетание ХОБЛ с почечной дисфункцией на 41% увеличивает риск общей смертности, а смертность от респираторных заболеваний возрастает в 4 раза. Однако в большей мере данное исследование охватывало вопросы изучения частоты и причин летальных исходов без рассмотрения механизмов, их вызывающих. Kim Y.S. et al. (2016) показали связь СКФ с параметрами спирометрического исследования. Среди отечественных учёных большое внимание оценке функционального состояния почек и развитию ХБП уделялось Болотовой Е.В. и Дудниковой А.В. (2016, 2019). Однако лишь в единичных их работах раскрывается вопрос состояния сердечно-сосудистой системы в свете наличия или отсутствия почечной патологии, но подобная оценка должна производиться чаще ввиду того, что при снижении СКФ основной причиной летальных исходов являются кардио-васкулярные события, а не почечная недостаточность [Thomas V. et al., 2017].

На сегодняшний день малоизученными остаются вопросы комплексной оценки функции почек при ХОБЛ, влияния системных эффектов заболевания на развитие ХБП, роли маркёров функционального состояния почек в ремоделировании миокарда левого желудочка сердца (МЛЖ) и крупных артериальных сосудов у больных с ХОБЛ.

### **Цель исследования**

Изучить особенности формирования почечной дисфункции как предиктора сердечно-сосудистого риска при ХОБЛ.

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту встречаемости ХБП у больных ХОБЛ с учётом риска обострений и выраженности клинической симптоматики.
2. Определить клинико-anamnestические особенности течения ХОБЛ у лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП».

3. Изучить некоторые механизмы формирования почечной дисфункции и разработать модель прогноза развития ХБП у пациентов с ХОБЛ.
4. Оценить влияние маркёров функционального состояния почек на некоторые показатели артериальной ригидности (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) и скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке (PWV)) и структурно-функциональные параметры МЛЖ у больных ХОБЛ.
5. Разработать модель прогноза развития избыточной артериальной ригидности и гипертрофии МЛЖ (ГМЛЖ) у лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП».
6. Изучить характер и частоту возникновения острых фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» (прогрессирующая стенокардия, инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы 2-3 класса, пароксизмальная тахикардия, зарегистрированные в течение 12 месяцев наблюдения).

### **Научная новизна исследования**

Впервые на основании комплексной оценки функционального состояния почек у больных ХОБЛ с учётом риска обострений и выраженности клинической симптоматики заболевания выделен фенотип «ХОБЛ и ХБП». У лиц с ХОБЛ обнаружена высокая частота встречаемости ХБП (43,8% пациентов, из них 16,7% пришлось на ХБП с СКФ  $<60$  мл/мин./ $1,73$  м<sup>2</sup>).

Впервые установлено, что больные с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» переносят достоверно большее число обострений ХОБЛ, чем пациенты без ХБП. У обследуемых с ХБП со снижением СКФ  $<60$  мл/мин./ $1,73$  м<sup>2</sup> результаты оценочного теста ХОБЛ (САТ) и модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (mMRC) в 1,8 и 1,5 раза выше, чем у пациентов с ХОБЛ без ХБП.

Обнаружено, что значения маркёров системного воспаления (фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина (IL)-6, IL-8 и фактора некроза

опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) существенно выше у лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП», чем у пациентов с ХОБЛ без ХБП. Показана тесная связь мочевины, АУ, креатинина сыворотки крови ( $K_{p_{\text{сыв}}}$ ), СКФ,  $\beta$ -2-микроглобулина ( $\beta$ -2-МГ) мочи с СРБ, IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ .

Впервые проведено сравнение кислотно-основных свойств, электролитного и газового составов крови у пациентов с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» и больных ХОБЛ без ХБП.

Обнаружено, что более половины лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» имеют повышенную артериальную ригидность, в то время как среди участников с ХОБЛ без ХБП она наблюдается лишь в 31,5% случаев.

Выявлено, что масса МЛЖ, индекс массы МЛЖ (ИММЛЖ), толщина миокарда межжелудочковой перегородки сердца существенно выше, а ГМЛЖ встречается в 6,4 раза чаще у лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП», чем у пациентов, имеющих лишь ХОБЛ.

Впервые показано, что на протяжении 12 месяцев наблюдения у лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» острые фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события развиваются в 7,5 раз чаще, чем у больных ХОБЛ с сохранной функцией почек.

Впервые разработаны модели прогноза развития ХБП с учётом маркёров хронического воспаления, электролитного состава крови и клинико-анамнестических характеристик ХОБЛ. Сформированы модели прогнозирования развития повышенной артериальной ригидности и ГМЛЖ, основанные на учёте клинико-лабораторных характеристик ХОБЛ и маркёров почечной дисфункции.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Комплексный подход к оценке функционального состояния почек позволил изучить частоту развития ХБП у больных ХОБЛ и выявить факторы, влияющие на формирование почечной дисфункции. Определено, что лица с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» переносят достоверно большее число обострений и имеют более

выраженную клиническую симптоматику, чем больные, страдающие лишь бронхообструктивной патологией.

Доказана роль системной воспалительной реакции, нарушений газового, электролитного и кислотно-основного состояния крови в развитии почечной дисфункции у больных ХОБЛ.

Обнаружена тесная многогранная взаимосвязь между развитием ХБП и формированием избыточной артериальной ригидности у больных ХОБЛ. Выявлено, что у группы лиц, имеющих комбинацию бронхиальной обструкции и ХБП, ГМЛЖ выявляется намного чаще, чем у больных ХОБЛ без почечной дисфункции, что указывает на важность своевременного выявления фенотипа «ХОБЛ и ХБП» и коррекции обнаруженных нарушений.

Разработаны модели прогноза развития ХБП, избыточной артериальной ригидности и ГМЛЖ, дополнительное использование которых может позволить своевременно выявлять и минимизировать вероятность развития данных патологий у больных ХОБЛ.

Результаты исследования внедрены в работу ГАУЗ АО «Благовещенская ГKB» и используются при обучении студентов 4-6 курсов на кафедре факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа представляет собой результат клинического выборочного контролируемого наблюдательного исследования.

Объектом диссертационного исследования явились 96 больных ХОБЛ и 25 условно здоровых лиц без ХОБЛ, давших письменное согласие на участие в исследовании. Предмет исследования – функциональное состояние почек как предиктор развития избыточной артериальной ригидности и ГМЛЖ при ХОБЛ как факторов сердечно-сосудистого риска.

План обследования пациентов составлен в соответствии с Приказом Минздрава России от 01.04.2016 N 200н «Об утверждении правил надлежащей

клинической практики», Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» и одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол №3 от 21.09.2017г.).

Обследование участников производилось в динамике в следующих контрольных точках: в момент включения лица в исследование, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения.

При личной явке испытуемых применяли пакет диагностических методик, включающий сбор клинико-anamnestических данных, физикальный осмотр, спектр лабораторных исследований (клинический и биохимический анализы крови и мочи, анализ кислотно-основного состояния, газового и электролитного состава крови, определение маркёров системного воспаления), комплекс инструментальных методов исследования (пульсоксиметрия, спирометрия, компьютерная томография органов грудной клетки, фибробронхоскопия, регистрация электрокардиограммы, сфигмография, эхокардиография). Так же производился учёт острых сердечно-сосудистых событий, перенесённых пациентом за 12 месяцев наблюдения.

Обработка результатов проведённых исследований выполнялась при помощи параметрических и непараметрических статистических методик с использованием лицензионной версии программы STATISTICA 10. За уровень статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ .

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У 43,8% лиц с ХОБЛ диагностируется фенотип «ХОБЛ и ХБП», при этом бóльшая их часть приходится на ХБП с сохранной СКФ. У лиц с высоким риском обострений ХОБЛ ХБП встречается в 4 раза чаще, чем у пациентов с низким риском обострений заболевания.
2. Пациенты с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» имеют в анамнезе бóльшее число обострений и более выраженную клиническую симптоматику ХОБЛ, чем лица с ХОБЛ без ХБП.

3. Значимыми механизмами формирования почечной дисфункции у больных ХОБЛ могут являться системное воспаление, нарушения кислотно-основного состояния, газового и электролитного состава крови.
4. Почечная дисфункция оказывает существенное влияние на формирование избыточной артериальной ригидности и ГМЛЖ у пациентов с ХОБЛ. Показатели артериальной ригидности (PWV и CAVI) и эхокардиографические параметры МЛЖ коррелируют с маркерами функционального состояния почек у больных ХОБЛ.
5. У 28,6% пациентов с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» в течение 12 месяцев наблюдения развиваются острые фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события, что существенно чаще, чем у лиц с ХОБЛ без ХБП.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность и обобщаемость результатов диссертационной работы подтверждается наличием репрезентативной базы исходного материала, результатов общеклинических, современных лабораторных и инструментальных методов исследований, проведённых с применением оборудования, сертифицированного в Российской Федерации, результатов статистического анализа полученных данных с минимизацией систематических и случайных ошибок. Основные результаты проведённого исследования представлены на следующих научных мероприятиях: X Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной науки» (Томск, 2018), XIX, XX и XXI региональные научно-практические конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2018, 2019, 2020), XI Международная научно-практическая конференция «Инновации в науке и практике» (Барнаул, 2018), научно-практическая конференция «XLIII Международные научные чтения (памяти И.И. Ползунова)» (Москва, 2019), XXIV международная научно-практическая конференция «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (Москва, 2019), XVI Российско-Китайский биомедицинский форум «Инновационные методы лечения в традиционной

российской и китайской медицине» (Благовещенск, 2019). Доклад об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации) был представлен на объединённом заседании кафедр факультетской и поликлинической терапии, госпитальной терапии с курсом фармакологии, пропедевтики внутренних болезней, акушерства и гинекологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России совместно с представителями объединённого диссертационного совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Д 999.199.02, при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликованы 24 научные работы, 7 из них – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получена приоритетная справка на 1 патент.

### **Личный вклад автора**

Автор диссертации выполнила поиск и анализ данных литературных источников, разработала индивидуальную регистрационную карту пациента, включённого в научное исследование, осуществила направленный отбор больных ХОБЛ и условно здоровых лиц, произвела обследование участников по общеклиническим методикам, освоила методики и выполнила сфигмоманометрию и сфигмографию на приборе VaSeraVS-1000 и рассчитала СКФ по формулам СКД-ЕРІ, выполнила статистическую обработку полученных данных, анализ и интерпретацию результатов обработки, опубликовала научные работы, содержащие результаты проведённого научного исследования.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 145 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и

характеристики когорты лиц, включённых в исследование, результатов собственных исследований, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и одного приложения.

Графический материал, представленный в диссертации, включает 25 таблиц, графиков и рисунков – 15. Число публикаций, вошедших в список литературы, составляет 226, из которых 75 представлены работами отечественных авторов, а 151 – зарубежных исследователей.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Методы исследования и характеристика участников исследования**

В диссертационное исследование включён 121 человек, 96 из них – больные ХОБЛ, получающие лечение в отделении пульмонологического профиля ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» и ДНЦ ФПД в связи с обострением заболевания. 25 участников составляли группу условно здоровых лиц, отобранных с целью определения референсных значений некоторых показателей. Диагноз ХОБЛ выставлялся в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, отчётом Глобальной инициативы по ХОБЛ (2020) и Международной классификацией болезней 10-го пересмотра.

Критериями невключения лиц в исследование являлись патологии, способные оказывать независимое от ХОБЛ значимое влияние на функциональное состояние почек или препятствующие полноценному проведению обследования участников.

Исследование имело три контрольные точки: в 1-ой точке (момент включения лиц в исследование) участникам выполнялся основной спектр запланированных исследований. Во 2-ой контрольной точке (через 6 месяцев от начала наблюдения) повторно изучали показатели функции почек, устанавливали диагноз ХБП и разделяли контингент больных ХОБЛ на 2 группы: 1-я группа – лица, страдающие ХОБЛ без признаков ХБП; 2-я группа – пациенты с фенотипом «ХОБЛ и ХБП». В итоговой контрольной точке (12 месяцев от момента включения пациента в исследование) осуществлялась оценка параметров МЛЖ и

показателей артериальной ригидности, характера и частоты возникновения острых фатальных (приведших к смерти пациента) и нефатальных (не приведших к смерти) сердечно-сосудистых событий, развившихся в течение периода наблюдения в группах больных ХОБЛ.

Помимо стандартных общеклинических, лабораторных и инструментальных методов обследования у пациентов произведена оценка функционального состояния почек с использованием следующих показателей: мочевины,  $Kp_{\text{сыв}}$ , СКФ, рассчитанная по уровню  $Kp_{\text{сыв}}$  ( $СКФ-Kp_{\text{сыв}}$ ), цистатин С сыворотки крови ( $ЦисС_{\text{сыв}}$ ), СКФ, рассчитанная по уровню  $ЦисС_{\text{сыв}}$  ( $СКФ-ЦисС_{\text{сыв}}$ ), АУ,  $\beta$ -2-МГ в сыворотке крови и моче.

Анализ кислотно-основного состояния, газового и электролитного состава венозной крови проводили с использованием аппарата «Анализатор кислотно-основного равновесия и электролитов крови «ЭЦ-60» (ООО «НПП Кверти-Мед», Россия). Наличие и выраженность системного воспаления оценивали путём исследования в сыворотке крови концентраций фибриногена, СРБ, IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ , определяемых при помощи иммуноферментного анализа.

Состояние МЛЖ и артериальная ригидность оценивались с применением методик сфигмографии и эхокардиографии. Важнейшими оцениваемыми эхокардиографическими показателями, помимо общепринятых, были масса МЛЖ, ИММЛЖ. Для оценки геометрии МЛЖ рассчитывали индекс относительной толщины стенки левого желудочка сердца. Сфигмограф «VaSera VS-1000» (Fucuda Denshi, Япония) использовали в верифицирующем режиме для регистрации значений PWV, R-CAVI и L-CAVI.

Из общего числа больных ХОБЛ, участвующих в исследовании, бóльшую долю составили мужчины (92,7%, n=89), значение возраста равнялось 57[55;60] лет. Курили 90,6% (n=87) участников с ХОБЛ. Длительность составила в общей когорте больных 11[8;20] лет. 55,2% обследуемых с ХОБЛ имели как минимум одну сопутствующую патологию. Группа условно здоровых лиц была сопоставима по поло-возрастным характеристикам, статусу курящего человека с общей когортой больных ХОБЛ.

### Результаты собственных исследований

При оценке функционального состояния почек в 1-ой контрольной точке обнаружено, что превышение нормальных значений мочевины у лиц с ХОБЛ наблюдалось в 18,8% случаев, концентрации  $\beta$ -2-МГ сыворотки крови – у 68,8% пациентов. Превышение нормальных значений  $\beta$ -2-МГ в моче зарегистрировано в 30,2% случаев, что может указывать на наличие тубулярной дисфункции у трети больных с ХОБЛ. Корреляционный анализ показал, что мочевина сыворотки крови,  $\beta$ -2-МГ сыворотки крови и мочи ассоциированы с клиническими характеристиками ХОБЛ.

Согласно современным рекомендациям, в основе установления диагноза ХБП лежат оценка СКФ и выраженности АУ [KGIGO, 2012]. В 1-ой точке исследования обнаружено, что доля лиц А2-категории АУ (умеренно повышенная) составила 44,8%, и лишь 55,2% больных ХОБЛ имели нормальную или незначительно повышенную АУ (А1-категория). Значение  $K_{p_{\text{сыв}}}$  превысило норму у 16,7% участников с ХОБЛ, а его концентрация находилась на уровне 90,0[72,5;100,0] мкмоль/л. Расчёт СКФ- $K_{p_{\text{сыв}}}$  в 1-ой контрольной точке показал, что в период обострения заболевания снижение параметра менее 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> (признак, указывающий на вероятное наличие ХБП) наблюдалось у 22,9% больных ХОБЛ, при этом 19,8% приходилось на лиц с высоким риском обострений ХОБЛ, и лишь 3,1% – с низким риском ( $p=0,001$ ). В пределах общей когорты лиц с ХОБЛ значение ЦисС<sub>сыв</sub> составляло 0,80[0,67;0,99] мг/л, что было статистически выше, чем среди условно здоровых лиц (0,64[0,59;0,72] мг/мл,  $p<0,0001$ ). При расчёте СКФ-ЦисС<sub>сыв</sub> у лиц с ХОБЛ С3а-категория СКФ (умеренное снижение показателя) зарегистрирована у 4,2%, С2 (незначительное снижение) – у 30,2%, а С1 (нормальная или повышенная СКФ) – у 65,6% пациентов. 33,3% лиц, относящихся к С1-категории СКФ, имели признаки усиления фильтрационной способности почек.

По итогу контрольного обследования, проведённого через 6 месяцев от включения лиц в исследование, диагноз ХБП подтверждён у 43,8% больных ХОБЛ, при этом лишь 16,7% приходилось на ХБП со значимым снижением СКФ

(С3а и С3b – категории СКФ). 27,1% лиц с верифицированной ХБП имели сохранную СКФ (С1 и С2-категории СКФ) и характеризовались лишь наличием повышенной АУ. Больных ХОБЛ, не имеющих признаков ХБП, объединили в группу 1 (n=54). В группу 2 вошли пациенты, имеющие фенотип «ХОБЛ и ХБП» (n=42).

Ретроспективно проведённая оценка показала существенную разницу значений частоты обострений ХОБЛ, перенесённых за период 12-ти месяцев, предшествующих включению лица в исследование (ЧО): в группе 1 и 2 ЧО составила 0[0;1] и 1[1,2] соответственно ( $p=0,0002$ ). Ведущими клиническими симптомами являлись кашель (99,0%) и одышка (87,5%) при физической нагрузке различной интенсивности. Определено, что у пациентов с ХОБЛ и ХБП со снижением СКФ  $<60$  мл/мин./ $1,73$  м<sup>2</sup> результаты теста САТ (29[22;31] баллов) и шкалы mMRC (3[2;4]) существенно превышают показатели как группы лиц с ХОБЛ без ХБП (группа 1), так и больных с ХОБЛ и ХБП с сохранной СКФ ( $\geq 60$  мл/мин./ $1,73$  м<sup>2</sup>). У последних значение теста САТ равнялось 9[7;21] баллам, а шкалы mMRC – 1[1;3]. Интересно, что статистически чаще ХБП выявлялась у пациентов с высоким риском обострений ХОБЛ (66%), в то время как у лиц с низким риском обострений ХБП обнаружена лишь у 16,3% участников.

Оценка уровня маркёров воспаления, показала, что СРБ превышал нормальный уровень у 76,0% обследованных. В группе участников, имеющих фенотип «ХОБЛ и ХБП» (2-я группа) концентрация маркёра составила 10,7[7,5;12,3] мг/л, что было существенно выше, чем среди пациентов с ХОБЛ, не страдающих ХБП (7,3[4,8;11,3] мг/л,  $p=0,02$ ). Повышенные значения параметра во 2-ой группе наблюдались статистически чаще (92,9%), чем в 1-ой (63,0%,  $p=0,006$ ). Корреляционный анализ показал наличие связи между СРБ и АУ ( $R_s=0,4$ ,  $p=0,02$ ). Частота встречаемости повышенных значений фибриногена и его уровень были сопоставимы в группах больных ХОБЛ. Уровни IL-6 и IL-8 превышали норму у 100% больных ХОБЛ и составили соответственно 18,8[17,4;20,5] пг/мл и 25,9[21,6;29,1] пг/мл, что было значительно выше, чем среди условно здоровых лиц ( $p<0,0001$ ). Значение TNF- $\alpha$  у пациентов с ХОБЛ

равнялось 9,8[8,9;11,0] пг/мл и превышало нормальные значения у 92,7%. Ретроспективно проведённый сравнительный анализ показал, что уровни IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  существенно выше у пациентов, страдающих ХОБЛ в сочетании с ХБП (2-я группа), в сравнении с больными ХОБЛ, нарушения функционального состояния почек у которых не выявлено (1-я группа) (таблица 1).

Таблица 1 – Уровни IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  у пациентов с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» и при ХОБЛ без нарушения функции почек

Параметр	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=42)	p
	Me[Q1;Q3]		
ИЛ-6, пг/мл	18,0[17,3;20,3]	19,5[17,9;21,0]	p=0,02*
ИЛ-8, пг/мл	24,9[20,7;28,0]	27,1[24,7;30,1]	p=0,03*
TNF- $\alpha$ , пг/мл	9,0[8,6;10,5]	10,3[9,8;11,7]	p=0,0006*

Примечание: \*наличие статистически значимой разницы, Me – медиана, Q1 и Q3 – нижняя и верхняя квартили соответственно

Анализ связей между исследуемыми воспалительными маркерами и показателями функционального состояния почек выявил наличие значимых ассоциаций. Так, IL-6 был связан с Кр<sub>сыв</sub> ( $R_s=0,32$ ,  $p=0,009$ ), СКФ-Кр<sub>сыв</sub> ( $R_s=-0,33$ ,  $p=0,006$ ) и  $\beta$ -2-МГ мочи ( $R_s=0,28$ ,  $p=0,045$ ). Аналогично, IL-8 коррелировал с Кр<sub>сыв</sub> ( $R_s=0,28$ ,  $p=0,02$ ), СКФ-Кр<sub>сыв</sub> ( $R_s=-0,30$ ,  $p=0,01$ ) и  $\beta$ -2-МГ мочи ( $R_s=0,27$ ,  $p=0,049$ ), кроме того, наблюдалась связь его с мочевиной сыворотки крови ( $R_s=0,25$ ,  $p=0,04$ ). TNF- $\alpha$  был взаимосвязан с Кр<sub>сыв</sub> ( $R_s=0,37$ ,  $p=0,002$ ), СКФ-Кр<sub>сыв</sub> ( $R_s=-0,38$ ,  $p=0,001$ ), СКФ-ЦисС<sub>сыв</sub> ( $R_s=-0,22$ ,  $p=0,048$ ) и мочевиной сыворотки крови ( $R_s=0,26$ ,  $p=0,04$ ).

При оценке электролитного состава венозной крови в общей когорте больных ХОБЛ наблюдались следующие уровни показателей: калий – 4,1[3,5;4,3] ммоль/л, натрий – 141,0[138,0;143,4] ммоль/л, хлор – 106,0[100,6;109,0] ммоль/л. Гиперхлоремия обнаружена у 22,9% обследованных, повышенные значения натрия и калия – в 11,5% и 1,0% случаев соответственно. Снижения содержания хлора зарегистрировано у 3,1% лиц, гипонатриемия – у 5,2%, гипокалиемия – у 15,6% пациентов. Обнаружено, что у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП с СКФ

<60 мл/мин./1,73м<sup>2</sup> концентрация хлора существенно выше (107,0[100,6;109,8] ммоль/л), чем у участников с ХОБЛ и ХБП с СКФ  $\geq$ 60 мл/мин./1,73м<sup>2</sup> (96,1[90,0;104,0] ммоль/л,  $p=0,02$ ).

Оценка результатов исследований газового и кислотно-основного состояния крови показала, что те или иные нарушения имеются у подавляющего большинства обследованных с ХОБЛ (62,5%). Из них 8,3% имели признаки метаболического алкалоза, а у 91,7% зафиксирован респираторный ацидоз, при этом 15,1% приходилось на компенсированную форму ацидоза, по 38,3% – на частично компенсированную и декомпенсированную. Метаболический алкалоз обнаруживался лишь у пациентов с ХОБЛ и ХБП, что было статистически чаще, чем у лиц с ХОБЛ и сохранной функцией почек ( $p=0,01$ ). В 1-ой группе респираторный ацидоз зафиксирован у 53,7% обследованных, что было реже, чем во 2-ой группе (61,9%), однако без статистически значимой разницы ( $p=0,42$ ). Корреляционный анализ показал наличие связи между уровнем концентрации водородных ионов (рН) и мочевиной ( $R_s=0,37$ ,  $p=0,02$ ), а актуальный бикарбонат коррелировал со значением сатурации ( $R_s= -0,37$ ,  $p=0,02$ ), концентрацией мочевины сыворотки крови ( $R_s= -0,33$ ,  $p=0,04$ ), СКФ-Кр<sub>сыв</sub> ( $R_s=0,39$ ,  $p=0,016$ ), Кр<sub>сыв</sub> ( $R_s= -0,37$ ,  $p=0,02$ ).

На основании полученных закономерностей сформированы уравнения классифицирующих функций (лямбда Уилкса = 0,21,  $p=0,0013$ ), которые могут иметь дополнительное значение в клинической практике и позволяют прогнозировать вероятность развития ХБП у лиц с ХОБЛ на основании оценки клинико-лабораторных характеристик ХОБЛ.

Полученные в ходе исследования уравнения\*:

- Уравнение, характеризующее группу лиц с ХОБЛ и ХБП с СКФ <60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>:

$$Y_1 = (\text{САТ, балл} \times 3,061) - (21,211 \times \text{ЧО}) - (6,546 \times \text{mMRC, балл}) - (1,209 \times \text{лейкоциты, } 10^9/\text{л}) + (27,102 \times \text{IL-6, пг/мл}) - (15,564 \times \text{TNF-}\alpha, \text{ пг/мл}) + (4,626 \times \text{концентрация ионов хлора сыворотки крови, ммоль/л}) - 446,485.$$

▪ Уравнение, характеризующее группу больных ХОБЛ с ХБП с СКФ  $\geq 60$  мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>:

$$Y_2 = (\text{САТ, балл} \times 2,587) - (21,032 \times \text{ЧО}) - (4,282 \times \text{mMRC, балл}) - (1,188 \times \text{лейкоциты, } 10^9/\text{л}) + (27,395 \times \text{IL-6, пг/мл}) - (16,488 \times \text{TNF-}\alpha, \text{ пг/мл}) + (4,110 \times \text{концентрация ионов хлора сыворотки крови, ммоль/л}) - 386,110.$$

▪ Уравнение, характеризующее группу больных ХОБЛ без ХБП:

$$Y_3 = (\text{САТ, балл} \times 2,460) - (21,663 \times \text{ЧО}) - (4,402 \times \text{mMRC, балл}) - (1,278 \times \text{лейкоциты, } 10^9/\text{л}) + (26,047 \times \text{IL-6, пг/мл}) - (14,781 \times \text{TNF-}\alpha, \text{ пг/мл}) + (4,468 \times \text{концентрация ионов хлора сыворотки крови, ммоль/л}) - 408,353.$$

Примечание: \*принадлежность лица к той или иной группе определяется сравнением полученных значений  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$ . Пациент относится к той группе, значение  $Y$  в которой максимально.

Известно, что одними из наиболее часто встречающихся коморбидных заболеваний у больных ХОБЛ являются сердечно-сосудистые патологии, при этом некоторые исследователи отмечают, что даже при отсутствии явных сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с ХОБЛ могут выявляться нарушения геометрии левого желудочка сердца, усиление артериальной ригидности [Капустник В.А. и соавт., 2017, Jobst V.J. et al., 2019, Pelà G., 2016].

Значения параметров артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ были следующими: PWV равнялся 8,7[7,0;10,1] м/с, R-CAVI и L-CAVI – 8,3[7,0;9,6] м/с и 8,1[7,2;9,6] м/с соответственно. Существенной разницы между R-CAVI и L-CAVI не обнаружено, ( $p > 0,05$ ), в связи с чем для всех дальнейших расчётов применяли показатель R-CAVI. Сравнительный анализ показал, что как значения PWV, так и R-CAVI существенно выше у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП, чем у лиц с ХОБЛ без нарушений почечной функции (таблица 2).

Важно отметить, что 52,4% от всех пациентов с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» имеют усиление артериальной ригидности, в то время как у больных ХОБЛ без ХБП усиленная артериальная ригидность регистрируется лишь в 31,5% случаев ( $\chi^2=4,28$ ,  $p=0,04$ ). Наиболее сильные корреляции обнаружены между PWV и CAVI с ЦисС<sub>сыв</sub>, СКФ-ЦисС<sub>сыв</sub>, АУ.

Таблица 2 – Значения PWV и R-CAVI в группах больных ХОБЛ

Параметр	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=42)	p
	Me[Q1;Q3]		
PWV, м/с	7,8[6,7;9,3]	9,4[8,0;10,2]	p=0,005*
R-CAVI, м/с	7,5[6,7;8,6]	9,4[8,0;9,8]	p=0,0005*

Примечание: \*наличие статистически значимой разницы, Me – медиана, Q1 и Q3 – нижняя и верхняя квартили соответственно

На основании обнаруженных особенностей в ходе дискриминантного анализа сформированы следующие классифицирующие функции\*, позволяющие прогнозировать принадлежность больного ХОБЛ к группе пациентов с избыточной артериальной ригидностью или к категории лиц, характеризующейся нормальными её значениями (лямбда Уилкса = 0,32,  $p < 0,0001$ ):

- Уравнение, характеризующее пациентов с ХОБЛ с повышенной ригидностью артериальной стенки:

$$Y_1 = (\text{САТ, балл} \times 0,148) - (70,605 \times \text{ЧО}) + (0,745 \times \text{mMRC, балл}) - (0,059 \times \text{СКФ-ЦисС}_{\text{сыв}}, \text{ мл/мин./1,73 м}^2) + (3,698 \times \beta\text{-2-МГ сыворотки крови, мг/мл}) + (0,682 \times \text{АУ, мг/сутки}) + (40,366 \times \text{TNF-}\alpha, \text{ пг/мл}) - 193,675.$$

- Уравнение, характеризующее больных ХОБЛ с неизменённой ригидностью артериальной стенки:

$$Y_2 = (1,196 \times \text{mMRC, балл}) - (\text{САТ, балл} \times 0,018) - (66,806 \times \text{ЧО}) + (0,066 \times \text{СКФ-ЦисС}_{\text{сыв}}, \text{ мл/мин./1,73 м}^2) + (3,023 \times \beta\text{-2-МГ сыворотки крови, мг/мл}) + (0,515 \times \text{АУ, мг/сутки}) + (38,136 \times \text{TNF-}\alpha, \text{ пг/мл}) - 174,857.$$

Примечание: \*принадлежность лица к той или иной группе определяется сравнением полученных значений  $Y_1$  и  $Y_2$ . Пациент относится к той группе, значение  $Y$  в которой максимально.

При проведении эхокардиографии обнаружено, что у 43,8% больных ХОБЛ имелись признаки ГМЛЖ, из них эксцентрическая гипертрофия наблюдалась лишь в 4,8% случаев, а концентрический её вариант – у 95,2% пациентов. Концентрическое ремоделирование МЛЖ обнаружено у 10,4% участников с ХОБЛ. Определено, что при комбинации «ХОБЛ+ХБП» ГМЛЖ выявляется в 6,4 раза чаще, чем при наличии только бронхообструктивной патологии.

Абсолютный риск развития ГМЛЖ в первом случае составил 0,833, во втором – 0,130, относительный риск равнялся 6,429 (нижняя граница доверительного интервала = 3,179, верхняя граница доверительного интервала = 13,001). Шанс формирования ГМЛЖ при наличии ХБП у пациентов с ХОБЛ = 5,000, при бронхообструкции без ХБП = 0,149. Отношение шансов составляло 33,571 (нижняя граница доверительного интервала = 10,786, верхняя граница доверительного интервала = 104,487).

Корреляционный анализ показал, что с концентрацией  $Kp_{\text{сыв}}$  были ассоциированы толщина миокарда задней стенки левого желудочка ( $R_s=0,40$ ,  $p=0,03$ ), ИММЛЖ ( $R_s=0,38$ ,  $p=0,04$ ), СКФ- $Kp_{\text{сыв}}$  коррелировала с толщиной межжелудочковой перегородки ( $R_s= -0,41$ ,  $p=0,03$ ), толщиной миокарда задней стенки левого желудочка ( $R_s= -0,44$ ,  $p=0,02$ ), массой МЛЖ ( $R_s= -0,39$ ,  $p=0,04$ ), ИММЛЖ ( $R_s= -0,41$ ,  $p=0,03$ ). Уровень ЦисС<sub>сыв</sub> связан с ударным объёмом левого желудочка сердца ( $R_s= -0,39$ ,  $p=0,02$ ).

Полученные закономерности позволили сформировать следующие классифицирующие функции\*, помогающие прогнозировать развитие ГМЛЖ у больных ХОБЛ с учётом функционального состояния почек: (лямбда Уилкса = 0,50,  $p<0,0001$ ):

- Уравнение, характеризующее пациентов с ХОБЛ с ГМЛЖ:  

$$Y_1 = (63,58 \times \text{ЧО}) - (7,73 \times \text{TNF-}\alpha, \text{ нг/мл}) + (38,97 \times \text{IL-6, нг/мл}) - (15,48 \times \text{IL-8, нг/мл}) + (3510,14 \times \text{ЦисС}_{\text{сыв}}, \text{ мг/л}) + (31,24 \times \text{СКФ-ЦисС}_{\text{сыв}}, \text{ мл/мин./1,73 м}^2) - (1,1 \times \text{АУ, мг/сутки}) - 3214,14.$$

- Уравнение, характеризующее лиц с ХОБЛ с сохранной геометрией МЛЖ:  

$$Y_2 = (59,57 \times \text{ЧО}) - (8,16 \times \text{TNF-}\alpha, \text{ нг/мл}) + (37,11 \times \text{IL-6, нг/мл}) - (14,24 \times \text{IL-8, нг/мл}) + (3461,21 \times \text{ЦисС}_{\text{сыв}}, \text{ мг/л}) + (30,90 \times \text{СКФ-ЦисС}_{\text{сыв}}, \text{ мл/мин./1,73 м}^2) - (1,06 \times \text{АУ, мг/сутки}) - 3125,09.$$

Примечание: \*принадлежность лица к той или иной группе определяется сравнением полученных значений  $Y_1$  и  $Y_2$ . Пациент относится к той группе, значение  $Y$  в которой максимально

В 3-й контрольной точке исследования обнаружено, что острые сердечно-сосудистые события чаще возникают у больных ХОБЛ, имеющих ХБП, нежели у пациентов только лишь с бронхообструктивной патологией ( $p=0,008$ ) (таблица 3).

Таблица 3 – Частота развития и характер перенесённых острых фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в обследуемых группах больных ХОБЛ

Параметр	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=42)	p
	% ** (n)		
Прогрессирующая стенокардия	0,0(0)	2,4(1)	p=0,44
Инфаркт миокарда	1,9(1)	7,1(3)	p=0,32
ОНМК	0,0(0)	4,8(2)	p=0,19
Фибрилляция предсердий	1,9(1)	4,8(2)	p=0,58
Желудочковые экстрасистолии 2-3 класса	0,0(0)	2,4(1)	p=0,44
Пароксизмальная тахикардия	0,0(0)	2,4(1)	p=0,44
Летальный исход от острого сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда и ОНМК)	0,0(0)	4,8(2)	p=0,19
Всего больных	3,7(2)	28,6(12)	p=0,008*

Примечание: \*наличие статистически значимой разницы, \*\* от числа пациентов, относящихся к данной группе, n – абсолютное число лиц

## ВЫВОДЫ

1. У 43,8% лиц с ХОБЛ был диагностирован фенотип «ХОБЛ и ХБП», при этом 16,7% приходилось на ХБП С3а и С3б-стадии, характеризующиеся умеренным или существенным снижением СКФ, а 27,1% – на ХБП с сохранной СКФ. Статистически чаще ХБП выявлялась у пациентов с высоким риском обострений ХОБЛ (66%), в то время как у лиц с низким риском обострений ХБП обнаружена лишь у 16,3%.

2. Пациенты с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» переносят достоверно большее число обострений ХОБЛ за период 12 месяцев, чем больные ХОБЛ без ХБП.

Значения теста САТ и шкалы mMRC, отражающие выраженность клинической симптоматики, у лиц с ХОБЛ и ХБП с СКФ  $<60$  мл/мин./ $1,73$  м<sup>2</sup> в 1,8 и 1,5 раза превышают таковые у больных без ХБП.

3. У лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» в сравнении с пациентами с ХОБЛ без ХБП отмечаются более высокие значения СРБ, IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ . Интенсивность системного воспаления нарастает с утяжелением стадии ХБП и наиболее выражена среди больных ХОБЛ в сочетании с ХБП С3а и С3b-стадий. Маркёры, отражающие почечную функцию (мочевина, АУ,  $K_{p_{\text{сыв}}}$ , СКФ,  $\beta$ -2-МГ мочи), ассоциированы с СРБ, IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ .

4. Нарушения газового и кислотно-основного состояния крови имеются у 62,5% обследованных, при этом наиболее часто обнаруживается респираторный ацидоз. У больных с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» статистически чаще, чем при ХОБЛ без ХБП обнаруживается метаболический алкалоз. Некоторые из исследуемых параметров (рН, актуальный бикарбонат) сопряжены с маркёрами функции почек.

5. Превышение нормальных значений параметров артериальной ригидности у больных с ХОБЛ и ХБП встречалось в 1,7 раза чаще, чем у лиц с ХОБЛ без ХБП, а ГМЛЖ – в 6,4 раза чаще, при этом у всех пациентов преобладал концентрический её вариант. Наиболее сильные взаимосвязи обнаружены между RWV и САVI с ЦисС<sub>сыв</sub>, СКФ-ЦисС<sub>сыв</sub>, АУ, между значениями толщины межжелудочковой перегородки, толщиной миокарда задней стенки левого желудочка сердца, массой МЛЖ и ИММЛЖ с  $K_{p_{\text{сыв}}}$  и СКФ- $K_{p_{\text{сыв}}}$ .

6. У 28,6% больных с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» в течение 12 месяцев наблюдения развиваются острые фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события (прогрессирующая стенокардия, инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы 2-3 класса, пароксизмальная тахикардия), что в 7,5 раз чаще, чем у пациентов с ХОБЛ без ХБП.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У больных ХОБЛ рекомендовано производить оценку состояния клубочкового и канальцевого аппарата почек, при этом особого внимания заслуживают пациенты с высоким риском обострений заболевания.
2. Для прогнозирования развития ХБП у конкретного пациента дополнительно рекомендовано применение классифицирующих функций, полученных в исследовании.
3. Всем лицам с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» в алгоритм исследования следует включать проведение эхокардиографического исследования, сфигмографии и сфигмоманометрии с целью раннего выявления патологических изменений сердечно-сосудистой системы, что позволит проводить своевременную их профилактику и коррекцию.
4. Для прогнозирования наличия у пациента с ХОБЛ избыточной артериальной ригидности рекомендуется применение классифицирующих функций, полученных в исследовании и сформированных с учётом функционального состояния почек.
5. Для оценки вероятности развития ГМЛЖ у лиц с ХОБЛ с учётом функции почек рекомендовано применение классифицирующих функций, полученных в исследовании.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Изучение факторов, способных повлиять на развитие коморбидной патологии при ХОБЛ, разработка прогнозных моделей, направленных на раннее выявление патологических изменений в сердечно-сосудистой и ренальной системах, являются актуальными вопросами современной медицинской науки.

В настоящей работе представлены результаты комплексного исследования функционального состояния почек у больных ХОБЛ в динамике с установлением наличия диагноза ХБП и её стадии. Обнаруженный спектр клинико-лабораторных особенностей, влияющий на развитие почечной дисфункции у лиц с ХОБЛ, может являться мишенью для проведения мероприятий по профилактике развития ХБП.

Выявленные закономерности позволили разработать модели прогноза формирования кардио-васкулярного ремоделирования с учётом функционального состояния почек.

Перспективным является дальнейшее изучение роли отдельных системных эффектов ХОБЛ в формировании и прогрессировании ХБП и разработка методик по коррекции выявленных нарушений.

### **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Бакина, А.А. Особенности цитокинового профиля и типов иммунного ответа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Бакина, В.И. Павленко // Актуальные вопросы современной науки : сборник статей по материалам X Международной научно-практической конференции (Томск, 12 марта 2018 г.) : в 4 ч. – Уфа : Дендра, 2018. – Ч. 4. – С. 97-102.
2. Бакина, А.А. Сосудистая жесткость у больных хронической обструктивной болезнью легких: актуальные аспекты / А.А. Бакина, В.И. Павленко // Молодежь XXI века: шаг в будущее : материалы XIX региональной научно-практической конференции (Благовещенск, 23 мая 2018 г.) : в 3 т. – Благовещенск : Изд-во Дальневосточного гос. аграрного ун-та, 2018. – Т. 2: Биологические и ветеринарные науки. Сельскохозяйственные науки. Медицинские науки. – С. 203-204. – ISBN 978-5-9642-0344-5 (Т.2).
3. Бакина, А.А. Ожирение как модифицируемый фактор риска развития хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких / Бакина А.А., Павленко В.И., Нарышкина С.В. // Тезисы докладов XII Всемирного конгресса по астме, ХОБЛ и иммунопатологии (Москва, 18-21 октября 2018 г.). – **Аллергология и иммунология**. – Т.19, №2. – С. 114.
4. Бакина, А.А. Нарушение функционального состояния почек у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / А.А. Бакина, В.И. Павленко // Инновации в науке и практике : сборник статей по материалам XI Международной научно-практической конференции (Барнаул, 29 октября 2018 г.) : в 3 ч. – Уфа : НИЦ «Вестник науки», 2018. – Ч. 3. – С. 113-118.
5. Бакина, А.А. Микроальбуминурия у больных хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / А.А. Бакина, В.И. Павленко, Т.И. Коротчик // Сборник трудов XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания (Москва, 16-19 октября 2018 г.) / под ред. Академика РАН А.Г. Чучалина. – Москва, 2018. – С. 15-16.

6. Бакина, А.А. Актуальные аспекты изучения артериальной жесткости у лиц с хронической обструктивной болезнью легких / Бакина А.А., Щегорцова Ю.Ю., Павленко В.И. // Амурский медицинский журнал. – 2018. – №3(23). – С. 70-72. DOI: 10.22448/AMJ.2018.3.70-72.
7. Бакина, А.А. Хроническая болезнь почек как проявление коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Бакина, В.И. Павленко // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания**. – 2018. – Вып.69. – С.115-122. DOI: 10.12737/article\_5b985be86b47a1.51078145.
8. Бакина, А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца: влияние тандема на функцию почек / А.А. Бакина, В.И. Павленко // Сборник тезисов XIII Национального конгресса терапевтов (Москва, 21-23 ноября 2018 г.) – Москва, 2018. – С. 11.
9. Бакина, А.А. Функциональное состояние почек у больных хронической обструктивной болезнью легких с повышенной массой тела / А.А. Бакина, В.И. Павленко // XLIII Международные научные чтения (памяти И.И. Ползунова) : сборник статей Международной научно-практической конференции (Москва, 16 февраля 2019 г.) – Москва : ЕФИР, 2019. – С. 95-98. – ISBN 978-5-6042092-6-4.
10. Бакина, А.А. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: современные тенденции / А.А. Бакина, В.И. Павленко // Материалы VIII съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. академика РАН В.П. Колосова. – Благовещенск, 2019. – С. 115-119. DOI: 10.12737/conferencearticle\_5ce51ce14340e0.28103008.
11. Бакина, А.А. Кардиоренальный континуум у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Бакина, В.И. Павленко // Молодежь XXI века: шаг в будущее : материалы XX региональной научно-практической конференции (Благовещенск, 23 мая 2019 г.) : в 3 т. – Благовещенск : Изд-во Амурского гос. ун-та, 2019. – Т. 2: Биологические науки. Ветеринарные науки. Сельскохозяйственные науки. Медицинские науки. Химические науки. Науки о земле. – С. 152-154. – ISBN 978-5-93493-331-0 (Т.2).
12. Бакина, А.А. Исторические аспекты изучения хронической обструктивной болезни легких / А.А. Бакина, Ю.Ю. Щегорцова, В.И. Павленко // Амурский медицинский журнал. – 2019. – Т. 25, №1. – С. 55-58. DOI: 10.22448/AMJ.2019.1.55-58.
13. Бакина, А.А. Биохимические маркеры почечной дисфункции у лиц с хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения / Бакина А.А., Павленко В.И. // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования : сборник статей по материалам XXIV международной научно-практической конференции – №6(22) – Москва : «Интернаука», 2019 – С.85-89.

14. Bakina, A.A. Kidney dysfunction in persons with chronic obstructive pulmonary disease / A.A. Bakina, V.I. Pavlenko, S.V. Naryshkina // Innovative methods of treatments in traditional Russian and Chinese medicine : materials of the XVI Russian-Chinese Biomedical Forum (Blagoveshchensk, 10-13 December, 2019) / resp. editor Sergei S. Tseluyko. – Blagoveshchensk-Harbin, 2019. – P.29-31.
15. Бакина, А.А. Скорость клубочковой фильтрации у лиц с хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Бакина, В.И. Павленко // Сборник трудов XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания (Москва, 29 октября-1 ноября 2019 г.) / под ред. академика РАН А.Г. Чучулина. – Москва : ДизайнПресс, 2019. – С. 142-143. – ISBN 978-5-901450-18-5.
16. Бакина, А.А. Значение цистатина С при оценке функционального состояния почек у лиц с хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Бакина, В.И. Павленко, Л.В. Жук // Сборник тезисов XIV Национального конгресса терапевтов (Москва, 20-22 ноября 2019 г.). – Москва, 2019. – С.8.
17. Бакина, А.А. Бета 2-микроглобулин сыворотки крови как маркер воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Бакина, В.И. Павленко // Сборник тезисов VI Съезда терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 24-25 октября 2019). – Ростов-на-Дону, 2019. – С.77-79.
18. Бакина, А.А. Частота обострений хронической обструктивной болезни легких как фактор риска развития почечной дисфункции / А.А. Бакина, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Амурский медицинский журнал. – 2019. – №3(27). – С.22-26. DOI: 10.22448/AMJ.2019.3.22-26.
19. Бакина, А.А. Комплексный анализ кислотно-основного статуса, газового и электролитного состава венозной крови у больных хронической обструктивной болезнью легких различных категорий риска обострений / А.А. Бакина, В.И. Павленко // **Вестник современной клинической медицины**. – 2020. – Т. 13, вып. 1. – С.10-16. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(1).10-16.
20. Бакина, А.А. Связь нарушений газового и электролитного состава венозной крови и дисфункции почек у лиц с хронической обструктивной болезнью легких различных категорий риска обострений / А.А. Бакина, В.И. Павленко // **Тихоокеанский медицинский журнал**. – 2020. – №2. – С. 34-38. DOI: 10.34215/1609-1175-2020-2-34-38.
21. Бакина, А.А. Скорость клубочковой фильтрации у лиц с хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Бакина, В.И. Павленко // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания**. – 2020. – Вып.75. – С. 53-59. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-53-59.
22. Бакина, А.А. Ассоциация маркеров почечной дисфункции и структурно-функциональных показателей левого желудочка сердца у больных хронической

обструктивной болезнью легких / А.А. Бакина, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // **Уральский медицинский журнал**. – 2020. – №01(184). – С.5-11. DOI 10.25694/URMJ.2020.01.02.

23. Бакина, А.А. Комплексная оценка функционального состояния почек у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Бакина, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2020. – №2. – С. 45-51. DOI: 10.20333/2500136-2020-2-45-51.

24. Бакина А.А. Роль клинических симптомов хронической обструктивной болезни легких в развитии нарушений жесткости сосудистой стенки / А.А. Бакина, В.И. Павленко // Молодежь XXI века: шаг в будущее : материалы XXI региональной научно-практической конференции (Благовещенск, 20 мая 2020 г.) : в 4 т. – Благовещенск : Изд-во Амурского гос. ун-та, 2019. – Т. 3: Биологические науки. Ветеринарные науки. Медицинские науки. Науки о земле. – С. 42-43. – ISBN 978-5-9642-0434-3 (Т.3).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CAT	– Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test – оценочный тест хронической обструктивной болезни лёгких
CAVI	– Cardio-ankle Vascular Index – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
IL	– interleukin – интерлейкин
L-CAVI	– левый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
mMRC	– Modified British Medical Research Council – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета
pH	– pondus Hydrogenii – концентрация водородных ионов
PWV	– pulse wave velocity – скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке
R-CAVI	– правый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
TNF- $\alpha$	– tumor necrosis factor- $\alpha$ – фактор некроза опухоли- $\alpha$
$\beta$ -2-МГ	– $\beta$ -2-микроглобулин
AУ	– альбуминурия
ГМЛЖ	– гипертрофия миокарда левого желудочка сердца
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка сердца
Кр <sub>сыв</sub>	– креатинин сыворотки крови
МЛЖ	– миокард левого желудочка сердца
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СКФ-Кр <sub>сыв</sub>	– скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по уровню креатинина сыворотки крови

СКФ-	– скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по уровню
ЦисС <sub>сыв</sub>	цистатина С сыворотки крови
СРБ	– С-реактивный белок
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЦисС <sub>сыв</sub>	– цистатин С сыворотки крови
ЧО	– частота обострений хронической обструктивной болезни лёгких за период 12-ти месяцев, предшествующих включению лица в исследование