

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Амурская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

БАКИНА АНАСТАСИЯ АЛЕКСЕЕВНА

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

14.01.25 – пульмонология

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

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

Благовещенск – 2020

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ФОРМИРОВАНИЯ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ (обзор литературы).....	16
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА КОГОРТЫ ЛИЦ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ.....	29
2.1. Методы исследования.....	31
2.1.1. Общеклинические методы исследования.....	31
2.1.2. Лабораторные методы исследования.....	35
2.1.3. Инструментальные методы исследования.....	41
2.1.4. Методы статистической обработки данных.....	46
2.2. Характеристика когорты лиц, включённых в исследование.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	64
3.1. Частота встречаемости хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью лёгких в зависимости от риска обострений и выраженности клинической симптоматики заболевания.....	64
3.2. Роль системного воспаления, кислотно-основного состояния, газового и электролитного состава крови в развитии хронической болезни почек при хронической обструктивной болезни лёгких .....	73
3.3. Значение почечной дисфункции в формировании избыточной артериальной ригидности и гипертрофии миокарда левого желудочка сердца как факторов, влияющих на сердечно-сосудистый риск у больных хронической обструктивной болезнью лёгких .....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	99
Обсуждение полученных результатов .....	99
Выводы.....	106
Практические рекомендации.....	107

Перспективы дальнейшей разработки темы.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	142

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

По данным Федеральной службы государственной статистики, заболеваемость патологиями респираторного тракта в Российской Федерации имеет тенденцию к неуклонному росту [27]. Смертность от болезней органов дыхания остается на высоком уровне и преобладает среди мужчин старше трудоспособного возраста. Тем не менее, трудоспособное население так же имеет высокий показатель смертности, который у мужчин выше в 4,3 раза, чем у женщин [63]. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является широко распространённой респираторной патологией, характеризующейся множеством системных эффектов, наличием сопутствующих и коморбидных заболеваний и состояний [43, 145]. С ХОБЛ часто сочетаются патологии сердечно-сосудистой системы [3], нарушения плотности костной ткани [74, 75, 186], онкологические заболевания бронхолёгочного тракта [192], сахарный диабет и метаболический синдром [38, 194, 197, 216], гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [38] и депрессия [179, 194]. В последние годы всё больший интерес исследователей обращён к развитию почечной дисфункции при обструктивных нарушениях [8, 11, 18, 31, 103]. 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) и способствовать формированию хронической болезни почек (ХБП) и хронической почечной недостаточности [10, 17]. В то же время развитие дисфункции почек при ХОБЛ может приводить к сердечно-сосудистым катастрофам, занимающим лидирующую позицию среди общих причин летальности [15, 144]. Однако особенности развития у больных ХОБЛ кардио-васкулярных нарушений через призму ренальной дисфункции остаются малоизученными.

## Степень разработанности темы

Изучение коморбидности при ХОБЛ является актуальным вопросом современной медицинской науки. Внимание исследователей в последние годы обращено к изучению сердечно-сосудистой и ренальной дисфункции при ХОБЛ. В имеющихся исследованиях показаны особенности развития ХБП при лёгочной обструкции, освещено наличие связи между маркёрами, отражающими функциональное состояние почек, и развитием сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ, однако число подобных работ ограничено.

В 2010г. Incalzi R.A. провел одно из первых исследований, посвященных оценке частоты встречаемости хронической почечной недостаточности при ХОБЛ, и отметил, что среди обследованных лиц пожилого возраста дисфункция почек выявляется практически у каждого второго пациента [110]. Проблеме коморбидного течения ХБП и ХОБЛ уделено внимание в масштабном исследовании Navaneethan S.D. et al. (2016г.), в которое было включено 56 960 пациентов с ХБП. В результате оценки риска летального исхода выявлено, 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 [173]. Определенный вклад в решение вопроса взаимосвязи почечных маркёров и функции лёгких внесли Kim Y.S. et al. (2016г.), в исследовании которого показана связь СКФ с параметрами спирометрического исследования, однако не проведен комплексный анализ функционального состояния почек с учётом всех критериев развития ХБП [146]. Telo S. et al. (2018г.), изучавшие концентрацию цистатина С сыворотки крови (ЦисС<sub>сыв</sub>) у больных ХОБЛ в стабильном периоде и при обострении, отметили, что ЦисС<sub>сыв</sub> положительно коррелирует с уровнями мочевины, креатинина сыворотки крови (Кр<sub>сыв</sub>) и С-реактивного белка (СРБ), и наиболее сильная связь проявляется при усилении респираторной симптоматики [200].

Среди отечественных учёных большое внимание оценке функционального состояния почек и развитию ХБП уделялось Болотовой Е.В. и Дудниковой А.В. В их работах оценена частота встречаемости ХБП у лиц с ХОБЛ, определён спектр факторов, способных влиять на деградацию почечной функции, изучены связи между маркёрами, по оценке которых устанавливается диагноз ХБП, и характеристиками ХОБЛ [16, 17]. Однако лишь в единичных их работах освещается вопрос состояния сердечно-сосудистой системы в свете наличия или отсутствия почечной патологии [15], но подобная оценка должна производиться чаще ввиду того, что при снижении СКФ основной причиной летальных исходов являются кардио-васкулярные события, а не почечная недостаточность [144]. В ходе изучения способов диагностики ранних признаков недостаточности почечного кровотока при ХОБЛ Квасниковой Ю.В. и др. (2019г.) составлено регрессионное уравнение, позволяющее предположить наличие недостаточности гемодинамики почек на основании эхокардиографических параметров сердца, анамнеза курения, концентраций мочевины и  $Kp_{\text{сыв}}$  [23]. Vozkus F. et al. (2017г.) сообщает о наличии тесной связи между АУ и сердечно-сосудистыми событиями у больных ХОБЛ [99], а в исследовании Nu G. et al. (2016г.) показано, что  $CисC_{\text{сыв}}$ , отражающий состояние почечной функции, является сильным и независимым фактором риска госпитальной летальности у пациентов с ХОБЛ, связанной, в том числе, и с сердечно-сосудистыми событиями [122].

Не смотря на активный интерес исследователей к раскрытию особенностей формирования коморбидного спектра при бронхообструктивных патологиях, малоизученным остается вопрос комплексной оценки функции почек при ХОБЛ, влияния системных эффектов заболевания на развитие почечной дисфункции. Современными исследователями недостаточное внимание уделено вопросам влияния клиничко-анамнестических характеристик ХОБЛ на развитие нарушений функционального состояния клубочка и канальцев почек. В литературных источниках не отражена роль системного воспаления, кислотно-основного дисбаланса, нарушений газового и электролитного состава крови в возникновении ХБП. Неизученным остается вопрос ассоциации маркёров функционального

состояния почек и признаков ремоделирования миокарда левого желудочка сердца (МЛЖ) и крупных артериальных сосудов у больных с ХОБЛ. Не разработаны способы прогнозирования формирования ХБП у пациентов с ХОБЛ в зависимости от клинической категории, развития гипертрофии МЛЖ (ГМЛЖ) и избыточной сосудистой жёсткости у лиц с обструктивной лёгочной патологией с учётом функционального состояния почек. Необходимость решения поставленных вопросов предопределила выбор темы исследования, её цель и задачи.

### **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-anamнестические 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-фemorальном участке (PWV)) и структурно-функциональные параметры МЛЖ у больных ХОБЛ.
5. Разработать модель прогноза развития избыточной артериальной ригидности и 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 (ОНМК), 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». Продемонстрирована высокая частота встречаемости ХБП у лиц с ХОБЛ (так, сочетание ХОБЛ и ХБП было обнаружено у 43,8% пациентов, при этом 16,7% пришлось на ХБП, характеризующуюся умеренным или существенным снижением 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.

Уточнена роль хронического системного воспаления в развитии ХБП при ХОБЛ. При сравнении значений маркёров системного воспаления (фибриноген, СРБ, интерлейкин (IL)-6, IL-8 и фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) у лиц с ХОБЛ без ХБП и пациентов с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» обнаружено существенное превышение их концентраций у последних. Показана тесная связь между показателями функции почек (мочевина, АУ, Кр<sub>сыв</sub>, СКФ,  $\beta$ -2-микроглобулина ( $\beta$ -2-МГ) мочи) с СРБ, IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ .

Впервые проведено сравнение кислотно-основных свойств (концентрация водородных ионов (pH), актуальный бикарбонат (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), рассчитанный дефицит либо избыток оснований для всей внеклеточной жидкости, включая кровь (BE-esf)), электролитного (ионы калия (K<sup>+</sup>), натрия (Na<sup>+</sup>), хлора (Cl<sup>-</sup>)) и газового



(парциальное напряжение углекислого газа ( $p\text{CO}_2$ ) и кислорода ( $p\text{O}_2$ )) составов крови у пациентов с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» и больных ХОБЛ без ХБП.

Впервые произведена сравнительная оценка параметров артериальной ригидности (PWV, правого и левого САVI (R-CAVI и L-CAVI соответственно)) у больных с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» и пациентов с ХОБЛ и сохранной почечной функцией. 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.

Впервые обозначена роль комбинации «ХОБЛ и ХБП» в формировании ГМЛЖ. Обнаружено, что значения таких параметров, как масса МЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), толщина миокарда межжелудочковой перегородки сердца (ТМЖП), характеризующих наличие ГМЛЖ, существенно выше у лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП», чем у пациентов, имеющих лишь ХОБЛ, а ГМЛЖ у последних встречается в 6,4 раза реже, чем у больных ХОБЛ с ХБП.

Впервые показано, что на протяжении 12 месяцев наблюдения у лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» острые фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события (прогрессирующая стенокардия, инфаркт миокарда, ОНМК, фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы 2-3 класса, пароксизмальная тахикардия) 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**

Результаты, полученные в ходе исследования, дополняют знания о ХОБЛ как о патологии, обладающей множеством системных эффектов, ведущих к развитию широкого спектра коморбидных заболеваний и состояний.

Комплексный подход к оценке функционального состояния почек, применяемый при проведении исследования, позволил изучить частоту развития ХБП у больных ХОБЛ и выявить факторы, влияющие на формирование почечной дисфункции у данной категории пациентов. 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.

В ходе исследования доказана роль системной воспалительной реакции, нарушений газового, электролитного и кислотно-основного состояния крови в развитии почечной дисфункции у больных ХОБЛ, что указывает на важность проведения данных исследований при данном бронхообструктивном заболевании.

Обнаружена тесная многогранная взаимосвязь между развитием ХБП и формированием избыточной артериальной ригидности у больных ХОБЛ. При этом отмечено, что важную роль в формирование данной ассоциации вносят такие характеристики ХОБЛ, как частота обострений заболевания, выраженность клинической симптоматики и интенсивность системного воспаления.

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, полученные в ходе проведения исследования, внедрены в работу практического здравоохранения и применяются специалистами пульмонологического и кардиологического отделений ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ». Основные предложения и практические рекомендации внедрены в учебный процесс на кафедре факультетской и поликлинической

терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России и используются при обучении студентов 4-6 курсов.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа представляет собой результат клинического выборочного контролируемого наблюдательного исследования, носящего проспективный характер. По методологии, используемой для сбора и анализа данных, исследование характеризовалось как количественное.

Объектом диссертационного исследования явились 96 больных ХОБЛ и 25 условно здоровых лиц без ХОБЛ (УЗЛ).

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» (с изменениями от 2013г., 64-ая Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия) и одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол №3 от 21.09.2017г.). Включение лиц в исследование производилось на добровольной основе после письменного оформления информированного согласия пациента на участие в исследовании.

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 (ЭКГ), сфигмография, эхокардиография (Эхо-КГ)). Так же производился учёт острых сердечно-сосудистых событий, перенесённых пациентом за 12 месяцев наблюдения.

Результаты проведённых исследований внесены в индивидуальные регистрационные карты пациента, включенного в научное исследование. Обработка результатов проведённых исследований выполнялась при помощи параметрических и непараметрических статистических методик с использованием лицензионной версии программы STATISTICA 10.

### **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 САVI) и эхокардиографические параметры МЛЖ коррелируют с маркёрами 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:

- 1) репрезентативной базы исходного материала (выборка обследованных лиц составлялась путём применения направленного метода с учётом критериев включения, невключения и исключения из исследования, что обеспечивало максимальную однородность обследуемого контингента);
- 2) результатов общеклинических, современных лабораторных и инструментальных методов исследований, проведённых с применением оборудования, сертифицированного в Российской Федерации;
- 3) 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, 12 марта 2018 г.), XIX региональная научно-практическая конференция «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 23 мая 2018 г.), XI Международная научно-практическая конференция «Инновации в науке и практике» (Барнаул, 29 октября 2018 г.), научно-практическая конференция «XLIII Международные научные чтения (памяти И.И. Ползунова)» (Москва, 16 февраля 2019 г.), XX региональная научно-практическая конференция «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 23 мая 2019 г.), XXIV международная научно-практическая конференция «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (Москва, 25 июня 2019 г.), XVI Российско-Китайский биомедицинский форум «Инновационные методы лечения в традиционной российской и китайской медицине» (Благовещенск, 10-13 декабря 2019 г.), XXI региональная научно-практическая конференция «Молодежь XXI века: Шаг в будущее» (Благовещенск, 20 мая 2020 г.).

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.

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

По материалам диссертации опубликованы 24 научные работы, 7 из них – в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получена приоритетная справка на 1 патент «Способ прогнозирования развития хронической болезни почек у лиц с хронической обструктивной болезнью легких» (регистрационный номер 2020131472).

### **Личный вклад автора**

В проводимое исследование автор диссертации самостоятельно внесла следующий вклад:

- 1) выполнила поиск и анализ данных литературных источников, соответствующих теме исследования;
- 2) разработала индивидуальную регистрационную карту пациента, включённого в научное исследование;
- 3) осуществила направленный отбор больных ХОБЛ и УЗЛ для включения в исследование;
- 4) произвела обследование участников по общеклиническим методикам, включающим сбор клинико-anamnestических данных, физикальный осмотр;

- 5) освоила методики проведения сфигмоманометрии и сфигмографии на приборе VaSeraVS-1000 и расчёта СКФ по формулам СКD-EPI для лиц европеоидной расы, провела соответствующие исследования и расчёты;
- 6) выполнила статистическую обработку полученных данных, анализ и интерпретацию результатов обработки;
- 7) 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.

## ГЛАВА 1

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ФОРМИРОВАНИЯ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ (обзор литературы)

ХОБЛ – потенциально предотвратимое заболевание бронхо-лёгочной системы, характеризующееся персистирующей клинической симптоматикой и ограничением скорости воздушного потока, вызванного, как правило, негативным воздействием частиц или газов вдыхаемого воздуха [145]. Распространённость патологии в различных странах колеблется в широких пределах: так, согласно проведённым исследованиям, в Индии ХОБЛ наблюдается у 10,1% граждан [88], распространённость её среди жителей Соединённых Штатов Америки составляет от 3,7% до 12% [177], населения Китая – 8,6% [187], а в общей популяции россиян – 15,3% [46].

ХОБЛ является патологией, имеющей высокие смертность и частоту инвалидизации [219]. По данным Hartl S. et al. (2016г.), 10,8% лиц, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, погибают в течение 3-4 месяцев с момента начала стационарного лечения [197], а порядка 5% гибнут в течение двух недель с момента госпитализации [57]. Даже с малой выраженностью клинической симптоматики или её отсутствием на ранних стадиях ХОБЛ может увеличивать риск возникновения пневмонии и смерти из-за респираторных заболеваний [188], а в случае возникновения обострения такие пациенты используют большой объём медицинской помощи [223].

Факторы, влияющие на развитие ХОБЛ, широко распространены в современном обществе. Курение оказывает колоссальное воздействие на риск развития и прогрессирования лёгочной обструкции [145]. По данным отечественного исследования, проведенного в Санкт-Петербурге, среди лиц, имеющих снижение показателя «объём форсированного выдоха за первую секунду / форсированная жизненная емкость легких» (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) менее 0,7,



настоящими или бывшими курильщиками были 79,1% обследованных [61]. По данным исследования, проведённого в Китае (2017г.), курение являлось фактором, связанным с 1,59 миллионами смертей, произошедших на территории страны за 1 год. При этом одной из трёх основных патологий, ведущих к гибели курильщиков, наряду с онкологическими заболеваниями бронхолёгочной системы и ишемической болезнью сердца являлась ХОБЛ [123]. По некоторым данным, добавление 1 единицы «пачка/лет» при оценке индекса курящего человека (ИКЧ) увеличивает риск развития ХОБЛ на 15% [88]. Известно, что у курящих пациентов с ХОБЛ временной промежуток между возникновением обострений заболевания резко сокращён в сравнении с некурящими пациентами [76]. В работе Mosrane Y. et al. (2017г.) отмечено, что если у лиц, курящих табакосодержащие изделия, развивается ХОБЛ, то даже при стабильном её течении значительно повышаются концентрации СРБ, IL-6 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови [212], а Агранович Н.В. и др. (2018г.) установила, что у курильщиков с ХОБЛ уровни фибриногена и TNF- $\alpha$  превышали значения показателей у некурящих больных [13]. Известно, что не только активное, но и пассивные формы курения табака являются фактором риска развития и прогрессирования ХОБЛ [88]. Установлено, что почти половина больных с документированным диагнозом ХОБЛ продолжает употребление табака, зная о наличии у себя респираторного заболевания [72].

Несколько меньший в сравнении с курением табака, но значимый вклад в развитие ХОБЛ вносит загрязнение атмосферного воздуха и воздуха внутри помещений [84,88,145], чем может объясняться большая частота встречаемости ХОБЛ среди лиц, проживающих на урбанизированных территориях с высокой плотностью населения [103].

Факторами, традиционно рассматриваемыми в качестве предикторов развития и прогрессирования ХОБЛ, являются генетический дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина, наличие хронического бронхита, частые инфекционные заболевания дыхательных путей, низкий социально-экономический статус и уровень образования [145, 187]. Профессиональные вредности, способные

оказывать влияние на респираторную систему, так же способствуют формированию бронхиальной обструкции при условии продолжительного их воздействия [88,96].

ХОБЛ рассматривается как системное заболевание, имеющее широкий спектр коморбидной и сопутствующей патологии [42, 54, 60; 61], влияющей как на прогноз, так и на качество жизни [54,55]. Так, по данным многоцентрового исследования, проведенного в Италии, лишь 17% пациентов с зарегистрированной ХОБЛ не имели сопутствующих или коморбидных состояний [114]. Caram L.M. et al. (2016г.) в своей работе сообщают, что, по крайней мере, одно коморбидное заболевание наблюдается у 76% больных ХОБЛ [194], а в шотландском исследовании, проведенном Chetty U. et al. (2017г.) и включающем 51 928 лиц с ХОБЛ, обнаружено, что 86% из обследованных имели одну или более сопутствующих патологий, что в 1,8 раза чаще, чем у лиц без ХОБЛ [107]. Наблюдательное многоцентровое поперечное исследование SUPPORT, набор участников в которое производился в 23-х городах Российской Федерации, показало, что сопутствующие заболевания присутствуют у 75% пациентов с ХОБЛ [72]. Известно, что явление мультиморбидности как у лиц с ХОБЛ, так и без развивается и прогрессирует с возрастом, однако при ХОБЛ скорость её развития выше, чем у людей без явлений бронхиальной обструкции: так, сеть сопутствующих заболеваний у индивидуумов без ХОБЛ в возрасте 66-75 лет аналогична сети больных ХОБЛ 56-65 лет [106].

ХОБЛ часто сопутствуют: гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, хронические патологии почек [45], бронхиальная астма [3], остеопороз [74, 75, 186], онкологические заболевания бронхиального дерева и лёгочной ткани [192], туберкулёз [125], метаболический синдром [49, 216], сахарный диабет [194, 197], болезни системы крови [37, 50, 89], депрессия [179, 194], нарушения сна [218] и когнитивные расстройства [115].

В некоторых исследованиях, проводившихся с целью изучения особенностей коморбидности при ХОБЛ, отмечены значимые различия между клиническими характеристиками, особенностями течения и прогнозом

обструктивного заболевания в зависимости от коморбидного кластера, к которому относился больной. Так, например, Архипов В.В. и др. (2016г.) в своём исследовании показывают, что выраженность клинических симптомов у фенотипов «частые обострения ХОБЛ и хронический бронхит» и «частые обострения ХОБЛ» значительно выше, чем у лиц с редкими обострениями или их отсутствием [72]. В работе Chubachi S. et al. (2016г.) отмечается, что при сочетании ХОБЛ с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью или психологическими нарушениями пациенты дают более низкие оценки качеству своей жизни, чем при других сопутствующих патологиях [153], при этом в некоторых исследованиях подчёркивается тот факт, что «психологический» кластер коморбидности наряду с «кахектическим» является специфичным для ХОБЛ и не характерным для лиц без обструктивных нарушений [127]. Клинический фенотип ХОБЛ, ассоциированный с развитием эмфиземы лёгких, характеризуется высоким риском смерти по дыхательным причинам, в то время как бронхитический фенотип связан со смертью вследствие сердечно-сосудистой дестабилизации [172].

Нередко пациент сочетает в себе признаки принадлежности к нескольким кластерам или фенотипам. Так, в многоцентровом неинтервенционном исследовании Авдеева С.Н. и др. (2018г.), объединившем данные от 1 029 пациентов, изолированный фенотип частых обострений наблюдался лишь в 5,8% случаев. Наиболее частыми сочетаниями фенотипов являлись частые обострения и хронический бронхит, хронический бронхит и эмфизема лёгких, редко сочетались эмфизема, частые обострения и лёгочная кахексия [65]. Зыков К.А. и др. (2020г.) отмечают, что встречаемость фенотипа «частые обострения + хронический бронхит» составляет 24,4% среди общей когорты больных ХОБЛ [68]. Отмечено, что фенотип, сочетающий ХОБЛ и бронхиальную астму, отличается высоким качеством жизни и имеет существенно меньшее число клинически значимых сопутствующих патологий в сравнении с бронхитическим и характеризующимся частыми обострениями фенотипами [72].

К наиболее распространённой группе коморбидных состояний у лиц с ХОБЛ относятся сердечно-сосудистые заболевания [3, 5, 7], характеризующиеся как одна из главенствующих причин смертности при явлениях бронхообструкции [21, 86, 114]. По данным современной литературы, порядка 41% - 48% больных ХОБЛ имеют более одной сердечно-сосудистой патологии [194, 197], а в исследовании, проведённом Беккер К.Н. и др. (2019г.) и включившем 4 228 лиц с ХОБЛ, кардио-васкулярные нарушения отмечены в 51,4% случаев [3]. При этом доказано, что чаще сердечная патология развивается уже на фоне существующей ХОБЛ, а не наоборот [53]. В современной литературе отмечен тот факт, что сочетание респираторной и сердечно-сосудистой патологий значительно снижает толерантность к физической нагрузке в сравнении с изолированной ХОБЛ [163].

Лидирующую позицию среди всего спектра сердечной патологии занимает гипертоническая болезнь и составляет порядка 47,7% - 59,3% [3, 26]. При этом сочетание артериальной гипертензии и ХОБЛ в 1,9 раза чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин, и частота подобного дуэта прогрессивно увеличивается с возрастом [71]. При развитии ХОБЛ у лиц с патологиями, характеризующимися повышенным артериальным давлением (АД), возникает значимое увеличение параметров жёсткости артериальной стенки [32]. Аксенова Т.А. и др. (2018г.) зарегистрировали, что PWV на 30,23% выше у больных, у которых сочетаются артериальная гипертензия и ХОБЛ, в сравнении с пациентами с изолированной гипертензией. Так же отмечалось наличие прямого корреляционного взаимодействия между PWV и фактом присутствия ХОБЛ [2]. Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями, сочетающийся с артериальной гипертензией, является одним из самых неблагоприятных в свете оценки общей выживаемости и выживаемости, обусловленной сердечно-сосудистой патологией [58].

Franssen F.M. et al. (2016г.) показали, что у трети курящих больных ишемической болезнью сердца имеется ограничение скорости воздушного потока, при этом большей части из них до включения в исследование никогда не проводили спирометрическое исследование, связывая имеющиеся симптомы с сердечной патологией [169]. Оценивая частоту встречаемости респираторных

нарушений у лиц с хронической ишемией миокарда, Баздырев Е.Д. и др. (2016г.) отметили, что почти у половины из них обнаружены заболевания бронхолёгочной системы, 84% из которых имеют обструктивные нарушения. Сочетание ишемической болезни сердца и бронхиальной обструкции ведёт к снижению фракции выброса левого желудочка сердца (ФВЛЖ) <40% в большом числе случаев [62].

Распространённость хронической сердечной недостаточности при ХОБЛ колеблется в пределах 11,5% - 11,9% [3, 142], а по некоторым данным – до 36,2% [33]. Доказано, что сочетание ХОБЛ и сердечной недостаточности приводит к значимому изменению множества эхокардиографических параметров левого желудочка сердца (кроме ФВЛЖ) в сравнении с больными ХОБЛ без кардиальной недостаточности [52].

Фибрилляция предсердий при ХОБЛ выявляется в 1% случаев [3]. Развитие и тяжесть течения аритмии тесно связаны с параметрами респираторной патологии. Так, по данным Леоновой Е.И. и др. (2016г.), число пароксизмов мерцательной аритмии зависит от выраженности ограничения скорости воздушного потока, концентрации СРБ и уровня сатурации ( $SpO_2$ ) [30]. Пациенты с фибрилляцией предсердий в сочетании с ХОБЛ имеют худшее качество жизни, более высокий риск госпитализации и летального исхода от сердечно-сосудистых событий, чем больные с аритмией без ХОБЛ [101]. Hirayama A. et al. (2018г.) указывают, что при сочетании ХОБЛ и фибрилляции предсердий частота госпитализаций по поводу последней значительно возрастает в период с 1-го по 90-й день после перенесённого обострения ХОБЛ [82].

В исследовании Kunisaki K.M. et al. (2018г.) отмечалось, что в течение 30 дней после обострения у больных ХОБЛ повышен риск возникновения нестабильностей стенокардии, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки и инсульта [139], в то время как Rothnie K.J. et al. (2018г.) в своём исследовании, включавшем 5 696 больных ХОБЛ, зарегистрировали рост риска развития инфаркта миокарда на 65% и ишемического инсульта на 51% спустя 91 день после перенесённого обострения. Максимальная вероятность развития

острого коронарного синдрома отмечалась в первые три дня от момента возникновения обострения и на 4-7-ой день для ОНМК. Так же исследователи отмечают, что риск развития сердечно-сосудистой катастрофы выше у лиц, чьё обострение ХОБЛ было тяжёлым, нежели у лиц с обострением умеренной степени тяжести (соответственно в 2,5 и 1,6 раза выше в сравнении с пациентами со стабильным течением ХОБЛ) [176]. При этом риск сосудистых событий уменьшается, но остаётся значительным до 1-го года после перенесённого обострения [139]. С развитием острого коронарного синдрома ассоциированы такие характеристики ХОБЛ, как частота обострений и суммарный балл теста САТ [29]. В крупном проспективном исследовании, включавшем Роттердамскую когорту наблюдаемых лиц, обнаружено наличие тесной связи между ХОБЛ и развитием ОНМК как по геморрагическому, так и по ишемическому типу. При этом значительная часть из них произошла в течение 7-ми недель после возникновения симптомов обострения ХОБЛ [108]. По данным исследования, проведенного в Швеции (2018г.), расчётная восьмилетняя смертность у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей сердечной недостаточностью была в семь раз выше, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ [155]. Известно, что сочетание острого коронарного синдрома и ХОБЛ ассоциировано с высоким уровнем внутрибольничной смертности по причине развития острой дыхательной недостаточности и кардиогенного шока [131], в том числе и у лиц, перенёсших чрезкожное коронарное вмешательство [209]. ФВЛЖ является значимым предиктором смерти у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ [94].

Pela G. et al. (2016г.) отмечают, что у больных ХОБЛ даже при отсутствии явных сердечно-сосудистых нарушений наблюдаются выраженные изменения в геометрии левого желудочка сердца, ведущие к его концентрическому ремоделированию [165], что согласуется с данными других исследователей [6, 69]. Тяжесть ХОБЛ, основанная на оценке выраженности ограничения скорости воздушного потока, по данным Jobst V.J. et al. (2019г.), является важным

предиктором кальцификации грудного отдела аорты независимо от возраста и факта потребления табака [149].

Развитие сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ во многом объясняется наличием таких системных эффектов заболевания, как хроническое воспаление [41;47], иммунологический дисбаланс [73], эндотелиальная дисфункция и гипоксия [9, 36, 44, 85]. Киняйкин М.Ф. (2017г.) при одновременном проведении электрокардиографии и изучении показателей системного воспаления (TNF- $\alpha$ , IL-6, фибриноген) выявил, что у обследуемых с ХОБЛ рост концентрации воспалительных маркёров соответствует увеличению выраженности дистрофических явлений в миокарде, чего не наблюдалось у контрольной группы практически здоровых лиц [34]. По данным Andrijevic L. et al. (2017г.), больные ХОБЛ с систолической дисфункцией левого желудочка сердца имеют более высокие концентрации СРБ и фибриногена, чем пациенты с сохранной ФВЛЖ [94], при этом уровень данных маркёров ассоциируется с повышенным риском госпитализации [121] и летального исхода [198]. Комбинация фибриногена, СРБ и сурфактантного белка D является одной из лучших моделей прогнозирования смертности, что было показано в исследовании, объединившем лиц из когорт COPDGene и ECLIPSE [174]. При обследовании 2 739 больных ХОБЛ, относящихся к когорте COSYCONET, и изучении связи воспалительных маркёров с широким спектром коморбидной и сопутствующей патологии отмечалось значительное увеличение числа лейкоцитов крови при сочетании ХОБЛ с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, аритмиями и сердечной недостаточностью [95]. В исследовании Chandra D. et al. (2016г.) показано, что ограничение скорости воздушного потока и эндотелиальная дисфункция могут являться независимыми предикторами атеросклеротических изменений периферических артерий [85]. Во многих исследованиях прослеживается чёткая взаимосвязь между PWV и статусом курения [4]. При этом значения PWV, отражающей ригидность стенки аорты и являющейся одним из функциональных показателей эндотелиальной дисфункции, у больных ХОБЛ значительно выше в сравнении с курильщиками, не имеющими ХОБЛ и никогда

не курящими лицами [220, 225]. Жёсткость сосудистой стенки у больных ХОБЛ имеет тенденцию к неуклонному росту с течением времени и независимо связана с концентрацией СРБ сыворотки крови [90, 92].

Взаимное двунаправленное влияние почечной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний широко изучается современными исследователями [51, 97, 134]. В исследованиях глобального бремени болезней, посвященных нарушению функции почек, указано, что за 2017г. 1,4 миллиона людей погибли от сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с ренальной патологией [143], а в одном из многоцентровых многолетних исследований обнаружено, что во всём мире смертность от кардио-васкулярной патологии, обусловленной снижением СКФ, превышает летальность от терминальной почечной недостаточности [144]. Сочетание ХБП с гипертриглицеридемией многократно увеличивает риск формирования концентрического типа ремоделирования левого желудочка сердца, который служит неблагоприятным прогностическим маркёром [20]. Dan K. et al. (2018г.) показали, что у лиц, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство, сочетание ХБП и высокого уровня СРБ является фактором, определяющим неблагоприятный исход, включая смерть от коронарных причин, развитие ОНМК и необходимость перевода пациента на заместительную почечную терапию в течение 1-го года после вмешательства [154]. Доказано, что нарушение клубочковой фильтрации, как в виде гипо-, так и гиперфильтрации, является сильным и независимым предиктором сердечно-сосудистых событий, в то время как нормальная СКФ имеет меньшую связь с развитием сосудистых катастроф [148]. В публикации Вакульчик К.А. и др. (2017г.) отмечено, что среди пациентов, госпитализированных по поводу развития инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST на ЭКГ, 13,3% имеют снижение СКФ до 59 - 45 мл/минуту/1,73 м<sup>2</sup> (мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>) и относятся к С3а-стадии ХБП, а СКФ 44% обследованных была снижена до 44 - 15 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> (С3b-4 стадии ХБП) [24]. По данным Horn J.W. et al. (2020г.), АУ является важным фактором риска развития ОНМК (особенно лакунарного подтипа) [166]. Даже у практически здоровых людей, не страдающих сахарным диабетом и артериальной



гипертензией, АУ способна прогнозировать развитие сердечно-сосудистых патологий и гибель от них [167].

Наличие ХБП ассоциировано с эхокардиографическими изменениями МЛЖ и показателями сфигмографии [164]. Имеются данные, доказывающие, что параметры артериальной ригидности независимо влияют на развитие АУ [91], а  $K_{p_{сыв}}$  и СКФ имеют тесную связь с PWV [137]. Механизм подобной ассоциации может быть связан с лучшим проведением пульсовой волны по жёсткой сосудистой стенке в микроциркуляторное русло почек, что ведёт к его динамическому сужению [170]. Повышение жёсткости артериальной стенки, согласно исследованию Nitsumoto Т. (2018г.), является предиктором сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с ХБП [152]. PWV у пациентов с ХБП без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний и сохраненной ФВЛЖ способен предсказывать развитие острого коронарного синдрома, стабильной стенокардии, требующей реваскуляризации и госпитализации по поводу сердечной недостаточности и инсульта [211]. Изучение связи развития ГМЛЖ и фиброзных изменений левого желудочка сердца с СКФ нашло отражение во многих работах современных авторов [162, 191]. Долгополова Д.А. (2016г.) показала, что СКФ имеет отрицательную корреляцию с значением толщины миокарда задней стенки левого желудочка сердца (ТМЗСЛЖ) [26]. Важнейший показатель функции почек – АУ – ассоциирован практически со всеми эхокардиографическими параметрами, отражающими размер, массу и диастолическую функцию левого желудочка сердца [162, 196], а исследование Su W.-Y. et al. (2020г.) подтвердило его роль в формировании кальцификации дуги аорты [158]. Возможным механизмом, объясняющим влияние маркёров почечной функции на кардио-васкулярную систему, по данным современной литературы, может являться стимуляция симпатических центров и усиление влияния ангиотензина II [224].

Приведенные данные доказывают наличие кардиоренального континуума, отражающего тесную двунаправленную связь между почками и сердечно-сосудистой системой.

Однако роль ХОБЛ в сочетании с почечной дисфункцией в развитии сердечно-сосудистой патологии остаётся малоизученной. Единичные зарубежные и отечественные исследования указывают на наличие связи между ХОБЛ и функциональным состоянием почек [8, 11, 12, 81]. В то же время важность своевременного выявления ХБП у больных ХОБЛ сложно переоценить: в исследованиях глобального бремени болезней отмечается, что в 2017г. от ХБП погибло 1,2 миллиона человек [143], а снижение СКФ, зарегистрированное в анамнезе, увеличивает риск летального исхода даже при последующей нормализации почечной функции [180]. В исследовании, проведенном на Тайване в 2016 г. и включавшем более 23-х тысяч человек, обнаружено, что уровень заболеваемости ХБП среди больных ХОБЛ в 1,61 раза выше, чем у лиц без признаков бронхиальной обструкции, и повышается с возрастом [103]. По данным Fedeli U. et al. (2017г.), ХБП независимо от наличия иной сопутствующей или коморбидной патологии является значимым фактором высокой смертности у пациентов с ХОБЛ: к концу медианного наблюдения (37 месяцев) из 27 272 участников исследования в живых оставалось менее 40% [168]. Анализ состояния почечной функции 2 274 членов сети COSYCONET, страдающих ХОБЛ, показал, что ХБП имеется у 7,1% обследованных и связана с повышением летальных исходов [117]. В исследовании Болотовой и др. (2019г.) показано, что сочетание ХОБЛ и ХБП 1-2 стадий, характеризующихся высокой, нормальной или незначительно сниженной СКФ, может приводить к развитию больших кардиоваскулярных событий. При этом значимый вклад в их возникновение вносит частота обострений обструктивной патологии [15]. При изучении особенностей АУ у больных ХОБЛ Shayo F.K. (2018г.) отметил, что выделение патологического количества альбумина с мочой встречалось у 24% лиц из общей когорты обследуемых, и АУ имела значимую связь умеренной силы с тяжестью ХОБЛ. 15,4% участников исследования страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом значение АУ каждого из них превышало норму. [204].

К предикторам развития ХБП при ХОБЛ в настоящее время относят длительность последней более 9 лет, высокий индекс массы тела (ИМТ), высокий

ИКЧ, значение индекса Вотчилла-Тиффно менее 62% и сниженный ОФВ<sub>1</sub> [17]. Развитие почечной дисфункции при ХОБЛ связано с её характеристиками и может быть обусловлено комплексным влиянием хронической воспалительной реакции [17, 67], нарушением кислотно-основных свойств и газового состава крови [10, 25], развитием эндотелиальной дисфункции. В исследовании Oelsner E.C. (2019г.) обнаружено, что АУ связана со снижением функции легких, оцениваемой спирометрически [87]. На СКФ оказывают значимое влияние такие характеристики ХОБЛ как частота обострений, одышка, степень обструктивных нарушений и выраженность системного воспаления [17], а степень снижения СКФ коррелирует с выраженностью отёчного синдрома у больных ХОБЛ [35]. Концентрация ЦисС<sub>сыв</sub> – маркера почечной функции – значимо повышена у лиц с ХОБЛ в сравнении с респираторно здоровым контингентом и ассоциирована с выраженностью клинических симптомов ХОБЛ и ОФВ<sub>1</sub> [17]. При исследовании функции почек у лиц с ХОБЛ Пилипович Л.А. и др. (2018г.) показали, что повышенный уровень СРБ и фибриногена в крови является предиктором развития ХБП [59]. В эксперименте, поставленном Polverino F. et al. (2017г.) и включавшем курильщиков с ХОБЛ и без нее, группу некурящих лиц и мышей, повреждение лёгких которых вызывалось сигаретным дымом, обнаружено, что у курящих пациентов с ХОБЛ и мышей наблюдалась стойкая АУ. В клетках почечной и лёгочной тканей мышей имелись признаки выраженного окислительного стресса, который, как и уровень АУ, уменьшался при применении ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, что указывает на возможность коррекции почечной дисфункции, вызванной курением табака [79].

Таким образом, оценка риска сердечно-сосудистых событий через призму влияния ренальной патологии у больных ХОБЛ представляется важной задачей. Современные шкалы для оценки сердечно-сосудистого риска предполагают оценку таких «традиционных» маркёров, как пол и возраст пациента, уровень АД, данные о курении табакосодержащих изделий и концентрация общего холестерина в сыворотке крови [135]. Несмотря на это, внимание исследователей всё чаще обращается к иным факторам и состояниям, способным увеличить

кардиальные риски независимо от общепринятых маркёров [105]. Согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2016г.), мало изученными, но потенциально значимыми являются лабораторные маркёры системного воспаления, усиление жёсткости сосудистой стенки, эхокардиографические свидетельства ГМЛЖ и ХБП [78], которые также тесно ассоциированы с ХОБЛ.

Несмотря на активное изучение исследователями взаимосвязей в рамках кардиоренального синдрома и кардиопульмональных взаимодействий, остаётся малоизученным вопрос формирования дисфункции почек у больных ХОБЛ и её роли в развитии сердечно-сосудистых патологий с развитием ренокардиопульмонального континуума, что и определяет актуальность исследования.

## ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА КОГОРТЫ ЛИЦ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

В диссертационное исследование включён 121 человек, 96 из которых являлись больными ХОБЛ, получающих лечение в отделении пульмонологического профиля ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» и ДНЦ ФПД в связи с обострением заболевания. 25 лиц составляли группу УЗЛ и были отобраны с целью определения референсных значений некоторых исследуемых показателей.

От каждого участника было получено информированное согласие пациента на участие в исследовании в письменном виде.

Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании клинико-anamnestических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с действующими клиническими рекомендациями "Хроническая обструктивная болезнь легких", утверждёнными Минздравом России [39], отчётом Глобальной инициативы по ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)) (2020г.) [145] и Международной классификацией болезней 10-го пересмотра.

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

- отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- возраст старше 60 лет;
- ХОБЛ с крайне тяжелым ограничением скорости воздушного потока (GOLD 4);
- бронхиальная астма;
- патология почек в анамнезе;

- заболевания или состояния, характеризующиеся наличием синдрома артериальной гипертензии, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность II-IV функционального класса (New York Heart Association), кардиохирургические вмешательства в анамнезе;
- перенесённое ОНМК;
- сахарный диабет;
- онкопатология любой локализации;
- туберкулёз любой локализации;
- системные заболевания соединительной ткани в анамнезе;
- пневмония, острые инфекционные заболевания на момент включения в исследование;
- обострение хронических заболеваний, требующее терапии в отделении неппульмонологического профиля.

Если в ходе прохождения обследования у пациентов возникало жизнеугрожающее состояние или патология, требующая его перевода в отделение неппульмонологического профиля и препятствующая полноценному участию в исследовании, участник исключался из него, а данные этого лица не учитывались в общей статистике результатов.

План обследования пациентов не противоречит Приказу Минздрава России от 01.04.2016 N 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (с изменениями от 2013 г., 64-ая Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия), Конституции Российской Федерации, федеральным законам в области охраны здоровья граждан и другим законодательным актам Российской Федерации и её субъектов. Разработанный план обследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол №3 от 21.09.2017 г.).

Проводимое клиническое выборочное контролируемое исследование было наблюдательным и носило проспективный характер. Исследование имело три

контрольные точки: обследование участников производилось в момент включения лица в исследование, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения.

В 1-ой контрольной точке участникам выполнялся основной спектр запланированных общеклинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, позволяющих составить характеристику обследуемого контингента.

Во 2-ой контрольной точке производилось повторное изучение показателей функции почек и установление диагноза ХБП.

Итоговой контрольной точкой являлся срок 12 месяцев от момента включения пациента в исследование, в которой осуществлялась оценка следующих параметров и показателей:

- параметры МЛЖ по данным Эхо-КГ;
- показатели артериальной ригидности, оценённые с применением методики сфигмографии;
- характер и частота возникновения острых фатальных (приведших к смерти пациента) и нефатальных (не приведших к смерти) сердечно-сосудистых событий (прогрессирующая стенокардия, инфаркт миокарда, ОНМК, фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы 2-3 класса, пароксизмальная тахикардия), развившихся в течение периода наблюдения в группах больных ХОБЛ.

Данные о перенесенных острых сердечно-сосудистых событиях оценивались ретроспективно согласно медицинской документации.

## **2.1. Методы исследования**

### **2.1.1. Общеклинические методы исследования**

Общеклиническое обследование участников включало сбор жалоб, оценку анамнестических данных и физикальный осмотр.

Согласно современным представлениям, кашель при ХОБЛ рассматривается как один из ведущих симптомов заболевания и ассоциирован с тяжестью одышки и качеством жизни пациента [104, 145]. Наличие и выраженность кашля

оценивали по балльной системе: 0 баллов выставляли при отсутствии симптома, 1 балл – при возникновении кашля лишь в утренние часы, 2 балла характеризовали редкие эпизоды кашля (до 3 раз в сутки), 3 балла – частые эпизоды (более 3 раз в сутки).

При оценке характеристик мокроты применяли следующую градацию выраженности симптома: факт отсутствия мокроты приравнивали к 0 баллов, 1 балл выставляли при наличии у пациента незначительного объема мокроты, выделяемой нерегулярно, небольшой объем мокроты, присутствующей постоянно, характеризовался 2 баллами, 3 балла выставляли при наличии умеренного суточного объема мокроты (до 50 мл), 4 балла – при выделении более чем 50 мл мокроты в сутки.

Одышка – одна из характерных жалоб, предъявляемых больным ХОБЛ. Согласно актуальным рекомендациям, выраженность одышки оценивали при помощи вопросника mMRC: 0 степень – одышки нет, 1 степень – легкая одышка, 2 степень – средняя выраженность одышки, 3 степень – тяжелая одышка, 4 степень – очень тяжелая одышка [39, 145]. Помимо значимости данной шкалы для построения тактики ведения пациента, mMRC является важным прогностическим тестом, предсказывающим возникновение повторных обострений заболевания у лиц с ХОБЛ [80, 112].

Для изучения влияния ХОБЛ на качество жизни пациента использовали оценочный тест САТ, рекомендованный современными исследователями к использованию совместно со шкалой mMRC [145, 171]. Актуальность опросника определяется простотой и универсальностью его применения, возможностью использования для прогнозирования клинического течения заболевания после перенесённого обострения и нуждаемости в последующих госпитализациях [109, 141, 160, 215]. Тест состоит из 8 вопросов, описывающих следующие симптомы: наличие и выраженность кашля, мокроты, давящего дискомфорта в грудной клетке, одышки, изменения повседневной активности пациента в пределах дома и уверенность при выходе из дома, субъективную оценку качества сна и энергичности. После получения ответов пациента на заявленные вопросы



производили подсчет суммарного балла и его последующую оценку: 0-10 баллов расценивали как явление незначительного влияния ХОБЛ на качество жизни больного, 11-20 баллов – умеренное влияние, 21-30 баллов – выраженное воздействие, 31-40 баллов – крайне значимое влияние.

Согласно интегральной оценке ХОБЛ, представленной в рекомендациях GOLD, при значении mMRC 0-1 и CAT<10 пациент относится к категории с малой выраженностью клинической симптоматики, а при mMRC $\geq$ 2 или CAT $\geq$ 10 – к категории с выраженными клиническими симптомами [39, 42, 145].

Важность оценки частоты и тяжести обострений заболевания у лиц с ХОБЛ подчёркивается большим количеством исследований. Так, современные исследователи отмечают в своих работах, что у пациентов с высокой частотой тяжёлых обострений ХОБЛ имеется повышенный риск летального исхода по любой из причин [178, 206], и даже единичное лёгкое обострение ХОБЛ может приводить к значительному снижению скорости воздушного потока и ухудшению качества жизни [130, 156]. Однако имеются данные о том, что при своевременной и полноценной терапии пациенты могут переходить из группы частых обострений в группу нулевых обострений [208]. У всех больных ХОБЛ оценивали частоту обострений заболевания, перенесённых за период 12-ти месяцев, предшествующих включению в исследование (ЧО). Под обострением подразумевали внезапно возникшее ухудшение респираторных симптомов, влекущее за собой необходимость в интенсификации терапии в амбулаторных условиях или требующее госпитализации. По данным современных руководств, больные ХОБЛ без обострений или 1-им, не приведшим к госпитализации, относятся к категории низкого риска обострений, лица с 2-мя или 1-им обострением, потребовавшим госпитализации, характеризуются как категория высокого риска обострений [124, 145, 159].

При постановке диагноза ХОБЛ учитывали принадлежность пациента к одной из категорий по классификации ABCD [145]:

- категория А – малая выраженность клинической симптоматики, низкий риск обострений;

- категория В – выраженная клиническая симптоматика, низкий риск обострений;
- категория С – малая выраженность клинической симптоматики, высокий риск обострений;
- категория D – выраженная клиническая симптоматика, высокий риск обострений.

Таким образом, лица категорий А и В могут быть объединены в когорту лиц с низким риском обострений, а пациенты категорий С и D – с высоким риском обострений. Учитывая выраженность клинической симптоматики, среди этих же пациентов можно выделить контингент больных с малой выраженностью клинической симптоматики (лица категорий А и С) и выраженными клиническими симптомами (участники категорий В и D).

Для всех лиц, курящих сигареты, произведен расчет ИКЧ по следующей формуле: ИКЧ = количество сигарет, выкуриваемых за день (штука) × длительность курения (годы) / 20, пачка/лет. Так же производился учёт возраста начала употребления табакосодержащих изделий и стажа курильщика (годы), который, согласно данным зарубежных авторов, может оказывать значимое влияние на спирометрические характеристики ХОБЛ [205].

При объективном осмотре производили расчет ИМТ по формуле, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения: ИМТ = масса тела (кг) / рост (м<sup>2</sup>), кг/м<sup>2</sup>. Значения ИМТ классифицировали следующим образом: ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup> – дефицит массы тела, ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> – нормальная масса тела, ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м<sup>2</sup> – избыточная масса тела, ИМТ 30,0 – 34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение первой степени, ИМТ 35,0 – 39,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение второй степени, ИМТ ≥ 40 кг/м<sup>2</sup> – ожирение третьей степени [48].

АД измеряли ручным сфигмоманометром аускультативным методом по Н.С. Короткову согласно принятым правилам измерения клинического АД [70].

### 2.1.2. Лабораторные методы исследования

Гематологические лабораторные исследования проведены больным ХОБЛ и группе УЗЛ с соблюдением следующих правил:

- забор крови производился в утреннее время натощак;
- за 1 день до проведения исследования исключалось употребление жирных продуктов, алкоголя, последний прием пищи произведен не позднее 19:00 часов;
- за 1 час до забора крови участник минимизировал физическое и эмоциональное напряжение, исключал курение.

Клинический анализ крови, параметры которого, по недавно проведенным исследованиям, могут являться доступными и удобными предикторами обострения ХОБЛ [100], включал определение эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов с расчётом лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов.

Биохимический анализ крови проводился с исследованием в сыворотке крови уровня глюкозы, общего белка, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего холестерина, мочевины,  $Kp_{\text{сыв}}$ , фибриногена (повышенной считали концентрацию  $>4,0$  г/л), СРБ (за повышенное значение показателя принимали уровень  $>5,0$  мг/л).

Уровень  $Kp_{\text{сыв}}$  применялся для расчета СКФ (СКФ- $Kp_{\text{сыв}}$ ) с использованием формулы СКД-ЕРІ для лиц европеоидной расы (2009г., в модификации 2011г.), предлагаемой в современных рекомендациях и рассматриваемой в качестве оптимальной для оценки СКФ (таблица 1) [116, 136, 161, 226].

Таблица 1 – Формулы СКД-ЕРІ для расчета СКФ- $Kp_{\text{сыв}}$  [161]

Пол	Уровень $Kp_{\text{сыв}}$ , <i>мкмоль/л</i>	Формула для расчёта СКФ, <i>мл/мин./1,73 м<sup>2</sup></i>
Мужской	$\leq 80$	$144 \times (Kp_{\text{сыв}} / 0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{Возраст}}$
	$> 80$	$141 \times (Kp_{\text{сыв}} / 0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}}$
Женский	$\leq 62$	$144 \times (Kp_{\text{сыв}} / 0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{Возраст}}$
	$> 62$	$144 \times (Kp_{\text{сыв}} / 0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}}$

Помимо определения СКФ-Кр<sub>сыв</sub> использовали расчёт СКФ по уровню ЦисС<sub>сыв</sub> (СКФ-ЦисС<sub>сыв</sub>) с применением формулы СКД-ЕРІ (2012г.) (таблица 2). Данный метод рекомендован в качестве дополнительного исследования и имеет наибольшую диагностическую значимость при выявлении значений СКФ-Кр<sub>сыв</sub> в диапазоне 45-59 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>) [14, 161, 214]. Концентрацию ЦисС<sub>сыв</sub> определяли методом иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа с использованием набора реагентов «Human Cystatin C ELISA» (BioVendor, Чехия).

Таблица 2 – Формулы СКД-ЕРІ для расчета СКФ-ЦисС<sub>сыв</sub> [161]

Пол	Уровень ЦисС <sub>сыв</sub> , <i>мг/л</i>	Формула расчёта СКФ, <i>мл/мин./1,73 м<sup>2</sup></i>
Мужской/ Женский*	≤0,8	$133 \times (\text{ЦисС}_{\text{сыв}} / 0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{Возраст}}$
	>0,8	$133 \times (\text{ЦисС}_{\text{сыв}} / 0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Возраст}}$

Примечание: \*- для лиц женского пола, значение СКФ, полученное при расчёте, следует умножить на коэффициент 0,932

Согласно значениям СКФ, полученным при расчётах, каждый обследуемый был отнесён к одной из категорий, указанных в клинических практических рекомендациях KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек (KDIGO) (таблица 3) [14; 161].

Таблица 3 – Категории СКФ [14; 161]

СКФ, <i>мл/мин./1,73 м<sup>2</sup></i>	Категория СКФ	Характеристика
≥90	C1	Нормальная или высокая
60-89	C2	Незначительно сниженная
45-59	C3a	Умеренно сниженная
30-44	C3b	Существенно сниженная
15-29	C4	Резко сниженная
<15	C5	Почечная недостаточность

Известно, что разделение СЗ категории СКФ на 2 подгруппы обусловлено увеличением смертности при СКФ < 45 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> [161], однако в исследованиях последних лет показано, что данный факт имеет место среди пожилых лиц, в то время как у пациентов молодого и среднего возраста смертность растёт уже при уровне СКФ < 75 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> [111].

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). Оценивали следующие показатели с учётом коррекции значений по температуре: pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE-ecf, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>.

Наличие и выраженность системного воспаления у обследуемых лиц оценивали путём исследования концентрации следующих маркёров в сыворотке крови:

- IL-6 и IL-8, определяемые при помощи иммуноферментного анализа «сэндвич-типа» с применением наборов реактивов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» с диапазоном измеряемых значений 0-400 пг/мл и чувствительностью 0,5 пг/мл и «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ» с диапазоном измеряемых значений 0-250 пг/мл и чувствительностью анализа 2 пг/мл («Вектор-Бест», Россия);
- TNF-α, выявляемый при помощи иммуноферментного анализа «сэндвич-типа» с использованием набора реактивов с диапазоном измеряемых значений 0,13-20,0 пг/мл и чувствительностью анализа 0,13 пг/мл («eBioscience», Австрия).

При проведении общего и биохимического анализов мочи, выполняемых всем участникам исследования, использовали суточный и разовый образцы мочи, полученные после туалета наружных половых органов.

Общий анализ мочи включал определение относительной плотности, pH, наличия белка, глюкозы, эритроцитов, лейкоцитов и бактерий. Для проведения исследования использовали анализатор мочи «DocUReader» («77 ELEKTRONIKA», Венгрия) и тест-полоски «LabStripU11Plus».

Исследование суточной АУ в центрифугированных образцах мочи, рассматриваемое современными руководствами в качестве наиболее точного [161], проводилось иммунотурбидиметрическим методом с использованием набора реагентов «Микроальбумин Ново» («Вектор БЕСТ», Россия). Полученное значение АУ применялось для категоризации пациентов согласно рекомендациям KDIGO (таблица 4) [161]:

Таблица 4 – Категории АУ [161]

Экскреция альбумина, <i>мг/сутки</i>	Категория АУ	Характеристика
<30	A1	Нормальная или незначительно повышенная
30-300	A2	Умеренно повышенная
>300	A3	Значительно повышенная

Определение уровня  $\beta$ -2-МГ в сыворотке крови и моче методом иммуноферментного анализа выполнялось с применением набора реактивов «beta-2-Microglobulin» («ORGENTEC Diagnostika GmbH», Германия).

$\beta$ -2-МГ – белок поверхностных антигенов ядер клеток (преимущественно лимфоцитов), который с постоянной скоростью свободно фильтруется в клубочке нефрона и практически полностью реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах при сохранной функции почек. Данная особенность маркера позволяет провести дифференциальную диагностику между поражением базальной мембраны клубочка и эпителия проксимальных почечных канальцев. Современные исследования говорят о связи  $\beta$ -2-МГ с СКФ,  $K_{r_{сыв}}$ ,  $ЦисС_{сыв}$ , его роли в качестве предиктора общей смертности, что указывает на важность изучения данного показателя у больных ХОБЛ с позиций оценки почечной дисфункции [175, 203, 217]. За нормальные значения  $\beta$ -2-МГ сыворотки крови принимали уровень <3 мг/мл, концентрацию  $\geq 3$  мг/мл считали повышенной; маркером канальцевой дисфункции считали содержание  $\beta$ -2-МГ в моче >0,25 мг/л.

Оценка функционального состояния почек выполнялась в момент включения лица в исследование и через 6 месяцев от начала наблюдения (1-я и 2-я контрольные точки).

Во 2-ой точке устанавливали факт наличия или отсутствия диагноза ХБП у обследуемых. При категориях СКФ С3а-С5, сохраняющихся на протяжении периода наблюдения, соответствующего критерию современных руководств (более 3 месяцев) [161], наличие ХБП устанавливалось даже при отсутствии каких-либо иных маркёров дисфункции почек. Если СКФ относилась к С1 или С2-категории, т.е. была высокой, нормальной или незначительно сниженной, но при этом значения АУ превышали норму в течение периода наблюдения от 1-ой до 2-ой контрольной точки, то, согласно имеющимся рекомендациям, пациентам был выставлен диагноз ХБП с сохранной СКФ. Стадия выставяемой ХБП соответствовала категории СКФ, выявленной у пациента [161].

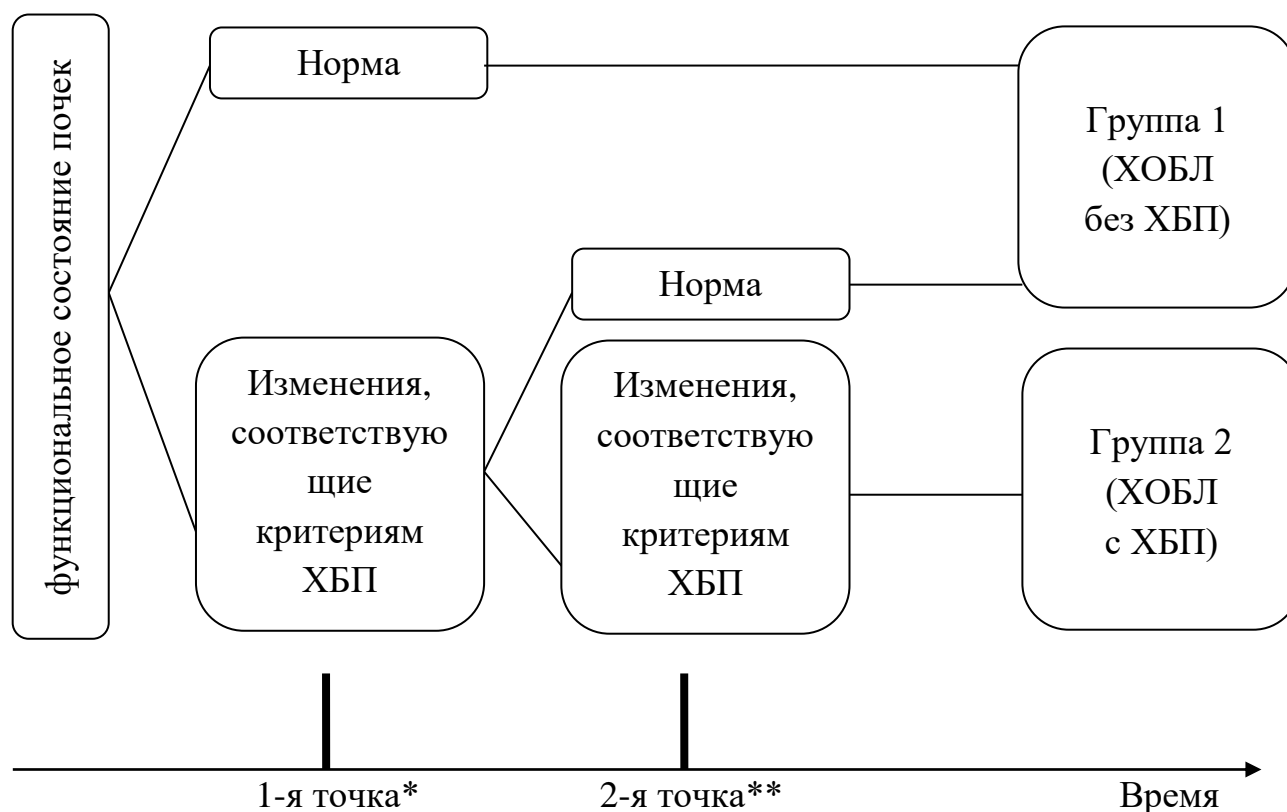
По результатам проведённых исследований во 2-ой точке производили разделение контингента больных ХОБЛ на 2 следующие группы:

- 1-я группа – лица, страдающие ХОБЛ, у которых по результатам исследований, проведённых в 1-ой и 2-ой контрольных точках, не зарегистрированы признаки ХБП;
- 2-я группа – пациенты с ХОБЛ и ХБП, выявленной в ходе выполнения исследований в 1-ой и 2-ой контрольных точках. Данная группа характеризовалась как лица с фенотипом «ХОБЛ и ХБП».

Общая схема оценки функции почек участников исследования представлена на рисунке 1.

Больным ХОБЛ, в обследовании которых имела место лечебно-диагностическая фибробронхоскопия, производилось исследование клеточного и бактериального состава смыва из бронхиального дерева. Пациентам, не прошедшим процедуру фибробронхоскопии, производили анализ клеточного состава индуцированной мокроты (после проведения ингаляции с 3% раствором хлорида натрия через небулайзер компрессионного типа) или спонтанной, полученной у пациентов с тяжёлой степенью бронхиальной обструкции. Так же

произведён её бактериологический посев и определение чувствительности к антибиотикам по стандартной методике.



Примечание: \*исследование в 1-ой контрольной точке включало проведение общего анализа мочи, определение мочевины,  $Kp_{\text{сыв}}$ ,  $\text{Цис}C_{\text{сыв}}$ ,  $\text{СКФ-}Kp_{\text{сыв}}$ ,  $\text{СКФ-Цис}C_{\text{сыв}}$ , АУ,  $\beta$ -2-МГ сыворотки крови и мочи; \*\*исследование во 2-ой контрольной точке включало оценку  $Kp_{\text{сыв}}$ ,  $\text{Цис}C_{\text{сыв}}$ ,  $\text{СКФ-}Kp_{\text{сыв}}$ ,  $\text{СКФ-Цис}C_{\text{сыв}}$  и АУ

Рисунок 1 – Схема оценки функционального состояния почек у больных ХОБЛ, включённых в исследование, и разделение их на группы

На основании данных общеклинических и лабораторных методов обследования произведена оценка сердечно-сосудистого риска с применением шкалы Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), указывающей на риск возникновения фатальной сердечно-сосудистой катастрофы в ближайшие 10-лет [78, 135].

Ввиду разницы между суммарным количеством фатальных и нефатальных событий и количеством только смертельных случаев дополнительно проводился



расчёт общего сердечно-сосудистого риска по следующей формуле: общий сердечно-сосудистый риск = риск SCORE (%) × k, (%), где k это коэффициент равный 3 для мужчин и 4 для женщин [132].

### 2.1.3. Инструментальные методы исследования

Для выполнения поставленных задач были применены следующие инструментальные методы исследования: пульсоксиметрия, спирометрия, компьютерная томография органов грудной клетки, фибробронхоскопия, регистрация ЭКГ, сфигмография, Эхо-КГ.

Частоту пульса, наличие и степень тяжести дыхательной недостаточности (ДН) по уровню SpO<sub>2</sub> определяли всем пациентам с ХОБЛ [39] с помощью напалечного пульсоксиметра «Armed YX-301» (Китай). Значения SpO<sub>2</sub> ≥95% считали нормой, 90-94% расценивались как I степень ДН, 75-89% - II степень ДН, а III степень ДН выставляли при показателях SpO<sub>2</sub> <75% [1].

Исследование функции внешнего дыхания проводилось методом спирометрии на спирографе СМП-21/01-"Р-Д" (Россия). Подготовка аппарата и пациента к исследованию проводилась согласно имеющимся клиническим рекомендациям.

Анализировались три воспроизводимые попытки, при этом оценивали функцию внешнего дыхания по показателям той попытки, при которой были получены лучшие спирометрические данные. При форсированном дыхании учитывали следующие показатели: ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, индекс Генслера, рассчитываемый как соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и являющийся модификацией индекса Вотчилла - Тиффно [66]. Полученные значения сравнивали с должными величинами лёгочных объемов и показателей форсированного выдоха для взрослых, рассчитанных по методике Р.Ф. Клемента и принимаемых за 100% [28].

С целью установления обратимости бронхиальной обструкции проводили бронходилатационный тест, заключающийся в применении лекарственного средства, имеющего β<sub>2</sub>-адреномиметический эффект короткого действия (сальбутамол в дозе 400 мкг), и повторном исследовании спирометрических

показателей через 15 минут с расчетом коэффициента бронходилатации. Бронходилатационный тест расценивался как положительный в случае, если коэффициент бронходилатации для  $ОФВ_1$  составлял  $\geq 12\%$ , и как отрицательный в случае меньшего прироста [66]. Постбронходилатационное значение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$  говорит о персистенции ограничения воздушного потока и является спирометрическим критерием ХОБЛ. В соответствии с рекомендациями GOLD (2020г.), постбронходилатационное значение  $ОФВ_1$  применяли для установления степени тяжести ограничения скорости воздушного потока. Так, лёгкую степень ХОБЛ (GOLD1) диагностировали при значении  $ОФВ_1 \geq 80\%$ , среднетяжёлую (GOLD2) – при  $ОФВ_1$  равном 50-79%, тяжёлую (GOLD3) – при нахождении значения  $ОФВ_1$  в диапазоне 30-49%, крайне тяжёлую (GOLD4) при  $ОФВ_1 < 30\%$  [145].

С целью исключения очаговых изменений лёгочной ткани и уточнения фенотипов (эмфизематозный и бронхитический) ХОБЛ, имеющих значимые отличия в клинических характеристиках и прогнозе [119], использовали метод компьютерной томографии высокого разрешения в условиях экспирации (томограф «Toshiba Aquilion PRIME», Япония). Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (2018г.), данный метод является наиболее чувствительным и специфичным для обнаружения и оценки выраженности эмфиземы лёгких [39]. Эмфизематозный фенотип ХОБЛ характеризовался наличием зон пониженной плотности лёгочной ткани, к признакам бронхитического фенотипа относили усиление бронхиального и лёгочного рисунка, при обнаружении у пациента всех вышеперечисленных признаков выставляли смешанный фенотип заболевания.

При наличии показаний проводилась лечебно-диагностическая фибробронхоскопия (аппарат «FB-18V» фирмы Pentax, Япония). В качестве анестезии применялся 2% раствор лидокаина. Для оценки воспалительных изменений слизистой оболочки бронхов использовалась классификация J.M. Lemoine (1965г.), дополненная Г.И. Лукомским и соавторами (1982г.), согласно которой выделяли: диффузный эндобронхит, диффузный частичный эндобронхит,

ограниченный эндобронхит. Для каждой из форм эндобронхита оценивали интенсивность воспаления: I степень выставлялась при умеренной гиперемии и отёке слизистой оболочки бронхов, некоторой стёртости хрящевого рельефа, II степень подразумевала наличие яркой гиперемии, невозможности проследить сосудистый рисунок слизистой и сглаженности межколыцевых промежутков, при III степени интенсивности воспаления слизистая оболочка имела багрово-синюшную окраску, отёк слизистой оболочки полностью сглаживал хрящевой рельеф, имелся секрет, требующий постоянной аспирации [19].

Всем участникам исследования проведена регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях с использованием портативного электрокардиографа ЭК1Т-1/3-07 1/3-канального «Аксион» (Россия) с последующей оценкой стандартных параметров. На наличие ГМЛЖ указывали следующие расчётные показатели: значение индекса Соколова-Лайона ( $S_{V1}+R_{V5-6}$ )  $>35$  мм, корнельского показателя ( $R_{AVL}+S_{V3}$ )  $\geq 28$  мм у мужчин и  $\geq 20$  мм у женщин, корнельского вольтажного произведения ( $(R_{AVL}+S_{V3}) \times QRS$ )  $>2440$  мм $\times$ мс [70].

Комплексная структурно-функциональная оценка состояния МЛЖ проведена согласно имеющимся рекомендациям при помощи Эхо-КГ в М-режиме с контролем по В-режиму в парастернальной позиции на аппарате «Toshiba Xario 200» (Япония) [190].

Помимо общепринятых показателей, отражающих общее состояние сердечно-сосудистой системы (состояние клапанного аппарата сердца, размеров левого и правого предсердия, состояния миокарда правого желудочка сердца, расчёт давления в правом желудочке и лёгочном стволе) у пациентов определены параметры МЛЖ: ТМЖП, ТМЗСЛЖ, конечный систолический (КСРЛЖ) и диастолический размеры левого желудочка (КДРЛЖ). Из характеристик объёма оценивали конечный диастолический (КДОЛЖ) и систолический объёмы левого желудочка (КСОЛЖ), ударный объём (УОЛЖ) и ФВЛЖ. По формуле American Society of Echocardiography, предложенной R. Devereux et al. (1986г.) высчитана ММЛЖ:  $ММЛЖ = 0,8 \times [1,04 \times (КДРЛЖ + ТМЖП + ТМЗСЛЖ)^3 - КДРЛЖ^3] + 0,6$ , г. [129]. Данный показатель применяли для расчёта ИММЛЖ, значение которого

является одним из важнейших критериев наличия ГМЛЖ. Так, ИММЛЖ = ММЛЖ (г) / рост ( $m^{2,7}$ ),  $г/м^{2,7}$ . Эхокардиографическим признаком ГМЛЖ считали ИММЛЖ у мужчин  $>50 г/м^{2,7}$ , у женщин  $>47 г/м^{2,7}$  [70].

Для оценки геометрии миокарда левого желудочка рассчитывали индекс относительной толщины стенки левого желудочка сердца (ИОТСЛЖ): ИОТСЛЖ = ТМЗСЛЖ $\times 2$  / КДРЛЖ. За нормальное значение принимался ИОТСЛЖ $<0,42$ .

В зависимости от комбинации значений ИММЛЖ и ИОТСЛЖ выделяли следующие типы геометрии левого желудочка по классификации А. Ganau (1992г.) [182]:

- нормальная геометрия (ИОТСЛЖ $<0,42$ ; нормальный ИММЛЖ);
- концентрическое ремоделирование (ИОТСЛЖ $>0,42$ ; нормальный ИММЛЖ);
- эксцентрическая гипертрофия (ИОТСЛЖ $<0,42$ ; ИММЛЖ превышает норму);
- концентрическая гипертрофия (ИОТСЛЖ $>0,42$ ; ИММЛЖ превышает норму).

Доказано, что системные эффекты ХОБЛ влияют на увеличение жёсткости артериальной стенки, что может увеличить кардиоваскулярные риски у данной категории пациентов [90, 183, 220, 225]. В некоторых литературных источниках освещается факт наличия связи параметров артериальной ригидности с развитием дисфункции почек и ростом смертности больных ХБП от сердечно-сосудистых событий [150, 152]. Данные закономерности указывают на важность изучения состояния эндотелия артерий у участников проводимого исследования. Согласно данным современных авторов, проведение сфигмографии является оптимальным методом оценки сосудистой жёсткости у больных ХОБЛ [44].

В проводимом исследовании сфигмограф «VaSera VS-1000» (Fucuda Denshi, Япония) использовали в верифицирующем режиме для регистрации следующих показателей: PWV и значений R-CAVI и L-CAVI. Оценку результатов проводили с учётом имеющихся рекомендаций [64]. Патологическими считали значения

САVI >9,0 и PWV >10,0 м/с, которые расценивались как факторы, влияющие на общий сердечно-сосудистый риск [70].

Подготовка к проведению исследования, выполняемого в утренние часы, была стандартизирована и включала отмену приёма пищи, чая, кофеин-содержащих напитков за 3 часа до обследования, 10-минутный физический и эмоциональный отдых до начала регистрации показателей.

Таким образом, с учётом контрольных точек и спектра проводимых лабораторных и инструментальных методик исследование имело следующий дизайн (рисунок 2):

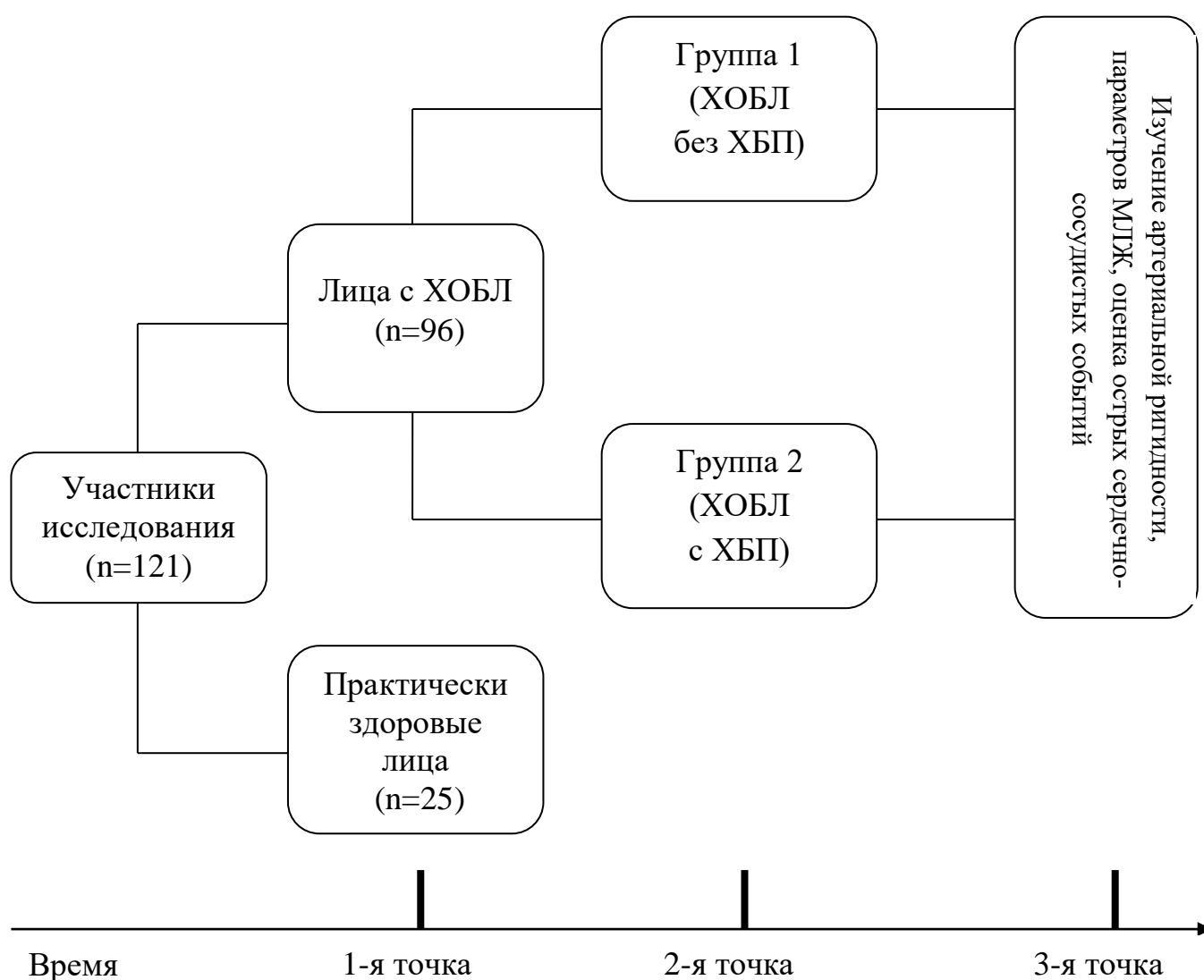


Рисунок 2 – Дизайн проводимого исследования

#### 2.1.4. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученного материала выполнялась с применением официальной русифицированной версии программного пакета STATISTICA 10 для операционной системы Microsoft Windows (StatSoft Russia, Россия).

В исследовании производилась обработка качественных, ранговых и количественных данных. При статистическом анализе качественных признаков оценивали абсолютную ( $n$ ) и относительную (%) частоту их встречаемости. Сравнение групп пациентов по категориальному признаку выполняли с использованием  $\chi$ -критерия Пирсона ( $\chi^2$ ), при значении сравниваемых показателей менее 10 применяли поправку Йетса, при значении менее 5 – двусторонний точный критерий Фишера.

Статистической обработке количественных признаков предшествовала оценка вида их распределения с применением критерия Шапиро-Уилка. В связи с тем, что многие из исследуемых показателей не подчинялись закону нормального распределения, ранговые и количественные данные описаны с использованием медианы ( $Me$ ) в качестве меры центральной тенденции, нижней и верхней квартилей ( $Q1$  и  $Q3$  соответственно). Результат фиксировали в формате  $Me[Q1;Q3]$ . Сравнительный анализ двух независимых групп проводили с применением  $U$ -критерия Манна-Уитни.

Для изучения наличия, силы и направленности связи между двумя порядковыми и/или количественными признаками независимо от вида их распределения применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $R_s$ ). В зависимости от значения коэффициента корреляции выделяли: корреляцию слабой силы при  $0 < |R_s| \leq 0,25$ , умеренную корреляцию при  $0,25 < |R_s| < 0,75$ , сильную корреляцию при  $0,75 \leq |R_s| < 1,0$ .

Для оценки риска развития почечной дисфункции, ГМЛЖ, избыточной сосудистой жёсткости, возникновения острых сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ выполнены построение и анализ четырёхпольных таблиц с

оценкой таких показателей, как абсолютный и относительный риски, шансы и отношение шансов.

Во всех необходимых случаях был произведён расчёт нижней и верхней границ 95% доверительного интервала (ДИ).

За уровень статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ .

Методика стандартного дискриминантного анализа с выведением уравнений классифицирующих функций применялась для решения следующих задач:

- анализ вклада характеристик ХОБЛ, показателей системного воспаления, параметров кислотно-основного состояния, газового и электролитного состава крови в развитие ХБП;
- анализ влияния клинико-anamnestических характеристик ХОБЛ и показателей функционального состояния почек на развитие избыточной артериальной ригидности и ГМЛЖ.

Графический материал подготовлен с использованием лицензионного пакета программного обеспечения Microsoft Word и Microsoft Excel 2007 для операционной системы Microsoft Windows.

## **2.2. Характеристика когорты лиц, включённых в исследование**

Из общего числа больных ХОБЛ, участвующих в исследовании, бóльшую долю составили мужчины (92,7%,  $n=89$ ), что согласуется с данными многих исследований, подтверждающих, что чаще ХОБЛ страдают лица мужского пола [45, 103, 140, 157, 187, 193]. В исследование включены пациенты с ХОБЛ в возрасте от 45 до 60 лет, значение возраста в общей когорте составило 57[55;60] лет. Соотношение возрастных характеристик в обследуемой когорте лиц не противоречит литературным данным, в которых отмечается факт того, что ХОБЛ чаще наблюдается у лиц старшей возрастной группы [103, 187].

При ретроспективной оценке выявлено, что по поло-возрастным характеристикам группы больных ХОБЛ были сопоставимы и не имели статистически значимых различий с группой УЗЛ (таблица 5).

При оценке социального статуса лиц с ХОБЛ выявлены следующие особенности: подавляющее большинство обследуемых являлись представителями рабочих специальностей (93,8%, n=90), а служащими – лишь 6,2% (n=6). На момент включения в исследование работали 68,8% (n=66), 31,2% (n=30) не были трудоустроены. 78,1% (n=75) участников были горожанами, а 21,9% (n=21) проживали в сельской местности. Превалирование числа больных ХОБЛ среди городских жителей согласуется с данными литературных источников [103]. Основные характеристики групп больных ХОБЛ и УЗЛ отражены в таблице 5.

Таблица 5 – Значения основных параметров у больных ХОБЛ и УЗЛ, принимающих участие в исследовании

Параметр	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=42)	УЗЛ (n=25)	p
	Me[Q1;Q3]			
Пол, <i>м/ж</i>	51/3	38/4	21/4	p <sub>1-2</sub> =0,70 p <sub>1-y</sub> =0,20 p <sub>2-y</sub> =0,46
Возраст, <i>годы</i>	57[55;60]	58[55;60]	60[55;60]	p <sub>1-2</sub> =0,90 p <sub>1-y</sub> =0,55 p <sub>2-y</sub> =0,41
Специальность, <i>рабочие/служащие</i>	52/2	38/4	20/5	p <sub>1-2</sub> =0,40 p <sub>1-y</sub> =0,42 p <sub>2-y</sub> =0,28
Местность проживания, <i>город/село</i>	43/11	32/10	21/4	p <sub>1-2</sub> =0,69 p <sub>1-y</sub> =0,76 p <sub>2-y</sub> =0,54

Примечание: p<sub>1-2</sub> - уровень статистической значимости разницы между группами 1 и 2, p<sub>1-y</sub> - уровень статистической значимости разницы между группой 1 и УЗЛ; p<sub>2-y</sub> - уровень статистической значимости разницы между группой 2 и УЗЛ; \* - наличие статистически значимой разницы



Курили 90,6% (n=87) участников с ХОБЛ. Высокая доля курящих среди пациентов с бронхообструкцией, наблюдаемая в исследовании, согласуется с данными литературных источников. Так, Lee J. et al. (2019г.) отмечали, что курильщиками являются 98,8% больных ХОБЛ [140]. Группа УЗЛ была сопоставима по статусу курящего человека с общей когортой лиц с ХОБЛ. Параметры статуса курильщика в группах обследуемых лиц, оценка которых произведена ретроспективно во 2-ой контрольной точке, отражены в таблице 6.

Таблица 6 – Анамнез курения в группах больных ХОБЛ и УЗЛ, принимающих участие в исследовании

Параметр	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=42)	УЗЛ (n=25)	p
	Me[Q1;Q3]			
Возраст начала курения, <i>годы</i>	20[17;26]	20[10;30]	20[15;25]	p <sub>1-2</sub> =0,93 p <sub>1-y</sub> =0,59 p <sub>2-y</sub> =0,80
Стаж курильщика, <i>годы</i>	30[20;40]	30[20;45]	34[20;43]	p <sub>1-2</sub> =0,62 p <sub>1-y</sub> =0,63 p <sub>2-y</sub> =0,95
Количество сигарет, выкуриваемых за день, <i>штука</i>	20[20;20]	20[20;20]	20[10;20]	p <sub>1-2</sub> =0,39 p <sub>1-y</sub> =0,35 p <sub>2-y</sub> =0,13
ИКЧ, <i>пачка/лет</i>	30,0[16,0;40,0]	30,0[20,0;50,0]	25,0[20,0;43,0]	p <sub>1-2</sub> =0,52 p <sub>1-y</sub> =0,89 p <sub>2-y</sub> =0,46

Примечание: p<sub>1-2</sub> - уровень статистической значимости разницы между группами 1 и 2, p<sub>1-y</sub> - уровень статистической значимости разницы между группой 1 и УЗЛ; p<sub>2-y</sub> - уровень статистической значимости разницы между группой 2 и УЗЛ; \* - наличие статистически значимой разницы

Длительность ХОБЛ колебалась от 3 до 30 лет и составила в общей когорте больных 11[8;20] лет. При ретроспективном сравнении длительности ХОБЛ у лиц, не имеющих ХБП, и пациентов с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» существенных различий не зарегистрировано ( $p=0,57$ ), а значения ее составили 11[5;20] и 14[8;20] лет соответственно.

55,2% ( $n=53$ ) обследуемых с ХОБЛ имели как минимум одну сопутствующую патологию. Спектр заболеваний был широк и включал патологии желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательной системы, ЛОР-органов. Несколько меньшая, в сравнении с данными некоторых исследователей [72, 194], частота сопутствующей патологии может объясняться тем, что одним из критериев невключения в наше исследование было наличие значимых сердечно-сосудистых заболеваний, которые наиболее часто выявляются при ХОБЛ [3, 5]. 15,6% ( $n=15$ ) участников страдали одновременно 3 – 4 сопутствующими патологиями. Среди гастроэнтерологических заболеваний наиболее часто отмечались: хронический панкреатит (18,8% ( $n=18$ ) случаев) и неалкогольная жировая болезнь печени в форме гепатоза (у 11,5% ( $n=11$ ) обследованных). Остеохондроз одного или нескольких отделов позвоночника лидировал среди всех опорно-двигательных нарушений и наблюдался у 21,9% ( $n=21$ ) пациентов. Среди заболеваний ЛОР-органов обнаружены хронические синусит, тонзиллит и фарингит. Спектр выявленной оториноларингологической патологии согласуется с работами других исследователей [22].

Этап первичного комплексного обследования пациентов с ХОБЛ проводился в период обострения заболевания. Его возникновение 37,5% ( $n=34$ ) респондентов связали с предшествующим переохлаждением, которое является характерным фактором, провоцирующим интенсификацию клинической симптоматики ХОБЛ [133, 140]. Значения ЧО в группе 1 и 2, оценённые ретроспективно, составили 0[0;1] и 1[1,2] соответственно, что было расценено как наличие значимой разницы ( $p=0,0002$ ). Корреляционный анализ показал существование значимой связи между ЧО и ИКЧ ( $R_s=0,31$ ,  $p<0,05$ ), что согласуется с данными множества исследований [76, 195].

Ведущими клиническими симптомами являлись кашель (99,0%, n=95) сухой (24,0%, n=23) или с мокротой (75,0%, n=72) и одышка (87,5%, n=84) при физической нагрузке различной интенсивности. Подробный анализ частоты встречаемости жалоб больных ХОБЛ с учётом их принадлежности к когортам с различным риском обострений и выраженностью клинической симптоматики приведён в приложении 1.

Статистически значимой разницы значений шкалы mMRC и теста САТ между группами обследуемых не обнаружено (таблица 7), но выявлена тенденция к более высоким значениям суммарного балла по шкале САТ у лиц, имеющих фенотип «ХОБЛ и ХБП».

Таблица 7 – Значения шкалы mMRC и теста САТ, отражающих выраженность клинических симптомов, у больных ХОБЛ, участвующих в исследовании

Параметр	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=42)	p
	Me[Q1;Q3]		
Балл по шкале mMRC, балл	2[1;3]	2[1;3]	p=0,33
Суммарный балл теста САТ, балл	16[8;22]	21[9;28]	p=0,23

Примечание: p – уровень статистической значимости разницы между показателями группами 1 и 2

Однако при детальной оценке определено, что у пациентов с ХОБЛ и ХБП со значительным 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 (≥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].

На основании выраженности клинической симптоматики, оценённой по шкале mMRC и тесту САТ, и ЧО определили принадлежность больных к одной из категорий по классификации ABCD: к категории А были отнесены 19 лиц с

ХОБЛ, В – 24 пациента, С – 15 больных, а категория D включала 38 человек. Таким образом, к числу лиц с высоким риском обострений (С- и D-категории ХОБЛ) были отнесены 53 пациента, низкий риск обострений (А- и В-категории ХОБЛ) имели 43 пациента. При ином варианте группировки этих же пациентов с учётом выраженности клинической симптоматики определено, что в исследовании было 34 человека с малой выраженностью симптомов (А- и С-категории ХОБЛ), а 62 больных ХОБЛ имели выраженную клинику (В- и D-категории ХОБЛ).

Среди пациентов 2-ой группы, характеризующихся наличием фенотипа «ХОБЛ и ХБП», лица с высоким риском обострений встречались статистически чаще (35 человек), нежели в 1-ой группе, функциональное состояние почек которых было не нарушено (18 человек,  $p < 0,0001$ ). В то же время существенных различий между частотой встречаемости больных ХОБЛ с выраженными клиническими симптомами между группами не зафиксировано ( $p = 0,63$ ) (рисунок 3).

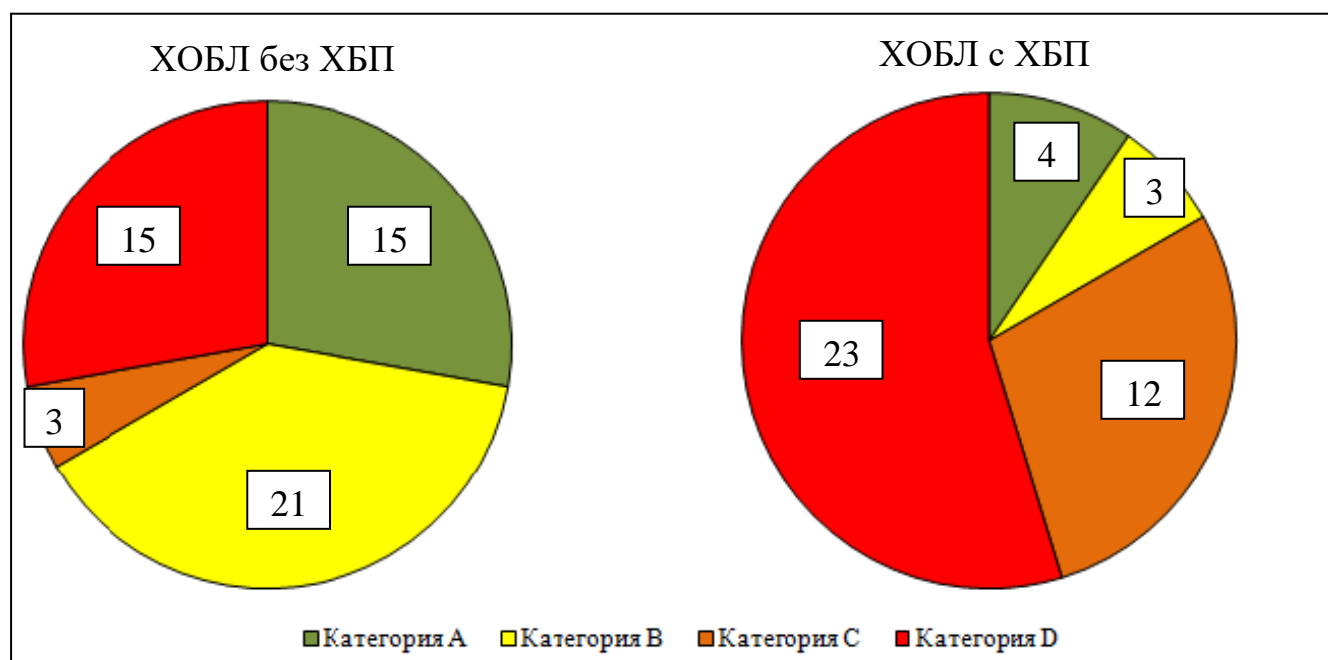


Рисунок 3 – Число лиц различных категорий ХОБЛ по классификации ABCD, вошедших в 1-ю и 2-ю группу

Таким образом, при ретроспективном изучении клинико-anamнестических особенностей течения ХОБЛ, выявлено, что лица с фенотипом «ХОБЛ и ХБП»

имеют в анамнезе достоверно большее число обострений, нежели пациенты, страдающие лишь бронхообструктивной патологией. Обнаружено, что выраженность клинической симптоматики, оценённая по тесту САТ и шкале mMRC, существенно превалирует у лиц, имеющих сочетание ХОБЛ и ХБП со снижением СКФ  $<60$  мл/мин./ $1,73$  м<sup>2</sup>.

Объективный осмотр показал, что в общей когорте обследуемых нормальный ИМТ наблюдается лишь у 55,2% (n=53) лиц. Дефицит массы тела выявлен в 3,1% (n=3) случаев, избыток массы тела – у 26,0% (n=25) пациентов, ожирение I и II степени зарегистрировано у 11,5% (n=11) и 4,2% (n=4) участников соответственно. Высокая частота встречаемости повышенного значения ИМТ среди пациентов с ХОБЛ согласуется с данными современных исследователей: так, Долгополова Д.А. (2016г.) в своём исследовании отметила наличие избытка массы тела и ожирения в 49,6% случаев [26].

По значению ИМТ лица с ХОБЛ (25,0[22,0;29,1] кг/м<sup>2</sup>) и УЗЛ (23,8[20,9;29,7] кг/м<sup>2</sup>) были сопоставимы ( $p>0,05$ ).

В то же время ретроспективная оценка роста-весовых параметров показала, что ИМТ больных с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» статистически выше (26,6[23,0;30,4] кг/м<sup>2</sup>), чем у пациентов с ХОБЛ без нарушения функционального состояния почек (23,7[21,8;27,3] кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,03$ ). При этом частота встречаемости различных видов отклонений от нормальных значений ИМТ в группах больных ХОБЛ была сопоставима.

Интересно, что при объективном осмотре отмечалась существенная разница значений частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, цифр диастолического АД как между лицами, имеющими выраженную и мало выраженную клинику, но и среди пациентов, характеризующихся высоким и низким риском обострений, что отражено в таблице 8.

Таблица 8 – Некоторые данные объективного осмотра лиц с ХОБЛ

Параметр	Лица низким риском обострени я ХОБЛ (n=43)	Лица с высоким риском обострени я ХОБЛ (n=53)	Лица с мало выраженно й клиникой (n=34)	Лица с выраженно й клиникой (n=62)	p
	Me[Q1;Q3]				
Температура тела, °C	36,6 [36,6;36,7]	36,6 [36,6;36,7]	36,6 [36,6;36,6]	36,6 [36,6;36,8]	p <sub>1</sub> =0,7 p <sub>2</sub> =0,7
Частоты дыхательных движений, в минуту	19[18;20]	20[20;22]	18[17;20]	21[20;22]	p <sub>1</sub> =0,0001* p <sub>2</sub> <0,0001*
Частота сердечных сокращений, в минуту	89[78;91]	96[87;102]	88[76;90]	92[87;100]	p <sub>1</sub> =0,0001* p <sub>2</sub> =0,002*
АД систолическое, мм рт. ст.	120 [120;130]	130 [120;130]	120 [120;129]	122 [120;130]	p <sub>1</sub> =0,06 p <sub>2</sub> =0,57
АД диастолическое, мм рт. ст.	73[65;80]	80[70;80]	70[65;80]	80[70;80]	p <sub>1</sub> =0,02* p <sub>2</sub> =0,02*
SpO <sub>2</sub> , %	95[92;96]	92[90;95]	95[92;96]	92[90;96]	p <sub>1</sub> =0,003* p <sub>2</sub> =0,16

Примечание: \*наличие статистически значимой разницы; p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями лиц с высоким и низким риском обострений ХОБЛ, p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями лиц с мало выраженными и выраженными клиническими симптомами ХОБЛ

При перкуссии грудной клетки лишь у 41,6% (n=40) обследованных выявлялся лёгочный звук, у 58,4% (n=56) пациентов обнаружен коробочный звук. У половины больных ХОБЛ выявлены изменения при аускультации лёгких, при этом из них ослабленное дыхание зарегистрировано у 34,4% (n=33), а жёсткое – у 15,6% (n=15) участников. У 93,4% (n=90) обследуемых выслушивались хрипы, имеющие преимущественно сухой характер (93,3% (n=84)) от всего количества лиц с зарегистрированными хрипами). Тоны сердца подавляющего большинства пациентов были приглушены (77,1%, n=74). При оценке наличия и выраженности отёчного синдрома отмечено, что он либо отсутствовал, либо наблюдался в виде периферической пастозности (24% (n=23)). При этом чаще отёчный синдром обнаруживался у лиц с высоким риском обострений (37,7%, n=20) в сравнении с пациентами, характеризующимися низким риском обострений (7,5%, n=3) (p=0,0006). Так же статистически значимые различия зарегистрированы между больными ХОБЛ с мало выраженной и выраженной клинической симптоматикой, у которых частота встречаемости отёчного синдрома составляла 11,8% (n=4) и 30,6% (n=19) соответственно (p=0,047). Наличие периферических отёков у больных ХОБЛ в момент обострения, согласно современным исследованиям, может прогнозировать развитие слабого ответа на применяемую терапию [35]. Частая его встречаемость среди лиц с высоким риском обострений и выраженной клинической симптоматикой позволяет рассматривать их в качестве потенциальной когорты, терапия которой может потребовать значительной интенсификации. Ретроспективно проведённый анализ показал, что среди пациентов, страдающих ХОБЛ и ХБП, отёчный синдром встречается чаще (38%, n=16), чем среди больных ХОБЛ с сохранной ренальной функцией (13%, n=7) (p=0,009).

По результатам выполнения пульсоксиметрии явления ДН обнаружены в 45,8% (n=44) случаев, при этом наличие ДН III степени не зарегистрировано. Интересно, что ДН I-II степени чаще выявлялась среди лиц с высоким риском обострений (n=33), чем у пациентов с низким риском обострений ХОБЛ (n=11) ( $\chi^2=12,87$ , p=0,0003). Среди больных с мало выраженными клиническими

симптомами ДН встречалась значительно реже ( $n=8$ ), чем у обследуемых с выраженной симптоматикой ( $n=36$ ) ( $\chi^2=9,2$ ,  $p=0,002$ ). Значение сатурации у лиц, характеризующихся высоким риском обострений, было существенно ниже, чем при низком риске обострения ХОБЛ (таблица 8).

Ретроспективный анализ показал, что среди пациентов с ХОБЛ и ХБП ДН I-II степени встречается в 47,6% ( $n=20$ ) случаев (на ДН I степени приходилось 35,7% ( $n=15$ ), на ДН II степени – 11,9% ( $n=5$ )). У больных ХОБЛ без нарушений почечной функции ДН I-II степени обнаружена у 44,4% ( $n=24$ ) обследованных (из них 27,8% ( $n=15$ ) – ДН I степени, 16,6% ( $n=9$ ) – ДН II степени). Полученные данные указывают на отсутствие статистически значимой разницы между частотой встречаемости ДН среди больных ХОБЛ с нарушением функции почек и без таковой ( $\chi^2=0,1$ ,  $p=0,76$ ). Значения  $SpO_2$  в 1-ой (93[90;96] %) и 2-ой (92[90;96] %) группах также существенно не отличались ( $p=0,97$ ).

При оценке наличия, силы и направленности связей между значением  $SpO_2$  и основными характеристиками исследуемого контингента обнаружено, что  $SpO_2$  коррелирует с ЧО ( $R_s = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ), результатами оценки одышки по шкале mMRC ( $R_s = -0,42$ ,  $p < 0,05$ ) и суммарным баллом теста САТ ( $R_s = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ), что согласуется с тенденциями, обнаруживаемыми в работах современных исследователей [138].

Исследование функциональных особенностей дыхания проведено у 100% больных ХОБЛ и УЗЛ. Значения всех параметров в общей когорте обследованных с ХОБЛ были статистически ниже, чем в группе УЗЛ. Постбронходилатационные значения основных спирометрических параметров между группами участников с ХОБЛ были сопоставимы (таблица 9).

На основании данных спирометрического исследования каждому пациенту была присвоена одна из четырёх степеней тяжести ХОБЛ, выставленная на основании постбронходилатационного значения  $ОФВ_1$  (таблица 10). В результате отмечено, что в обеих группах обследованных лиц наиболее часто встречалась ХОБЛ тяжёлого течения. Во 2-ой группе, характеризующейся сочетанием ХОБЛ



и ХБП, имелась тенденция к более частому обнаружению ХОБЛ тяжёлого течения, однако достоверных различий не выявлено ( $p=0,14$ ).

Таблица 9 – Результаты спирометрического исследования лиц с ХОБЛ после применения препарата, обладающего бронхолитическим действием

Параметр	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=42)	p
	Me[Q1;Q3]		
ФЖЕЛ, %	62,3[46,9;73,1]	57,5[46,0;73,0]	p=0,71
ОФВ <sub>1</sub> , %	37,3[31,9;54,9]	36,0[30,5;49,0]	p=0,30
Индекс Генслера, %	51,4[46,3;63,4]	59,4[44,9;68,8]	p=0,56

Примечание: p – уровень статистической значимости разницы между группами 1 и 2

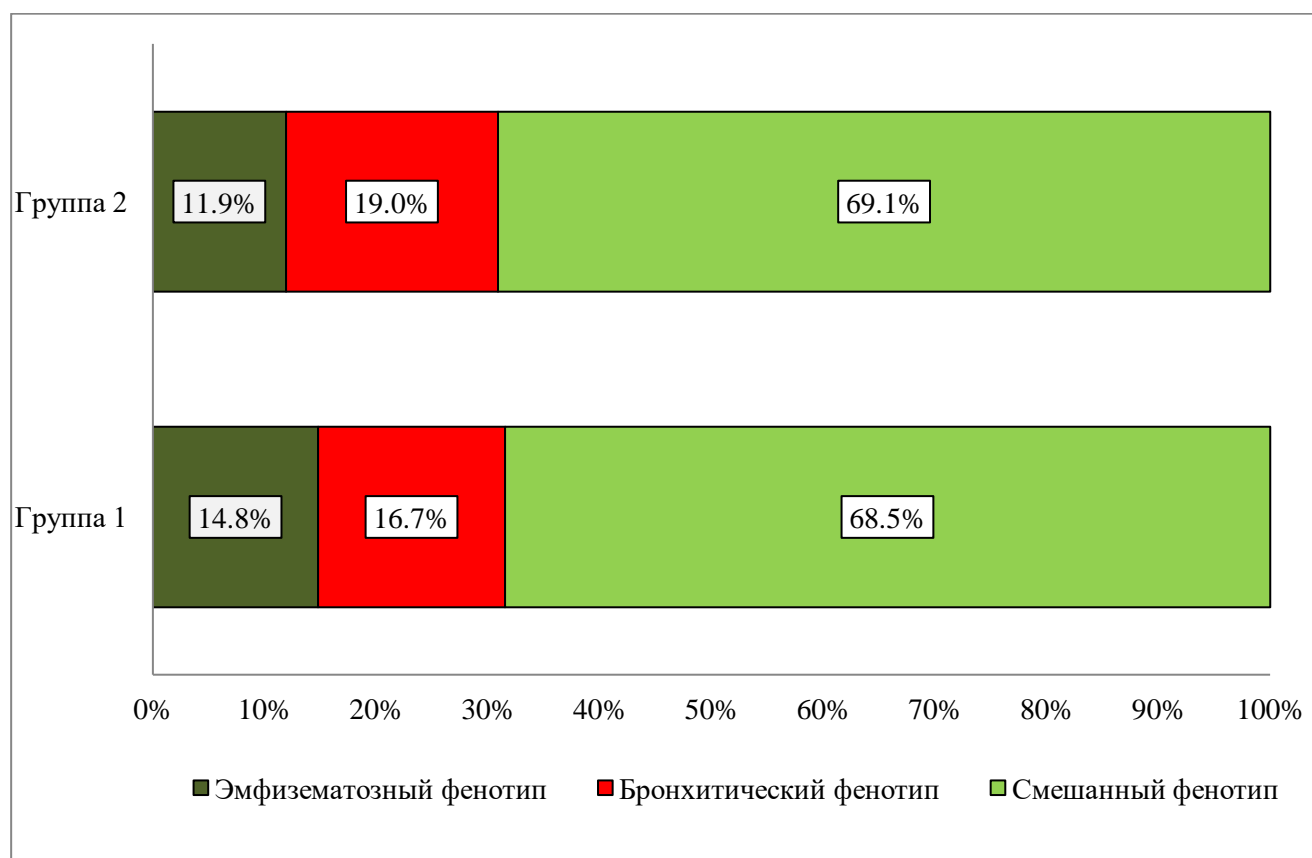
Таблица 10 – Распределение больных ХОБЛ в 1-ой и 2-ой группах по степени ограничения скорости воздушного потока

Степень тяжести ХОБЛ	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=42)
	% (n)	
I (лёгкая)	5,6(3)	2,4(1)
II (средней тяжести)	13,0(7)	7,1(3)
III (тяжёлая)	81,4(44)	90,5(38)
IV (крайне тяжёлая)	–	–

Корреляционный анализ показал, что ФЖЕЛ связана с уровнем SpO<sub>2</sub> ( $R_s=0,36$ ,  $p<0,05$ ); значение ОФВ<sub>1</sub> ассоциировано с ЧО ( $R_s=-0,29$ ,  $p<0,05$ ) и SpO<sub>2</sub> ( $R_s=0,51$ ,  $p<0,05$ ), что согласуется с данными большого числа исследований [77, 83, 113, 130, 140, 184, 185, 207]. Индекс Генслера коррелировал с ИМТ ( $R_s=0,46$ ,  $p<0,05$ ) и SpO<sub>2</sub> ( $R_s=0,29$ ,  $p<0,05$ ), что нашло подтверждение в работах Guleria R. (2016г.) и Arora S. et al. (2019г.), показавших связь между параметрами функции внешнего дыхания и ИМТ [128, 201].

По результатам проведения компьютерной томографии органов грудной клетки определено, что у большого числа обследованных лиц имеются признаки поражения лёгочной ткани и бронхиального дерева. Гипервоздушность лёгочных

полей обнаруживалась у 81,3% (n=78) обследованных с ХОБЛ, усиление и деформация лёгочного рисунка – у 86,5% (n=83) пациентов. Все больные ХОБЛ, имеющие только гипервоздушность лёгочной ткани, отнесены к эмфизематозному типу заболевания. Бронхитический фенотип выставлен лицам с признаками усиления и деформации лёгочного рисунка. В случае, если по данным компьютерной томографии наблюдались поражение как ткани лёгких, так и бронхиального дерева, то регистрировали смешанный фенотип ХОБЛ. Частота встречаемости указанных фенотипов среди обследуемых групп отражена на рисунке 4.



Примечание: данные представлены в процентном отношении к общему числу лиц в каждой из групп

Рисунок 4 – Клинические фенотипы больных ХОБЛ, установленные по данным компьютерной томографии

Лечебно-диагностическая фибробронхоскопия проведена 35,4% (n=34) участникам исследования. У всех обследованных зарегистрированы явления диффузного эндобронхита, при этом 97% (n=33) имели I степень интенсивности

воспаления, и лишь 3% (n=1) – II степень. Признаков III степени выраженности воспалительной реакции среди обследуемого контингента не наблюдалось.

При исследовании смыва из бронхиального дерева или мокроты было обнаружено, что бактериологическую природу обострения имеют 84,4% (n=81) больных. У 15,6% (n=15) пациентов с ХОБЛ обнаружены возбудители грибковой природы (*Candida albicans*). При посеве мокроты выявлены следующие бактериальные агенты: *Streptococcus pneumoniae* (45,7%, n=37), *Streptococcus pyogenes* (9,9%, n=8), *Klebsiella pneumonia* (8,6%, n=7), *Staphylococcus aureus* (8,6%, n=7), *Neisseria species* (7,4%, n=6), *Pseudomonas aeroginosus* (7,4%, n=6), *Escherichia coli* (6,2%, n=5), *Streptococcus perosenum* (6,2%, n=5). Спектр возбудителей, связанных с обострением ХОБЛ, согласуется с данными иных исследований [40].

По результатам снятия ЭКГ у 4,2% (n=4) обследованных выявлена полная блокада правой ножки пучка Гиса, неполная – у 10,4% (n=10). В 1,0% (n=1) случаев зарегистрирована полная блокада левой ножки пучка Гиса. У 4,2% (n=4) пациентов выявлялась атриовентрикулярная блокада I степени. Нерезкое отклонение электрической оси сердца влево встречалось у 8,3% (n=4) больных, вправо – у 2,1% (n=2). Электрокардиографические признаки ГМЛЖ определялись у 36,5% (n=35), гипертрофии миокарда правого желудочка – у 8,3% (n=8) участников. Ретроспективный анализ показал, что частота регистрируемых изменений сопоставима в группах 1 и 2.

Ретроспективно оценённые результаты проведённых клинического и биохимического анализов крови в группах больных ХОБЛ отражены в таблице 11.

Анемия наблюдалась в 8,3% (n=8) случаев. По частоте её выявления 1-ая и 2-ая группы были сопоставимы. Лейкоцитоз в 1-ой и 2-ой группе выявлялся у 22,2% (n=12) и 45,2% (n=19) участников соответственно, что было расценено, как наличие статистически значимой разницы ( $\chi^2=5,72$ ,  $p=0,02$ ).

Таблица 11 – Результаты клинического и биохимического анализов крови в группах обследуемых лиц с ХОБЛ

Параметр	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=42)	p
	Me[Q1;Q3]		
<b>Клинический анализ крови</b>			
Эритроциты, ( $\times 10^{12}/л$ )	4,8[4,3;5,1]	5,1[4,9;5,4]	p=0,01*
Гемоглобин, г/л	142[130;153]	147[134;157]	p=0,33
Лейкоциты, ( $\times 10^9/л$ )	8,0[6,4;9,7]	9,8[6,5;14,6]	p=0,02*
Тромбоциты, ( $\times 10^9/л$ )	235[206;339]	230[182;294]	p=0,33
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	8[5;15]	11[6;15]	p=0,93
<b>Биохимический анализ крови</b>			
Глюкоза, ммоль/л	5,3[4,9;6,0]	5,5[5,2;6,0]	p=0,38
Холестерин общий, ммоль/л	4,6[3,8;5,7]	6,7[4,4;6,9]	p=0,44
Общий белок, г/л	69[62;74]	70[66;76]	p=0,57
Общий билирубин, мкмоль/л	13,1[10,0;18,7]	13,4[9,1;17,3]	p=0,83
Аланинаминотрансфераза, ед/л	17,2[13,0;21,0]	14,5[11,0;18,0]	p=0,26
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	17,0[13,0;23,0]	17,5[14,0;23,0]	p=0,94

Примечание: p - уровень статистической значимости разницы между группами 1 и 2; \* - наличие статистически значимой разницы

При проведении корреляционного анализа выявлено, что уровень лейкоцитов связан с выраженностью клинических симптомов, оценённых с помощью теста САТ ( $R_s=0,28$ ,  $p<0,05$ ), и выраженностью одышки по шкале mMRC ( $R_s=0,32$ ,  $p<0,05$ ). Связь лейкоцитов с качеством жизни пациента так же отмечали в своём исследовании Коо Н.К. et al. (2017г.) [213]. Длительность

течения ХОБЛ оказывала влияние на уровни тромбоцитов ( $R_s=0,56$ ,  $p<0,05$ ) и скорость оседания эритроцитов ( $R_s=0,35$ ,  $p<0,05$ ).

Значимых отклонений в общем анализе мочи в общей когорте пациентов не зарегистрировано.

На основании клинико-anamнестических данных и результатов исследования общего холестерина произведён расчет сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. Колебание его в общей когорте больных ХОБЛ составляло от 1 до 7%, а значение равнялось 6[3;6]%. 43,7% ( $n=42$ ) обследованных попадали в группу умеренного кардиоваскулярного риска, а 56,3% ( $n=54$ ) участников отнесены к категории высокого риска развития сердечно-сосудистых событий. Значение общего сердечно-сосудистого риска в общей когорте пациентов равнялось 18[18;18]%

Существенных различий значений шкалы SCORE и общего кардиоваскулярного риска между группами пациентов не зарегистрировано. Так среди пациентов 1-ой и 2-ой групп значение шкалы SCORE составило 6[2;6]% и 6[3;6]% соответственно ( $p=0,49$ ), а уровень общего кардиоваскулярного риска – 18[18;18]% и 18[18;18]% соответственно ( $p=0,66$ ).

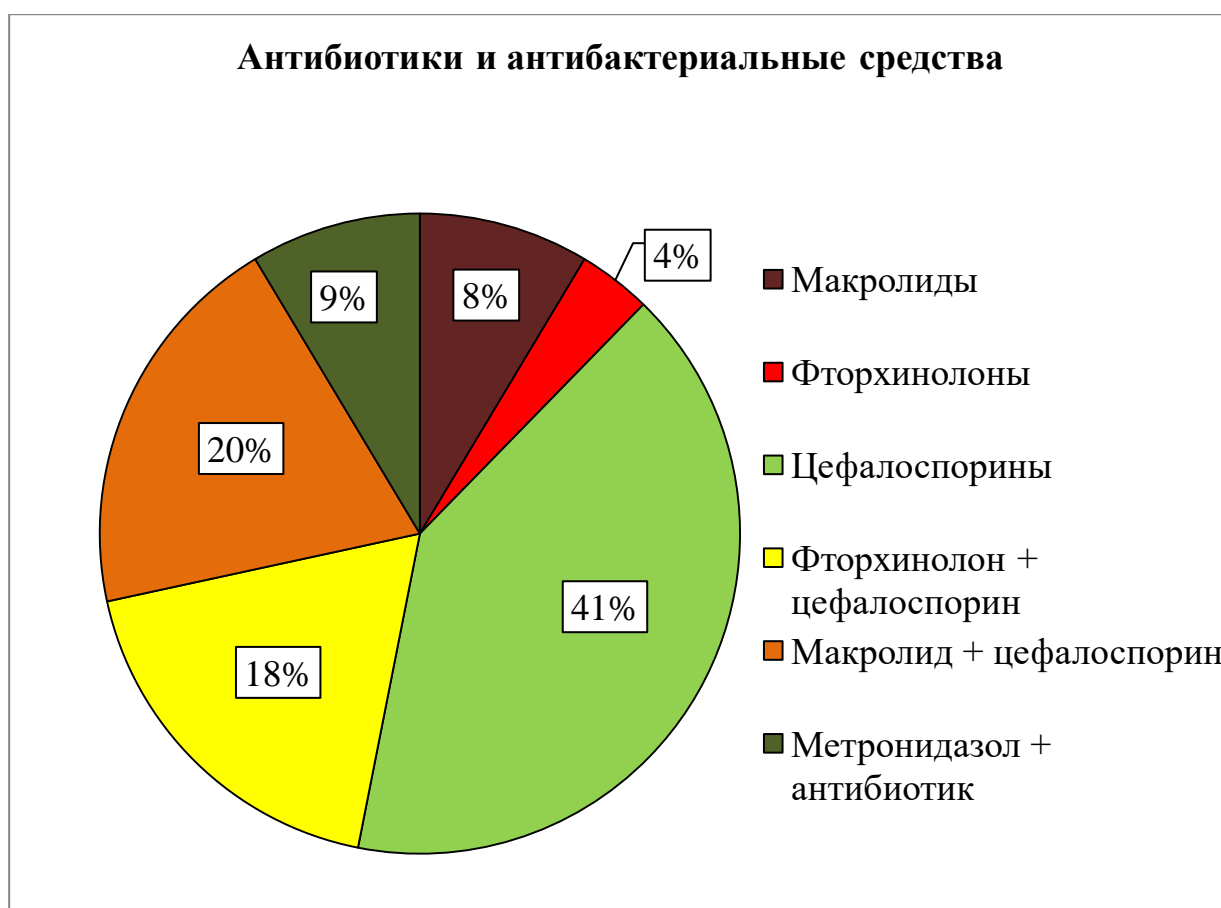
При анализе терапии, получаемой пациентами в период ремиссии ХОБЛ, отмечено, что не получали лечение 69,8% ( $n=67$ ) лиц. Низкую приверженность больных ХОБЛ к лечению показывают результаты многих исследований [102]. Так, например, в своём исследовании Салахова И.Н. и др. (2018г.) отметили наличие полной приверженности к своевременному и полноценному приему препаратов среди обследуемой ими когорты пациентов лишь у 27,5% респондентов [56]. При этом важность корректной плановой терапии и своевременного купирования симптомов обострения неоспорима [221].

В нашем исследовании оставшиеся 30,2% ( $n=29$ ) получали один или два препарата из следующих перечисленных: 7,3% ( $n=7$ ) применяли на постоянной основе тиотропия бромид; препараты, содержащие глюкокортикостероиды с ингаляционным путём их доставки (беклометазон), получали 5,2% ( $n=5$ ) обследуемых. Среди комбинированных бронхолитических препаратов, входящих

в план терапии участников исследования, лидировала комбинация ипратропия бромидом и фенотерола (69,0% от числа всех лиц, получавших лечение). Среди гормон-содержащих ингаляционных препаратов пациенты применяли комбинации флутиказон и салметерол (24,1% от числа всех лиц, получавших лечение), будесонид и формотерол (27,6% от числа всех лиц, получавших лечение). Преобладание последней комбинации в нашем исследовании соответствует данным Авдеева С.Н. (2018г.), который в своём исследовании обнаруживает аналогичную тенденцию [65].

В стационарных условиях план терапии обострения ХОБЛ включал применение антибактериальных, муколитических препаратов, антихолинэргические и  $\beta$ -2-адреномиметические средства, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды. Из муколитических препаратов в лечение больных были включены: амброксол (29,2%, n=28), ацетилцистеин (3,1%, n=3) и бромгексин (32,3%, n=31). Антибиотики и антибактериальные средства назначались всем пациентам, имеющим бактериальную природу обострения ХОБЛ (n=81). Спектр этих препаратов включал антибиотики фторхинолонового и цефалоспоринового ряда, макролиды, метронидазол. Частота назначения различных классов антибиотиков и антибактериальных средств отражена на рисунке 5.

Антихолинэргические и  $\beta$ -2-адреномиметические средства были назначены в 7,3% (n=7) и 22,9% (n=22) случаев. 44,9% (n=43) обследуемых получали системные глюкокортикостероиды (преднизолон), 32,6% (n=14) из них одновременно применяли ингаляционные глюкокортикостероиды. Гормональные препараты только в виде ингаляций присутствовали в плане терапии у 31,3% (n=30) пациента из общей когорты больных ХОБЛ.



Примечание: данные представлены в процентном отношении к общему числу лиц, получающих антибактериальную терапию

Рисунок 5 – Частота назначения различных групп антибиотиков, антибактериальных средств и их комбинаций

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Частота встречаемости хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью лёгких в зависимости от риска обострений и выраженности клинической симптоматики заболевания

Согласно плану проводимого исследования, оценка функционального состояния почек выполнялась в двух контрольных точках: 1-я точка – момент включения лица в исследование, 2-я контрольная точка – через 6 месяцев от начала наблюдения. Оценка функционального статуса почечной ткани производилась как с использованием традиционных лабораторных маркёров, так и методов, не относящихся к стандартным, но широко обсуждаемых в научно-медицинском сообществе.

При обнаружении в 1-ой контрольной точке нарушений функционального состояния почек, характерных для ХБП, дальнейшего их персистирования с повторным выявлением во 2-ой точке у пациента диагностировали ХБП.

При обследовании пациентов в 1-ой контрольной точке были получены следующие результаты: в общей когорте больных ХОБЛ уровень мочевины сыворотки крови составлял 5,8[4,4;7,7] ммоль/л, что существенно отличалось от показателей группы УЗЛ – 4,8[3,2;5,4] ммоль/л ( $p=0,007$ ). Превышение нормальных значений мочевины у лиц с ХОБЛ наблюдалось в 18,8% ( $n=18$ ) случаев. Стоит отметить, что концентрация мочевины была существенно выше среди пациентов с высоким риском обострений в сравнении с теми, чей риск обострений был низким (6,3[4,7;8,8] и 4,7[4,1;6,0] ммоль/л соответственно,  $p=0,006$ ). Так же существенная разница показателя обнаружена между больными с выраженной и маловыраженной симптоматикой ХОБЛ (6,1[4,6;8,1] и 4,8[4,4;5,8] ммоль/л соответственно,  $p=0,04$ ).

Корреляционный анализ показал, что концентрация мочевины сыворотки крови значимо связана с такими характеристиками ХОБЛ, как результат теста



SAT ( $R_s=0,27$ ;  $p=0,02$ ) и шкалы mMRC ( $R_s=0,25$ ;  $p=0,04$ ), уровень диастолического АД ( $R_s=0,25$ ;  $p=0,04$ ), индекс Генслера ( $R_s=-0,31$ ;  $p=0,03$ ).

$\beta$ -2-МГ сыворотки крови – маркёр, отражающий функциональные возможности клубочка почек, и, согласно литературным данным, ассоциированный с риском летальных исходов у больных ХОБЛ [202], имеет на настоящий момент дополнительное диагностическое значение. Концентрация показателя превышала норму у подавляющего большинства больных ХОБЛ (68,8%,  $n=66$ ), а его уровень в общей когорте обследованных с ХОБЛ составил 3,7[2,9;5,3] мг/мл, что было выше, чем в группе УЗЛ (2,7[2,3;2,9] мг/мл,  $p=0,003$ ). При анализе полученных данных отмечено наличие тенденции к увеличению концентрации показателя у лиц с высоким риском обострений и выраженной клинической симптоматикой, хотя и без статистически значимых различий. Так, значения  $\beta$ -2-МГ сыворотки крови у лиц с высоким и низким риском обострений составили 4,0[3,0;5,4] и 3,5[2,9;4,9] мг/мл соответственно, а среди пациентов с выраженной и маловыраженной клиникой – 4,7[3,0;5,6] и 3,6[2,9;4,7] мг/мл соответственно. Корреляционный анализ показал, что уровень  $\beta$ -2-МГ сыворотки крови ассоциирован с выраженностью одышки ( $R_s=0,24$ ;  $p=0,03$ ).

Превышение нормальных значений  $\beta$ -2-МГ в моче зарегистрировано в 30,2% ( $n=29$ ) случаев, что может указывать на наличие тубулярной дисфункции у трети больных с ХОБЛ. Отмечено наличие значимой разницы между уровнем  $\beta$ -2-МГ в моче у УЗЛ (0,21[0,14;0,22] мг/л) и у пациентов с ХОБЛ (0,24[0,22;0,26] мг/л,  $p=0,0006$ ). Интересно, что среди лиц с высоким риском обострений ХОБЛ повышенный уровень  $\beta$ -2-МГ встречался чаще ( $n=23$ ), нежели у больных с низким риском обострений ( $n=6$ ) ( $\chi^2=8,41$ ,  $p=0,0037$ ). Отмечено, что показатель ассоциирован с ЧО ( $R_s=0,31$ ;  $p=0,02$ ), SpO<sub>2</sub> ( $R_s=-0,51$ ;  $p=0,0001$ ), ФЖЕЛ ( $R_s=-0,77$ ;  $p<0,0001$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $R_s=-0,99$ ;  $p<0,0001$ ) и индексом Генслера ( $R_s=-0,38$ ;  $p=0,005$ ).

Согласно современным рекомендациям, в основе установки диагноза ХБП лежат оценка СКФ и выраженности АУ [161]. В 1-ой точке исследования всем лицам произведена оценка уровня суточной АУ. Значение показателя в общей

когорте обследованных с ХОБЛ составило 27[18;37] мг/сутки, что было в 2,3 раза выше в сравнении с группой УЗЛ ( $p < 0,0001$ ). Среди пациентов с ХОБЛ А3-категории АУ, характеризующейся значительным превышением нормальных её значений, среди пациентов не зарегистрировано. Доля лиц А2-категории составила 44,8% ( $n=43$ ), и лишь 55,2% ( $n=53$ ) больных ХОБЛ имели нормальную или незначительно повышенную АУ (А1-категория). Отмечено, что у лиц с высоким риском обострений чаще встречалось умеренное повышение АУ, а уровень показателя был выше. Значимых различий частоты встречаемости различных категорий АУ и её выраженности между пациентами, отличающимися по выраженности клинической симптоматики, не зарегистрировано. Сравнительный анализ значений и частоты встречаемости различных категорий АУ среди больных ХОБЛ отражён в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты исследования АУ среди больных ХОБЛ

Параметр	Лица низким риском обострени й ХОБЛ ( $n=43$ )	Лица высоким риском обострени й ХОБЛ ( $n=53$ )	Лица с мало выраженн ой клиникой ( $n=34$ )	Лица с выраженн ой клиникой ( $n=62$ )	р
	Me[Q1;Q3]				
Значение альбуминурии, <i>мг/сутки</i>	20[14;27]	33[25;42]	31[21;37]	26[18;36]	$p_1=0,0004^*$ $p_2=0,29$
Категория альбуминурии	%** (n)				$\chi^2$ , р
А1-категория	76,7(33)	37,7(20)	50,0(17)	58,1(36)	$\chi^2_1=14,61$ $p_1=0,0001^*$
А2-категория	23,3(10)	62,3(33)	50,0(17)	41,9(26)	

Примечание: \*наличие статистически значимой разницы, \*\* от числа пациентов, относящихся к данной категории;  $p_1$  – уровень статистической значимости разницы между показателями лиц с высоким и низким риском обострений ХОБЛ,  $p_2$  – уровень статистической значимости разницы между показателями лиц с мало выраженными и выраженными клиническими симптомами ХОБЛ;  $\chi^2_1$  –  $\chi$ -критерий Пирсона при сравнении показателей лиц с высоким и низким риском обострений ХОБЛ,  $\chi^2_2$  –  $\chi$ -критерий Пирсона при сравнении показателей лиц с мало выраженными и выраженными клиническими симптомами ХОБЛ

Одной из наиболее широко применяемых методик оценки почечной функции в клинической практике служит расчёт СКФ по уровню  $Kp_{\text{сыв}}$ . Значение  $Kp_{\text{сыв}}$  среди общей когорты больных ХОБЛ превысило норму у 16,7% ( $n=16$ ) участников, а его концентрация находилась на уровне 90,0[72,5;100,0] мкмоль/л. Отмечено наличие статистически значимых различий содержания  $Kp_{\text{сыв}}$  между лицами с низким риском обострений ХОБЛ (78,0[64,0;90,0] мкмоль/л) и высоким риском (95,0[79,0;115,0] мкмоль/л,  $p=0,003$ ). Уровень  $Kp_{\text{сыв}}$  был высок у больных, характеризующихся выраженной клинической симптоматикой (93,3[78,0;107,0], в то время как значения показателя у пациентов с мало выраженными симптомами были существенно ниже (74,2[64,3;82,0] мкмоль/л),  $p=0,001$ ).

Чаще повышенный уровень  $Kp_{\text{сыв}}$  обнаруживался среди лиц с высоким риском обострений ХОБЛ (в 87,5% ( $n=14$ ) от всех лиц с обнаруженными отклонениями,  $p=0,005$ ) в сравнении с пациентами, имеющими низкий риск обострений. В когорте обследованных с мало выраженной клинической симптоматикой повышения  $Kp_{\text{сыв}}$  не зафиксировано, 100% отклонений показателя от нормального уровня выявлены у участников с выраженными клиническими проявлениями ХОБЛ ( $p=0,0005$ ).

Уровень СКФ- $Kp_{\text{сыв}}$  в общей когорте обследованных с ХОБЛ составил 79[64;95] мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>. При этом значение параметра было существенно ниже среди пациентов с высоким риском обострений, чем у лиц с низким риском (75[58;93] мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> и 96[80;105] мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> соответственно,  $p=0,003$ ). Значения СКФ- $Kp_{\text{сыв}}$  среди пациентов с мало выраженной и выраженной

клинической симптоматикой ХОБЛ составили 98[89;108] мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> и 79[58;95]мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, соответственно (p=0,0006).

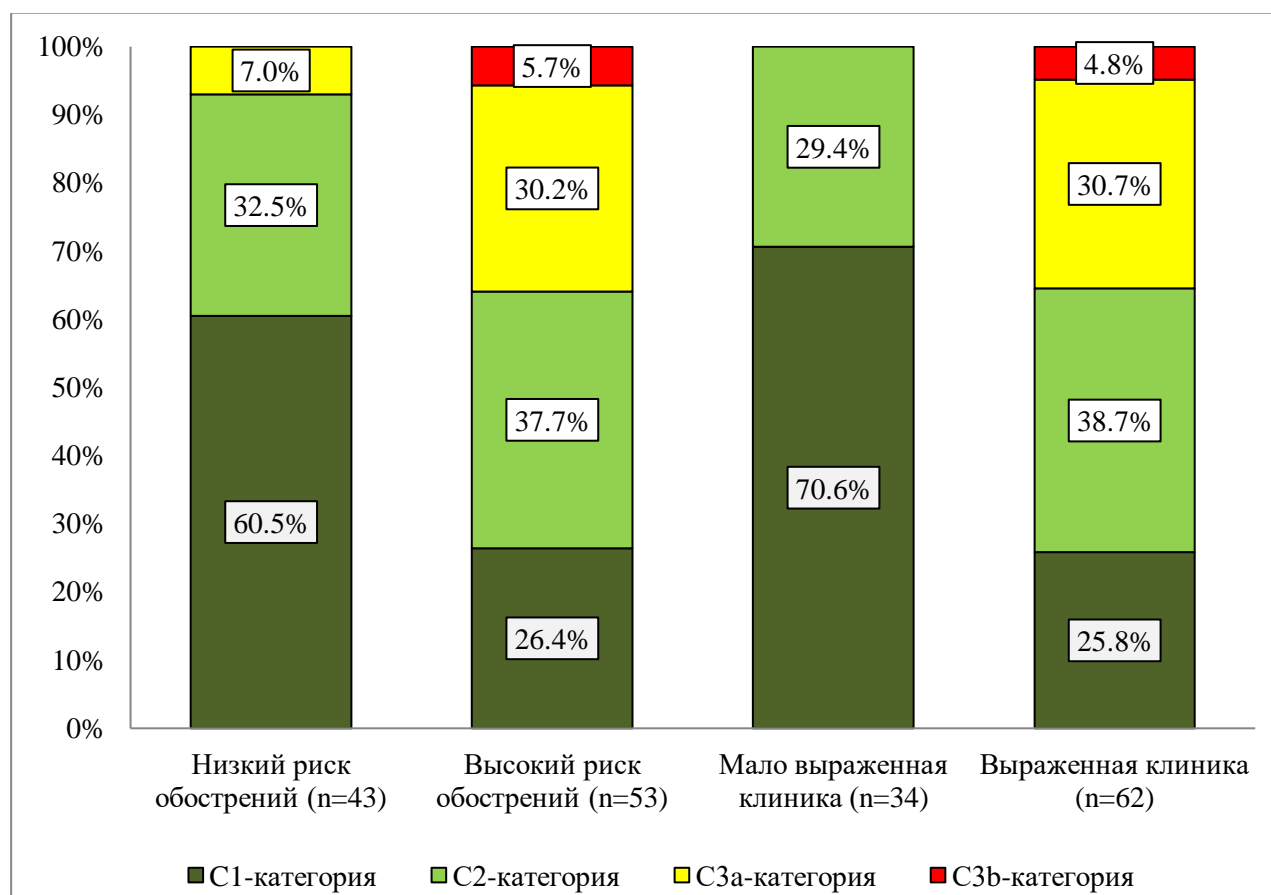
Расчёт СКФ-Кр<sub>сыв</sub> в 1-ой контрольной точке показал, что в период обострения заболевания снижение параметра менее 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> (признак, указывающий на вероятное наличие ХБП) наблюдается у 22,9% (n=22) больных ХОБЛ из общей когорты, при этом 19,8% (n=19) приходилось на лиц с высоким риском обострений ХОБЛ, и лишь 3,1% (n=3) – с низким риском (p=0,001). При сравнении частоты встречаемости факта снижения СКФ-Кр<sub>сыв</sub> менее 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> среди пациентов с мало выраженной и выраженной клинической симптоматикой выявлено, что все 22,9% (n=22) участников относились к категории с выраженными симптомами (p=0,04). Явлений почечной гиперfiltrации при расчёте СКФ-Кр<sub>сыв</sub> не обнаружено.

Частота встречаемости различных категорий СКФ-Кр<sub>сыв</sub> среди пациентов с ХОБЛ в зависимости от выраженности клинической симптоматики и риска обострений показана на рисунке 6.

Стоит отметить, что из 22 пациентов, имеющих СКФ-Кр<sub>сыв</sub> менее 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, которая даже при отсутствии иных маркёров почечного поражения может говорить о наличии ХБП, повышенные значения АУ зафиксированы у 22,7% (n=5) больных ХОБЛ. Из оставшихся 74 лиц из числа общей когорты, характеризующихся высокой, нормальной или незначительно сниженной СКФ-Кр<sub>сыв</sub>, значимый (в случае его длительной персистенции) для постановки диагноза ХБП уровень АУ наблюдался в 51,4% (n=38) случаев.

Важным маркёром почечной функции является ЦисС<sub>сыв</sub>, рассматриваемый в современных рекомендациях наряду с Кр<sub>сыв</sub> [161]. В пределах общей когорты обследуемых больных ХОБЛ показатель колебался в широких пределах, а его значение составляло 0,80[0,67;0,99] мг/л, что было статистически выше, чем среди УЗЛ (0,64[0,59;0,72] мг/мл, p<0,0001). Стоит отметить, что среди пациентов с высоким риском обострений уровень показателя был существенно выше (0,86[0,75;1,07] мг/л), нежели среди обследуемых с низким риском обострений ХОБЛ (0,76[0,66;0,83] мг/л, p=0,01). В то же время значимой разницы значения

маркёра между больными, отличными по выраженности клинической симптоматики, не зарегистрировано.



Примечание: данные представлены в процентном отношении к числу лиц, относящихся к каждой из когорт пациентов

Рисунок 6 – Категории СКФ-Кр<sub>сыв</sub> среди больных ХОБЛ

При расчёте СКФ-ЦисС<sub>сыв</sub> у лиц с ХОБЛ C3b-категория не выявлялась. C3a-категория зарегистрирована у 4,2% (n=4), C2 – у 30,2% (n=29), а C1 – у 65,6% (n=63) пациентов. При этом стоит отметить, что, в отличие от расчёта СКФ-Кр<sub>сыв</sub>, при использовании данного маркёра в большом числе случаев обнаруживается клубочковая гиперфльтрация. Так, 33,3% (n=21) лиц, относящихся к C1-категории СКФ, имели признаки усиления фильтрационной способности почек. Сравнительный анализ показал, что у участников с малой выраженностью клинической симптоматики значительно чаще встречается гиперфльтрация в сравнении с лицами с выраженными клиническими симптомами ( $\chi^2=6,83$ ,  $p=0,009$ ). Значение СКФ-ЦисС<sub>сыв</sub> в общей когорте больных ХОБЛ составило

105[80;119] мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>. При этом, с учётом значимых различий концентрации ЦисС<sub>сыв</sub>, обнаружена закономерная существенная разница между уровнем СКФ-ЦисС<sub>сыв</sub> у пациентов с высоким и низким риском обострений ХОБЛ (95[71;107] мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> и 110[103;123] мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, p=0,0004). В то же время между участниками с выраженной и маловыраженной клинической симптоматикой заболевания значимых различий не зафиксировано.

Проведённый корреляционный анализ продемонстрировал наличие множества взаимосвязей между маркерами почечной функции и характеристиками ХОБЛ (таблица 13), что говорит о том, что бронхиальная обструкция оказывает значимое влияние на функциональное состояние почечной ткани.

Таблица 13 – Статистически значимые взаимосвязи между характеристиками ХОБЛ и маркерами, отражающими функцию почек

Параметр	Кр <sub>сыв</sub> , мкмоль/л	СКФ- Кр <sub>сыв</sub> , мл/мин./ 1,73 м <sup>2</sup>	ЦисС <sub>сыв</sub> , мг/л	СКФ- ЦисС <sub>сыв</sub> , мл/мин./ 1,73 м <sup>2</sup>	АУ, мг/сутки
Возраст, годы	–	–	R <sub>s</sub> =0,22 p=0,04*	R <sub>s</sub> = –0,22 p=0,045*	–
ЧО, обострение	R <sub>s</sub> =0,34 p=0,005*	R <sub>s</sub> = –0,37 p=0,002*	–	R <sub>s</sub> = –0,28 p=0,01*	R <sub>s</sub> =0,39 p=0,001*
САТ, балл	R <sub>s</sub> =0,41 p=0,0005*	R <sub>s</sub> = –0,42 p=0,0004*	R <sub>s</sub> =0,32 p=0,003*	R <sub>s</sub> = –0,32 p=0,004*	–
mMRC, балл	R <sub>s</sub> =0,28 p=0,02*	R <sub>s</sub> = –0,30 p=0,01*	R <sub>s</sub> =0,22 p=0,04*	R <sub>s</sub> = –0,22 p=0,046*	–
Стаж курильщика, годы	–	R <sub>s</sub> = –0,28 p=0,02*	–	–	–
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	–	–	–	–	R <sub>s</sub> =0,47 p=0,0005*
Лейкоциты, (×10 <sup>9</sup> /л)	R <sub>s</sub> =0,40 p=0,0008*	R <sub>s</sub> = –0,38 p=0,002*	R <sub>s</sub> =0,32 p=0,01*	R <sub>s</sub> = –0,31 p=0,02*	–
Тромбоциты, (×10 <sup>9</sup> /л)	–	–	R <sub>s</sub> =0,27 p=0,04*	R <sub>s</sub> = –0,30 p=0,03*	–

Примечание: \*наличие статистически значимой связи

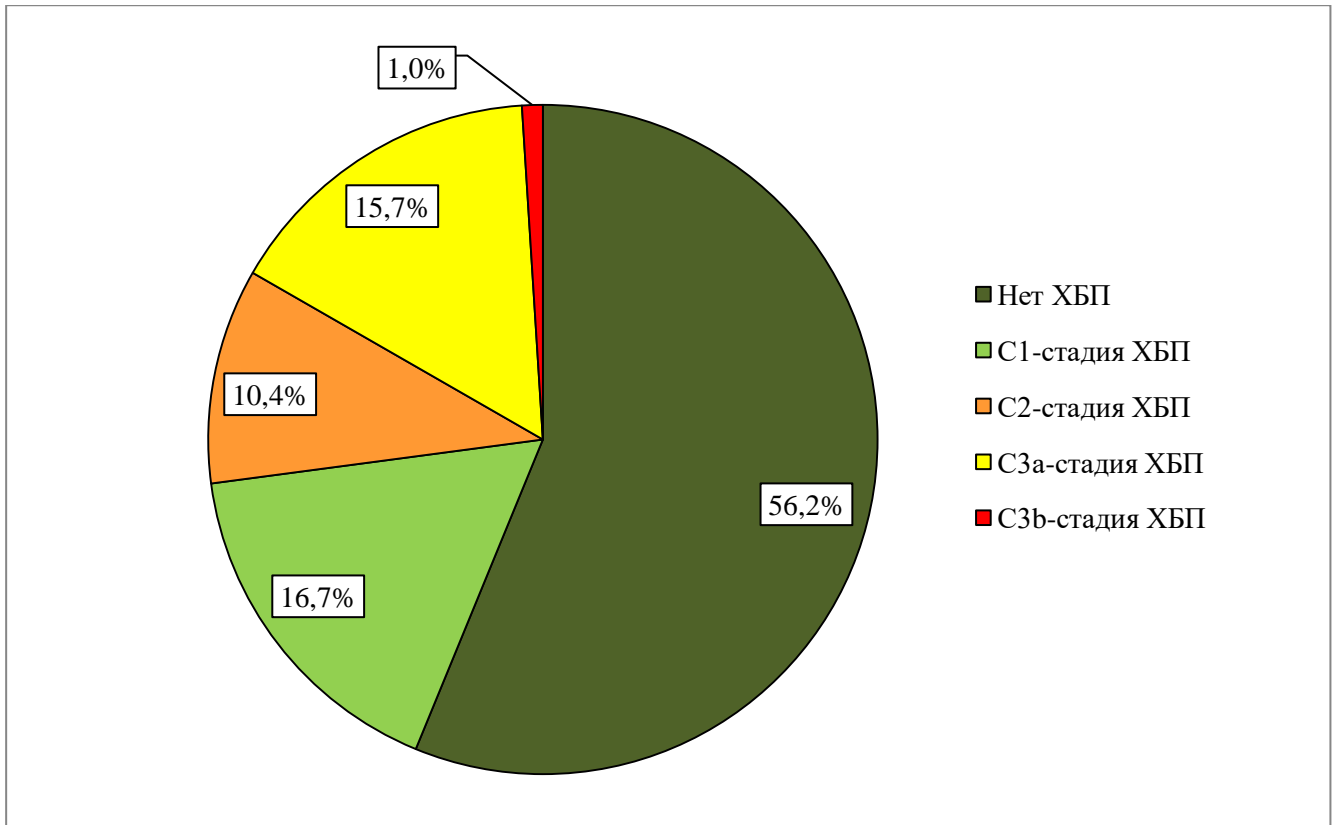
Таким образом, в 1-ой контрольной точке исследования, приходящейся на момент первичного обследования пациентов, получающих терапию по поводу обострения ХОБЛ, комплексно оценено функциональное состояние почек. По результатам проведённых исследований выявлено, что 22,9% (n=22) из общего числа лиц с бронхообструктивной патологией имели признаки ХБП со значимым снижением СКФ, а у 39,5% (n=38) пациентов обнаружены явления ХБП с сохранной СКФ.

Согласно современным рекомендациям [161], для верификации диагноза ХБП у 60 пациентов с подозрением на наличие ХБП во 2-ой контрольной точке выполнено повторное исследование уровня суточной АУ и расчёт СКФ.

По итогу контрольного обследования, проведённого через 6 месяцев от включения лиц в исследование, диагноз ХБП подтверждён у 43,8% (n=42) обследованных больных ХОБЛ, при этом лишь 16,7% (n=16) приходилось на ХБП со значимым снижением СКФ (С3а и С3b – стадии ХБП), у 5 больных из их числа сохранялась умеренно повышенная АУ. Большая часть лиц с верифицированной ХБП (27,1%, n=26) имели сохранную СКФ (С1 (n=16) и С2-стадии (n=10) ХБП) и характеризовались лишь наличием повышенной АУ (рисунок 7).

Интересно отметить, что среди обследованных с высоким риском обострений ХОБЛ статистически чаще наблюдается ХБП (66,0%, n=35) в сравнении с лицами, имеющими низкий риск обострений (16,3%, n=7) ( $\chi^2=21,9$ ,  $p<0,0001$ ). Абсолютные риски развития ХБП при высоком и низком риске обострений составили 0,660 и 0,163 соответственно, а относительный риск равнялся 4,057 (нижняя граница ДИ = 2,005, верхняя граница ДИ = 8,208). Шанс развития ХБП у лиц с высоким риском обострений ХОБЛ составил 1,944, с низким риском – 0,194, отношение шансов равнялось 10,0 (нижняя граница ДИ = 3,718, верхняя граница ДИ = 26,893).

Согласно дизайну проводимого исследования, во 2-ой контрольной точке больных ХОБЛ, не имеющих признаков ХБП, объединили в группу 1 (n=54). В группу 2 вошли пациенты, имеющие фенотип «ХОБЛ и ХБП», установленный в ходе выполнений исследований в 1-ой и 2-ой контрольных точках (n=42).



Примечание: данные представлены в процентном отношении к общему числу лиц с ХОБЛ

Рисунок 7 – Частота встречаемости пациентов без почечной дисфункции и с ХБП различных стадий у обследованного контингента лиц с ХОБЛ

Стоит подчеркнуть, что при ретроспективном анализе выявлено, что у категории больных ХОБЛ с ХБП С3а и С3b-стадиями, характеризующимися снижением СКФ  $<60$  мл/мин./ $1,73$  м<sup>2</sup>, отмечались существенно более высокие значения результатов теста САТ и шкалы mMRC, нежели среди пациентов с ХОБЛ и ХБП без значимого снижения СКФ. Так же между указанными категориями обследованных отмечено наличие статистически значимых различий уровня ИКЧ: так, среди участников с ХОБЛ и ХБП С3а и С3b-стадиями он составил  $40,0[30,0;50,0]$  пачка/лет, а среди лиц с ХОБЛ и ХБП С1 и С2-стадиями –  $25,0[15,0;38,0]$  ( $p=0,03$ ).

Анализ терапии, получаемой пациентами в момент включения их в исследование, показал, что спектр назначаемых препаратов для купирования обострения ХОБЛ среди больных ХОБЛ с ХБП различных стадий не различался. Однако отмечено, что для терапии обострений при ХОБЛ, сочетанной с ХБП С3а и С3b-стадий чаще приходилось применять комбинацию из нескольких



антибактериальных препаратов и антибиотиков, чем при ХОБЛ с ХБП с нормальной или незначительно сниженной СКФ ( $p=0,03$ ).

### **3.2. Роль системного воспаления, кислотно-основного состояния, газового и электролитного состава крови в развитии хронической болезни почек при хронической обструктивной болезни лёгких**

Известно, что системное воспаление, нарушение кислотно-основных свойств и газового состава крови являются одним из важнейших патогенетических звеньев в развитии и прогрессировании сопутствующей и коморбидной патологии у больных ХОБЛ. Их роль в формировании сердечно-сосудистой патологии и почечной дисфункции значительна [10, 17, 25, 34, 41, 67].

В исследовании проведено определение и последующая оценка таких маркёров воспаления, как фибриноген, СРБ, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  сыворотки крови.

Уровень фибриногена в общей когорте обследованных с ХОБЛ составил 4,9[4,1;5,5] г/л, что было существенно выше, чем в группе УЗЛ (3,0[2,4;3,3] г/л,  $p<0,0001$ ). Превышение верхней границы показателя выявлено в 76,0% ( $n=73$ ) случаев. Существенных различий показателя между группой лиц, страдающих ХОБЛ и ХБП, и больными ХОБЛ с сохранной функцией почек не обнаружено: так, значение маркёра в составило 4,9[4,2;5,4] и 5,0[3,9;5,5] г/л соответственно ( $p=0,69$ ). В 1-ой группе обследованных уровень фибриногена более 4 г/л обнаружен у 72,2% ( $n=39$ ), а во 2-ой группе – у 81,0% ( $n=34$ ), что характеризовали как отсутствие статистически значимой разницы ( $p=0,45$ ).

При проведении корреляционного анализа обнаружено наличие значимой связи между концентрацией фибриногена и числом эритроцитов ( $R_s= -0,27$ ,  $p=0,04$ ), уровнем гемоглобина ( $R_s= -0,40$ ,  $p=0,002$ ), скоростью оседания эритроцитов ( $R_s=0,35$ ,  $p=0,045$ ). Иных значимых ассоциаций между фибриногеном и характеристиками ХОБЛ или маркёрами почечной дисфункции не зарегистрировано.

СРБ превышал нормальный уровень у 76,0% ( $n=73$ ) обследованных, а значение его в общей когорте больных ХОБЛ составило 8,5[5,5;11,8] мг/л. В

группе участников, имеющих фенотип «ХОБЛ и ХБП» (2-я группа) концентрация маркера 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 чаще (92,9% ( $n=39$ )), чем в 1-ой (63,0% ( $n=39$ )), при этом различия имели статистическую значимость ( $p=0,006$ ).

Интерес представляет тот факт, что среди лиц с высоким риском обострений ХОБЛ концентрация СРБ (10,5[6,4;12,3] мг/л) значимо выше, чем в группе с низким риском обострений (6,8[4,3;10,9] мг/л,  $p=0,02$ ), а повышенный уровень маркера наблюдался чаще (88,7% ( $n=47$ ) против 60,5% ( $n=26$ ) ( $\chi^2=8,88$ ,  $p=0,003$ ).

Стоит отметить, что при оценке наличия связи между показателями функционального состояния почек и СРБ обнаружена значимая корреляция последнего с АУ ( $R_s=0,4$ ,  $p=0,02$ ).

Уровни IL-6 и IL-8 у больных ХОБЛ были значительно выше, чем среди УЛЗ ( $p<0,0001$ ) и составляли соответственно 18,8[17,4;20,5] пг/мл и 25,9[21,6;29,1] пг/мл. Стоит отметить, что концентрации как IL-6, так и IL-8 превышали нормальные значения у 100% пациентов с ХОБЛ.

Значение TNF- $\alpha$  в общей когорте лиц с ХОБЛ составило 9,8[8,9;11,0] пг/мл и превышало нормальные значения у 92,7% ( $n=89$ ) больных.

Интересно, что значения IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  были существенно выше у лиц с высоким риском обострений, в сравнении с пациентами низким риском обострений ХОБЛ. В то же время статистически значимая разница между пациентами, различающимися по выраженности клинической симптоматики, имелась только при сравнении концентрации TNF- $\alpha$ .

Уровни исследуемых параметров у обследованных лиц, различающихся по риску обострений и выраженности клинической симптоматики ХОБЛ отражены в таблице 14.

Таблица 14 – Уровни IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  у обследованных лиц, различающихся по риску обострений и выраженности клинической симптоматики ХОБЛ

Параметр	Лица с низким риском обострени й ХОБЛ (n=43)	Лица с высоким риском обострени й ХОБЛ (n=53)	Лица с мало выраженн ой клиникой (n=34)	Лица с выраженн ой клиникой (n=62)	p
	Me[Q1;Q3]				
Интерлейкин-6, <i>пг/мл</i>	17,3 [17,0;18,2]	20,3 [18,9;21,3]	18,2 [17,3;19,3]	19,7 [17,6;21,0]	p <sub>1</sub> =0,001* p <sub>2</sub> =0,07
Интерлейкин-8, <i>пг/мл</i>	21,0 [20,0;25,0]	28,4 [25,9;30,3]	25,1 [20,5;27,1]	27,0 [22,8;29,5]	p <sub>1</sub> =0,001* p <sub>2</sub> =0,07
Фактор некроза опухоли $\alpha$ , <i>пг/мл</i>	8,7 [8,2;9,0]	10,8 [9,9;11,9]	9,5 [8,2;10,0]	10,1 [8,9;11,7]	p <sub>1</sub> =0,001* p <sub>2</sub> =0,02*

Примечание: \*наличие статистически значимой разницы, \*\* от числа пациентов, относящихся к данной категории; p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости разницы между показателями лиц с низким и высоким риском обострения ХОБЛ, p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости разницы между показателями лиц с мало выраженными и выраженными клиническими симптомами ХОБЛ

Важно отметить, что значения IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  имели большое число корреляций с параметрами ХОБЛ (таблица 15).

Считается, что одним из ведущих факторов, влияющих на почечную функцию у больных ХОБЛ, является хроническое воспаление [17, 67]. 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 16).

Таблица 15 – Статистически значимые взаимосвязи между IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  и характеристиками ХОБЛ

Параметр	Интерлейкин-6, <i>пг/мл</i>	Интерлейкин-8, <i>пг/мл</i>	Фактор некроза опухоли $\alpha$ , <i>пг/мл</i>
ЧО, <i>обострение</i>	$R_s=0,86, p=0,0002^*$	$R_s=0,86, p=0,0003^*$	$R_s=0,93, p=0,0002^*$
САТ, <i>балл</i>	$R_s=0,35, p=0,0004^*$	$R_s=0,36, p=0,0003^*$	$R_s=0,43, p=0,0005^*$
mMRC, <i>балл</i>	$R_s=0,39, p=0,0004^*$	$R_s=0,38, p=0,0002^*$	$R_s=0,42, p=0,0009^*$
ИКЧ, <i>пачка/лет</i>	$R_s=0,42, p=0,001^*$	$R_s=0,42, p=0,002^*$	$R_s=0,35, p=0,006^*$
Диастолическое АД, <i>мм рт. ст.</i>	$R_s=0,31, p=0,003^*$	$R_s=0,29, p=0,004^*$	$R_s=0,23, p=0,03^*$
SpO <sub>2</sub> , %	$R_s=-0,35, p=0,003^*$	$R_s=-0,35, p=0,003^*$	$R_s=-0,36, p=0,002^*$

Примечание: \*наличие статистически значимой связи

Таблица 16 – 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, <i>пг/мл</i>	18,0[17,3;20,3]	19,5[17,9;21,0]	$p=0,02^*$
ИЛ-8, <i>пг/мл</i>	24,9[20,7;28,0]	27,1[24,7;30,1]	$p=0,03^*$
TNF- $\alpha$ , <i>пг/мл</i>	9,0[8,6;10,5]	10,3[9,8;11,7]	$p=0,0006^*$

Примечание: \*наличие статистически значимой разницы

Анализ связей между исследуемыми воспалительными маркерами и показателями функционального состояния почек выявил наличие значимых

ассоциаций. Так, IL-6 был ассоциирован с  $Kp_{\text{сыв}}$  ( $R_s=0,32$ ,  $p=0,009$ ), СКФ- $Kp_{\text{сыв}}$  ( $R_s=-0,33$ ,  $p=0,006$ ) и  $\beta$ -2-МГ мочи ( $R_s=0,28$ ,  $p=0,045$ ).

Аналогично, IL-8 коррелировал с  $Kp_{\text{сыв}}$  ( $R_s=0,28$ ,  $p=0,02$ ), СКФ- $Kp_{\text{сыв}}$  ( $R_s=-0,30$ ,  $p=0,01$ ) 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  $Kp_{\text{сыв}}$  ( $R_s=0,37$ ,  $p=0,002$ ), СКФ- $Kp_{\text{сыв}}$  ( $R_s=-0,38$ ,  $p=0,001$ ), СКФ-ЦисС $_{\text{сыв}}$  ( $R_s=-0,22$ ,  $p=0,048$ ) и мочевиной сыворотки крови ( $R_s=0,26$ ,  $p=0,04$ ).

В связи с обнаруженными закономерностями произведено сравнение уровней IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  между лицами, относящимися к С3а и С3б-стадиям ХБП, характеризующимися значительным снижением СКФ, и пациентами С1 и С2-стадий ХБП с сохранной СКФ, главным признаком которых является повышенный уровень АУ. В ходе анализа выявлено, что концентрации IL-6, IL-8 воспалительных маркёров были значимо повышены у лиц с ХБП С3а-С3б-стадиями в сравнении с пациентами С1-С2-стадиями. В то же время существенной разницы концентрации TNF- $\alpha$  между пациентами не зарегистрировано (таблица 17, рисунки 8-9).

Таблица 17. Концентрация IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  у больных с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» с учётом СКФ

Параметр	ХОБЛ и ХБП с СКФ $\geq 60$ мл/мин./1,73 м <sup>2</sup> (n=26)	ХОБЛ и ХБП с СКФ $< 60$ мл/мин./1,73 м <sup>2</sup> (n=16)	p
	Me[Q1;Q3]		
ИЛ-6, пг/мл	18,6[17,6;20,4]	20,4[19,8;21,1]	p=0,02*
ИЛ-8, пг/мл	25,3[23,9;28,4]	29,0[27,5;30,2]	p=0,04*
TNF- $\alpha$ , пг/мл	10,0[9,4;11,7]	11,0[10,1;12,1]	p=0,1

Примечание: \*наличие статистически значимой разницы

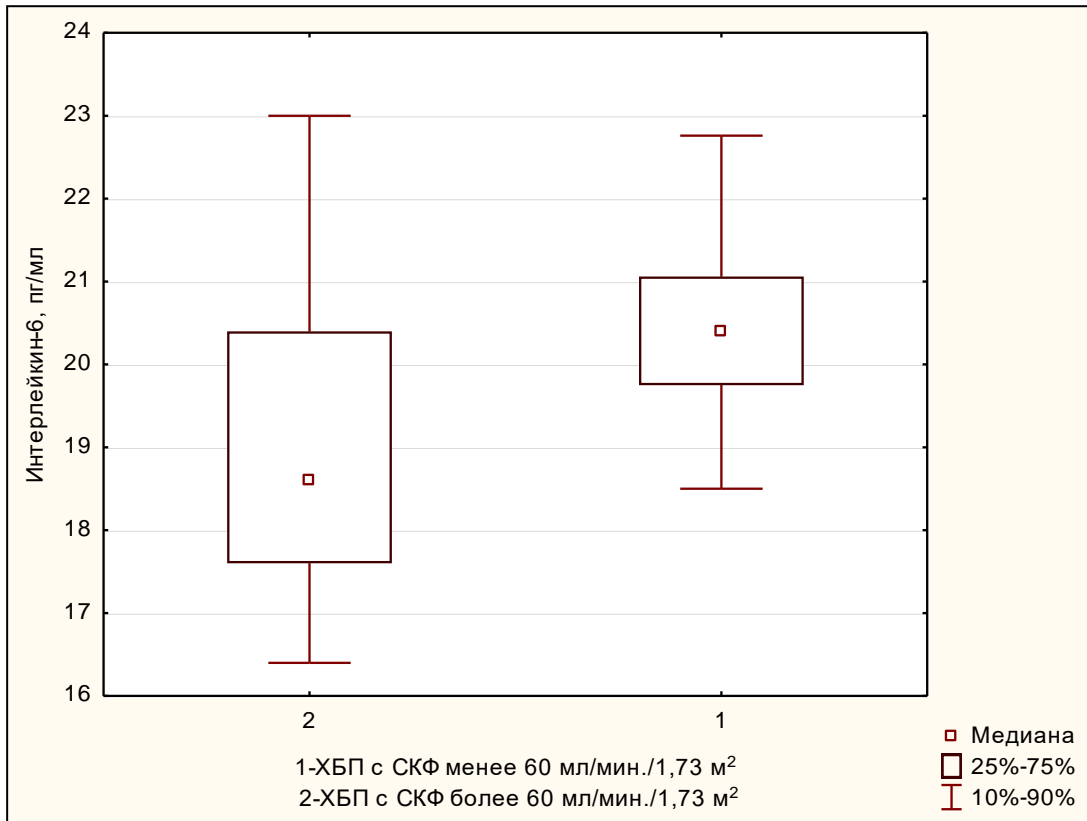


Рисунок 8 – Значение IL-6 у лиц с ХОБЛ и ХБП с учётом СКФ

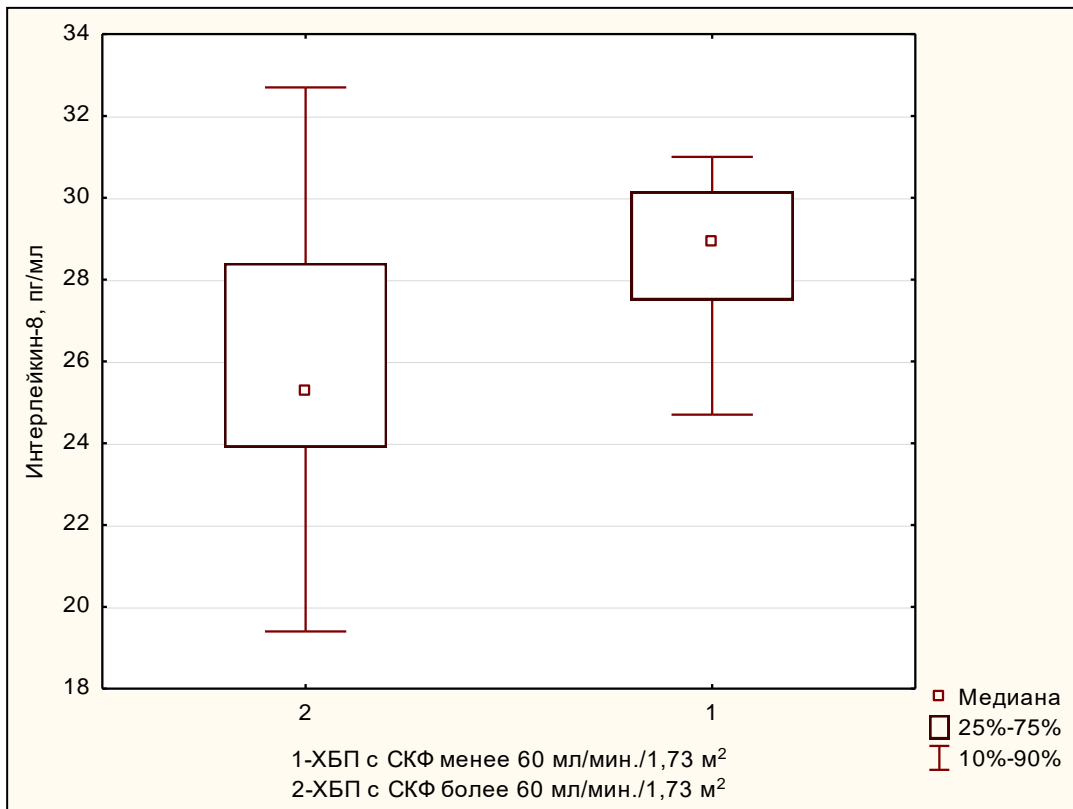


Рисунок 9 – Значение IL-8 у лиц с ХОБЛ и ХБП с учётом СКФ

Несмотря на отсутствие значимых различий концентрации TNF- $\alpha$  среди пациентов с ХОБЛ и ХБП с СКФ  $\geq 60$  мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> (включает пациентов С1 и С2-стадий) и СКФ  $< 60$  мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> (больные с ХОБЛ и ХБП С3а-С3b-стадий), обнаружена разница концентрации показателя у пациентов с С1-стадией и С3а+С3b-стадиями ХБП (рисунок 10): значения TNF- $\alpha$  составили 10,0[9,7;10,3] пг/мл и 11,0[10,1;12,1] пг/мл соответственно (p=0,03).

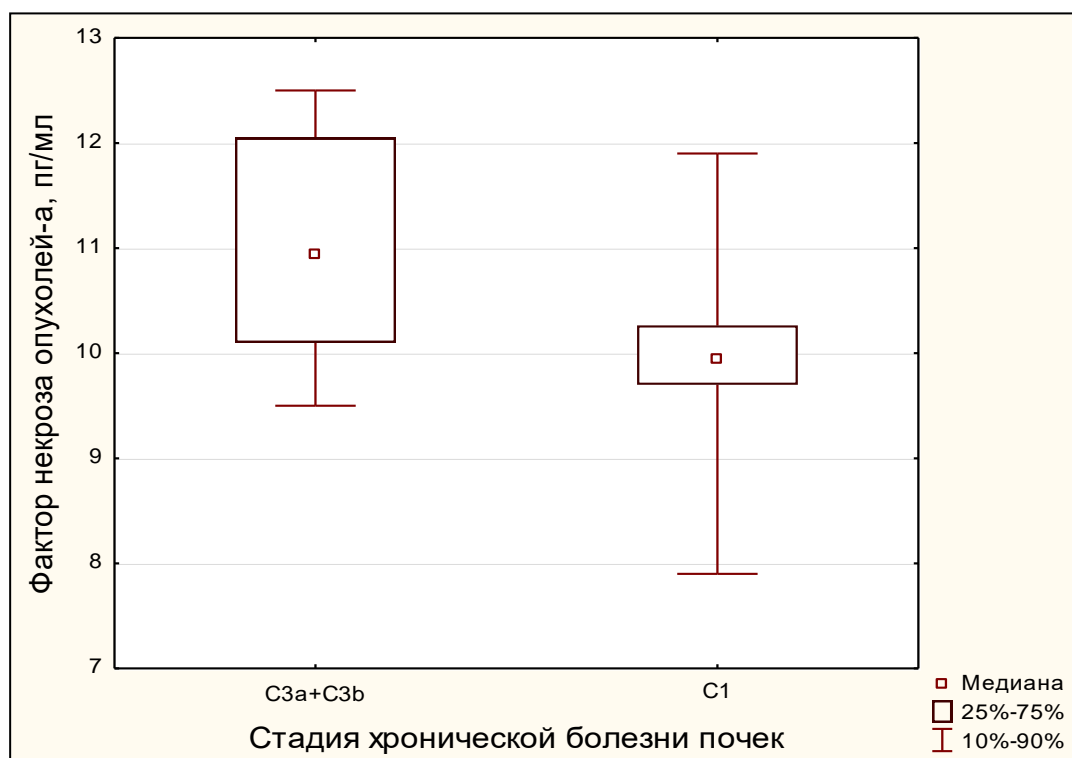


Рисунок 10 – Значение TNF- $\alpha$  у лиц с ХОБЛ и ХБП С3а+С3b-стадии и С1-стадии

Полученные данные не противоречат результатам работ современных исследователей, которые указывают на важный вклад системного воспаления в развитие широкого спектра сопутствующей и коморбидной патологии, в том числе и ХБП [17, 34].

Всем больным ХОБЛ, включённым в исследование, в стартовой точке определён электролитный состав венозной крови. В общей когорте наблюдались следующие уровни показателей: K<sup>+</sup> – 4,1[3,5;4,3] ммоль/л, Na<sup>+</sup> – 141,0[138,0;143,4] ммоль/л, Cl<sup>-</sup> – 106,0[100,6;109,0] ммоль/л. Гиперхлоремия обнаружена у 22,9% (n=22) обследованных, повышенные значения Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> – в 11,5% (n=11) и 1,0% (n=1) случаев соответственно. Снижения содержания Cl<sup>-</sup> зарегистрировано у 3,1%

(n=3) лиц, гипонатриемия – у 5,2% (n=5), гипокалиемия – у 15,6% (n=15) пациентов.

Ретроспективно проведённый анализ показал, что существенных различий значений электролитов и частоты встречаемости различных типов электролитного дисбаланса между группой 1 и 2 не зарегистрировано. При детальном анализе обнаружено, что у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП с СКФ  $<60$  мл/мин./ $1,73\text{м}^2$  концентрация  $\text{Cl}^-$  существенно выше (107,0[100,6;109,8] ммоль/л), чем у участников с ХОБЛ и ХБП с СКФ  $\geq 60$  мл/мин./ $1,73\text{м}^2$  (96,1[90,0;104,0] ммоль/л,  $p=0,02$ ).

Оценка результатов исследований газового и кислотно-основного состояния крови показала, что уровень pH в общей когорте лиц равнялся 7,35[7,32;7,39], значения  $p\text{CO}_2$  и  $p\text{O}_2$  составили 48,2[42,5;54,5] мм рт. ст. и 30,0[24,0;33,0] мм рт. ст., концентрация  $\text{HCO}_3^-$  находилась на уровне 24,9[22,9;26,9] мэкв/л, BE-*esf* составлял 0,7[-0,4;3,0] мэкв/л.

Обнаружено, что те, или иные нарушения имеются у подавляющего большинства обследованных (62,5%, n=60). Из них 8,3% (n=5) имели признаки метаболического алкалоза, а у 91,7% (n=55) зафиксирован респираторный ацидоз, при этом 15,1% (n=9) приходилось на компенсированную форму ацидоза, по 38,3% (n=23) – на частично компенсированную и декомпенсированную. Смешанных кислотно-основных расстройств в исследовании зарегистрировано не было.

Ретроспективно проведённый анализ показал существование статистически значимых различий между уровнем  $\text{HCO}_3^-$  среди пациентов с ХОБЛ и ХБП и ХОБЛ без ХБП. Существенных различий иных показателей газового состава и кислотно-основного состояния крови между группами не зарегистрировано (таблица 18).

В 1-ой группе респираторный ацидоз зафиксирован у 53,7% (n=29) обследованных, что было реже, чем во 2-ой группе (61,9% (n=26)), однако без статистически значимой разницы ( $p=0,42$ ). Метаболический алкалоз



обнаруживался лишь у пациентов с ХОБЛ и ХБП, что было статистически чаще, чем у лиц с ХОБЛ и сохранной функцией почек ( $p=0,01$ ).

Таблица 18. Значение параметров газового состава и кислотно-основного состояния крови в группах больных ХОБЛ

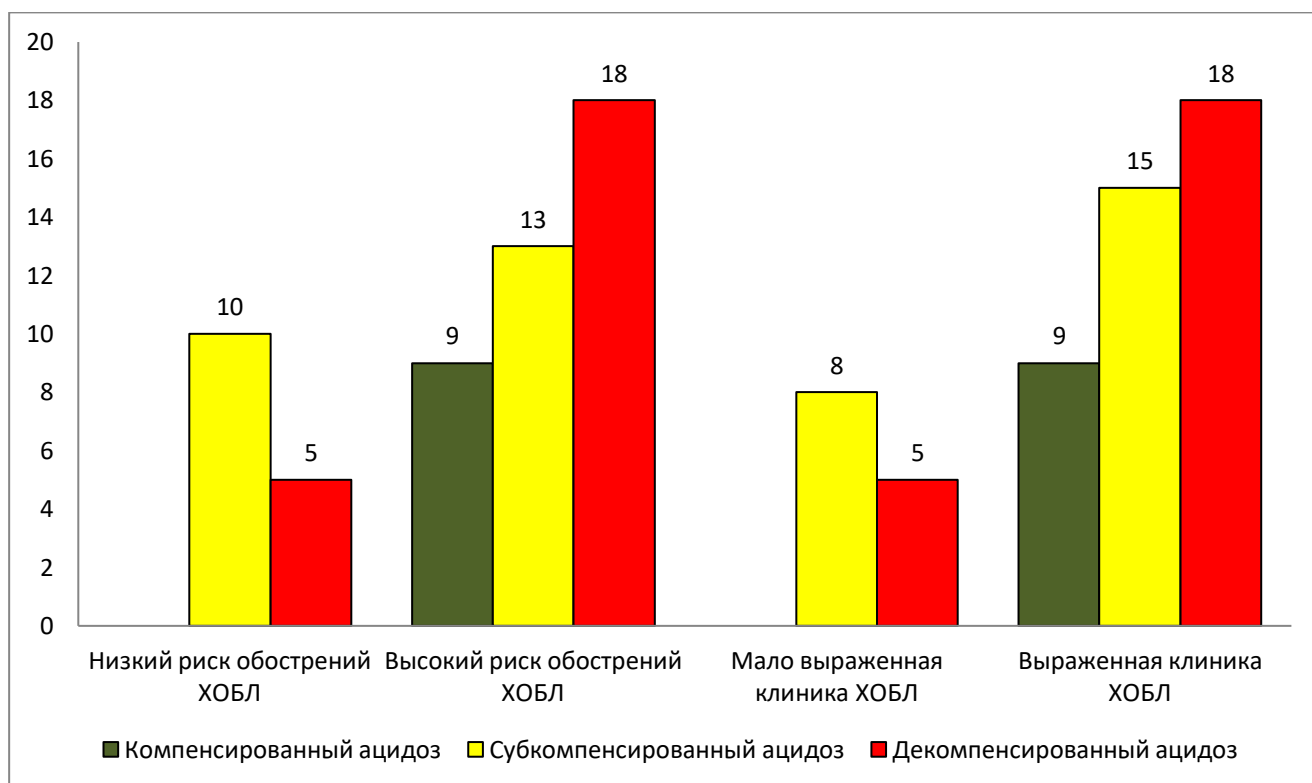
Параметр	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=42)	p
	Me[Q1;Q3]		
pH	7,34[7,31;7,40]	7,36[7,32;7,39]	p=0,54
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	48,9[42,5;56,0]	47,5[42,3;52,6]	p=0,60
pO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	32,9[25,0;36,3]	27,5[22,6;31,5]	p=0,08
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мэкв/л	26,0[24,6;28,6]	23,4[21,5;26,0]	p=0,01*
BE-ecf, мэкв/л	0,4[-0,6;3,0]	1,2[-0,2;3,4]	p=0,75

Примечание: \*наличие статистически значимой разницы

Интересным представляется тот факт, что 72,7% (n=40) от случаев выявления респираторного ацидоза приходилось на пациентов с высоким риском обострений ХОБЛ, а на долю лиц с низким риском возникновения обострений заболевания – лишь 27,3% (n=15), что было расценено, как наличие статистически значимых различий ( $\chi^2=15,98$ ,  $p=0,0001$ ). У больных с выраженной клинической симптоматикой ХОБЛ респираторный ацидоз встречался существенно чаще (76,4%, n=42), чем среди пациентов с мало выраженной клиникой (23,6%, n=13) ( $\chi^2=7,81$ ,  $p=0,005$ ). Абсолютный риск развития респираторного ацидоза у лиц с низким и высоким риском развития обострений составил 0,349 и 0,755 соответственно, относительный риск равнялся 2,164 (нижняя граница ДИ = 1,40, верхняя граница ДИ = 3,35). Шанс развития данного кислотно-основного отклонения при высоком риске обострений был значителен (3,007), а при низком риске он составлял лишь 0,536. Отношение шансов = 5,744 (нижняя граница ДИ = 2,368, верхняя граница ДИ = 13,929). Абсолютные риски для участников с мало выраженной и выраженной клинической симптоматикой равнялись 0,382 и 0,677 соответственно, относительный риск – 1,772 (нижняя граница ДИ = 1,118, верхняя

граница ДИ = 2,808), шанс формирования респираторного ацидоза у пациентов с мало выраженными симптомами = 0,619, с выраженными симптомами = 2,100, а отношение шансов составляло 3,392 (нижняя граница ДИ = 1,417, верхняя граница ДИ = 8,121).

Частота встречаемости различных степеней компенсации респираторного ацидоза у обследуемых лиц с ХОБЛ отражена на рисунке 11.



Примечание: данные представлены в абсолютном числе лиц

Рисунок 11 – Частота встречаемости различных степеней компенсации респираторного ацидоза у больных ХОБЛ

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимых связей показателей газового и кислотно-основного состава крови как с характеристиками ХОБЛ, так и с маркерами почечной дисфункции. Уровень рН был связан с концентрацией мочевины ( $R_s=0,37$ ,  $p=0,02$ ). Наибольшее число ассоциаций показал  $\text{HCO}_3^-$  и коррелировал со значением  $\text{SpO}_2$  ( $R_s= -0,37$ ,  $p=0,02$ ), концентрацией мочевины сыворотки крови ( $R_s= -0,33$ ,  $p=0,04$ ), СКФ- $\text{Kp}_{\text{сыв}}$  ( $R_s=0,39$ ,  $p=0,016$ ),  $\text{Kp}_{\text{сыв}}$  ( $R_s= -0,37$ ,  $p=0,02$ ).

На основании полученных закономерностей и с учётом параметров, значения которых показали наиболее существенную разницу между больными ХОБЛ с наличием ХБП и без ХБП, сформированы уравнения классифицирующих функций (лямбда Уилкса = 0,21,  $p=0,0013$ ). Полученные уравнения могут иметь дополнительное значение в клинической практике и позволяют прогнозировать вероятность развития ХБП у лиц с ХОБЛ на основании оценки клинико-лабораторных характеристик ХОБЛ. Применение уравнений создаёт возможность в более ранние сроки начать превентивные меры, препятствующие развитию и дальнейшему прогрессированию ХБП.

В ходе исследования получены следующие 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:

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

Указанные уравнения классифицирующих функций могут быть применены для классификации новых пациентов с ХОБЛ: после решения трёх уравнений у больного предполагается то сочетание ХОБЛ и ХБП (ХОБЛ без ХБП, ХОБЛ с ХБП с СКФ  $\geq 60$  мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> или ХОБЛ с ХБП с СКФ <60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>), для которого значение классификационной функции будет наибольшим.

### **3.3. Значение почечной дисфункции в формировании избыточной артериальной ригидности и гипертрофии миокарда левого желудочка сердца как факторов, влияющих на сердечно-сосудистый риск у больных хронической обструктивной болезнью легких**

Известно, что одними из наиболее часто встречающихся коморбидных заболеваний у больных ХОБЛ являются сердечно-сосудистые патологии [3, 5, 7]. 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 [69, 149, 165], которые, согласно современным рекомендациям, являются факторами, влияющими на сердечно-сосудистый риск [70].

Артериальная ригидность – один из широко обсуждаемых маркёров, способных оказать влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ [2, 90, 225]. В связи с тем, что повышенная ригидность артериальной стенки ассоциирована с функциональной способностью почек и может являться предиктором сердечно-сосудистых катастроф [152], представляется актуальным её оценка у больных, включённых в настоящее исследование.

В итоговой контрольной точке (через 12 месяцев от момента включения пациентов в исследование) произведена оценка показателей артериальной ригидности, эхокардиографических параметров МЛЖ и учёт развившихся за период наблюдения острых фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Значения параметров артериальной ригидности в общей когорте пациентов с ХОБЛ, включённых в исследование, 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. Интерпретация полученных сфигмограмм показала, что значения всех

перечисленных показателей у больных ХОБЛ были выше, чем среди УЗЛ ( $p < 0,0001$ ). PWV превышала норму у 31,3% ( $n=30$ ) участника с бронхиальной обструкцией, а R-CAVI и L-CAVI были повышены в 40,6% ( $n=39$ ) случаев. Все лица с ускоренными R-CAVI и L-CAVI имели так же и ускоренную PWV.

Стоит отметить, что значения PWV и R-CAVI были существенно выше ( $p=0,0001$ ) у обследуемых с высоким риском обострений ( $9,7[8,2;10,2]$  м/с и  $9,5[8,0;9,8]$  м/с соответственно) в сравнении с лицами с низким риском обострений ХОБЛ, у которых значение PWV составило  $7,1[6,5;8,3]$  м/с, а R-CAVI равнялся  $7,1[6,6;8,0]$  м/с.

Ускорение PWV у больных ХОБЛ с высоким риском обострений встречалось в 4 раза чаще, чем у пациентов с низким риском обострений (47,2%,  $n=25$  против 11,6%,  $n=5$ ), что было охарактеризовано, как существенные различия ( $\chi^2=12,35$ ,  $p=0,0004$ ). Подобная тенденция сохранялась и при оценке частоты выявляемости ускоренных значений R-CAVI, отражающих усиление артериальной ригидности: чаще они наблюдались среди обследуемых с высоким риском обострений ХОБЛ (56,6%,  $n=30$ ) в сравнении с лицами с низким риском (20,9%,  $n=9$ ,  $\chi^2=11,09$ ,  $p=0,0009$ ).

Частота выявляемой R-CAVI  $>9,0$  м/с в когортах пациентов, отличных по выраженности клинической симптоматики, была сопоставима ( $\chi^2=2,22$ ,  $p=0,14$ ).

Ретроспективно проведённое сравнение пациентов с усиленной артериальной ригидностью и нормальными её значениями показало наличие существенной разницы между клинико-anamнестическими характеристиками ХОБЛ, выраженностью воспалительной реакции и параметрами кислотно-основного состояния крови (таблица 19).

Сравнительный анализ значений маркёров артериальной ригидности между группами 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 20)

Таблица 19 – Клинико-анамнестические характеристики ХОБЛ, маркёры воспалительной реакции и параметры кислотно-основного состояния крови у лиц с избыточной жёсткостью артериальной стенки и пациентов без нарушений сосудистой ригидности

Параметр	Лица с избыточной жёсткостью артериальной стенки (n=39)	Лица с не изменённой жёсткостью артериальной стенки (n=57)	p
	Me[Q1;Q3]		
САТ, балл	24[15;30]	13[7;22]	p=0,0002*
НСО <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мэкв/л	24,6[22,4;25,2]	26,0[23,5;28,6]	p=0,045*
mMRC, балл	3[1;4]	1[1;2]	p=0,0002*
Индекс курильщика, пачка/лет	40,0[30,0;40,0]	25,5[15,0;40,0]	p=0,03*
Интерлейкин-6, пг/мл	20,0[17,8;21,1]	18,2[17,3;20,2]	p=0,01*
Интерлейкин-8, пг/мл	28,0[24,7;30,2]	25,0[20,5;28,3]	p=0,01*
Лейкоциты, ( $\times 10^9$ /л)	9,7[7,8;15,4]	8,5[6,2;10,7]	p=0,03*
Фактор некроза опухоли $\alpha$ , пг/мл	10,5[9,8;11,9]	9,2[8,6;10,6]	p=0,0002*
ЧО, обострение	1[1;2]	1[0;1]	p=0,0001*

Примечание: \*наличие статистически значимой разницы между группами

Таблица 20 – 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

Так же интерес представляет наличие внутригрупповых различий в когорте пациентов с фенотипом «ХОБЛ и ХБП». Так, значения PWV у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП с СКФ <60 мл/мин./1,73м<sup>2</sup> существенно выше (10,1[9,4;10,9] м/с), чем у участников с ХОБЛ и ХБП с СКФ ≥60 мл/мин./1,73м<sup>2</sup> (8,9[7,3;10,1] м/с, p=0,04), а уровень R-CAVI составляет соответственно 9,8[7,9;10,1] м/с и 9,2[7,6;9,7] м/с (p=0,04).

Важно отметить, что 52,4% (n=22) от всех пациентов с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» имеют усиление артериальной ригидности, в то время как у больных ХОБЛ без ХБП повышенная артериальная ригидность регистрируется лишь в 31,5% (n=17) случаев ( $\chi^2=4,28$ , p=0,04). Абсолютный риск развития чрезмерной артериальной ригидности в группе «ХОБЛ и ХБП» составил 0,524, у лиц с ХОБЛ без ХБП – 0,315, относительный риск равнялся 1,664 (нижняя граница ДИ = 1,02, верхняя граница ДИ = 2,71). Шанс развития ускоренных PWV и/или R-CAVI при сочетании ХОБЛ и ХБП = 1,100, при наличии только лишь ХОБЛ = 0,459. Отношение шансов составляло 2,394 (нижняя граница ДИ = 1,039, верхняя граница ДИ = 5,516).

Параметры артериальной ригидности имели большое число связей как с характеристиками ХОБЛ, так и маркерами дисфункции почек. Так, показано наличие ассоциаций между PWV и R-CAVI с ЧО, выраженностью клинических симптомов, тяжестью одышки, анамнезом курильщика, СКФ, АУ,  $\beta$ -2-МГ сыворотки крови, показателями системного воспаления (таблица 21).

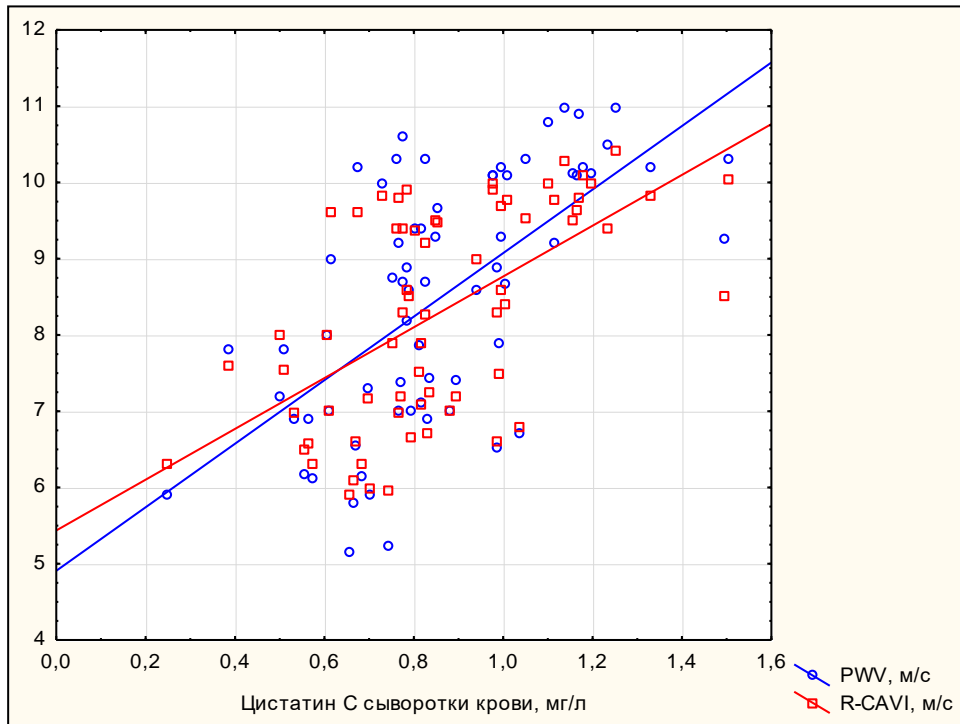
Таблица 21 – Результаты корреляционного анализа между параметрами артериальной ригидности, характеристиками ХОБЛ и маркерами функционального состояния почек

Параметр	PWV, м/с	R-CAVI, м/с
Возраст, <i>годы</i>	$R_s=0,28$ $p=0,02^*$	$R_s=0,22$ $p=0,07$
ЧО	$R_s=0,45$ $p=0,0001^*$	$R_s=0,47$ $p=0,0001^*$
САТ, <i>балл</i>	$R_s=0,48$ $p=0,0001^*$	$R_s=0,46$ $p=0,0001^*$
mMRC, <i>балл</i>	$R_s=0,44$ $p=0,0001^*$	$R_s=0,46$ $p<0,0001^*$
ИКЧ, <i>пачка/лет</i>	$R_s=0,33$ $p=0,005^*$	$R_s=0,28$ $p=0,021^*$
Интерлейкин-6, <i>нг/мл</i>	$R_s=0,32$ $p=0,007^*$	$R_s=0,33$ $p=0,006^*$
Интерлейкин-8, <i>нг/мл</i>	$R_s=0,31$ $p=0,009^*$	$R_s=0,31$ $p=0,009^*$
Фактор некроза опухоли $\alpha$ , <i>нг/мл</i>	$R_s=0,43$ $p=0,0002^*$	$R_s=0,44$ $p=0,0001^*$
С-реактивный белок, <i>мг/л</i>	$R_s=0,36$ $p=0,02^*$	$R_s=0,41$ $p=0,01^*$
Лейкоциты, ( $\times 10^9/л$ )	$R_s=0,33$ $p=0,02^*$	$R_s=0,33$ $p=0,02^*$
$\beta$ -2-МГ сыворотки крови, <i>мг/мл</i>	$R_s=0,43$ $p=0,0003^*$	$R_s=0,36$ $p=0,003^*$
Кр <sub>сыв</sub> , <i>мкмоль/л</i>	$R_s=0,47$ $p=0,0004^*$	$R_s=0,45$ $p=0,001^*$

Примечание: \*наличие статистически значимой корреляции

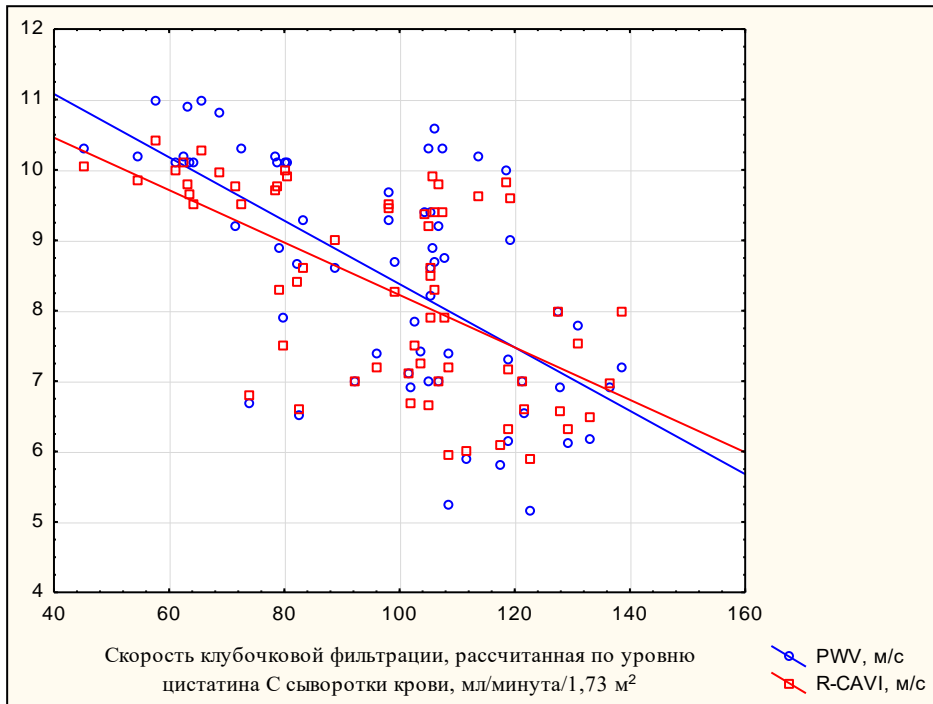


Интересно отметить, что с маркерами артериальной ригидности ассоциированы показатели, отражающие функцию клубочков почек, в то время как связи их с канальцевой дисфункцией не зарегистрировано. Наибольшую силу связи показали корреляции показателей артериальной ригидности с такими параметрами функционального состояния почек, как ЦисС<sub>сыв</sub>, СКФ-ЦисС<sub>сыв</sub>, СКФ-Кр<sub>сыв</sub> и АУ (диаграммы рассеяния приведены на рисунках 12-15).



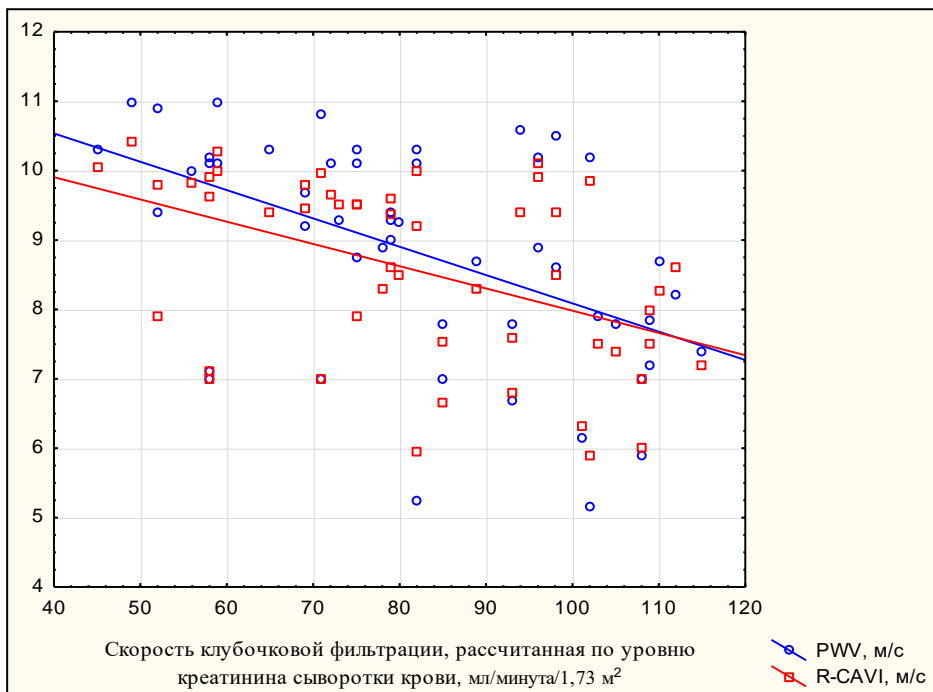
Примечание: при оценке связи PWV с ЦисС<sub>сыв</sub>:  $R_s=0,64$ ,  $p=0,0001$ , при оценке связи R-CAVI с ЦисС<sub>сыв</sub>:  $R_s=0,61$ ,  $p=0,0001$

Рисунок 12 – Корреляция между уровнем PWV и ЦисС<sub>сыв</sub>, R-CAVI и ЦисС<sub>сыв</sub>



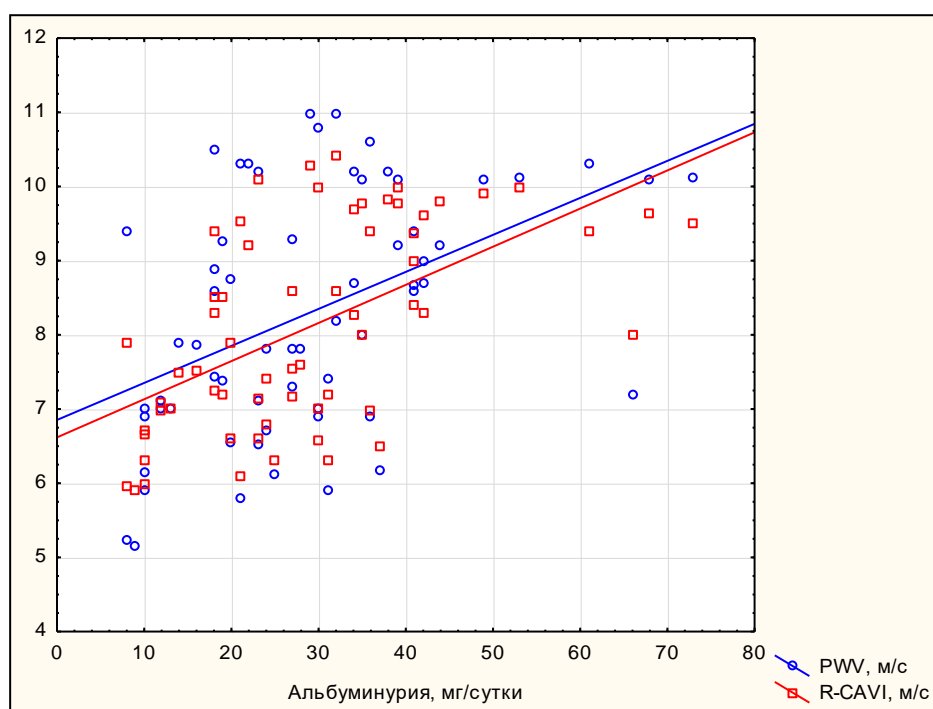
Примечание: при оценке связи PWV с СКФ-ЦисСсыв:  $R_s = -0,62$ ,  $p = 0,0001$ , при оценке связи R-CAVI с СКФ-ЦисСсыв:  $R_s = -0,62$ ,  $p = 0,0001$

Рисунок 13 – Корреляция между уровнем PWV и СКФ-ЦисС<sub>сыв</sub>, R-CAVI и СКФ-ЦисС<sub>сыв</sub>



Примечание: при оценке связи PWV с СКФ-Кр<sub>сыв</sub>:  $R_s = -0,50$ ,  $p = 0,0002$ , при оценке связи R-CAVI с СКФ-Кр<sub>сыв</sub>:  $R_s = -0,48$ ,  $p = 0,0004$

Рисунок 14 – Корреляция между уровнем PWV и СКФ-Кр<sub>сыв</sub>, R-CAVI и СКФ-Кр<sub>сыв</sub>



Примечание: при оценке связи PWV с АУ:  $R_s=0,44$ ,  $p=0,0003$ , при оценке связи R-CAVI с АУ:  $R_s=0,57$ ,  $p=0,0001$

Рисунок 15 – Корреляция между уровнем PWV и АУ, R-CAVI и АУ

На основании обнаруженных особенностей и закономерностей с учётом клинико-лабораторных маркёров ХОБЛ и показателей почечной функции, показавших наиболее сильные связи с параметрами артериальной ригидности, в ходе дискриминантного анализа сформированы 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,  $p<0,0001$ ). Полученные уравнения могут иметь дополнительное значение в клинической практике и позволить своевременно отнести пациента в группу риска по формированию повышенной артериальной ригидности и начать применение превентивных мер.

Исследователь или специалист практического звена здравоохранения последовательно решает два классифицирующих уравнения и производит сравнение полученных значений  $Y_1$  и  $Y_2$ . Принадлежность пациента к той или

иной группе определяется максимальным значением классифицирующей функции.

В ходе исследования получены следующие уравнения:

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

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

- Уравнение, характеризующее больных ХОБЛ с неизменённой артериальной ригидностью:

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

При помощи методики Эхо-КГ проведена комплексная оценка состояния МЛЖ, гипертрофия которого является важнейшим фактором, способным влиять на прогноз сердечно-сосудистых событий [70]. Среди пациентов из общей когорты больных ХОБЛ у 43,8% (n=42) имелись эхокардиографические признаки ГМЛЖ, из них эксцентрическая гипертрофия наблюдалась лишь в 4,8% (n=2) случаев, а концентрический её вариант – у 95,2% (n=40) пациентов. Концентрическое ремоделирование МЛЖ обнаружено у 10,4% (n=10) участников с ХОБЛ.

При сравнении частоты выявляемости ГМЛЖ у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП и больных ХОБЛ без почечной дисфункции определено, что при комбинации «ХОБЛ+ХБП» ГМЛЖ выявляется в 6,4 раза чаще (83,3%, n=35), чем при наличии только бронхообструктивной патологии (13,0%, n=7). Абсолютный риск развития ГМЛЖ в первом случае составил 0,833, во втором – 0,130, относительный риск равнялся 6,429 (нижняя граница ДИ = 3,179, верхняя граница ДИ = 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 ДИ = 10,786, верхняя граница ДИ = 104,487).

У пациентов, имеющих фенотип «ХОБЛ и ХБП» в сравнении с теми, кто страдает лишь ХОБЛ, существенно выше значения ТМЖП, ММЛЖ и ИММЛЖ (таблица 22).

Таблица 22 – Значения основных эхокардиографических параметров среди больных ХОБЛ без ХБП и имеющих фенотип «ХОБЛ и ХБП»

Параметр	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=42)	p
	Me[Q1;Q3]		
ИММЛЖ, $г/м^{2,7}$	41,6[28,1;47,3]	53,9[46,1;65,3]	p=0,01*
ИОТСЛЖ	0,44[0,24;0,49]	0,54[0,44;0,61]	p=0,06
КДОЛЖ, <i>мл</i>	110,2[80,0;147,0]	97,2[78,6;102,4]	p=0,38
КДРЛЖ, <i>мм</i>	48,5[43,0;55,0]	46,0[42,0;47,0]	p=0,33
КСОЛЖ, <i>мл</i>	39,5[27,0;54,0]	32,6[24,6;44,1]	p=0,27
КСРЛЖ, <i>мм</i>	31,5[27,0;36,0]	29,0[26,0;33,0]	p=0,34
ММЛЖ, <i>г</i>	193,9[117,7;225,5]	225,5[208,1;265,0]	p=0,04*
ТМЖП, <i>мм</i>	12,0[10,5;13,5]	14,0[12,0;15,0]	p=0,02*
ТМЗСЛЖ, <i>мм</i>	11,0[7,0;12,0]	12,0[11,0;14,0]	p=0,11
УОЛЖ, <i>мл</i>	65,7[53,0;77,0]	56,7[53,0;72,3]	p=0,45
ФВЛЖ, %	65,0[63,0;67,0]	63,5[57,9;68,7]	p=0,91

Примечание: \*наличие статистически значимой разницы

Стоит отметить, что у участников с ХОБЛ, характеризующейся высоким риском обострений, значения параметров, характеризующих наличие ГМЛЖ (ММЛЖ, ИММЛЖ, ТМЖП), были существенно выше, чем у лиц с низким риском обострений заболевания (таблица 23). В то же время значимой разницы между пациентами, отличными по выраженности клинической симптоматики зарегистрировано не было.

ГМЛЖ и нарушения геометрии МЛЖ в группе лиц с высоким риском обострений ХОБЛ встречаются в 2 раза чаще (у 69,8%, n=37), чем у пациентов с низким риском возникновения обострений (34,9%, n=15,  $\chi^2=11,67$ , p=0,0006).

Таблица 23 – Значения основных эхокардиографических параметров камер сердца у больных ХОБЛ с учётом риска возникновения обострений

Параметр	Лица с низким риском обострений ХОБЛ (n=43)	Лица с высоким риском обострений ХОБЛ (n=53)	p
	Me[Q1;Q3]		
ИММЛЖ, $г/м^{2,7}$	38[23;46]	56[46;65]	$p_{1-2}=0,0009^*$
ИОТСЛЖ	0,35[0,23;0,49]	0,52[0,44;0,59]	$p_{1-2}=0,08$
КДОЛЖ, мл	95[80;147]	98[82;143]	$p_{1-2}=0,68$
КДРЛЖ, мм	46[43;55]	46[43;54]	$p_{1-2}=0,76$
КСОЛЖ, мл	30[25;54]	38[25;54]	$p_{1-2}=0,91$
КСРЛЖ, мм	28[26;36]	31[26;36]	$p_{1-2}=0,83$
ММЛЖ, г	183[110;200]	226[200;273]	$p_{1-2}=0,002^*$
ТМЖП, мм	11[10;12]	14[12;16]	$p_{1-2}=0,01^*$
ТМЗСЛЖ, мм	9[6;12]	12[11;13]	$p_{1-2}=0,05$
УОЛЖ, мл	65[53;75]	59[53;74]	$p_{1-2}=0,76$
ФВЛЖ, %	66[62;68]	63[58;74]	$p_{1-2}=0,67$

Примечание: \*наличие статистически значимой разницы

При ретроспективном сравнении показателей функционального состояния почек у лиц, имеющих эхокардиографические признаки ГМЛЖ и тех, чей ИММЛЖ был в норме, обнаружены существенные различия (таблица 24).

Таблица 24 – Значения показателей, отражающих функциональное состояние почек, у больных ХОБЛ, с учётом наличия у пациентов ГМЛЖ

Параметр	ХОБЛ и ГМЛЖ (n=42)	ХОБЛ без ГМЛЖ (n=54)	p
	Me[Q1;Q3]		
Кр <sub>сыв</sub> , мкмоль/л	101,0[82,0;122,0]	88,0[70,0;98,0]	p=0,007*
СКФ-Кр <sub>сыв</sub> , мл/мин./1,73 м <sup>2</sup>	69[56;89]	82[75;100]	p=0,01*
ЦисС <sub>сыв</sub> , мг/л	0,99[0,78;1,17]	0,78[0,61;0,94]	p=0,0007*
СКФ-ЦисС <sub>сыв</sub> , мл/мин./1,73 м <sup>2</sup>	79[63;106]	106[92;121]	p=0,0004*
АУ, мг/сутки	39[31;43]	24[18;34]	p=0,003*

Примечание: \*наличие статистически значимой разницы

Корреляционный анализ показал, что эхокардиографические параметры МЛЖ связаны с маркерами почечной функции. С концентрацией Кр<sub>сыв</sub> были ассоциированы ТМЗСЛЖ ( $R_s=0,40$ ,  $p=0,03$ ), ИММЛЖ ( $R_s=0,38$ ,  $p=0,04$ ), СКФ-Кр<sub>сыв</sub> коррелировала с ТМЖП ( $R_s=-0,41$ ,  $p=0,03$ ), ТМЗСЛЖ ( $R_s=-0,44$ ,  $p=0,02$ ), ММЛЖ ( $R_s=-0,39$ ,  $p=0,04$ ), ИММЛЖ ( $R_s=-0,41$ ,  $p=0,03$ ). Уровень ЦисС<sub>сыв</sub> связан с УОЛЖ ( $R_s=-0,39$ ,  $p=0,02$ ). Параметры системного воспаления также обнаруживали ассоциации с параметрами МЛЖ: IL-6 был связан с ТМЖП ( $R_s=0,35$ ,  $p=0,049$ ), ММЛЖ ( $R_s=0,41$ ,  $p=0,02$ ), ИММЛЖ ( $R_s=0,47$ ,  $p=0,004$ ); IL-8 коррелировал с ТМЖП ( $R_s=0,35$ ,  $p=0,04$ ), ММЛЖ ( $R_s=0,41$ ,  $p=0,01$ ), ИММЛЖ ( $R_s=0,46$ ,  $p=0,005$ ); TNF- $\alpha$  имел связь с ММЛЖ ( $R_s=0,39$ ,  $p=0,02$ ), ИММЛЖ ( $R_s=0,43$ ,  $p=0,009$ ).

Полученные закономерности, данные корреляционного анализа 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:

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

В случае, если  $Y_1 > Y_2$  больного относят к группе с вероятным развитием ГМЛЖ; если же  $Y_2 > Y_1$  то, пациент будет относиться к группе с прогнозируемой сохранной геометрией МЛЖ. Данные классифицирующие функции могут быть использованы как в исследовательской деятельности, так и иметь дополнительное прогностическое значение в работе специалистов практического здравоохранения.

Известно, что чаще всего причиной гибели больных ХОБЛ является формирование сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [58, 131, 139].

В 3-й контрольной точке нами произведена оценка частоты возникновения и характера острых фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (прогрессирующая стенокардия, инфаркт миокарда, ОНМК, фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы 2-3 класса, пароксизмальная тахикардия) у 96 больных ХОБЛ, вошедших в исследование.

Согласно данным медицинской документации (медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, медицинская карта стационарного больного, карта вызова скорой медицинской помощи), в течение 12 месяцев наблюдения острые сердечно-сосудистые события были зарегистрированы как у лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП», так и у пациентов, имеющих только лишь ХОБЛ (таблица 25).



Таблица 25 – 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

В исследовании абсолютный риск развития острого сердечно-сосудистого события, связанного с нарушением кровообращения (прогрессирующая стенокардия, инфаркт миокарда, ОНМК), в группе «ХОБЛ и ХБП» составил

0,190, у лиц с ХОБЛ без ХБП – 0,019, относительный риск равнялся 10,286 (нижняя граница ДИ = 1,338, верхняя граница ДИ = 79,057). Шанс развития острого сердечно-сосудистого события, связанного с нарушением кровообращения, при сочетании ХОБЛ и ХБП = 0,235, при наличии только лишь ХОБЛ = 0,019. Отношение шансов составляло 12,471 (нижняя граница ДИ = 1,492, верхняя граница ДИ = 104,210).

Встречаемость значимых аритмий (фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы 2-3 класса, пароксизмальная тахикардия) среди пациентов с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» и лиц с ХОБЛ без ХБП была сопоставимой ( $p=0,16$ ), однако имелась тенденция к более частому их возникновению у обследуемых с ХОБЛ и ХБП.

В целом, острые сердечно-сосудистые события чаще возникают у больных ХОБЛ, имеющих ХБП, нежели у пациентов только лишь с бронхообструктивной патологией ( $p=0,008$ ).

Абсолютный риск развития острого сердечно-сосудистого события в 1-ой группе составил 0,037, а во 2-ой – 0,286, относительный риск равнялся 7,714 (нижняя граница ДИ = 1,825, верхняя граница ДИ = 32,613). Шанс возникновения острого сердечно-сосудистого события у лиц с ХОБЛ без ХБП был равен 0,038, а у лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» – 0,400, отношение шансов составило 10,400 (нижняя граница ДИ = 2,179, верхняя граница ДИ = 49,639).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Обсуждение полученных результатов

В настоящее время 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 [18, 31, 103, 145]. Известно, что заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующую позицию среди всех коморбидных состояний у больных с бронхообструкцией [3, 5] и зачастую приводят к инвалидизации или гибели пациента [21, 86, 114]. Внимание исследователей в работах последних лет также привлечено к формированию почечной дисфункции у лиц с ХОБЛ [18, 81, 103], которая может вести к развитию повышенного риска смертности у пациентов с бронхообструкцией даже при условии отсутствия иных коморбидных патологий [117, 168]. С учётом известных тесных патогенетических связей между ренальной и кардиоваскулярной системами [51, 97, 134] высок риск вероятности формирования пульморенокардиального синдрома у больных ХОБЛ, характеризующегося наличием взаимоотягощающих ассоциаций между имеющимися патологическими состояниями [15]. У пациентов с ХОБЛ ренальная дисфункция способна оказывать значимое влияние на артериальную ригидность и способствовать ремоделированию МЛЖ [6], которые, в свою очередь, являются факторами, влияющими на сердечно-сосудистый риск [70, 78]. В связи с этим использование у лиц с ХОБЛ только лишь традиционных прогностических шкал (SCORE, расчёт общего сердечно-сосудистого риска) может вести к недооценке реального состояния кардиоваскулярной системы и риска развития сердечно-сосудистых событий у лиц, имеющих бронхообструктивную патологию.

Не смотря на активный интерес исследователей к изучению особенностей развития коморбидных состояний при ХОБЛ, вопрос комплексной оценки

состояния ренальной системы и роли почечной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых патологий при ХОБЛ остаётся малоизученным, что и послужило предпосылкой к проведению исследования.

Высокая частота развития почечной дисфункции у лиц ХОБЛ, полученная в нашем исследовании, не противоречит имеющимся литературным данным [81]. Значение  $Kp_{\text{сыв}}$  среди общей когорты больных ХОБЛ превысило норму у 16,7%, что сопоставимо с данными других исследователей (так, в работе Болотовой Е.В. и Дудниковой А.В. (2016г.) превышение референсных значений  $Kp_{\text{сыв}}$  обнаружено в 10,5% случаев) [18].

В момент включения пациентов в исследование у 22,9% СКФ составляла менее 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, что характеризовалось как значительное её снижение, что не противоречит данным других работ: так, Долгополова Д.А. (2016г.) указывает, что доля подобных лиц составляла порядка 23% [26]. В то же время в литературе обнаружены исследования, в которых доля больных ХОБЛ с СКФ менее 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> было существенно выше (до 45%) [18], что, вероятно, было связано с меньшим спектром критериев невключения. Выявленный при проведении исследования факт значительного снижения СКФ- $Kp_{\text{сыв}}$  среди больных ХОБЛ с высоким риском обострений в сравнении с лицами, имеющими низкий риск обострений заболевания, нашёл подтверждение в литературных источниках. Так, полученные нами уровни СКФ- $Kp_{\text{сыв}}$  у пациентов с высоким и низким риском обострений составили 75[58;93] мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> и 96[80;105] мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> соответственно, а AbdelHalim Н.А. (2016г.) в своей работе отмечает, что в группе лиц с низким риском обострений значения показателя равнялись 96,16±35,16 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, при высоком риске – 69,54±15,94 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, что было охарактеризовано исследователем, как наличие статистически значимых различий [81].

Повышенные значения АУ, являющейся важнейшим показателем для установления диагноза ХБП, наблюдались у 44,8% обследованных с ХОБЛ в 1-ой контрольной точке исследования и сохранилась у 32,3% больных ХОБЛ спустя 6 месяцев наблюдения. Выявленная частота обнаружения патологических уровней

АУ не противоречит данным других исследователей. Так, Shayo F.K. и Lutale J. (2018г.) заявляют о том, что порядка 24% лиц с ХОБЛ имеют патологическое повышение АУ [204]. А2-категория АУ, характеризующаяся как умеренно повышенная, чаще встречалась в группе лиц с высоким риском обострений, а значение параметра у данной категории больных было выше, чем у лиц с низким риском обострений. Стоит отметить, что в 1-ой контрольной точке из всех пациентов, имеющих СКФ менее 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> (22 пациента), повышенные значения АУ зафиксированы у 22,7%, а во 2-ой контрольной точке подобная комбинация признаков зафиксирована в 31,5% случаев от общего числа лиц с умеренным и значительным снижением СКФ. Согласно данным литературы, такая комбинация сочетается с высоким риском смертности [189] и требует пристального наблюдения специалистов практического здравоохранения.

Наличие ассоциаций, обнаруженных при проведении корреляционного анализа между маркерами функционального состояния почек и характеристиками ХОБЛ, согласуется с данными современных исследований. Так, в работе AbdelHalim H.A. (2016г.) отмечено, что уровень  $Kp_{\text{сыв}}$  связан с суммарным баллом теста САТ, числом обострений ХОБЛ и госпитализаций по поводу их возникновения [81]. Vozkus F. (2017г.) показал, что значения АУ в группе лиц с высоким риском обострений и выраженной клинической симптоматикой ХОБЛ выше, нежели среди пациентов с меньшим количеством симптомов и низким риском обострений [99]. В нашем исследовании выявлено существенное увеличение уровня АУ у лиц с высоким риском обострений, однако сравнительный анализ данных участников с различной выраженностью клинической симптоматики статистически значимых различий не продемонстрировал. Уровень ЦисС<sub>сыв</sub> был ассоциирован с результатами теста САТ и шкалы mMRC, отражающими выраженность одышки и влияние клинической симптоматики ХОБЛ на повседневную жизнь больного. Болотова Е.В. и Дудникова А.В. (2019г.) в своём исследовании также указывали на ассоциацию клинико-anamnestических характеристик ХОБЛ с ЦисС<sub>сыв</sub> [17].

Известно, что высокий уровень маркёров системного воспаления у больных ХОБЛ ассоциируется с увеличением риска смертности [98]. Интересно отметить, что у обследованных нами пациентов с высоким риском обострений концентрация СРБ была значимо выше, чем в группе с низким риском обострений, что согласуется с данными многих исследований [93]. Однако при проведении литературного поиска найдены работы, в которых указывается, что в группах больных ХОБЛ, различающихся по частоте обострений заболевания, уровни СРБ сопоставимы [151]. Нами выявлено, что IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  имеют статистически значимую прямую связь с такими характеристиками ХОБЛ, как ЧО, результаты теста САТ и шкалы mMRC. Han M. K. et al. (2017г.), так же обнаружившие связь параметров ХОБЛ с маркёрами реакции воспаления, указывали, что высокая концентрация IL-8 может служить предиктором развития частых обострений ХОБЛ [141].

Известно, что воспаление является предиктором развития ХБП [199, 200]. В работе Feng Y.-M. et al. (2018г.) отмечается наличие обратной связи между расчётной СКФ и значениями TNF- $\alpha$  и IL-6 среди лиц общей популяции [147]. Данная закономерность обнаружилась у больных ХОБЛ, включённых в наше исследование. Нами подтверждён факт того, что интенсивность системного воспаления у пациентов с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» выражена в большей степени, чем у лиц только лишь с ХОБЛ и пациентов без бронхообструктивной патологии [151, 120]. Так, обнаружено, что среди больных с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» уровни СРБ, TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-8 были существенно выше, нежели среди лиц, страдающих лишь ХОБЛ, и лишь значения фибриногена в обследуемых группах были сопоставимы. Маркёры системного воспаления ассоциированы с клинико-anamnestическими характеристиками ХОБЛ и показателями функционального состояния почек, что подтверждается современными авторами [118, 128, 222]. В нашем исследовании IL-6 был ассоциирован с СКФ-Кр<sub>сыв</sub>, TNF- $\alpha$  был взаимосвязан как с СКФ-Кр<sub>сыв</sub>, так и с СКФ-ЦисС<sub>сыв</sub>. Кроме того, определено, что IL-8 так же имеет корреляцию обратной направленности с СКФ-Кр<sub>сыв</sub>.

У 62,5% обследованных нами лиц имелись те или иные патологии газового состава и кислотно-основного баланса крови, большая часть из них имели нарушения по типу респираторного ацидоза различных степеней компенсации. В своём исследовании Hartl S. et al. (2016г.) так же обнаруживали высокую частоту развития респираторного ацидоза и отмечали тот факт, что в реальной клинической практике, несмотря на высокую вероятность развития кислотно-основного дисбаланса, исследование газового состава крови производится лишь 81,6% больным [197]. Hu G. et al. (2016г.) определили, что низкий уровень pH является сильным и независимым фактором, влияющим на смертность в период обострения ХОБЛ [122], при этом в работе Lun M.S. et al. (2016г.) отмечено, что влияние на летальный исход оказывает как компенсированный, так и декомпенсированный ацидоз [126]. Tokgoz F. et al. (2016г.) подчёркивают, что исходные показатели газового состава крови, оценённые в скорейшие сроки после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ, могут предсказывать внутрибольничную смертность [181]. Обнаруженные нами закономерности и результаты литературного поиска подчёркивают важность определения газового и кислотно-основного состояния крови при ХОБЛ. При этом следуем учитывать, что у лиц, страдающих ХОБЛ в сочетании с ХБП, в анамнезе чаще фиксируются значимые нарушения газового состава и кислотно-основного баланса крови. Связь параметров кислотно-основного состояния и газового состава крови с показателями функционального состояния почек, обнаруженная нами при проведении исследования, также отмечена в работах современных авторов [210].

Артериальная ригидность рассматривается в современных рекомендациях в качестве фактора, способного оказывать влияние на сердечно-сосудистый риск [70, 78]. Во многих найденных нами литературных источниках отмечается, что PWV у больных ХОБЛ часто имеет повышенный уровень, значительно отличающийся значения параметра у лиц без бронхообструктивной патологии [44, 220]. При обследовании пациентов нами обнаружено, что избыточная ригидность артериальной стенки имела место у 40,6% больных ХОБЛ, при этом у

участников с высоким риском обострений ХОБЛ ускорение PWV наблюдалось в 4 раза, а САVI в 2,7 раза чаще, чем при низком риске возникновения обострений.

В ходе нашего исследования выявлено, что 52,4% больных с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» имеют усиление артериальной ригидности, при этом значения как PWV, так и САVI превышают показатели лиц с ХОБЛ без ХБП. PWV и САVI – параметры, характеризующие артериальную ригидность, – коррелировали с такими маркерами функции почек, как  $\beta$ -2-МГ сыворотки крови,  $K_{p\text{сыв}}$ ,  $\text{ЦисС}_{\text{сыв}}$ , расчётной СКФ, АУ, что так же заявлялось некоторыми авторами [91, 137]. Обнаруженные закономерности указывают на наличие тесной связи между показателями почечной функции и состоянием артериальной стенки. Подобные результаты обнаружили Cândia J.S. et al. (2019г.) в ходе анализа результатов многоцентрового когортного исследования, проводимого в Бразилии [150].

Оценка эхокардиографических параметров МЛЖ у участников проводимого нами исследования указывала на высокую частоту встречаемости ГМЛЖ у лиц с ХОБЛ. При этом у подавляющего большинства пациентов (95,2%) наблюдался её концентрический тип, являющийся наиболее неблагоприятным из всех вариантов нарушения геометрии МЛЖ. В исследовании Pela G. et al. (2016г.) так же отмечается, что наиболее частым вариантом ремоделирования МЛЖ у больных ХОБЛ являются изменения по концентрическому типу [165].

ГМЛЖ и концентрическое ремоделирование МЛЖ в группе лиц с низким риском обострений ХОБЛ встречаются в 2 раза реже, чем у пациентов с высоким риском возникновения обострений ХОБЛ, что позволяет рассматривать последних в качестве группы риска по развитию данного вида нарушений сердечной геометрии.

По данным современной литературы, эхокардиографические параметры МЛЖ у больных ХОБЛ ассоциированы с интенсивностью системного воспаления [163], что нашло подтверждение в нашем исследовании: ММЛЖ и ИММЛЖ ассоциировались с уровнями IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ , что еще раз подтверждает важнейшую роль системного воспаления в развитии коморбидных патологий и состояний у лиц с ХОБЛ.



Известно, что низкие уровни СКФ связаны со значительным увеличением ММЛЖ в общей популяции [162]. Izumaru K. et al. (2019г.) указывали, что с увеличением категории СКФ происходил рост значения толщины стенок МЛЖ и доли фиброзированных кардиомиоцитов [191]. Указанная тенденция прослеживалась и у больных ХОБЛ: в проводимом нами исследовании обнаружено, что наличие у обследуемого фенотипа «ХОБЛ+ХБП» ГМЛЖ выявляется в 6,4 раза чаще, чем при наличии только бронхообструктивной патологии. Выявлено, что СКФ имеет значимые ассоциации с ТМЖП, ТМЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ.

Обнаруженное в итоговой контрольной точке преобладание частоты возникновения острых фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в группе лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» указывает на важность своевременного выявления данного фенотипа и разработки комплекса мероприятий по предупреждению его формирования ввиду существенного влияния на кардио-васкулярный риск.

Таким образом, стоит отметить, что в настоящее время внимание исследователей обращено к вопросам изучения коморбидных заболеваний и состояний при ХОБЛ, вопросам их ранней диагностики и профилактики. Однако особенности формирования у пациентов с ХОБЛ кардио-васкулярного ремоделирования с учётом ренальной функции остаются малоизученными.

В настоящей работе проведено комплексное изучение 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.

Выявленная роль маркёров почечной функции в развитии избыточной артериальной ригидности и ГМЛЖ у больных ХОБЛ позволила разработать модели прогноза формирования кардио-васкулярного ремоделирования с учётом функционального состояния почек.

## 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 С3б-стадий. Маркёры, отражающие почечную функцию (мочевина, АУ, Кр<sub>сыв</sub>, 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, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) 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 ТМЖП, ТМЗСЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ с Кр<sub>сыв</sub> и СКФ-Кр<sub>сыв</sub>.

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, ОНМК, 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 следующих классифицирующих функций\*:

- 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.

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 следующих классифицирующих функций\*, сформированных с учётом функционального состояния почек:

- 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.

5. Для оценки вероятности развития ГМЛЖ у лиц с ХОБЛ с учётом функции почек рекомендовано применение следующих уравнений\*:

- Уравнение, характеризующее пациентов с ХОБЛ с ГМЛЖ:

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

- 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.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Выполненное диссертационное исследование не исчерпывает всей глубины вопроса изучения особенностей формирования пульморенокардиального континуума у больных ХОБЛ. Перспективным является дальнейшее изучение роли отдельных системных эффектов ХОБЛ в формировании и прогрессировании почечной дисфункции. Последующим этапом исследования представляется проведение проспективного исследования, включающего использование предложенных моделей оценки развития ХБП, повышенной артериальной ригидности и ГМЛЖ, своевременную коррекцию факторов, влияющих на дисфункцию почек, и оценку темпов усиления артериальной ригидности и прогрессирования ГМЛЖ, как факторов, способных повлиять на сердечно-сосудистый риск у больных ХОБЛ.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

BE-ecf	– Base Excess-extracellular fluid – рассчитанный дефицит либо избыток оснований для всей внеклеточной жидкости, включая кровь
CAT	– Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test – оценочный тест хронической обструктивной болезни лёгких
CAVI	– Cardio-ankle Vascular Index – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
Cl <sup>-</sup>	– Chlorum – ионы хлора
GOLD	– Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	– Bicarbonate – актуальный бикарбонат
IL	– interleukin – интерлейкин
K <sup>+</sup>	– Kalium – ионы калия
KDIGO	– Kidney Disease Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек
L-CAVI	– левый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
mMRC	– Modified British Medical Research Council – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета
Na <sup>+</sup>	– Natrium – ионы натрия
pCO <sub>2</sub>	– partial pressure of Carbon Dioxide – парциальное напряжение углекислого газа
pH	– pondus Hydrogenii – концентрация водородных ионов
pO <sub>2</sub>	– partial pressure of Oxygen – парциальное напряжение кислорода
PWV	– pulse wave velocity – скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке
R-CAVI	– правый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
SCORE	– Systematic Coronary Risk Evaluation – системная оценка коронарного риска

SpO <sub>2</sub>	– oxygen saturation – сатурация
TNF- $\alpha$	– tumor necrosis factor- $\alpha$ – фактор некроза опухолей- $\alpha$
$\beta$ -2-МГ	– $\beta$ -2-микροглобулин
АД	– артериальное давление
АУ	– альбуминурия
ГМЛЖ	– гипертрофия миокарда левого желудочка сердца
ДИ	– 95% доверительный интервал
ДН	– дыхательная недостаточность
ИКЧ	– индекс курящего человека
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка сердца
ИМТ	– индекс массы тела
ИОТСЛЖ	– индекс относительной толщины стенки левого желудочка сердца
КДОЛЖ	– конечный диастолический объём левого желудочка сердца
КДРЛЖ	– конечный диастолический размер левого желудочка сердца
Кр <sub>сыв</sub>	– креатинин сыворотки крови
КСОЛЖ	– конечный систолический объём левого желудочка сердца
КСРЛЖ	– конечный систолический размер левого желудочка сердца
Мл/мин./ 1,73 м <sup>2</sup>	– мл/минута/1,73 м <sup>2</sup>
МЛЖ	– миокард левого желудочка сердца
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка сердца
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОФВ <sub>1</sub>	– объём форсированного выдоха за первую секунду
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

ТМЖП	– толщина миокарда межжелудочковой перегородки сердца
ТМЗСЛЖ	– толщина миокарда задней стенки левого желудочка сердца
УЗЛ	– условно здоровые лица
УОЛЖ	– ударный объём левого желудочка сердца
ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка сердца
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная ёмкость легких
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
ЭКГ	– электрокардиограмма
Эхо-КГ	– эхокардиография



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев, С.Н. Острая дыхательная недостаточность: основные подходы к диагностике и терапии / С.Н. Авдеев // Пульмонология и аллергология. – 2005. – №4. – С. 25-29.
2. Аксенова, Т.А. Скорость распространения пульсовой волны и другие показатели артериальной ригидности при коморбидности артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких / Т.А. Аксенова, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, №3. – С. 10-15. DOI:10.26442/terarkh201890310-15.
3. Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием данных регионального электронного регистра больных / К.Н. Беккер, В.Ю. Мишланов, Е.П. Кошурникова, А.В. Каткова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – №4(172). – С. 75-81. DOI: 10.25694/URMJ.2019.04.19.
4. Анализ механических свойств аорты в зависимости от статуса курения у лиц европейской и корейской этнической принадлежности / Т.А. Бродская, Н.И. Репина, Н.М. Кондрашова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – №4. – С. 54-59. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.54-59.
5. Анализ электронного клинического регистра больных хронической обструктивной болезнью легких: эффективность динамического наблюдения и различных программ лечения / В.Ю. Мишланов, И.В. Шубин, К.Н. Беккер [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – №1. – С.78-83. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000034.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. 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, №1. – С.10-16. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(1).10-16.
10. Бакина, А.А. Связь нарушений газового и электролитного состава венозной крови и дисфункции почек у лиц с хронической обструктивной болезнью легких // Бакина А.А., Павленко В.И. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – №2. – С. 34-38. DOI: 10.34215/1609-1175-2020-2-34-38.
11. 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.
12. 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.
13. Биохимические маркеры поражения почек у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Н.В. Агранович, Л.А. Пилипович, В.С. Мацукатова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, №4ю – С.673-675. DOI:10.14300/mnnc.2018.13134.

14. Болотова, Е.В. Особенности диагностики хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.В. Болотова, А.В. Дудникова, В.В. Являнская // Клиническая нефрология. – 2017. – №1. – С. 18-22.
15. Болотова, Е.В. Предиоры развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек / Е.В. Болотова, В.В. Являнская, А.В. Дудникова // Кардиология. – 2019. – Т. 59, №3S. – С. 52-60. DOI: 10.18087/cardio.2539.
16. Болотова, Е.В. Структура факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е.В. Болотова, А.В. Дудникова, В.В. Являнская // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2016. – Т.4, №10. – С. 30-36.
17. Болотова, Е.В. Факторы, ассоциированные со снижением скорости клубочковой фильтрации, у больных хронической обструктивной болезнью легких // Е.В. Болотова, А.В. Дудникова // Терапевтический архив. – 2019. – №6. – С.62-66. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000058.
18. Болотова, Е.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений / Е.В. Болотова, А.В. Дудникова // Пульмонология. – 2016. – Т.26, №5. – С.578-583. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583.
19. Бронхопульмонология / Г.И. Лукомский, М.Л. Шулутоко, М.Г. Виннер, А.А. Овчинников. М.: Медицина, 1982. – 400 с.
20. Взаимосвязь гипертриглицеридемии и типов ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек / И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – №6. – С. 93-99. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000047.
21. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких / В.В. Гайнитдинова, С.Н.

Авдеев, Г.В. Неклюдова [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т.29, №1. – С.35-42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42.

22. Вопросы контроля над частотой обострений хронической обструктивной болезни легких при сочетании с патологией ЛОР-органов / Д.Г. Павлуш, В.А. Невзорова, Е.А. Гилицанов [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, №6. – С. 716-724. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-716-724.

23. Диагностика ранних признаков недостаточности почечного кровотока у больных хронической обструктивной болезнью лёгких / Ю.В. Квасникова, И.Г. Меньшикова, Е.В. Магальяс, И.В. Скляр // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – Вып.74. – С. 40-44. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-40-44.

24. Дисфункция почек – предиктор прогноза больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ / К.А. Вакульчик, Е.М. Межонов, Ю.А. Вялкина, С.В. Шалаев // Клиническая нефрология. – 2017. – №3. – С. 4-9.

25. Добродей, М.А. Кислородотранспортная функция крови, уровень газотрансмиттеров и прооксидантно-антиоксидантное состояние при хронической обструктивной болезни легких // М.А. Добродей // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 2. – С. 92-97.

26. Долгополова, Д.А. Предикторы развития хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких / Д.А. Долгополова // Клиницист. – 2016. – Т.10, №3. – С. 51-57. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-51-57.

27. Заболеваемость населения по основным классам болезней [Электронный ресурс] : по состоянию на 14.06.2020 / Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://www.gks.ru/folder/13721>.

28. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей / Р.Ф. Клемент, Л.А. Лаврушин, П.А. Тер-Погосян, Ю.М. Котегов. – Л., 1986. – 79 с.

29. Кардиопульмональные взаимоотношения у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома / Б.Г. Искендеров, Н.В. Беренштейн, Т.В. Лохина,

- М.Г. Иванчукова // Кардиосоматика. – 2019. – Т.10, №1. – С. 12-18. DOI: 10.26442/22217185.2019.1.180175.
30. Кардиопульмональные факторы, ассоциированные с фибрилляцией предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.И. Леонова, Г.Г. Шехян, В.С. Задионченко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – Т. 12, №1. – С. 26-30.
31. Кардиоренальные взаимосвязи при хронической обструктивной болезни лёгких / И.Г. Меньшикова, Ю.В. Квасникова, Е.В. Магальяс, И.В. Скляр // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – Вып. 68. – С.29-33. DOI: 10.12737/article\_5b1894ebea7e63.33544844.
32. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных // Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т. 13, №4. – С. 513-518. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-513-518.
33. Кароли, Н.А. Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, А.П. Ребров // Пульмонология. – 2016. – Т.26, №1. – С.38-45. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45.
34. Киняйкин, М.Ф. Повреждения миокарда левого желудочка у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких как проявления системного воспаления / М.Ф. Киняйкин / Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – №4. – С. 83-87. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.83-87.
35. Кириллова, Д.А. Отечный синдром у пациентов с ХОБЛ: механизмы развития, подходы к лечению / Д.А. Кириллова, А.Р. Татарский // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 23, №4. – С. 191-196. DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-4-191-196.
36. Клинико-патогенетические особенности формирования эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.Г. Мамаева, И.В. Демко, А.Б. Салмина [и др.] // Клиническая

медицина. – 2016. – Т. 94, №2. – С. 113-120. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-2-113-120.

37. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика анемии в условиях коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких / Л.А.Шпагина, О.С.Котова, И.С.Шпагин [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, №2. – С. 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-135-146.

38. Клиническая характеристика больных хронической обструктивной болезнью легких, находившихся в пульмонологических отделениях города Казани / А.А. Визель, И.Н. Салахова, А.Р. Вафина [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – Т.19, №11.1. – С.21-24. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.11.1.21-24.

39. Клинические рекомендации "Хроническая обструктивная болезнь легких" (утв. Минздравом России) [Электронный ресурс] : по состоянию на 31.05.2019 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2018. – 89 с. – Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/908>. Дата обращения 07.10.2020.

40. Клиническое значение геморрагического компонента эндобронхиального воспаления при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких / М.Л. Штейнер, А.В. Жестков, С.А. Бабанов // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №3. – С.17–21. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000059.

41. Комплексный анализ факторов риска, влияющих на прогрессирование хронической обструктивной болезни легких / В.А. Никитин, И.А. Стародубцева, Л.В. Васильева, А.В. Попов // Терапевтический архив. – 2018. – №1. – С. 27-30. DOI: 10.17116/terarkh201890127-30.

42. Кочетова, Е.В. САТ-тест у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.В. Кочетова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, №12. – С. 18-20. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-18-20.

43. Кочетова, Е.В. Оценка коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.В. Кочетова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, №4. – С. 11-14. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-4-11-14.

44. Кулик, Е.Г. Ассоциация артериальной ригидности с маркерами дисфункции сосудистого эндотелия и системного воспаления при хронической обструктивной

- болезни легких / Е.Г.Кулик, В.И.Павленко, С.В.Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – Вып. 67. – С.31-36. DOI: 10.12737/article\_5a9f273cb8bdc0.80232446.
45. Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, В.В. Гайнитдинова [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, №12. – С. 68-75. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000011.
46. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений / З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов [и др.] // Пульмонология. – 2017. – Т.27, №1. – С. 13-20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
47. Овсянников, Е.С. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е.С. Овсянников, С.Н. Авдеев, А.В. Будневский // Терапевтический архив. – 2020. – №3. – С. 13-18. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000265.
48. Ожирение и избыточный вес [Электронный ресурс] // Информационные бюллетени Всемирной организации здравоохранения. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Дата обращения 07.10.2020.
49. Опыт применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта (Даксас) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом / Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, М.С. Бельснер, И.В. Гребнева // Пульмонология. – 2016. – Т.26, №3. – С. 323-327. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-323-327.
50. Особенности коморбидности хронического миелолейкоза и хронической обструктивной болезни легких / В.В. Войцеховский, Т.В. Заболотских, Е.А. Филатова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – Вып.74. – С. 16-25. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-16-25.
51. Особенности мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда в сочетании с хронической болезнью почек / В.Н. Каретникова, В.В.

Калаева, М.В. Евсева [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – №6. – С.73-79. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000053.

52. Особенности ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хронической сердечной недостаточностью / В.И. Колиев, И.Е. Сарапулова, И.М. Дудник, Н.Н. Палько // Уральский медицинский журнал. – 2017. – №08(152). – С.65-69.

53. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.Ю. Григорьева, М.В. Майорова, М.Е. Королёва, М.О. Самолук // Терапевтический архив. – 2019. – №1. – С. 43-47. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000027.

54. Оценка качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.А. Низов, В.Н. Абросимов, А.Н. Вьюнова, И.Б. Пономарева // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, №7. – С.629-633. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-7-629-633.

55. Павленко, В.И. Влияние сочетанной кардиопульмональной патологии на качество жизни больных и их мотивацию к лечению / В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – Вып. 64. – С. 14-18. DOI: 10.12737/article\_5935fb8bdb75b1.13571298.

56. Перераспределение больных хронической обструктивной болезнью легких в соответствии с изменениями классификации глобальной инициативы GOLD / И.Н. Салахова, А.Р. Вафина, И.Ю. Визель [и др.] // Фарматека. – 2018. – № 8. – С. 66-71. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.8.66-71.

57. Предикторы неблагоприятного исхода при обострении хронической обструктивной болезни легких / А.К. Со, С.Н. Авдеев, Г.С. Нуралиева [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, №4. – С. 446-452. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-446-452.

58. Прогноз выживаемости при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией / И.С. Шпагин, О.Н. Герасименко, Т.И. Поспелова [и др.] // Вестник современной клинической



медицины. – 2017. – Т. 10, вып. 6. – С. 41-48. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(6).41-48.

59. Ранние маркеры эндотелиальной дисфункции почек у пациентов с ХОБЛ / Л.А. Пилипович, Н.В. Агранович, Л.В. Алботова [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2018. – №3. – С. 13-14.

60. Распространенность сопутствующих заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких по данным эпидемиологического исследования среди жителей Северо-Западного региона России / М.А. Похазникова, Е.А. Андреева, К.В. Овакимян [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, вып. 5. – С. 46-51. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).46-51.

61. Распространенность хронической обструктивной болезни легких по данным спирометрического исследования среди жителей Санкт-Петербурга / М.А. Похазникова, А.К. Лебедев, Е.А. Андреева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, вып. 5. – С. 35-40. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).35-40.

62. Связь параметров внутрисердечной гемодинамики с функцией респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной бронхолегочной патологией / Е.Д. Баздырев, О.М. Поликутина, Н.А. Каличенко [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, №3. – С. 328-335. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-328-335.

63. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения / Т.Н.Биличенко, Е.В. Быстрицкая, А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, №4. – С.389-397. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397.

64. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л Школьник // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, №2. – С. 4-19. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.

65. Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые

- результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования NIS CLOUD / С.Н. Авдеев, А.С. Белевский, А.В. Ежов [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, №4. – С. 411-423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423.
66. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина [и др.] // Пульмонология. – 2014. – №6. – С.11-23.
67. Федосеева, Е.А. Особенности иммунного ответа у больных хронической обструктивной болезнью лёгких вне обострения / Е.А. Федосеева, Е.П. Калинина, Т.И. Виткина // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – Т.4, №71. – С. 125-126. DOI: 10/5281/zenodo.835395.
68. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-study / К.А. Зыков, С.И. Овчаренко, С.Н.Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, №1. – С. 42-52. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52.
69. Функциональная оценка миокарда у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и гипертонической болезнью / В.А. Капустник, О.Г. Мельник, О.Л. Архипкина [и др.] // Міжнародний медичний журнал. – 2017. – №1. – С. 21-24.
70. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, №1. – С. 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
71. Чазова, И.Е. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертензии) / И.Е. Чазова, Н.В. Лазарева, Е.В. Ощепкова // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №3. – С. 4-10. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000110.
72. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к

лечению / В.В. Архипов, Д.Е. Архипова, Е.Ю. Стукалина, А.А. Лазарев // Практическая пульмонология. – 2016. – №3. – С. 20-25.

73. Шестовицкий, В.А. Цитооксидантные характеристики местного фагоцитарноклеточного иммунитета в стадии тяжелого обострения при клинических фенотипах хронической обструктивной болезни легких / В.А. Шестовицкий, Ю.И. Гринштейн, А.В. Максимова // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, №4. – С. 478-483. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-478-483.

74. Щегорцова, Ю.Ю. Состояние костной системы у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от категории риска обострений / Ю.Ю. Щегорцова, В.И. Павленко, С.В.Нарышкина // Уральский медицинский журнал. – 2020. – №04 (187). – С. 160-164. DOI: 10.25694/URMJ.2020.04.27.

75. Щегорцова, Ю.Ю. Состояние костной ткани и факторы риска остеопороза у мужчин, больных хронической обструктивной болезнью легких / Ю.Ю. Щегорцова, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – Вып. 74. – С. 45-52. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-45-52.

76. «Exacerbation-free time» to assess the impact of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a prospective observational study / L.M. Boer, E.W. Bischoff, X. Borgjink [et al.] // NPJ Prim Care Respir Med. – 2018. – N 28(1). – P. 12. DOI: 10.1038/s41533-018-0079-5.

77. «Frequent exacerbator» is a phenotype of poor prognosis in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease / R. Tomioka, T. Kawayama, M. Suetomo [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2016. – N 11. – P. 207-216. DOI: 10.2147/COPD.S98205.

78. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation

- (EACPR) / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – N 37(29). – P. 2315-2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
79. A pilot study linking endothelial injury in lungs and kidneys in chronic obstructive pulmonary disease / F. Polverino, M.E. Laucho-Contreras, H. Petersen [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – N 195(11). – P.1464-1476. DOI: 10.1164/rccm.201609-1765OC.
80. A pilot study to monitor changes in spirometry and lung volume, following an exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), as part of a supported discharge program / B. Cushen, N. McCormack, K. Hennigan [et al.] // *Respir Med.* – 2016. – N 119. – P. 55–62. DOI:10.1016/j.rmed.2016.08.019.
81. AbdelHalim, H.A. Is Renal impairment an anticipated COPD comorbidity / H.A. AbdelHalim, H.H. AboElNaga // *Respir Care.* – 2016. – N 61(9). – P.1201-1206. DOI: 10.4187/respcare.04516.
82. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and subsequent risk of emergency department visits and hospitalizations for atrial fibrillation / A. Hirayama, T. Goto, Y.J. Shimada [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2018. – N 11(9). – P.e006322. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006322.
83. Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease / M.T. Dransfield, K.M. Kunisaki, M.J. Strand [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – N 195(3). – P. 324-330. DOI: 10.1164/rccm.201605-1014OC.
84. Air pollution from livestock farms is associated with airway obstruction in neighboring residents / F. Borlée, C.J. Yzermans, B. Aalders [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – N 196(9). – P.1152-1161. DOI: 10.1164/rccm.201701-0021OC.
85. Airflow limitation and endothelial dysfunction. unrelated and independent predictors of atherosclerosis / D. Chandra, A. Gupta, P.J. Stollo Jr [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – N 194(1). – P.38-47. DOI: 10.1164/rccm.201510-2093OC.

86. Airflow obstruction and cardio-metabolic comorbidities / F. J. Triest, M. Studnicka, F. M. Franssen [et al.] // *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2019. – N 16(2). – P. 109-117. DOI:10.1080/15412555.2019.1614550.
87. Albuminuria, lung function decline, and risk of incident chronic obstructive pulmonary disease / E.C. Oelsner, P.P. Balte, M.E. Grams [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2019. – N 199(3). – P.321–332. DOI: 10.1164/rccm.201803-0402OC.
88. An epidemiological profile of chronic obstructive pulmonary disease: A community-based study in Delhi / B. Sinha, Vibha, R. Singla, R. Chowdhury // *J Postgrad Med*. – 2017. – N 63(1). – P. 29–35. DOI: 10.4103/0022-3859.194200.
89. Anemia and adverse outcomes in a chronic obstructive pulmonary disease population with a high burden of comorbidities. an analysis from SPIROMICS / N. Putcha, A. Fawzy, G.G. Paul [et al.] // *Ann Am Thorac Soc*. – 2018. – N 15(6). – P. 710-717. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201708-687OC.
90. Aortic pulse wave velocity as a measure of cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease: two-year follow-up data from the ARCADE study / N.S. Gale, A.M. Albarrati, M.M. Munnery [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – N 55(4). – P. 89. DOI: 10.3390/medicina55040089.
91. Arterial stiffness evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity increases the risk of chronic kidney disease in a Chinese population-based cohort / X. Kong, X. Ma, L. Tang [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2017. – N 22(3). – P. 205-212. DOI: 10.1111/nep.12750.
92. Arterial stiffness increases over time in relation to lung diffusion capacity: a longitudinal observation study in COPD / M. Roeder, N.A. Sievi, D. Kohlbrenner [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2020. – N 15. – P. 177-187. DOI: 10.2147/COPD.S234882.
93. Association between routine blood biomarkers and clinical phenotypes and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease / A. Nuñez, V. Marras, M. Harlander [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2020. – N 15. – P. 681-690. DOI: 10.2147/COPD.S240720.

94. Association between the inflammatory biomarkers and left ventricular systolic dysfunction in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / L. Andrijevic, S. Milutinov, I. Andrijevic [et al.] // *Balkan Med J.* – 2017. – N 34(3). – P. 226-231. DOI: 10.4274/balkanmedj.2016.1114.
95. Association of inflammatory biomarkers with comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease – results from the COSYCONET cohort / F. Seiler, F. C. Trudzinski, M. Alquadrah [et al.] // *Eur Respir J.* – 2017. – N 50. – P. PA392. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA392.
96. Association of occupational exposure to disinfectants with incidence of chronic obstructive pulmonary disease among US female nurses / O. Dumas, R. Varraso, K.M. Boggs [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2019. – N 2(10). – P. e1913563. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13563.
97. Association of urine albumin excretion with incident heart failure hospitalization in community-dwelling adults / L.N. Bailey, E.B. Levitan, S.E. Judd [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2019. – N 7(5). – P. 394-401. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.01.016.
98. Blood biomarkers as predictors of long-term mortality in COPD / A. Mendy, E. Forno, T. Niyonsenga, J. Gasana // *Clin Respir J.* – 2018. – N 12(5). – P.1891-1899. DOI: 10.1111/crj.12752.
99. Bozkus, F. Microalbuminuria in subjects with COPD: relationship to the new version of global initiative for chronic obstructive lung disease staging / F. Bozkus, N. Dikmen, A. Samur // *Respir Care.* – 2017. – N 62(3). – P. 307-314. DOI: 10.4187/respcare.05168.
100. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? / W. Xiong, M. Xu, Y. Zhao [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – N 12. – P. 615-625. DOI: 10.2147/COPD.S124041.
101. Characteristics and outcomes of adults with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation / M.T. Durheim, D.N. Holmes, R.G. Blanco [et al.] // *Heart.* – 2018. – N 104(22). – P. 1850-1858. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312735.
102. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial / V. Arkhipov, D. Arkhipova,

- M. Miravittles [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – N 12. – P.3255-3262. DOI:10.2147/COPD.S142997.
103. Chen, C.-Y. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with risk of chronic kidney disease: a nationwide case-cohort study / C.-Y.Chen, K.-M. Liao // *Sci Rep.* – 2016. – N 6. – P. 25855. DOI: 10.1038/srep25855.
104. Chronic cough as a novel phenotype of chronic obstructive pulmonary disease / H.K. Koo, S.W. Park, J.W. Park [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – N 13. – P.1793-1801. DOI: 10.2147/COPD.S153821.
105. Chronic kidney disease and lipid disorders / S.V. Zubovic, S. Kristic, S. Prevljak, I.S. Pasic // *Med Arch.* – 2016. – N 70(3). – P. 191-192. DOI: 10.5455/medarh.2016.70.191-192.
106. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a disease of early aging: evidence from the EpiChron cohort / M.J. Divo, B.R. Celli, B. Poblador-Plou [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – N 13(2). – P. e0193143. DOI: 10.1371/journal.pone.0193143.
107. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care / U. Chetty, G. McLean, D. Morrison [et al.] // *Br J Gen Pract.* – 2017. – N 67(658). – P. e321-e328. DOI: 10.3399/bjgp17X690605.
108. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke. The Rotterdam study / M.L. Portegies, L. Lahousse, G.F. Joos [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – N 193(3). – P. 251-8. DOI: 10.1164/rccm.201505-0962OC.
109. Chronic obstructive pulmonary disease assessment test: usefulness for monitoring recovery and predicting poor course of disease after exacerbations / E. Pulido Herrero, S. García Gutiérrez, A. Antón Ladislao [et al.] // *Emergencias.* – 2019. – N 31(1). – P. 21-26.
110. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD / R.A. Incalzi, A. Corsonello, C. Pedone [et al.] // *Chest.* – 2010. – N 137(4). – P. 831-7. DOI: 10.1378/chest.09-1710.
111. CKD: a call for an age-adapted definition / P. Delanaye, K.J. Jager, A. Bökenkamp [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2019. – N 30(10). – P. 1785-1805. DOI: 10.1681/ASN.2019030238.

112. Clinical and functional lung parameters associated with frequent exacerbator phenotype in subjects with severe COPD / A. Capozzolo, P. Carratù, S. Dragonieri [et al.] // *Respir Care*. – 2017. – N 62(5). – P. 572-578. DOI: 10.4187/respcare.05278.
113. Clinical characteristics and outcomes in Japanese patients with COPD according to the 2017 GOLD classification: the Ishinomaki COPD network registry / S. Kobayashi, M. Hanagama, M. Ishida [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2018. – N 13. – P. 3947-3955. DOI: 10.2147/COPD.S182905.
114. Clinical characterization and treatment patterns for the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease with severe or very severe airflow limitation / F. Blasi, L. Neri, S. Centanni [et al.] // *COPD*. – 2017. – N 14(1). – P. 15-22. DOI: 10.1080/15412555.2016.1232380.
115. Cognitive status among patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. Roncero, A.I. Campuzano, J.A. Quintano [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2016. – N 11. – P. 543–551. DOI: 10.2147/COPD.S100850.
116. Comparison of estimated glomerular filtration rates in chinese patients with chronic kidney disease among serum creatinine-, cystatin-C- and creatinine-cystatin-C-based equations: a retrospective cross-sectional study / J. Hu, X. Xu, K. Zhang [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2020. – N 505. – P. 34-42. DOI: 10.1016/j.cca.2020.01.033.
117. Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease / F.C. Trudzinski, M. Alqudrah, A. Omlor [et al.] // *Respir Res*. – 2019. – N 20(1). – P. 151. DOI: 10.1186/s12931-019-1107-x.
118. COPD assessment test score and serum C-reactive protein levels in stable COPD patients / H.K. Kang, K. Kim, H. Lee [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2016. – N 11. – P. 3137-3143. DOI: 10.2147/COPD.S118153.
119. COPD phenotypes: differences in survival / J.H. Vázquez, I.A. García, R. Jiménez-García [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2018. – N 13. – P. 2245-2251. DOI: 10.2147/COPD.S166163.
120. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers / S. Singh, S.K. Verma, S. Kumar [et al.] // *Immunol Lett*. – 2018. – N 196. – P. 1-10. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.01.004.



121. C-reactive protein in outpatients with acute exacerbation of COPD: its relationship with microbial etiology and severity / M. Gallego, X. Pomares, S. Capilla [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2016. – N 11. – P. 2633-2640. DOI: 10.2147/COPD.S117129.
122. Cystatin C as a predictor of in-hospital mortality after exacerbation of COPD / G. Hu, Y. Wu, Y. Zhou [et al.] // *Respir Care.* – 2016. – N 61(7). – P. 950-957. DOI: 10.4187/respcare.04034.
123. Death and impact of life expectancy attributable to smoking in China, 2013 / Y.N. Liu, J.M. Liu, S.W. Liu [et al.] // *Chinese Journal of Epidemiology.* – 2017. – N 38(8). – P. 1005-1010 (in Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.08.002.
124. Defining the "frequent exacerbator" phenotype in COPD: a hypothesis-free approach / O. Le Rouzic, N. Roche, A.B. Cortot [et al.] // *Chest.* – 2018. – N 153(5). – P. 1106-1115. DOI: 10.1016/j.chest.2017.10.009.
125. Difference in systemic inflammation and predictors of acute exacerbation between smoking-associated COPD and tuberculosis-associated COPD / J.Y. Oh, Y.S. Lee, K.H. Min [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – N 13. – P. 3381-3387. DOI: 10.2147/COPD.S177371.
126. Differences in baseline factors and survival between normocapnia, compensated respiratory acidosis and decompensated respiratory acidosis in COPD exacerbation: a pilot study / C.-T. Lun, M.S.N. Tsui, S.-L. Cheng [et al.] // *Respirology.* – 2016. – N 21(1). – P. 128-136. DOI: 10.1111/resp.12652.
127. Disease-specific comorbidity clusters in COPD and accelerated aging / F. J. J. Triest, F. M. E. Franssen, N. Reynaert [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – N 8(4). – P. 511. DOI: 10.3390/jcm8040511.
128. Does systemic inflammation effects nutritional status and severity of COPD? / R. Guleria, S. Arora, G. Kumar, A. Mohan // *Chest.* – 2016. – N 150(4). – P. 850A. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.950>.
129. Echocardiographic Assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1986. – N 57(6). – P. 450-458. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90771-x.

130. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD / D.M.G. Halpin, M. Decramer, B.R. Celli [et al.] // *Respir Med.* – 2017. – N 128. – P. 85-91. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.04.013.
131. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on in-hospital mortality and clinical outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction / M. Agarwal, S. Agrawal, L. Garg [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2017. – N 119(10). – P. 1555-1559. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.024.
132. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from the Netherlands / I. van Dis, J. M Geleijnse, J.M. Boer [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2014. – N 21(3). – P. 377-383. DOI: 10.1177/2047487312443485.
133. Effects of ambient temperature on acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: results from a time-series analysis of 143318 hospitalizations / Y. Zhang, X. Liu, D. Kong [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2020. – N 15. – P. 213-223. DOI: 10.2147/COPD.S224198.
134. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson heart study, the multi-ethnic study of atherosclerosis, and the cardiovascular health study / N. Bansal, L.R. Zelnick, A. Alonso [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2017. – N 12(9). – P. 1386-1398. DOI: 10.2215/CJN.01860217.
135. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy, K. Pyörälä, A.P. Fitzgerald [et al.] // *Eur Heart J.* – 2003. – N 24(11). – P. 987-1003. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
136. Evaluation and application of estimation of glomerular filtration rate based on serum creatinine and cystatin C in renal function staging / Z.X. Shen, Y. Liu, M. Liu [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2017. – N 38(11). – P. 1557-1562 (in Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.11.024.
137. Evaluation of arterial stiffness in nondiabetic chronic kidney disease patients / B. Mastanvalli, K.P. Kumar, D. Madhav [et al.] // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2017. – N 28(1). – P. 61-67. DOI: 10.4103/1319-2442.198136.

138. Exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: identification and prediction using a digital health system / S.A. Shah, C. Velardo, A. Farmer, L. Tarassenko // *J Med Internet Res.* – 2017. – N 19(3). – P. e69. DOI: 10.2196/jmir.7207.
139. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial / K.M. Kunisaki, M.T. Dransfield, J.A. Anderson [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. – N 198(1). – P. 51-57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
140. Factors associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, based on big data analysis / J. Lee, H.M. Jung, S.K. Kim // *Sci Rep.* – 2019. – N 9(1). – P. 6679. DOI: 10.1038/s41598-019-43167-w.
141. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort / M.K. Han, P.M. Quibrera, E.E. Carretta [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2017. – N 5(8). – P. 619-626. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30207-2.
142. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey / R. Griffo, A. Spanevello, P.L. Temporelli [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2017. – N 24(6). – P. 567-576. DOI: 10.1177/2047487316687425.
143. GBD chronic kidney disease collaboration. global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 // *Lancet.* – 2020. – N 395(10225). – P. 709-733. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
144. Global cardiovascular and renal outcomes of reduced GFR / B. Thomas, K. Matsushita, K.H. Abate [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2017. – N 28(7). – P. 2167-2179. DOI: 10.1681/ASN.2016050562.
145. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report) [Электронный ресурс], Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. – Режим доступа: <https://goldcopd.org/gold-reports/>.

146. Glomerular filtration rate affects interpretation of pulmonary function test in a Korean general population: results from the Korea national health and nutrition examination survey 2010 to 2012 / Y.S. Kim, H.Y. Kim, H.-S. Ahn [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2016. – N 31(6). – P. 1101-1109. DOI: 10.3904/kjim.2015.148.
147. Glomerular function in relation to circulating adhesion molecules and inflammation markers in a general population / Y.-M. Feng, L.Thijs, Z.-Y. Zhang [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2018. – N 33(3). – P. 426–435. DOI: 10.1093/ndt/gfx256.
148. Glomerular hyperfiltration is a predictor of adverse cardiovascular outcomes / G. Reboldi, P. Verdecchia, G. Fiorucci [et al.] // *Kidney Int.* – 2018. – N 93(1). – P. 195-203. DOI: DOI: 10.1016/j.kint.2017.07.013.
149. GOLD stage predicts thoracic aortic calcifications in patients with COPD / B.J. Jobst, M. Owsijewitsch, H.-U. Kauczor [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2019. – N 17(1). – P. 967-973. DOI: 10.3892/etm.2018.7039.
150. Greater aortic stiffness is associated with renal dysfunction in participants of the ELSA-Brasil cohort with and without hypertension and diabetes / J.S.A. Cândido, L.V. Camelo, J.G. Mill [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – N 14(2). – P. e0210522. DOI: 10.1371/journal.pone.0210522.
151. Gunay, S. New predictor of atherosclerosis in subjects with COPD: Atherogenic Indices / S. Gunay, M. Sariaydin, A. Acay // *Respir Care.* – 2016. – N 61(11). – P. 1481-1487. DOI: 10.4187/respcare.04796.
152. Hitsumoto, T. clinical usefulness of the cardio-ankle vascular index as a predictor of primary cardiovascular events in patients with chronic kidney disease / T. Hitsumoto // *J Clin Med Res.* – 2018. – N 10(12). – P. 883-890. DOI: 10.14740/jocmr3631.
153. Identification of five clusters of comorbidities in a longitudinal Japanese chronic obstructive pulmonary disease cohort / S. Chubachi, M. Sato, N. Kameyama [et al.] // *Respir Med.* – 2016. – N 117. – P. 272-279. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.07.002.
154. Impact of chronic kidney disease on cardiovascular and renal events in patients undergoing percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting stent: risk

- stratification with C-reactive protein / K. Dan, T. Miyoshi, M. Nakahama [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2018. – N 8(2). – P. 151-159. DOI: 10.1159/000486971.
155. Impact of heart failure and other comorbidities on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a register-based, prospective cohort study / E. Kaszuba, H. Odeberg, L. Råstam, A. Halling // *BMC Fam Pract.* – 2018. – N 19(1). – P. 178. DOI: 10.1186/s12875-018-0865-8.
156. Impact of mild exacerbation on COPD symptoms in a Japanese cohort / M. Sato, S. Chubachi, M. Sasaki [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2016. – N 11. – P. 1269-1278. DOI: 10.2147/COPD.S105454.
157. Impact of renal dysfunction on in-hospital mortality of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a single-center Italian study / F. Fabbian, A. De Giorgi, F. Manfredini [et al.] // *Int Urol Nephrol.* – 2016. – N 48(7). – P. 1121-1127. DOI: 10.1007/s11255-016-1272-5.
158. Increased proteinuria is associated with increased aortic arch calcification, cardiothoracic ratio, rapid renal progression and increased overall and cardiovascular mortality in chronic kidney disease / W.-Y. Su, P.-Y. Wu, J.-C. Huang [et al.] // *Int J Med Sci.* – 2020. – N 17(8). – P. 1102-1111. DOI: 10.7150/ijms.45470.
159. Independent effect of prior exacerbation frequency and disease severity on the risk of future exacerbations of COPD: a retrospective cohort study / M. S. Margüello, R. Garrastazu, M. Ruiz-Nuñez [et al.] // *NPJ Prim Care Respir Med.* – 2016. – N 26. – P. 16046. DOI: 10.1038/npjpcrm.2016.46.
160. Influencia de la calidad de vida en la decisión de ingreso y los resultados adversos a dos meses en los pacientes atendidos por exacerbación de enfermedad pulmonary obstructiva crónica en un servicio de urgencias / E. Pulido Herrero, S. García Gutiérrez, A. Antón Ladislao [et al.] // *Emergencias.* – 2016. – N 28. – P. 387-395.
161. KGIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney International Supplements.* – 2013. – N 3(1). – P. 1-150. DOI:10.1038/kisup.2012.48.

162. Kidney disease measures and left ventricular structure and function: the atherosclerosis risk in communities study / K. Matsushita, L. Kwak, Y. Sang [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – N 6(9). – P. e006259. DOI: 10.1161/JAHA.117.006259.
163. Left ventricular dysfunction in relation with systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients / S.T. Gulen, U. Eryilmaz, M. Yilmaz, F. Karadag // *Korean J Intern Med.* – 2019. – N 34(3). – P. 569-578. DOI: 10.3904/kjim.2017.366.
164. Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic kidney disease / D. Poulikakos, L. Ross, A. Recio-Mayoral [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2014. – N 15(1). – P. 56-61. DOI: 10.1093/ehjci/jet120.
165. Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD / G. Pelà, M.L. Calzi, S. Pinelli [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2016. – N 11. – P. 1015-1022. DOI: 10.2147/COPD.S102831.
166. Low grade albuminuria as a risk factor for subtypes of stroke - The HUNT Study in Norway / J.W. Horn, S. Romundstad, H. Ellekjær [et al.] // *BMC Neurol.* – 2020. – N 20(1). – P. 170. DOI: 10.1186/s12883-020-01746-9.
167. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals / F. Tanaka, R. Komi, S. Makita [et al.] // *J Hypertens.* – 2016. – N 34(3). – P. 506-512. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000809.
168. Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy / U. Fedeli, A. De Giorgi, N. Gennaro [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – N 12. – P. 443–450. DOI: 10.2147/COPD.S119390.
169. Lung function abnormalities in smokers with ischemic heart disease / F. M. Franssen, J. B. Soriano, N. Roche [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – N194(5). – P. 568-576. DOI:10.1164/rccm.201512-2480OC.
170. Mediation analysis of aortic stiffness and renal microvascular function / T. Woodard, S. Sigurdsson, J.D. Gotal [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2015. – N 26(5). – P. 1181-1187. DOI: 10.1681/ASN.2014050450.

171. Mittal, R. GOLD classification of COPD: discordance in criteria for symptoms and exacerbation risk assessment / R. Mittal, S.K. Chhabra // *COPD*. – 2017. – N 14(1). – P. 1-6. DOI: 10.1080/15412555.2016.1230844.
172. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes / R. Golpe, M. Suárez-Valor, I. Martín-Robles [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2018. – N 13. – P. 1433-1439. DOI: 10.2147/COPD.S159834.
173. Mortality outcomes of patients with chronic kidney disease and chronic obstructive pulmonary disease / S.D. Navaneethan, J.D. Schold, H. Huang [et al.] // *Am J Nephrol*. – 2016. – N 43(1). – P. 39–46. DOI: 10.1159/000444422.
174. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD / R.L. Zemans, S. Jacobson, J. Keene [et al.] // *Respir Res*. – 2017. – N 18(1). – P. 117. DOI: 10.1186/s12931-017-0597-7.
175. Multiplexed MRM-based protein quantification of putative prognostic biomarkers for chronic kidney disease progression in plasma / M. Makridakis, G. Kontostathi, E. Petra [et al.] // *Sci Rep*. – 2020. – N 10(1). – P. 4815. DOI: 10.1038/s41598-020-61496-z.
176. Myocardial infarction and ischemic stroke after exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / K.J. Rothnie, O. Connell, H. Müllerová [et al.] // *Ann Am Thorac Soc*. – 2018. – N 15(8). – P. 935-946. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201710-815OC.
177. National and state estimates of COPD morbidity and mortality - united states, 2014-2015 / J. Sullivan, V. Pravosud, D.M. Mannino [et al.] // *Chronic Obstr Pulm Dis*. – 2018. – N 5(4). – P. 324-333. DOI: 10.15326/jcopdf.5.4.2018.0157.
178. Oussedik, F. The impact of acute exacerbations of COPD on mortality / F. Oussedik, R. Khelafi, F. Skander // *Rev Mal Respir*. – 2019. – N 36(1). – P. 7-14 (in French). DOI: 10.1016/j.rmr.2017.12.005.
179. Overview of the impact of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease / J. Montserrat-Capdevila, P. Godoy, J.R. Marsal [et al.] // *Lung*. – 2017. – N 195(1). – P. 77-85. DOI: 10.1007/s00408-016-9966-0.

180. Past decline versus current eGFR and subsequent mortality risk / D.M. Naimark, M.E. Grams, K. Matsushita [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2016. – N 27(8). – P. 2456-2466. DOI: 10.1681/ASN.2015060688.
181. Patient outcome after chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring non-invasive ventilation during hospitalization / F. Tokgoz Akyil, H. Gunen, M. Agca [et al.] // *Arch Bronconeumol.* – 2016. – N 52(9). – P. 470-476. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.01.021.
182. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman [at al] // *J Am Coll Cardiol.* – 1992. – N 19(7). – P. 1550-1558. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.
183. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and systemic consequences-comorbidities network study / S. Houben-Wilke, R.A. Jörres, R. Bals [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – N 195(2). – P. 189-197. DOI: 10.1164/rccm.201602-0354OC.
184. Prediction models for exacerbations in different COPD patient populations: comparing results of five large data sources / M. Hoogendoorn, T.L. Feenstra, M. Boland [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – N 12. – P. 3183-3194. DOI: 10.2147/COPD.S142378.
185. Predictive factors for exacerbation and re-exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: an extension of the cox model to analyze data from the swiss COPD cohort / P. Urwyler, N.A. Hussein, P.O. Bridevaux [et al.] // *Multidiscip Respir Med.* – 2019. – N 14. – P. 7. DOI: 10.1186/s40248-019-0168-5.
186. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis / Y.W. Chen, A.H. Ramsook, H.O. Coxson [et al.] // *Chest.* – 2019. – N 156(6). – P. 1092-1110. DOI: 10.1016/j.chest.2019.06.036.
187. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study / C. Wang, J. Xu, L. Yang [et al.] // *Lancet.* – 2018. – N 391(10131). – P. 1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9/



188. Prognosis of asymptomatic and symptomatic, undiagnosed COPD in the general population in Denmark: a prospective cohort study / Y. Colak, S. Afzal, B.G. Nordestgaard [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2017. – N 5. – P. 426–434. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30119-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30119-4).
189. Prognosis of chronic kidney disease with normal-range proteinuria: the CKD-ROUTE study / S. Iimori, S. Naito, Y. Noda [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – N 13(1). – P. e0190493. DOI: [10.1371/journal.pone.0190493](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190493).
190. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *Eur J Echocardiogr.* – 2006. – N 7(2). – P. 79-108. DOI: [10.1016/j.euje.2005.12.014](https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.12.014).
191. Reduced estimated GFR and cardiac remodeling: a population-based autopsy study / K. Izumaru, J. Hata, T. Nakano [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2019. – N 74(3). – P. 373-381. DOI: [10.1053/j.ajkd.2019.02.013](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.02.013).
192. Reduced expiratory flow rate among heavy smokers increases lung cancer risk. results from the national lung screening trial-american college of radiology imaging network cohort / R.J. Hopkins, F. Duan, C. Chiles [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2017. – N 14(3). – P. 392-402. DOI: [10.1513/AnnalsATS.201609-741OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201609-741OC).
193. Reliability and usefulness of spirometry performed during admission for COPD exacerbation / A. Fernández-Villar, C. Represas-Represas, C. Mouronte-Roibás [et al.] // *PLoS ONE.* – 2018. – N 13(3). – P. e0194983. DOI: [10.1371/journal.pone.0194983](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194983).
194. Risk factors for cardiovascular disease in patients with COPD: mild-to-moderate COPD versus severe-to-very severe COPD / L.M.O. Caram, R. Ferrari, C.R. Naves [et al.] // *J Bras Pneumol.* – 2016. – 42(3). – P. 179-184. DOI: [10.1590/S1806-37562015000000121](https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000121).
195. Risk Factors for exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study / J. Montserrat-Capdevila, P. Godoy, J.R. Marsal [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2016. – N 20(3). – P. 389-395. DOI: [10.5588/ijtld.15.0441](https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0441).
196. Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease: findings from the CKD-JAC study / K. Nitta, S. Iimuro, E. Imai [et al.] // *Clin Exp Nephrol.* – 2019. – N 23(1). – P. 99. DOI: [10.1007/s10157-018-1624-9](https://doi.org/10.1007/s10157-018-1624-9).

197. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD audit / S. Hartl, J. Luis Lopez-Campos, F. Pozo-Rodriguez [et al.] // *Eur Respir J.* – 2016. – N 47. – P.113–121. DOI:10.1183/13993003.01391-2014.
198. Serum biomarkers and outcomes in patients with moderate COPD: a substudy of the randomised SUMMIT trial / B.R. Celli, J.A. Anderson, R. Brook [et al.] // *BMJ Open Respir Res.* – 2019. – N 6(1). – P. e000431. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000431.
199. Serum cystatin C as an inflammatory marker in exacerbated and convalescent COPD patients / M. Zhang, Y. Li, X. Yang [et al.] // *Inflammation.* – 2016. – N 39(2). – P. 625-631. DOI: 10.1007/s10753-015-0287-x.
200. Serum cystatin C levels in COPD: potential diagnostic value and relation between respiratory functions / S. Telo, M. Kuluöztürk, F. Deveci [et al.] // *J Med Biochem.* – 2018. – N 37(4). – P. 434–440. DOI: 10.1515/jomb-2017-0064.
201. Serum inflammatory markers and nutritional status in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / S. Arora, K. Madan, A. Mohan [et al.] // *Lung India.* – 2019. – N 36(5). – P. 393–398. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_494\_18.
202. Serum  $\beta$ 2-microglobulin is associated with mortality in hospitalized patients with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease / W. Mao, J. Wang, L. Zhang [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2020. – N 15. – P. 723–732. DOI: 10.2147/COPD.S243905.
203. Serum  $\beta$ -trace protein and  $\beta$ 2-microglobulin as predictors of ESRD, mortality, and cardiovascular disease in adults with CKD in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study / M.C. Foster, J. Coresh, C.-Y. Hsu [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2016. – N 68(1). – P. 68-76. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.01.015.
204. Shayo, F.K. Albuminuria in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study in an African patient cohort / F.K. Shayo, J. Lutale // *BMC Pulm Med.* – 2018. – N 18. – P. 125. DOI: 10.1186/s12890-018-0694-5.
205. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years / S.P. Bhatt, Y.I. Kim, K.F. Harrington [et al.] // *Thorax.* – 2018. – N 73(5). – P.414-421. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210722.

206. Stability of frequency of severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and health care utilization in clinical populations / D.P. Blagev, D.S. Collingridge, S. Rea [et al.] // *Chronic Obstr Pulm Dis.* – 2018. – N 5(3). – P. 208-220. DOI: 10.15326/jcopdf.5.3.2017.0183.
207. Stability of frequent exacerbator phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease / I. Krachunov, N. Kyuchukov, Z. Ivanova [et al.] // *Folia Med (Plovdiv).* – 2018. – N 60(4). – P. 536-545. DOI: 10.2478/folmed-2018-0023.
208. Stability of the frequent COPD exacerbator in the general population: a Danish nationwide register-based study / M. Reilev, J. Lykkegaard, A. Halling [et al.] // *NPJ Prim Care Respir Med.* – 2017. – N 27(1). – P. 25. DOI: 10.1038/s41533-017-0029-7.
209. Study of arterial stiffness in patients with an acute coronary event and chronic obstructive pulmonary disease confirmed by spirometry / P. Almagro, E. Acosta, A. Navarro [et al.] // *Revista Clínica Española.* – 2019. – N 219(5). – P. 251-255. DOI:10.1016/j.rceng.2019.01.007.
210. Study the association of chronic obstructive pulmonary disease with early endothelial dysfunction and its impact on cardiovascular system by estimating urinary albumin creatinine ratio / A. Agrawal, R. Garg, D. Sahu, M. Kumar // *Lung India.* – 2017. – N 34(2). – P. 138–143. DOI: 10.4103/0970-2113.201299.
211. Subclinical markers of cardiovascular disease predict adverse outcomes in chronic kidney disease patients with normal left ventricular ejection fraction / S. Sulemane, V.F. Panoulas, A. Bratsas [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2017. – N 33(5). – P. 687-698. DOI: 10.1007/s10554-016-1059-x.
212. Systemic inflammatory profile of smokers with and without COPD / Y. Mosrane, M. Bougrida, A.S. Alloui [et al.] // *Rev Pneumol Clin.* – 2017. – N 73(4). – P. 188-198 (in French). DOI: 10.1016/j.pneumo.2017.07.003.
213. Systemic white blood cell count as a biomarker associated with severity of chronic obstructive lung disease / H. K. Koo, H. K. Kang, P. Song [et al.] // *Tuberc Respir Dis.* – 2017. – N 80. – P. 304-310. DOI:10.4046/trd.2017.80.3.304.
214. The clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis and management of chronic kidney disease: A primary care cohort study / A. Shardlow,

- N.J. McIntyre, S.D.S. Fraser [et al.] // *PLoS Med.* – 2017. – N 14(10). – P. e1002400. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002400.
215. The COPD Assessment Test: can it discriminate across COPD subpopulations? / N. Gupta, L. Pinto, A. Benedetti [et al.] // *Chest.* – 2016. – N 150(5). – P. 1069-1079. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.016.
216. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review / N. Cebron Lipovec, R.J. Bejjers, B. van den Borst [et al.] // *COPD.* – 2016. – N 13(3). – P. 399-406. DOI: 10.3109/15412555.2016.1140732.
217. The prognostic values of beta-2 microglobulin for risks of cardiovascular events and mortality in the elderly patients with isolated systolic hypertension / H.-J. Wang, Q.-J. Si, Y. Shi [et al.] // *J Res Med Sci.* – 2018. – N 23. – P. 82. DOI: 10.4103/jrms.JRMS\_135\_17.
218. The relationship between sleep quality and functional exercise capacity in COPD / R. Chen, J.W. Tian, L.Q. Zhou [et al.] // *Clin Respir J.* – 2016. – N 10(4). – P.477-85. DOI: 10.1111/crj.12249.
219. The state of US health, 1990-2016: burden of diseases, injuries, and risk factors among US states / A.H. Mokdad, K. Ballestros, M. Echko [et al.] // *JAMA.* – 2018. – N 319(14). – P. 1444-1472. DOI: 10.1001/jama.2018.0158.
220. Traditional and emerging indicators of cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease / M. John, T.M. McKeever, M.A. Haddad [et al.] // *Chron Respir Dis.* – 2016. – N 13(3). – P. 247-255. DOI: 10.1177/1479972316636995.
221. Treatment of exacerbations as a predictor of subsequent outcomes in patients with COPD / P.M. Calverley, A.R. Anzueto, D. Dusser [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. –N 13. – P. 1297-1308. DOI: 10.2147/COPD.S153631.
222. Tumor necrosis factor receptor 2 as a possible marker of COPD in smokers and ex-smokers / L. M. Caram, R. Ferrari, D.L. Nogueira [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – N 12. – P. 2015-2021. DOI:10.2147/COPD.S138558.
223. Undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease contributes to the burden of health care use. data from the CanCOLD study / Laura E. Labonté, Wan C. Tan, Pei Z.

Li [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – N 194(3). – P. 285–298. DOI: 10.1164/rccm.201509-1795OC.

224. Uraemia: an unrecognized driver of central neurohumoral dysfunction in chronic kidney disease? / C. F. Underwood, C. M. Hildreth, B. F. Wyse [et al.] // *Acta Physiol.* – 2016. – N 219. – P. 305–323. DOI: 10.1111/apha.12727.

225. Vascular inflammation and aortic stiffness: potential mechanisms of increased vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease / M. Fisk, J. Cheriyan, D. Mohan [et al.] // *Respir Res.* – 2018. – N 19(1). – P. 100. DOI: 10.1186/s12931-018-0792-1.

226. Warnock, D.G. Estimated glomerular filtration rate: fit for what purpose / D.G. Warnock // *Nephron.* – 2016. – N. 134(1). – P. 43-49. DOI: 10.1159/000444062.

Частота встречаемости жалоб у больных ХОБЛ

Параметр	Низкий риск обострений ХОБЛ (А+В) (n=43)	Высокий риск обострений ХОБЛ (С+D) (n=53)	Мало выраженная клиника (А+С) (n=34)	Выраженная клиника (В+D) (n=62)	$\chi^2$ , p
	% (n)				
Симптомы интоксикации (слабость, повышенная утомляемость, снижение аппетита, потливость)	27,9(12)	41,5(22)	26,5(9)	40,3(25)	$\chi^2_1=1,92$ , $p_1=0,17$ $\chi^2_2=1,29$ , $p_2=0,26$
Дискомфорт в грудной клетке	37,2(16)	60,4(32)	23,5(8)	64,5(40)	$\chi^2_1=5,10$ , $p_1=0,02^*$ $\chi^2_2=13,16$ , $p_2=0,0003^*$
Кашель, возникающий лишь в утренние часы	39,5(17)	11,3(6)	58,8(20)	4,8(3)	$\chi^2_1=8,88$ , $p_1=0,003^*$ $F_2$ , $p_2<0,0001^*$
Редкие эпизоды кашля (до 3 раз в сутки)	37,2(16)	43,4(23)	38,2(13)	41,9(26)	$\chi^2_1=0,38$ , $p_1=0,54$ $\chi^2_2=0,12$ , $p_2=0,72$

Частые эпизоды кашля (более 3 раз в сутки)	23,3(10)	43,3(23)	2,9(1)	53,2(33)	$\chi^2_1=4,27, p_1=0,04^*$ $F_2, p_2<0,0001^*$
Кашель сухой	18,6(8)	24,5(13)	26,5(9)	19,4(12)	$\chi^2_1=0,20, p_1=0,65$ $\chi^2_2=0,30, p_2=0,58$
Кашель с мокротой слизистого характера	69,8(30)	49,1(26)	70,6(24)	51,6(32)	$\chi^2_1=4,19, p_1=0,04^*$ $\chi^2_2=3,25, p_2=0,07$
Кашель с мокротой слизисто-гнойного характера	11,6(5)	24,5(13)	2,9(1)	27,4(17)	$\chi^2_1=1,82, p_1=0,18$ $F_2, p_2=0,003^*$
Объём мокроты незначительный, мокрота выделяется нерегулярно	30,2(13)	10,6(5)	44,1(15)	4,8(3)	$\chi^2_1=5,44, p_1=0,02^*$ $F_2, p_2<0,0001^*$
Объём мокроты незначительный, мокрота выделяется регулярно	27,9(12)	34,0(18)	23,5(8)	35,5(22)	$\chi^2_1=0,41, p_1=0,52$ $\chi^2_2=0,96, p_2=0,32$
Объём мокроты умеренный (до 50 мл в сутки)	18,6(8)	24,5(13)	5,9(2)	32,3(20)	$\chi^2_1=0,20, p_1=0,62$ $F_2, p_2=0,004^*$
Объём мокроты значительный (более 50 мл в сутки)	4,7(2)	5,7(3)	-	6,5(4)	$F_1, p_1=1,0$ $F_2, p_2=0,29$
0-1 степень по шкале mMRC	62,8(27)	34,0(18)	100(34)	17,7(11)	$\chi^2_1=7,92 p_1=0,005^*$ $F_2, p_2<0,0001^*$
2-4 степень по шкале mMRC	37,2(16)	66,0(35)	-	82,3(51)	$\chi^2_1=7,92, p_1=0,005^*$

					$F_2, p_2 < 0,0001^*$
Незначительное влияние ХОБЛ на общее самочувствие и повседневную активность пациента (0-10 баллов по шкале САТ)	51,2(22)	28,3(15)	100(34)	4,8(3)	$\chi^2_1 = 5,24, p_1 = 0,02^*$ $F_2, p_2 < 0,0001^*$
Умеренное влияние ХОБЛ на общее самочувствие и повседневную активность пациента (11-20 баллов по шкале САТ)	20,9(9)	13,2(7)	-	25,8(16)	$\chi^2_1 = 0,54, p_1 = 0,46$ $F_2, p_2 = 0,0005^*$
Выраженное влияние ХОБЛ на общее самочувствие и повседневную активность пациента (21-30 баллов по шкале САТ)	23,3(10)	43,4(23)	-	53,2(33)	$\chi^2_1 = 4,27, p_1 = 0,04^*$ $F_2, p_2 < 0,0001^*$
Крайне выраженное влияние ХОБЛ на общее самочувствие и повседневную активность пациента (31-40 баллов по шкале САТ)	4,6(2)	15,1(8)	-	16,1(10)	$F_1, p_1 = 0,18$ $F_2, p_2 = 0,01^*$

Примечание: \*наличие статистически значимой разницы;  $p_1$  – уровень статистической значимости различий между показателями лиц с высоким и низким риском обострений ХОБЛ,  $p_2$  – уровень статистической значимости между показателями лиц с мало выраженными и выраженными клиническими симптомами ХОБЛ;  $\chi^2_1$  –  $\chi$ -критерий Пирсона при сравнении показателей лиц с высоким и низким риском обострений ХОБЛ,  $\chi^2_2$  –  $\chi$ -критерий Пирсона при сравнении показателей лиц с мало выраженными и выраженными клиническими



симптомами ХОБЛ,  $F_1$  – двусторонний критерий Фишера при сравнении показателей лиц с высоким и низким риском обострений ХОБЛ,  $F_2$  – двусторонний критерий Фишера при сравнении показателей лиц с мало выраженными и выраженными клиническими симптомами ХОБЛ