

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Котляров Станислав Николаевич

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ
С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор
Урясьев Олег Михайлович,

доктор медицинских наук, профессор
Сучков Игорь Александрович

Рязань – 2023

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И АТЕРОСКЛЕРОЗ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	20
1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей: актуальность и медико-социальное значение.....	20
1.1.1. Клиническая характеристика, медицинское и социальное бремя ХОБЛ.....	20
1.1.2. Клиническая характеристика, медицинское и социальное бремя ААНК	22
1.1.3. Актуальность проблемы ХОБЛ в сочетании с ААНК.....	25
1.1.4. Значение некоторых общих факторов риска развития ХОБЛ и ААНК.....	27
1.2. Механизмы развития и коморбидного течения ХОБЛ и атеросклероза.....	32
1.2.1. Иммунные механизмы развития ХОБЛ	32
1.2.2. Нарушения липидного обмена в патогенезе ХОБЛ.....	39
1.2.3. Иммунные и метаболические механизмы развития атеросклероза....	43
1.2.4. Значение молекулярно-генетических и биоинформационных исследований в оценке механизмов развития ХОБЛ и атеросклероза.....	47
1.3. Естественное течение ХОБЛ и клинические особенности ХОБЛ в сочетании с ААНК.....	48
1.3.1. Методы оценки локального воспаления при ХОБЛ.....	61
1.3.2. Участие пациентов в контроле над течением заболевания и грамотность пациентов в вопросах здоровья.....	64
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	70

2.1.	Дизайн исследования.....	70
2.2.	Методы исследования.....	72
2.2.1	Исследование характера естественного течения ХОБЛ.....	72
2.2.2.	Изучение молекулярных механизмов ХОБЛ и атеросклероза по результатам множественного анализа микрочипов.....	80
2.2.2.1.	Исследование молекулярно-генетических механизмов курения.....	80
2.2.2.2.	Анализ общих дифференциально экспрессируемых генов и их сигнальных путей при ХОБЛ и атеросклерозе.....	81
2.2.2.3.	Биоинформационный анализ экспрессии гена ABCA1 при курении и ХОБЛ.....	84
2.2.3.	Исследование влияния экстракта сигаретного дыма на уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF) и мембранных белков (TLR4 и ABCA1) в моноцитах периферической крови.....	87
2.2.3.1.	Выделение моноцитов крови человека.....	88
2.2.3.2.	Получение экстракта сигаретного дыма.....	90
2.2.3.3.	Иммуноферментный анализ.....	92
2.2.4.	Исследование коморбидного течения ХОБЛ и ААНК	92
2.2.4.1.	Методы клинического обследования пациентов.....	95
2.2.4.2.	Исследование грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья	98
2.2.5.	Методы статистической обработки данных.....	98
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЕСТЕСТВЕННОГО И КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ХОБЛ И АНАЛИЗ ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ.....		102
3.1.	Общая характеристика пациентов, включенных в исследование и значение возраста.....	102
3.2.	Значение факторов риска в естественном и коморбидном течении ХОБЛ	108
3.3.	Анализ клинического значения симптомов и функции внешнего	

	дыхания.....	115
3.4.	Клиническая характеристика гетерогенного и коморбидного течения ХОБЛ.....	138
3.5.	Значение многомерных индексов в оценке коморбидного течения ХОБЛ и прогноза выживаемости.....	153
3.6.	Анализ значимости предикторов неблагоприятного исхода в коморбидном течении ХОБЛ.....	164
3.7.	Кластерный анализ в коморбидном течении ХОБЛ.....	168
ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ХОБЛ И АТЕРОСКЛЕРОЗА ПО ДАННЫМ МНОЖЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА МИКРОЧИПОВ.....		177
4.1.	Анализ дифференциально экспрессируемых генов при курении.....	177
4.1.1.	Идентификация и функциональная аннотация дифференциально экспрессируемых генов при курении.....	177
4.1.2.	Идентификация и функциональная аннотация дифференциально экспрессируемых генов в эндотелиальных клетках при курении.....	181
4.1.3.	Анализ дифференциальной экспрессии гена ABCA1 транспортера при курении и ХОБЛ.....	185
4.2.	Анализ общих дифференциально экспрессируемых генов и сигнальных путей при ХОБЛ и атеросклерозе.....	188
4.2.1.	Идентификация дифференциально экспрессируемых генов.....	188
4.2.2.	Анализ функционального обогащения дифференциально экспрессируемых генов.....	190
4.2.2.1.	Анализ функционального обогащения дифференциально экспрессируемых генов при ХОБЛ.....	190
4.2.2.2.	Анализ функционального обогащения дифференциально экспрессируемых генов при атеросклерозе.....	193
4.2.2.3.	Идентификация общих наиболее значимых дифференциально экспрессируемых генов при ХОБЛ и атеросклерозе.....	196

4.2.3.	Идентификация клеток, связанных с наиболее значимыми общими дифференциально экспрессируемыми генами при ХОБЛ и атеросклерозе.....	202
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....		204
5.1.	Оценка влияния экстракта сигаретного дыма на уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF) в моноцитах периферической крови.....	204
5.2.	Исследование влияния экстракта сигаретного дыма на мембранные уровни AVCA1 и TLR4.....	207
ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....		214
6.1.	Исследование клинико-функциональных и лабораторных характеристик коморбидного течения ХОБЛ и ААНК.....	214
6.2.	Исследование маркеров локального воспаления у пациентов с ХОБЛ и ААНК.....	225
6.2.1.	Общая характеристика пациентов.....	225
6.2.2.	Оценка маркеров воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ и ААНК.....	228
6.2.3.	Оценка температуры выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ...	233
6.3.	Исследование грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья.....	236
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		247
ВЫВОДЫ.....		258
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		261
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		262
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		264

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является одним из наиболее распространенных респираторных заболеваний, а также входит в число основных причин заболеваемости, нетрудоспособности и смертности [44, 100, 205]. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют об устойчивом росте распространенности ХОБЛ во многих странах мира [34, 210]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время ХОБЛ занимает третье место в структуре причин смерти в мире, что усиливает понимание актуальности заболевания [110]. Важной проблемой является также поздняя диагностика заболевания, которая нередко связана с недостаточным вниманием пациентов к имеющимся респираторным симптомам и недостаточная приверженность пациентов с ХОБЛ к адекватному лечению вследствие их низкой медицинской грамотности [34, 183, 213, 342].

Растущий интерес представляет естественное течение ХОБЛ, под которым обычно понимается непрерывное прогрессирование заболевания, представляющее собой ход биологических событий от начала болезни до наступления исхода в виде выздоровления или смерти. Несмотря на то, что эти исследования включают оценку различных факторов, влияющих на течение и прогноз, как правило, без учета проводимой пациентам терапии, многие аспекты естественного течения ХОБЛ все еще не известны клиницистам и исследователям. С другой стороны, накопленные данные свидетельствуют о том, что ХОБЛ имеет гетерогенное естественное течение, которое характеризуется индивидуальной вариабельностью выраженности респираторных симптомов, скорости снижения легочной функции, частоты и тяжести обострений [1, 85, 415, 416]. Многомерные индексы, такие как BODE, eBODE, BODEX, CODEX и ADO, учитывающие эти и другие клинические данные, занимают важное место в оценке прогноза выживаемости при ХОБЛ и являются эффективными клиническими инструментами, однако их значение в анализе течения ХОБЛ во многом еще не известно.

Важно отметить, что ХОБЛ нередко ассоциируется с различными сопутствующими заболеваниями, к числу наиболее значимых из которых следует отнести сердечно-сосудистые и, прежде всего, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) [109, 125]. Актуальность проблемы сочетанного течения ХОБЛ и АССЗ обусловлена не только их высокой распространенностью, но и большой социальной значимостью, а также их тяжелым экономическим бременем для общества и государства [101]. Такая коморбидность может значительно влиять на течение обоих заболеваний, увеличивая тяжесть клинических проявлений, частоту госпитализаций и ухудшать прогноз [219, 224]. Было показано, что обострения ХОБЛ увеличивают риск сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения и риск смерти [105, 179]. Эти и другие данные усиливают интерес к особенностям коморбидного течения ХОБЛ и АССЗ.

Результаты исследований, проведенных за последние десятилетия, значительно улучшили понимание связей между ХОБЛ и АССЗ. Курение считается важнейшим общим фактором риска для обоих заболеваний, хотя и не является единственной причиной наблюдаемой связи между ХОБЛ и АССЗ [380–382]. Повышение осведомленности о роли курения и других факторов, влияющих на естественное течение ХОБЛ, привело к осознанию того, что ХОБЛ и АССЗ могут быть взаимосвязаны сильнее, чем считалось ранее. Предполагается, что курение способствует развитию локального воспаления в бронхах, а также связанного с ним системного воспаления, в котором принимают участие различные цитокины, включая интерлейкин 1 β (interleukin 1 beta, IL-1 β) и фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF). Растущее число доказательств усиливают понимание значимости системного воспаления при ХОБЛ в качестве возможного механизма, связывающего ХОБЛ и АССЗ [109, 284]. Согласно этой гипотезе, хроническое воспаление при ХОБЛ, способствует образованию и прогрессированию атеросклеротических поражений, которые в периоды острой воспалительной стимуляции, такой как инфекция дыхательных путей при обострении ХОБЛ, может вызывать разрыв нестабильной бляшки и последующее

острое сердечно-сосудистое событие. Однако детали этих связей и обусловленные ими клинико-функциональные и иммунологические характеристики такой коморбидности во многом еще остаются предметом дискуссий, что свидетельствует о необходимости их более детального комплексного изучения.

Ряд исследований свидетельствует о том, что ХОБЛ может являться независимым предиктором атеросклероза [170, 218]. Снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) само по себе является фактором риска сердечно-сосудистой смертности у больных ХОБЛ независимо от наличия других известных факторов риска [60]. Было установлено, что снижение ОФВ₁ на каждые 10% увеличивает показатели смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности на 28%, а не фатальных коронарных событий почти на 20%, после корректировки соответствующих факторов, таких как возраст, пол, статус курения и назначение лечения [376]. Действительно, сердечно-сосудистые заболевания являются важной причиной временной и стойкой нетрудоспособности и, нередко, выступают в качестве причины смертности при ХОБЛ [224].

Несмотря на растущее понимание важности АССЗ при ХОБЛ, все еще существует значительная неопределенность в отношении их взаимного влияния [295]. По-прежнему актуальна проблема ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ХОБЛ. В этой связи для улучшения качества ведения больных необходимо более глубокое понимание как характера естественного течения ХОБЛ, так и механизмов коморбидности и значимости оценки маркеров течения и прогноза.

Актуальность проблемы ААНК подчеркивает тот факт, что он является третьей по значимости причиной атеросклеротического поражения сосудов после ишемической болезни сердца и инсульта. Причем, связанная с ним заболеваемость, смертность и затраты на здравоохранение сопоставимы или даже выше, чем при двух других заболеваниях [102, 106, 404]. Однако, по сравнению с многочисленными исследованиями ишемической болезни сердца и инсульта,

ААНК все еще относительно игнорируется с точки зрения исследовательского внимания. При этом среди больных ХОБЛ частота ААНК достигает 8,8% против 1,8% среди пациентов, не имеющих ХОБЛ [134, 327]. Помимо своих ассоциаций с АССЗ и смертностью от всех причин, ААНК также тесно связан с функциональными ограничениями и низким качеством жизни, т.е. факторами, которые будут иметь большее значение для общественного здравоохранения по мере старения населения [270, 417]. Эти данные представляются особенно актуальными для пациентов с ХОБЛ старших возрастных групп. В этой связи идентификация биомаркеров, имеющих диагностическое значение в оценке коморбидного течения и прогноза выживаемости, является важным перспективным направлением для исследований. Сложной дискуссионной проблемой остается также участие пациентов в контроле над течением ХОБЛ и ААНК, что представляется актуальным, учитывая их хронический характер. В этой связи лучшее понимание особенностей грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья и факторов, влияющих на грамотность, могут быть полезными для разработки эффективных стратегий ведения пациентов.

Исходя из описанной актуальности проблемы и недостаточной изученности ключевых клинико-функциональных и иммунологических характеристик клинически гетерогенного и коморбидного по ААНК течения ХОБЛ, были сформулированы цель и задачи данного исследования.

Цель исследования

Изучить клинико-функциональные и молекулярно-иммунологические характеристики ХОБЛ в сочетании с ААНК для улучшения диагностики и прогнозирования течения, а также оптимизации ведения пациентов с данной коморбидной патологией.

Задачи исследования

1. Изучить структуру ключевых факторов риска и их клиническое

значение в естественном, в том числе в сочетанном с ААНК течении ХОБЛ в пятнадцатилетнем наблюдении.

2. Изучить клинико-функциональные характеристики естественного течения ХОБЛ в пятнадцатилетнем наблюдении.

3. Провести анализ течения ХОБЛ в сочетании с ААНК в пятнадцатилетнем наблюдении.

4. Проанализировать клиническое значение многомерных индексов в оценке течения ХОБЛ и прогноза выживаемости в пятнадцатилетнем наблюдении.

5. Выделить иммуновоспалительные механизмы ХОБЛ и атеросклероза методами биоинформационного анализа.

6. Исследовать влияние экстракта сигаретного дыма на уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF) и мембранных белков (TLR4 и ABCA1) в моноцитах периферической крови.

7. На основании комплексного клинико-инструментального и иммунологического исследования изучить клинические и функциональные особенности ХОБЛ в сочетании с ААНК.

8. Проанализировать особенности локального и системного воспаления при коморбидном течении ХОБЛ и ААНК.

9. Оценить грамотность пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья.

Научная новизна исследования

В исследовании были получены новые данные о факторах, определяющих течение ХОБЛ и прогноз выживаемости в среднесрочном и долгосрочном периоде. Проведено исследование характера естественного течения ХОБЛ, осуществлен мониторинг симптомов и функции внешнего дыхания у этих пациентов, а также дана клиническая характеристика гетерогенного и коморбидного течения ХОБЛ в долгосрочном наблюдении. Установлены

клинические и функциональные предикторы клинически значимых исходов ХОБЛ.

Проведено исследование анамнестических и клинико-функциональных характеристик пациентов, имеющих ХОБЛ и ААНК. Установлены предикторы ААНК у пациентов с ХОБЛ. Проведен анализ значимости многомерных индексов в оценке естественного и коморбидного по ААНК течения ХОБЛ.

Проведенный анализ общих молекулярно-генетических механизмов ХОБЛ и атеросклероза, позволил получить новые данные о роли иммунной системы в патогенезе обоих заболеваний. Показано, что ХОБЛ и атеросклероз характеризуются вовлеченностью общих дифференциально экспрессируемых генов и их сигнальных путей, связанных с врожденной иммунной системой и липидным обменом. Также была показано участие перекрестных связей врожденной иммунной системы и липидтранспортных механизмов в моноцитах/макрофагах при ХОБЛ и атеросклерозе.

В ходе исследования уточнен вклад курения в развитие системных иммунологических нарушений. Было установлено, что курение ассоциировано с провоспалительными механизмами, которые могут принимать участие в патогенезе коморбидного течения ХОБЛ и атеросклероза.

Новизна полученных результатов также связана с тем, что полученные данные могут расширить понимание коморбидных связей ХОБЛ и ААНК. Было установлено, что ХОБЛ в сочетании с ААНК характеризуется более значимыми клинико-функциональными и иммунологическими показателями, характеризующими локальное и системное воспаление по сравнению с изолированным течением ХОБЛ.

Получены новые сведения о клинической значимости биомаркеров воспаления (IL-1 β и TNF) в конденсате выдыхаемого воздуха и возможностях их применения в реальной клинической практике. Проведенный анализ показал возможность исследования конденсата выдыхаемого воздуха как неинвазивного инструмента оценки активности воспаления при ХОБЛ.

Проведенный анализ грамотности в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья пациентов с ХОБЛ, в том числе пациентов с ХОБЛ и ААНК, позволил получить новые данные, свидетельствующие о необходимости включения в программу обучения пациентов вопросов поиска медицинской информации, работы с источниками информации и интерпретации этих данных.

Теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость данного исследования основана на комплексной оценке совокупности клинических, функциональных и молекулярно-иммунологических характеристик пациентов с ХОБЛ и ААНК. Хотя ХОБЛ и ААНК являются хроническими заболеваниями, которые обычно сосуществуют, одновременное изучение их клинических, функциональных и молекулярно-иммунологических аспектов в одном исследовании добавляет значительную ценность к существующему объему знаний.

Были получены новые данные по характеру естественного течения ХОБЛ, а также изучены факторы, оказывающие влияние на течение ХОБЛ в долгосрочном периоде, что позволяет улучшить современное понимание развития и прогрессирования болезни.

Теоретическая значимость также связана с полученными в ходе исследования данными об основных молекулярных и иммунологических механизмах при ХОБЛ и атеросклерозе. Исследование перекрестных связей между сигнальными путями, вовлеченными в воспаление и клеточный липидный обмен, могут улучшить понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе коморбидного течения ХОБЛ и атеросклероза. При этом понимание молекулярных основ, определяющих клиническую гетерогенность ХОБЛ, может быть использовано для разработки эффективных терапевтических стратегий.

Проведенный анализ влияния курения на провоспалительные сигнальные пути и пути клеточного липидного метаболизма, усилил понимание роли курения в основе связей между ХОБЛ и атеросклерозом.

Полученные в результате исследования сведения позволят на научной основе обосновать концептуальные основы оптимизации профилактики, ранней диагностики и мониторинга течения ХОБЛ в сочетании с ААНК.

Практическая значимость работы

Установленные особенности гетерогенного и коморбидного течения ХОБЛ могут быть использованы для разработки программы, направленной на повышение профессионального образования работников первичного звена медицинской помощи. Сведения о недостаточной грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья могут быть использованы для разработки программы, направленной на повышение образования пациентов, с целью повышения приверженности их лечению.

Сведения о взаимном влиянии, молекулярных механизмах и клинических характеристиках ХОБЛ и ААНК могут быть использованы для разработки комплексной программы профилактики для практического здравоохранения.

Полученные данные о предикторах ААНК у пациентов с ХОБЛ позволят повысить эффективность ранней диагностики этой коморбидности и осуществлять более эффективный мониторинг больных.

Данные о предикторах неблагоприятных исходов представляют практический интерес, так как могут использоваться для идентификации групп пациентов, которым требуется углубленное обследование и детальный комплексный мониторинг, а также для повышения мотивированности пациентов к изменению образа жизни и более активного вовлечения в процесс лечения.

Полученные данные о роли маркеров воспаления (IL-1 β и TNF) в конденсате выдыхаемого воздуха и сыворотке крови могут быть полезными для более широкого внедрения метода в реальную клиническую практику с целью повышения эффективности ведения пациентов с ХОБЛ, в том числе с сопутствующим ААНК.

Обеспечивая всестороннюю оценку течения ХОБЛ и ААНК, данное исследование предполагает потенциальную пользу для клинического применения

полученных данных. Определение прогностических маркеров и терапевтических целей на основе клинико-функциональных и молекулярно-иммунологических характеристик коморбидного течения ХОБЛ и ААНК может помочь в разработке персонализированных стратегий лечения, а также улучшении результатов лечения пациентов и в целом в снижении бремени этих сосуществующих заболеваний.

Методология и методы исследования

Исследование имело комплексный характер и включало проспективную часть исследования, которая выполнялась путем наблюдения в течение пятнадцати лет за изменением клинических и функциональных характеристик течения ХОБЛ. Другая часть исследования, включающая поиск общих молекулярных механизмов, была основана на современных методах биоинформационной обработки данных с последующим экспериментальным подтверждением полученных данных. Идентифицированные этим путем цели подтверждались в ходе клинико-иммунологических исследований, включающих современные методы получения клинических данных, таких как конденсат выдыхаемого воздуха.

Объектом исследования были больные с установленным диагнозом ХОБЛ, в том числе пациенты с ХОБЛ с сопутствующим ААНК. Клиническая часть исследования проведена в соответствии с этическими принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice), Хельсинской декларации, нормативно-правовых актов, регламентирующих оказание медицинской помощи в России. При выполнении работы использовались анкетирование, инструментальные методы клинического обследования, в том числе спирометрия; получение конденсата выдыхаемого воздуха, методы клеточных технологий, биохимические и иммунологические методы, методы биоинформационного анализа данных. Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью современных методов биоинформационного и статистического анализа, обработки и визуализации данных.

Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov с идентификационным номером NCT04474717.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы отделений пульмонологии и сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», кардиологического отделения и отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи и лаборатории клеточных технологий ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Результаты исследований используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Получен патент РФ на изобретение «Способ прогнозирования выживаемости при хронической обструктивной болезни легких» (№ 2756025, дата 12.02.2021) и зарегистрированы 3 заявки на патенты на изобретение («Способ диагностики частых обострений хронической обструктивной болезни легких», заявка № 2023101449, приоритет от 24.01.2023; «Способ диагностики хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями», заявка № 2023101442, приоритет от 24.01.2023; «Способ прогнозирования смертельного исхода у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких», заявка № 2023101445, приоритет от 24.01.2023) и 2 заявки на государственную регистрацию программ для ЭВМ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания встречаются у более половины больных (52,12%) ХОБЛ, а ААНК у каждого десятого пациента

(9,57%) с ХОБЛ. ААНК является фактором негативного прогноза для 5-летней, 10-летней и 15-летней выживаемости пациентов с ХОБЛ.

2. Распространенность ААНК выше среди пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, которому соответствует тяжелая одышка ($mMRC \geq 3$ балла), физическая слабость, большой стаж респираторных симптомов, высокая частота обострений и возраст старше 60 лет.

3. Многомерные индексы BODE, eBODE, BODEX и ADO являются маркерами коморбидного по ААНК течения ХОБЛ и имеют хорошую прогностическую значимость как для 5-летней, так и 10-летней выживаемости.

4. Курение является важным фактором риска развития ХОБЛ и атеросклероза, что связано с влиянием сигаретного дыма на локальные и системные провоспалительные механизмы, включающие сигнальные пути Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR), TNF, пути взаимодействия цитокинов и цитокиновых рецепторов, а также пути липидов и атеросклероза.

5. ХОБЛ в сочетании с ААНК характеризуется более выраженными изменениями таких клинико-функциональных и иммунологических маркеров как: негативная динамика ОФВ₁, наличие и тяжесть симптомов, включая одышку и физическую слабость, уровень цитокинов TNF и IL-1 β в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ).

6. Высокая частота обострений ХОБЛ связана тяжестью течения ХОБЛ и выраженностью локального и системного воспаления, определяемого по уровням IL-1 β и TNF в КВВ и сыворотке крови.

7. Грамотность пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья и сформированность навыков самоконтроля течения ХОБЛ является недостаточной, особенно среди пациентов старших возрастных групп, не имеющих высшего образования, проживающих в сельской местности и имеющих коморбидное по ААНК течение. Пациенты с ХОБЛ испытывают затруднения в поиске медицинской информации и ее интерпретации, а также при выполнении врачебных назначений.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы подтверждается достаточным количеством наблюдений, адекватностью отбора пациентов, применением современных методов исследования и способов статистической обработки.

Основные положения диссертации были представлены на:

- Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения», (Санкт-Петербург, Россия, 2019);
- региональной научной конференции «Актуальные вопросы клинической патофизиологии дыхания» (Рязань, Россия, 2019);
- объединенном международном симпозиуме по прикладной биологии сердечно-сосудистой системы и инженерии сосудистой ткани (Цюрих, Швейцария, 2019);
- конгрессе международного общества эволюции, медицины и общественного здоровья ISEMPH 2019 (Цюрих, Швейцария, 2019, онлайн);
- XIV Всероссийской с международным участием Школе-конференции «Фундаментальные вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания» (Санкт-Петербург, Россия, 2019);
- Международном конгрессе Европейского респираторного общества (Мадрид, Испания, 2019, онлайн);
- семинаре по липопротеинам высокой плотности (ЛПВП) (Валенсия, Испания, 2019, онлайн);
- 26-й ежегодной встрече Общества по изучению никотина и табака (Новый Орлеан, США, 2020, онлайн);
- Межрегиональной научно-практической онлайн конференция «Актуальные вопросы терапии и общей врачебной практики. Коморбидный пациент, современные подходы» (Рязань, Россия, 2020);
- 17-ом Глобальном форуме клинических исследователей сердечно-сосудистых заболеваний (Париж, Франция, 2020, онлайн);
- 27-й ежегодной встрече Общества по изучению никотина и табака (США, 2020, онлайн);
- объединенном конгрессе «Неделя сердечно-сосудистых и метаболических

заболеваний 2020»: Японская организация сосудистой биологии и медицины, Общество сердечно-сосудистой эндокринологии и метаболизма и Японское отделение Международного общества исследования сердца (Токио, Япония, 2021, онлайн);

- конгрессе Европейского общества кардиологов по неотложной сердечно-сосудистой помощи 2021 (Франция, 2021, онлайн);

- Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, Россия, 2021);

- Международном конгрессе Европейского респираторного общества (2021 онлайн);

- 14-й общей встрече Глобального альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями (Женева, Швейцария, 2021, онлайн);

- Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, Россия, 2022);

- 4-й конференции по пищевым наукам, питанию и здравоохранению (Бельгия, 2022);

- международной виртуальной конференции TESS Talk Cardiology 2022 (Индия, 2022, онлайн);

- Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения», (Санкт-Петербург, Россия, 2023);

- 4-й Международная конференция по респираторным заболеваниям и уходу за больными (Швейцария, 2023, онлайн).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 45 печатных работ, в том числе 30 статей в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, из них 24 статьи в журналах, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Scopus и Web of Science, 1 глава в монографии, получен 1 патент РФ на изобретение.

Личный вклад соискателя

Непосредственное участие автора заключалось в планировании и организации исследования, постановке задач, разработке дизайна, проведении исследований, в том числе клиническом обследовании и наблюдении пациентов, получении экспериментальных данных, статистической обработке и анализе полученных результатов, формулировке научных положений и выводов. Соавторы исследований указаны в публикациях.

Этические аспекты исследования

Данное исследование проведено в соответствии с общепринятыми этическими требованиями к научным исследованиям, сформулированным в Хельсинкской декларации ВОЗ и нормативно-правовыми актами Российской Федерации. Исследование соответствует требованиям «Надлежащей клинической практики». Проводимое исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Перед началом исследования все участники подписывали добровольное информированное согласие и были проинформированы о содержании и целях исследования.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 318 страницах печатного текста и включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, четыре главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. Работа содержит 51 таблицу и 98 рисунков. Список литературы включает 471 источник, в том числе 47 отечественных и 424 зарубежных.

ГЛАВА 1. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И АТЕРОСКЛЕРОЗ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей: актуальность и медико- социальное значение

1.1.1. Клиническая характеристика, медицинское и социальное бремя ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является хроническим воспалительным заболеванием, распространенность и социальная значимость которого вызывает растущий интерес клиницистов и исследователей [39, 203, 346]. ХОБЛ является одной из важнейших причин обращений за медицинской помощью, госпитализаций, а также временной и стойкой нетрудоспособности. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что более 300 миллионов человек в мире болеют ХОБЛ [364]. При этом распространенность заболевания в ряде стран достигает 15-20% взрослого населения старше 40 лет [77, 175]. Причем существующие тренды позволяют предположить дальнейший рост числа пациентов, что связано с высокими уровнями распространенности курения – основного фактора риска развития ХОБЛ [382, 385].

Помимо высокой распространенности, еще одним важным аспектом заболевания является то, что ХОБЛ недостаточно диагностируется [152, 341, 390]. Данные исследований свидетельствуют о том, что в реальной клинической практике заболевание во многих случаях выявляется достаточно поздно, когда уже есть значительное ограничение воздушного потока, есть выраженные симптомы, ограничивающие повседневную физическую активность, а также имеются коморбидные заболевания, которые снижают вероятность достижения значительных успехов в лечении. Поздняя диагностика может быть связана с тем, что пациенты длительное время считают имеющиеся респираторные симптомы,

такие как кашель и выделение мокроты, закономерным проявлением курения, а не признаком развивающейся болезни. Кроме того, часть пациентов реагируют на указанные респираторные симптомы, а также одышку, ограничением повседневной физической активности, не обращаясь при этом за медицинской помощью [100]. В данной связи нередко встречается ситуация, когда диагноз ХОБЛ впервые ставится пациентам с более чем пятидесятипроцентным снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) [187]. Кроме того, остается нерешенной проблема приверженности пациентов к лечению, в результате чего даже самые тяжелые пациенты с ХОБЛ получают адекватную медикаментозную терапию только лишь в половине случаев [335]. При этом значительная часть пациентов недостаточно владеет техникой использования различных видов ингаляционных устройств, что может снижать эффективность лечения [29]. Это требует внедрения новых подходов к диагностике и лечению с активной вовлеченностью специалистов первичного звена здравоохранения [34].

Известно, что ХОБЛ является клинически гетерогенным заболеванием, которое включает различные легочные и внелегочные характеристики, вследствие чего неоднократно предпринимались попытки разделить пациентов на определенные фенотипы с целью индивидуализации тактики лечения [85, 120, 289]. Клиническая гетерогенность ХОБЛ включает также коморбидную патологию, так как ХОБЛ ассоциируется с многочисленными сопутствующими заболеваниями [17]. Показано, что одну или несколько сопутствующих патологий имеют 95% пациентов, причем сердечно-сосудистые заболевания имеют наибольшую распространенность, достигающую 75,1% пациентов [408]. Эти данные усиливают понимание значимости проблемы ХОБЛ и необходимости комплексной ее оценки в клинической практике [12].

Важно отметить, что ХОБЛ является одной из ведущих причин смертности [100, 278, 298]. Статистические данные свидетельствуют о том, что ХОБЛ, еще недавно занимавшая четвертое место в структуре смертности населения в мире, переместилась на третье место, став причиной около 3,23 миллиона смертей в

2019 году [110]. Таким образом, ХОБЛ является одним из наиболее распространенных заболеваний, смертность от которых продолжает увеличиваться.

ХОБЛ несет тяжёлое экономическое бремя как для пациентов и их семей, так и для системы здравоохранения в целом [165]. Экономический ущерб, который связан с ХОБЛ определяется как прямыми затратами, включающими стоимость расходов системы здравоохранения на диагностику и лечение заболевания, так и непрямыми расходами, такими как последствия пропусков работы, утрата трудоспособности и связанные с этим затраты по уходу, выраженные в денежной форме [282]. По некоторым оценкам затраты составляют примерно 5600 долларов США на пациента в год и увеличиваются в зависимости от тяжести заболевания [165, 209]. Однако, при анализе проблемы глобального экономического бремени ХОБЛ недостаточная диагностика и сопутствующие заболевания учитываются далеко не всегда [414]. Исследования, посвященные глобальному экономическому бремени ХОБЛ, чаще всего основаны на диагностированной ХОБЛ, вследствие чего при расчетах общего экономического бремени заболевания может недооцениваться вклад недиагностированной ХОБЛ [346, 390]. Кроме того, несмотря на то, что ХОБЛ ассоциируется со значительным числом сопутствующих заболеваний, при оценке затрат, непосредственно связанных с ХОБЛ, вклад этих заболеваний в общее бремя чаще всего не учитывается [414]. Корректировка данных с учетом сопутствующих заболеваний может обеспечить получение более надежных сведений о глобальном социальном и экономическом бремени ХОБЛ.

Таким образом, ХОБЛ сегодня представляет глобальную медицинскую и социальную проблему, что требует новых подходов к пониманию механизмов ее развития и течения.

1.1.2. Клиническая характеристика, медицинское и социальное бремя ААНК

Атеросклероз является одной из важнейших медико-социальных проблем современности [43, 101]. Атеросклероз широко распространен и является

основным патофизиологическим механизмом ишемической болезни сердца (ИБС), поражения сонных артерий и цереброваскулярной болезни (ЦВБ) и ААНК [30, 46, 201]. Это прогрессирующее состояние характеризуется дисфункцией эндотелия, низкодифференцированным воспалением, накоплением липидов и образованием бляшек в интиме сосудистой стенки [20, 265]. Заболевания, обусловленные атеросклерозом, по данным эпидемиологических исследований, являются основной причиной смерти во всем мире, в том числе и в России.

ААНК является важным проявлением атеросклероза, и по эпидемиологическим оценкам, в 2010 году заболевание затронуло более 200 миллионов человек во всем мире [326]. Причем за период с 2000 по 2010 год число людей с этим заболеванием увеличилось на 28,7% и 13,1% в странах с низким и высоким уровнем дохода соответственно [271]. ААНК относительно редко встречается среди молодых, но его распространенность увеличивается с возрастом и затрагивает значительную долю пожилого населения [301, 336]. В ходе эпидемиологических исследований, было показано, что около 2-4% населения в общей популяции страдают от ААНК. Проведенные в США исследования показали, что заболевание встречается примерно у 4,3% американцев в возрасте 40 лет и старше, а в возрасте старше 60 и 70 лет достигает 12,29% и 29% соответственно [368, 423]. Популяционные исследования, проведенные в Западной Европе, обнаружили аналогичную распространенность ААНК которая составила 4-8% [102]. Таким образом, ААНК, как и ХОБЛ, чаще встречается у лиц старших возрастных групп, что может повышать вероятность их взаимного влияния.

Как и ХОБЛ, ААНК часто диагностируется несвоевременно [310], в том числе благодаря тому, что пациенты длительное время не обращаются за медицинской помощью, реагируя на симптомы снижением физической активности. Боль в мышцах нижних конечностей при ходьбе, известная как перемежающаяся хромота, является наиболее распространенной клинической картиной заболевания [32, 313]. В отсутствие своевременной диагностики и лечения, ААНК может прогрессировать до постоянной хронической боли в

нижних конечностях и в конечном итоге до незаживающих ишемических ран, гангрены и потери конечностей [262, 334]. Следует отметить, что риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди пациентов с ААНК высок независимо от наличия симптомов. Даже бессимптомное течение заболевания ассоциируются с повышенным риском возникновения сердечно - сосудистых событий и смерти [196]. Обследование 16 440 пациентов в Канаде показало, что в среднем через 6 лет после постановки диагноза ААНК у 9,7% пациентов был инсульт, у 9,5% - инфаркт миокарда, а 48,5% пациентов умерли [423]. Пациенты с ААНК имеют повышенный в 3-4 раза риск острого инфаркта миокарда и в 10-15 раз больший риск сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами без него [63]. ААНК также характеризуется снижением качества жизни, главным образом из-за функциональных ограничений, вызванных симптомами и осложнениями (например, болью, ограничением повседневной физической активности и потерей конечностей) [280].

Таким образом, наличие ААНК является важным предиктором сердечно-сосудистого риска и ассоциируется с повышением смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [16, 38]. Поражение более чем одного артериального русла является маркером прогрессирующего диффузного атеросклероза и характеризуется худшим прогнозом выживаемости, чем вовлечение только одного бассейна [33, 311]. Поскольку атеросклеротические поражения чаще всего являются системными, следует оценивать не только пораженное сосудистое русло, но и тщательно исследовать все другие возможные сосудистые проявления, чтобы снизить высокую частоту нежелательных явлений и риск неблагоприятного исхода [5]. Прогноз может быть улучшен с помощью вторичных профилактических мероприятий, связанных с изменением образа жизни и коррекцией модифицируемых факторов риска, а также медикаментозным лечением.

Таким образом, являясь ведущей причиной заболеваемости, нетрудоспособности и смертности во всем мире, атеросклероз различных

локализаций, в том числе ААНК, является значительным медицинским и экономическим бременем для общества и государства [198].

1.1.3. Актуальность проблемы ХОБЛ в сочетании с ААНК

Как уже было отмечено, ХОБЛ редко протекает изолированно, а в большинстве случаев болезнь ассоциирована с различными сопутствующими заболеваниями [124, 125]. Наиболее значимыми среди них, как правило, считаются атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, которые в настоящий момент входят в число наиболее распространенных болезней и связаны с повышенным риском смерти [302, 376]. Вопросам клинических взаимоотношений атеросклероза и заболеваний легких, в том числе и ХОБЛ, посвящены многочисленные исследования. Повышенная распространенность атеросклероза у пациентов с ХОБЛ хорошо известна для коронарных и сонных артерий, что свидетельствует о высоком риске инфаркта миокарда и инсульта. Третьим сосудистым руслом, которое может быть затронуто при ХОБЛ, являются артерии нижних конечностей, заболевание которых может быть как бессимптомным, так и вызывать перемежающуюся хромоту или признаки критической ишемии нижних конечностей [134]. Было показано, что у пациентов с ХОБЛ наблюдается эндотелиальная дисфункция [14], а также отмечается повышенная жесткость артерий и увеличение толщины интима–медиа артерий [395]. Этому соответствуют данные том, что курение влияет на параметры жесткости сосудистой стенки [23, 31].

ХОБЛ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и риск связанной с ними смертности [123, 132, 190]. Было установлено, что диагноз ХОБЛ увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (отношение шансов (ОШ) 2,7) [190] и повышает риск смертности от ССЗ (относительный риск смерти от совокупных сердечно-сосудистых причин составляет 1,68, варьируя от 1,25 (инсульт) до 3,53 (хроническая сердечная недостаточность (ХСН)) [132]. При этом сердечно-сосудистые заболевания являются одной из ведущих причин смерти пациентов с ХОБЛ [105, 224]. Действительно, типичный пациент с ХОБЛ с

высокой степенью вероятности умрет как от сердечно-сосудистой причины, так и от респираторной [57, 71]. В исследовании Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) сердечно-сосудистые заболевания являлись причиной смертности у пациентов с ХОБЛ в 27% случаев [71]. Обострения ХОБЛ еще больше усиливают риск развития сердечно-сосудистых осложнений [179]. При этом у такого коморбидного пациента часто невозможно установить какое из заболеваний развилось первым.

Пациенты с ХОБЛ имеют вдвое более высокий риск развития заболеваний периферических артерий [325, 338]. Установлено, что распространенность ААНК у пациентов с ХОБЛ составляет 8,8% [327]. Исследование Ресси Р. и др. продемонстрировало, что заболевания периферических артерий протекали бессимптомно у большей части пациентов с ХОБЛ, но они были связаны с более тяжелым заболеванием легких, в отличие от пациентов с ХОБЛ без заболеваний периферических артерий [325]. Пациенты с атеросклерозом периферических артерий также имеют вдвое больший риск общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и основных коронарных событий в течение 10 лет по сравнению с общей популяцией [404].

Ранее было показано, что ХОБЛ способствует развитию диффузного атеросклеротического поражения, которое имеет более плохие клинические исходы [233]. В этом исследовании Enriquez J.R. et al. показали, что у пациентов с ХОБЛ чаще встречаются многососудистое поражение. Учитывая то, что данный диффузный вариант коронарного атеросклероза, ассоциированный с ХОБЛ, является менее перспективным для интервенционных методов лечения и имеет худший прогноз выживаемости, есть мнения исследователей о возможности выделения отдельного фенотипа ХОБЛ – ХОБЛ и атеросклероз [242].

Значимость проблемы сочетанного течения ХОБЛ и ААНК подчеркивает тот факт, что оба заболевания долгое время могут протекать малосимптомно, вследствие чего пациенты откладывают обращение за медицинской помощью. Поздняя диагностика приводит к выявлению случаев с далеко зашедшим течением заболевания, когда терапевтические усилия не будут иметь

значительного успеха. Не всегда у этих пациентов достигается и эффективное терапевтическое сотрудничество, что дополнительно усиливает необходимость лучшего понимания патофизиологии такой коморбидности.

Эти данные, а также анализ факторов риска развития ХОБЛ и атеросклероза, позволяют сделать вывод о наличии некоторых общих связей между двумя заболеваниями [347, 410]. Помимо того, что оба заболевания развиваются у лиц старших возрастных групп, они имеют некоторые общие факторы риска, такие как курение. Кроме того, для этих заболеваний имеют значение малоподвижный образ жизни, низкий социально-экономический статус и некоторые генетические факторы [109, 274].

1.1.4. Значение некоторых общих факторов риска развития ХОБЛ и ААНК

Ведущей причиной возникновения и прогрессирования ХОБЛ является курение. Курение табака является глобальной проблемой современной медицины [142, 465]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о достаточно высокой распространенности курения, особенно среди мужской части населения во многих странах мира. По данным ВОЗ число курильщиков в мире составляет около 1,3 млрд. человек, при этом курение является причиной смерти около 8 миллионов человек в год [436]. В странах Европейского союза распространенность текущего курения среди населения составляет в среднем 26,3%, причем мужчины начинают курить раньше и имеют более высокую распространенность курения, чем женщины [405]. Россия относится к числу стран с высокой распространенностью курения табака [2]. По данным опроса, проведенного в 2022 году табак/никотин употребляли 54,6% мужчин и 36% женщин. Хотя в последние годы наблюдается снижение распространенности курения, в том числе среди подростков, а также наблюдается тенденция к повышению среднего возраста начала курения до 13-14 лет, все еще значительная часть подростков, особенно мужского пола, начинают курить в более раннем возрасте [37].

Сигаретный дым содержит несколько тысяч химических веществ, в том числе окислителей и свободных радикалов, высокое содержание которых может превышать механизмы антиоксидантной защиты организма [344]. Сигаретный дым оказывает многогранное негативное влияние, вызывая развитие окислительного стресса, воспаления и нарушения метаболических процессов не только в легких, но и на системном уровне [252, 263]. Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе ХОБЛ, так как он связан с апоптозом и повреждением альвеолярного эпителия, нарушением митохондриального дыхания, перекисным окислением липидов мембран клеток, ремоделированием внеклеточного матрикса и нарушением состава и функции сурфактанта [143, 348].

Курение оказывает многогранное влияние на здоровье человека, являясь причиной респираторных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также является причиной ряда других проблем со здоровьем. Считается, что курение является ключевым интегральным фактором между локальным воспалением дыхательных путей, развитием системного воспаления и окислительного стресса и прогрессирующим развитием атеросклероза [167].

Высокая распространенность курения среди населения является фактором, во многом определяющим эпидемиологию ХОБЛ [388]. Помимо ХОБЛ, курение также является важнейшим модифицируемым фактором риска для АССЗ [297; 380; 389]. Действительно, до 80% пациентов с ААНК являются нынешними или бывшими курильщиками [377]. Курение табака вносит значительный вклад в структуру смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [246].

Респираторные последствия курения являются предметом для многочисленных исследований. Пионерская работа С. Fletcher and R. Peto, опубликованная в 1977 году, легла в основу текущего понимания роли курения в нарушении легочной функции и клинической значимости прекращения курения [191]. Авторы установили связи курения и прекращения курения с характером снижения легочной функции, что во многом определило понимание значимости этого фактора риска для респираторных заболеваний. С другой стороны, снижение распространенности курения вследствие внедрения профилактических

программ благоприятным образом сказывается и на эпидемиологии ХОБЛ. В исследовании, проведенном на севере Швеции было показано, что распространенность ХОБЛ, особенно средней и тяжелой степени, значительно снизилась с 1994 по 2009 год, и это снижение последовало за уменьшением распространенности курения [145]. Эти данные усиливают понимание значимости образования пациентов по вопросам раннего прекращения курения.

Имеются неоднократно подтвержденные сведения в том, что курение ассоциировано с развитием дисфункции эндотелия [14, 380], лежащей в основе развития атеросклероза. Курение непосредственно способствует хроническому системному воспалению, которое, в свою очередь, участвует в возникновении, развитии и разрыве атеросклеротических бляшек и, следовательно, в развитии ишемической болезни сердца, а также сердечной недостаточности.

Тем не менее, очевидно, что курение не является единственным связующим звеном между ХОБЛ и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Существует ряд других вероятных механизмов, которые обеспечивают предполагаемую связь между ХОБЛ и ССЗ и которые также могут повышать риск развития ССЗ при ХОБЛ [104, 109]. Эти данные усиливаются сведениями о том, что часть пациентов с ХОБЛ не являются курильщиками. В этой связи растущий интерес вызывает роль пылевых частиц во вдыхаемом воздухе и значение других внутренних факторов.

Ожирение тесно ассоциировано с повышенными маркерами воспаления, включая С-реактивный белок (СРБ) и фибриноген, которые являются предикторами активного диффузного атеросклеротического поражения. Поскольку ААНК представляет собой один из клинических вариантов проявления атеросклероза, большинство традиционных и новых факторов риска ССЗ тесно связаны с этим состоянием [75]. Однако одним из важных исключений является индекс массы тела (ИМТ). Ряд крупномасштабных эпидемиологических исследований выявили либо отсутствие связи, либо обратную связь между ИМТ и распространенностью ААНК [69, 75, 307, 337]. Результаты крупного популяционного исследования, включающего 3250 350 человек свидетельствуют,

что лица с избыточным весом (ИМТ 25,0 - 29,9 кг/м²) показали самую низкую распространенность заболеваний периферических артерий, а увеличение ИМТ является надежным независимым фактором риска развития ААНК только у женщин [92]. Механизмы, лежащие в основе отсутствия или даже обратной ассоциации, не определены.

Метаболический синдром и ожирение являются важной проблемой при ХОБЛ [3, 8, 11, 47]. Примечательно, что в последние годы исследователи получили интересные данные о том, что у пациентов с ХОБЛ риск смертности увеличивает низкий ИМТ [93, 243], а избыточный вес и ожирение являются положительными предикторами долгосрочной выживаемости [26, 94, 314, 339]. Этот феномен получил название «парадокс ожирения». Точные механизмы потери веса при ХОБЛ не ясны [243], но наиболее важными считаются снижение потребления пищи, а также повышенные метаболические потребности [93, 135], вызванные увеличением расхода энергии на дыхание [169, 211], высвобождением цитокинов, способствующих развитию кахексии, таких как фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкин-6 (IL-6) [300, 321]. Базальный метаболизм увеличивается при средней и тяжелой ХОБЛ [223]. Потеря мышечной массы, а не жира является основной причиной снижения веса у пациентов с ХОБЛ [135, 223]. Было показано, что высокая метаболическая активность жировой ткани у пациентов с ХОБЛ и ожирением напрямую связана с прогрессированием коморбидных состояний [129]. Системное воспаление также может играть значительную роль, о чем свидетельствует взаимосвязь между метаболическими нарушениями, повышенным уровнем медиаторов воспаления при ХОБЛ и тканевой гипоксией [135, 178, 391].

Системное воспаление является общей характеристикой как ХОБЛ, так и атеросклероза [400, 432], и было высказано предположение, что между этими двумя заболеваниями существует двунаправленная связь [109, 398, 399]. Системное воспаление при ХОБЛ характеризуется продукцией в кровотоке провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF [25, 256, 400]. Эти цитокины могут активировать иммунные клетки, такие как макрофаги,

которые участвуют в развитии атеросклероза. Кроме того, было показано, что системное воспаление при ХОБЛ связано с повышенным окислительным стрессом, который может способствовать развитию атеросклероза, повреждая эндотелий и увеличивая образование реактивных форм кислорода [87, 315]. С другой стороны, атеросклероз также может влиять на клиническую картину ХОБЛ путем снижения физической активности, гипотрофии мышц нижних конечностей, гиподинамии, что способствует усилению выраженности симптомов, таких как одышка.

Прекращение курения является важной терапевтической целью при ХОБЛ и атеросклерозе. Было показано, что прекращение курения может замедлить прогрессирующее снижение легочной функции и улучшить качество и продолжительность жизни [261, 383, 384]. При этом раннее прекращение курения показало свою эффективность и в профилактике ААНК [116].

Поддержание нормальной массы тела является еще одним важным направлением для немедикаментозного воздействия при коморбидной ХОБЛ и атеросклерозе [168]. Решение этой задачи тесно связано с нормализацией питания, что также имеет значение и для поддержания кишечной микробиоты. Состав микробиоты кишечника связан с развитием ХОБЛ, вызванной сигаретным дымом, а трансплантация фекальной микробиоты в мышинной модели ХОБЛ уменьшает ее развитие [208]. Микробиота кишечника связана также с функцией сосудистой стенки и развитием атеросклероза [9, 36]. Курение оказывает значительное влияние на микробное разнообразие кишечника [171]. В микробиоте кишечника курильщиков увеличивается доля *Bacteroidetes* и *Prevotella* и снижается *Firmicutes* и *Proteobacteria* по сравнению с некурящими [73, 378]. Эти изменения могут оказывать влияние на продукцию короткоцепочечных жирных кислот, которые попадая в системный кровоток, оказывают многочисленные эффекты, в том числе в функции врожденной иммунной системы легких [103]. Эти данные подтверждают известные сведения о наличии оси легкие-кишечник, в которой важное место отводится кишечной микробиоте. Исследования микробиоты кишечника при ХОБЛ показали снижение разнообразия микробного

сообщества по сравнению с таковым у здоровых людей [353]. ХОБЛ может способствовать повышению проницаемости барьера слизистой оболочки кишечника, что способствует системному воспалению. Таким образом, прекращение курения и модуляция питания являются важными терапевтическими целями, действующими через общие иммунные и метаболические механизмы.

Таким образом, растущее число доказательств усиливает понимание того, что ХОБЛ и ААНК имеют многочисленные пересекающиеся связи как в механизмах развития, так и во взаимном влиянии на течение заболеваний и прогноз выживаемости. Лучшее понимание этих связей позволит повысить эффективность подходов к диагностике и лечению этих заболеваний.

1.2. Механизмы развития и коморбидного течения ХОБЛ и атеросклероза

1.2.1. Иммунные механизмы развития ХОБЛ

В соответствии с принятой на сегодняшний день концепцией, основу патогенеза ХОБЛ составляет хроническое диффузное воспалительное поражение дыхательных путей. Процесс воспаления имеет многофакторную природу и представляет собой сложную систему взаимодействия различных иммунных и неиммунных клеток, продуцируемых ими цитокинов и хемокинов, а также активации сигнальных путей в каждой из групп клеток, вовлеченных в воспалительный процесс (Рисунок 1) [35, 260, 349].

Растущее число доказательств свидетельствует о важной роли нарушений врожденной иммунной системы в развитии и прогрессировании ХОБЛ [28, 256]. Исследования последних лет значительно расширили наши представления о механизмах, которыми располагает врожденная иммунная система для защиты организма. Врожденная иммунная система является эволюционно древней защитной системой, которая позволяет организму поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава путем обнаружения и удаления чужеродных молекул и обеспечивая устойчивость к инфекционным агентам [99].

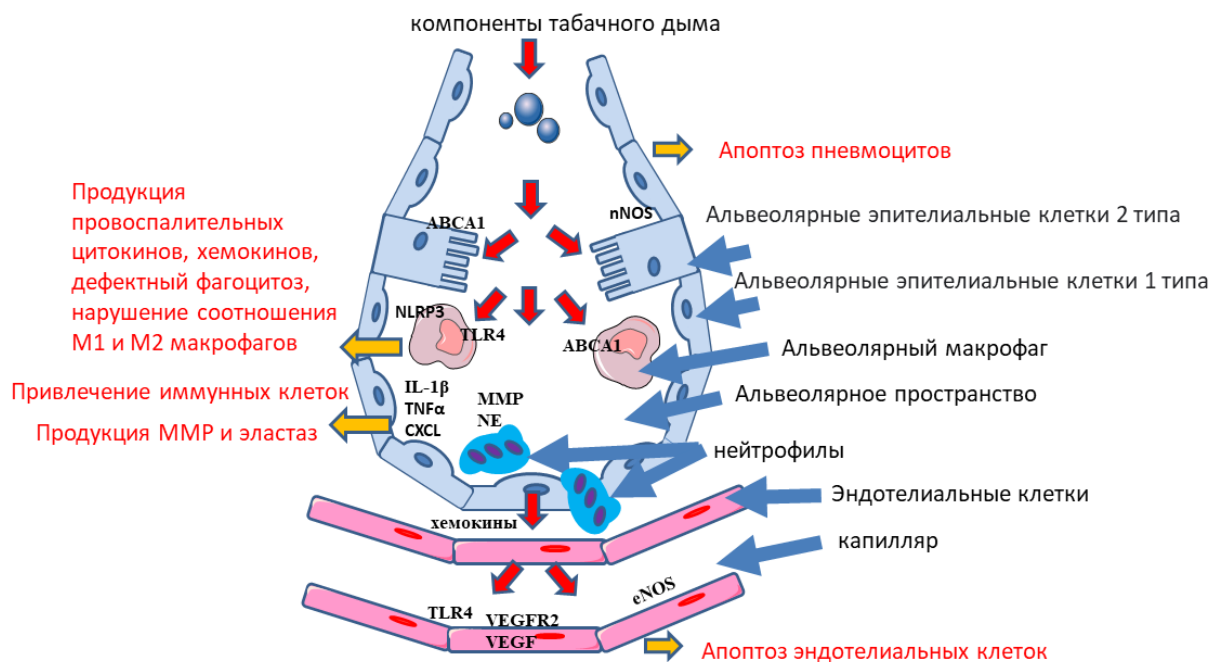


Рисунок 1 – Участие табачного дыма в патогенезе ХОБЛ

Учитывая то, что через легкие ежедневно проходят большие объемы вдыхаемого воздуха, содержащего различные аэрополлютанты и микроорганизмы, этот орган требует серьезной иммунной защиты. Для этой цели врожденная иммунная система использует множество инструментов, включая клеточные и гуморальные механизмы [239]. Считается, что врожденная иммунная система реагирует неспецифично на разные агенты, следствием чего может быть повреждение собственных клеток. Кроме того, микроорганизмы выработали широкий спектр стратегий, обеспечивающих защиту от врожденной иммунной системы человека, которые они используют для колонизации бронхов при ХОБЛ [258].

Первая линия защиты легких обеспечивается барьерной функцией эпителиальных клеток за счет плотных межклеточных соединений и механического очищения дыхательных путей, которое считается ключевым защитным механизмом эпителия [61]. Продукция эпителиальной слизи и мукоцилиарный клиренс являются важными механизмами, которые обеспечивают очистку бронхов от вдыхаемых и аспирируемых частиц и патогенов. Эта функция обусловлена продукцией слизи, а также наличием координированного биения

ресничек эпителиальных клеток. Эпителиальная слизь действует как физический барьер для многих патогенных микроорганизмов [186]. При ХОБЛ эти механизмы могут нарушаться, что сопровождается гиперсекрецией слизи. Повышенная продукция мокроты считается одной из клинических характеристик бронхитического фенотипа ХОБЛ. Кроме влияния на количественные и качественные характеристики слизи, воздействие сигаретного дыма уменьшает длину ресничек легких, что также снижает эффективность мукоцилиарного клиренса [387].

В дополнение к первой линии защиты эпителия, которая обеспечивается механическим очищением дыхательных путей, другим важным механизмом считается иммунная защита с участием различных клеток, среди которых важную роль играют макрофаги. Макрофаги в легких имеют различное происхождение и функции. Известно, что альвеолярные макрофаги являются самоподдерживающейся популяцией клеток. Помимо этого, количество макрофагов в легких поддерживается за счет их дифференцировки из моноцитов крови, которые рекрутируются в легкие. Курение сигарет приводит к значительному увеличению количества макрофагов в бронхоальвеолярном лаваже. При этом количество макрофагов в дыхательных путях коррелирует с выраженностью воспаления, степенью ограничения воздушного потока и, соответственно с тяжестью ХОБЛ [372, 373].

Альвеолярные макрофаги являются ключевыми участниками врожденной иммунной системы легких [83, 455]. Текущая концепция предполагает наличие нескольких фенотипов макрофагов, которые демонстрируют дифференцированную роль в воспалении [285]. В то время как классически активированный тип (M1) макрофагов известен провоспалительной ролью, альтернативно активированный тип (M2, подтипы M2a, M2b, M2c) макрофагов считается противовоспалительным, так как их функция связана с восстановлением тканей [273, 332, 456]. Макрофаги M1 продуцируют TNF, IL-1, IL-6, IL-12, а также экспрессируют фермент циклооксигеназу 2 (COX-2) и индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS или NOS2), которая обеспечивает

продукцию оксида азота [422]. Необходимо отметить, что такая классификация подтипов макрофагов является упрощенной, но она позволяет оценить значение сложной функции этих клеток и перекрестных связей между иммунной системой и клеточным метаболизмом макрофагов. Известно, что поляризация макрофагов обусловлена переключением их клеточного метаболизма, включая активность гликолиза, окислительного фосфорилирования и цикла трикарбоновых кислот [422]. Эти подтипы макрофагов также по-разному используют аргинин. Провоспалительные M1 макрофаги метаболизируют аргинин с помощью iNOS для продукции оксида азота, который наделяет макрофаги цитотоксической активностью против вирусов, бактерий и опухолевых клеток [275]. При этом M2 макрофаги метаболизируют аргинин преимущественно через аргиназу 1 с образованием орнитина, который может использоваться для синтеза полиаминов и пролина, необходимых для восстановления тканей после воспаления [281, 286]. Таким образом, различные пути метаболизма аргинина в иммунных клетках могут соответствовать разным фазам активности воспаления, что в нормальных условиях обеспечивает смену фазы воспаления на фазу восстановления тканей [461]. Курение нарушает баланс в соотношении M1 и M2 подтипов макрофагов, что приводит к нарушению фаз воспаления и способствует его хронизации при ХОБЛ [53].

Помимо координации воспалительной реакции, макрофаги также непосредственно фагоцитируют патогенные микроорганизмы. Важно отметить, что несмотря на увеличение общего количества макрофагов в дыхательных путях при курении и ХОБЛ, фагоцитоз и элиминация микроорганизмов и апоптотических клеток нарушены, что свидетельствует о дефектных функциональных свойствах макрофагов [379]. Нарушение фагоцитоза при ХОБЛ считается одной из причин прогрессирования заболевания, усиления бактериальной колонизации дыхательных путей и, соответственно, частоты и тяжести обострений заболевания [147, 244]. Помимо частоты обострений, нарушение фагоцитоза макрофагами связано также и с тяжестью ХОБЛ, определяемой показателями легочной функции [148, 330]. Известно, что табачный

дым снижает способность альвеолярных макрофагов к фагоцитозу и эффероцитозу [66]. Клетки, погибшие вследствие апоптоза и не подвергшиеся своевременному эффероцитозу, могут быть причиной хронического воспаления [450].

Для реализации своей иммунной функции альвеолярные макрофаги обладают широким набором рецепторов для идентификации патогенов. Важную роль в инициации и поддержании воспаления при ХОБЛ играют Toll-подобные рецепторы (TLR), которые представляют собой семейство трансмембранных рецепторов, экспрессируемых многими типами клеток, включая эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, а также Т- и В-лимфоциты [291]. Наиболее известный представитель этих рецепторов, TLR4 - распознает липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных бактерий (ЛПС), а в легких рецептор может активироваться либо ЛПС, либо экзогенными окислителями и, следовательно, модулировать воспалительные реакции. Было показано, что компоненты сигаретного дыма, также способны активировать TLR4 и его нижестоящих сигнальных путей, приводящих к выработке цитокинов [50, 288, 441]. Острое воздействие сигаретного дыма приводит к увеличению экспрессии TLR4 в легких мышей и кроликов. Экспрессия TLR4 в легочной ткани повышена у пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести по сравнению со здоровыми, однако с увеличением тяжести заболевания и снижением ОФВ1 экспрессия TLR4 снижалась [176]. Пониженная экспрессия TLR4 в легких была связана с ограничением воздушного потока и эмфиземой у курильщиков [406]. В другом исследовании напротив, экспрессия TLR4 в эпителии бронхов была повышена при тяжелой и очень тяжелой стабильной ХОБЛ по сравнению с некурящими людьми [98]. Помимо этого, при тяжелой и очень тяжелой стабильной ХОБЛ в бронхиальном эпителии была повышена экспрессия TLR4 по сравнению с пациентами с легкой и умеренной стабильной ХОБЛ [98]. Различия в экспрессии TLR4 в бронхиальном эпителии у разных людей могут отражать морфологическую и клинко-функциональную гетерогенность ХОБЛ, в том числе

развитие эмфиземы легких и обострений. Известно, что, несмотря на общий этиологический фактор, клинические варианты течения ХОБЛ могут отличаться, демонстрируя различия в развитии эмфиземы, частоты обострений и скорости прогрессирования бронхиальной обструкции у разных людей.

Помимо активации TLR4 сигаретный дым способствует активации сигнальных путей пиринового домена семейства NLR, содержащего 3 (NLRP3), которая играет важную роль в патогенезе ХОБЛ [221, 361]. NLRP3 инфламмосома представляет собой большой молекулярный белковый комплекс, который действует как платформа для созревания провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Активные формы кислорода являются одним из факторов, участвующих в активации инфламмосомы при ХОБЛ [361]. Было показано, что воздействие сигаретного дыма на эпителиальные клетки в модели *in vitro* способствовало активации инфламмосомы NLRP3, кроме того, активность инфламмосомы NLRP3 была повышена в модели обострения ХОБЛ [306].

Активированные сигаретным дымом макрофаги высвобождают цитокины IL-1 β , TNF и хемокины ((C-X-C motif) ligand (CXCL)), которые дополнительно рекрутируют в легкие циркулирующие нейтрофилы, моноциты и лимфоциты. IL-1 β представляет собой типичный цитокин врожденного иммунитета, который участвует в инициации и поддержании воспаления. Его сывороточные уровни повышаются у мышей даже при однократном остром воздействии дыма [429]. У курильщиков уровни IL-1 β в жидкости бронхоальвеолярного лаважа повышаются, по сравнению с некурящими, причем уровни IL-1 β у курильщиков связаны с функцией легких [48, 62]. Кроме того, уровни IL-1 β в сыворотке значительно повышаются при обострении ХОБЛ и положительно коррелируют с уровнями С-реактивного белка в сыворотке, количеством нейтрофилов и стажем курения, но отрицательно коррелируют с процентом ОФВ₁ [369]. Важно отметить, что IL-1 β , как и TNF играет значительную роль в развитии эмфиземы и ремоделировании мелких дыхательных путей у мышей [429]. Учитывая эти данные, представляет интерес IL-1 β в качестве возможного связующего звена между ХОБЛ и атеросклерозом. Известно, что IL-1 β участвует в развитии атеросклероза,

способствуя повышенной экспрессии факторов адгезии и хемокинов. Он участвует в воспалительной реакции в эндотелиальных клетках и способствует инвазии и накоплению воспалительных клеток в интиме артерий [51, 277]. Значимость IL-1 β в атерогенезе демонстрируют результаты клинических исследований канакинумаба, терапевтического моноклонального антитела, нацеленного на интерлейкин-1 β . Применение канакинумаба привело к значительно более низкой частоте повторных сердечно-сосудистых событий, чем плацебо, независимо от снижения уровня липидов [264].

TNF является еще одним важным цитокином при ХОБЛ. Уровни TNF в сыворотке крови были значительно выше в группе курильщиков по сравнению с группой некурящих [329]. У пациентов с ХОБЛ обнаруживаются повышенные уровни TNF в тканях легких, индуцированной мокроте и сыворотке [140, 153, 154, 428]. TNF известен также как кахексин и может быть связан с физической слабостью у пациентов с ХОБЛ. Кроме того, TNF связан с развитием эмфиземы у мышей при воздействии сигаретного дыма. TNF способствует усилению продукции матриксных металлопротеиназ (ММП), которые также вовлечены в патогенез эмфиземы [443]. Активированные макрофаги и нейтрофилы выделяют протеазы, такие как ММП, эластазы и коллагеназы, которые способствуют повреждению внеклеточного матрикса и развитию эмфиземы [431].

Таким образом, ХОБЛ является клинически гетерогенным заболеванием, в основе которого лежит хроническое персистирующее воспаление в дыхательных путях [40]. В патогенезе ХОБЛ участвуют различные клетки, что приводит к развитию местного и системного воспаления, которые связаны с некоторыми клиническими характеристиками заболевания. Курение является ключевым фактором риска ХОБЛ в связи с его многогранным влиянием на многие биологические процессы, протекающие как в дыхательных путях, так и в сердечно-сосудистой системе, что является одним из механизмов коморбидности.

1.2.2. Нарушения липидного обмена в патогенезе ХОБЛ

Хотя ХОБЛ при первоначальном рассмотрении не является заболеванием с явным нарушением липидного обмена, понимание того, что легкие являются органом с уникальной липидной биологией, значительно расширило взгляды на патогенез ХОБЛ [58]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что ведущая роль липидного обмена в легких заключается не только в качестве структурного или энергетического субстрата, но и в качестве полноценного участника иммунной защиты легких [65, 131, 267, 356].

Нарушения легочного липидного обмена связаны с развитием и прогрессированием ХОБЛ [65, 146]. Курение оказывает значительное влияние на состав сурфактанта и липидную структуру легких, включая обмен фосфолипидов, холестерина и жирных кислот, а также приводит к нарушению липидного метаболизма макрофагов, что влияет на врожденный иммунный ответ [58, 114, 146, 158]. Эта связь обеспечивается ролью клеточного липидного обмена в иммунометаболическом перепрограммировании макрофагов [303]. Провоспалительно активированные M1 макрофаги характеризуются усиленным гликолизом, необходимым для энергетического обеспечения клетки и увеличенным синтезом жирных кислот, которые могут использоваться в качестве предшественников для синтеза липидных медиаторов воспаления. Кроме того, эти клетки характеризуются нарушенным циклом трикарбоновых кислот и окислительным фосфорилированием. В то же время противовоспалительные M2-макрофаги обладают интактным циклом трикарбоновых кислот и окислительным фосфорилированием, но и усиленным окислением жирных кислот [356, 449]. Относительная стабильность непрерывных процессов липидного обмена в клетках нарушается при курении [146, 446]. Циркулирующие в кровотоке мононуклеарные клетки у здоровых курильщиков и пациентов с ХОБЛ демонстрируют сниженную способность утилизировать глюкозу [397]. У пациентов с ХОБЛ в этих клетках также наблюдается нарушение окисления жирных кислот. При этом у здоровых курильщиков скорость метаболизма

жирных кислот в мононуклеарных клетках периферической крови положительно коррелировала с параметрами функции легких [397].

Другой механизм, который связывает курение, липидный обмен и врожденную иммунную систему обусловлен тем, что курение изменяет липидный состав плазматической мембраны альвеолярных макрофагов, вызывая снижение ее текучести [111]. В частности воздействие сигаретного дыма влияет на метаболизм жирных кислот в клетках, приводя к нарушению соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в составе фосфолипидов плазматических мембран клеток [161].

Кроме обмена жирных кислот, сигаретный дым также влияет на содержание холестерина в плазматических мембранах клеток. Известно, что холестерин является ключевым структурным компонентом плазматических мембран, придающим им необходимые биофизические свойства, такие как вязкость. Уникальные свойства холестерина обеспечивают его участие в латеральной организации липидного бислоя, снижая текучесть и создавая необходимые условия для оптимальной локализации мембранных белков. Согласно современным представлениям, бислой плазматической мембраны не гомогенен по своему липидному составу, а представлен мозаикой плотно упакованных липидных микродоменов. Холестерин обеспечивает организацию отдельных микродоменов плазматической мембраны, так называемых липидных рафтов, которые служат динамическими платформами для сборки и функционирования многих сигнальных путей, в том числе связанных с воспалением [375]. Липидные микродомены выполняют множество физиологических функций, включая сборку и функционирование сигнальных путей, таких как TLR4. Было показано, что курение может влиять на липидный состав плазматических мембран альвеолярных макрофагов, вызывая снижение текучести плазматической мембраны [111].

Одним из механизмов, через который курение опосредует свое влияние на холестериновый обмен в макрофагах, является обратный транспорт холестерина с участием ABCA1 (ATP binding cassette subfamily A member 1). ABCA1 - это

представитель большого семейства ABC транспортеров, который осуществляет экспорт холестерина из клетки на внеклеточный акцептор, участвуя таким образом в поддержании холестеринового гомеостаза клеток [257]. ABCA1 локализуется на плазматической мембране клеток и экспрессируется во многих органах и тканях. Экспрессия ABCA1 в тканях легких занимает второе место после печени, что в целом указывает на важную роль транспортера и липидного гомеостаза в функции легких [108].

Изменения содержания холестерина в плазматических мембранах могут влиять на биофизические свойства плазматических мембран, а также на локализацию и функциональную активность расположенных в них белков. Было высказано предположение, что активация TLR4 может быть связана с уровнями холестерина в плазматической мембране, что возможно из-за специфических липидно-белковых взаимодействий. Это связано с тем, что TLR4 при активации локализуется в липидных рафтах плазматических мембран, которые могут регулировать его активность [365]. Кроме того, изменение количества холестерина в плазматической мембране влияет на структуру и функцию локализующихся в липидных рафтах мембранных белков и их сигнальных путей (Рисунок 2). Таким образом, ABCA1 транспортер, обеспечивая стабильность липидных рафтов посредством регуляции содержания холестерина в плазматической мембране, может участвовать в передаче сигнала от рецепторов.

Снижение функциональной активности ABCA1 может привести к трансформации макрофагов в «пенистые клетки», связанные с воспалением. Накопление холестерина в макрофагах ассоциировано с их провоспалительной активацией, которая реализуется через несколько механизмов, в том числе через влияние на структурную организацию плазматических мембран и структуру липидных рафтов. Важно отметить, что функция ABCA1 в альвеолярных макрофагах также связана с участием в фагоцитозе и эффероцитозе. ABCA1 участвует в удалении избытка холестерина, который образуется при поглощении апоптотических клеток [435]. Кроме того, ABCA1 участвует в экспонировании фосфолипидных лигандов на поверхности апоптотических клеток [70]. Снижение

функциональной активности ABCA1 приводит к формированию нагруженных холестерином макрофагов, которые обладают меньшей эффективностью в качестве фагоцитов, что соответствует данным о снижении эффероцитоза в легких пациентов с ХОБЛ [52].

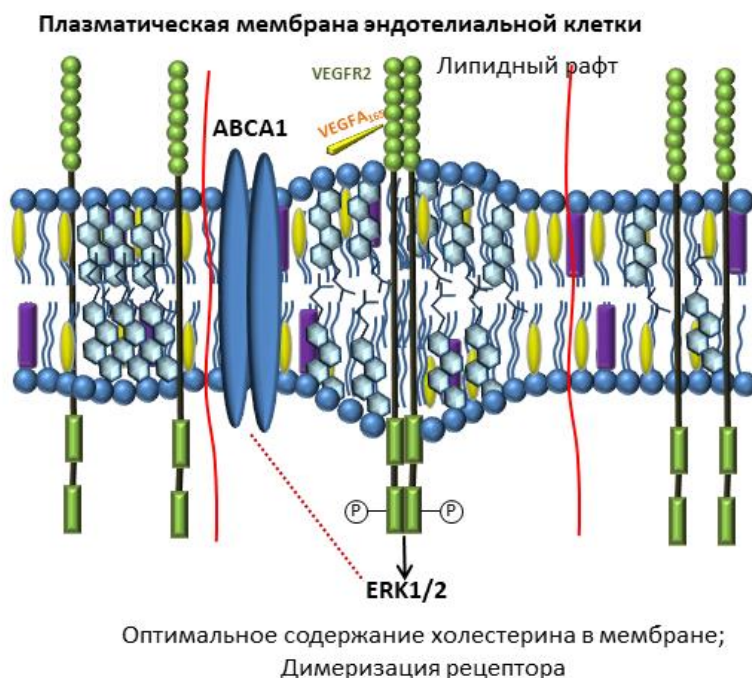


Рисунок 2 – Роль ABCA1 транспортера в регуляции функции липидных рафтов и рецептора VEGFR2

Таким образом, липидтранспортная активность ABCA1 необходима для нормальной функции легких, но она может нарушаться при курении. ABCA1 и обратный транспорт холестерина вовлечены в различные звенья патогенеза ХОБЛ и, соответственно, принимают участие в определении характера естественного течения заболевания, включая снижение функции легких, обострения, легочную и внелегочную клиническую гетерогенность.

Таким образом, тесно переплетенные нарушения клеточного транспорта липидов, опосредуемого ABCA1, гомеостаза мембранных липидных рафтов и воспалительной активации макрофагов с участием TLR4 вносят значительный вклад в патогенез ХОБЛ.

1.2.3. Иммуные и метаболические механизмы развития атеросклероза

Значительный объем исследований, проведенных в последние годы, усилил понимание роли воспаления в патогенезе не только ХОБЛ, но и атеросклероза. Атеросклероз является результатом сложной цепи процессов, протекающих в сосудистой стенке с участием различных клеток в течение многих лет и включает иммунные и метаболические механизмы (Рисунок 3) [419, 458].

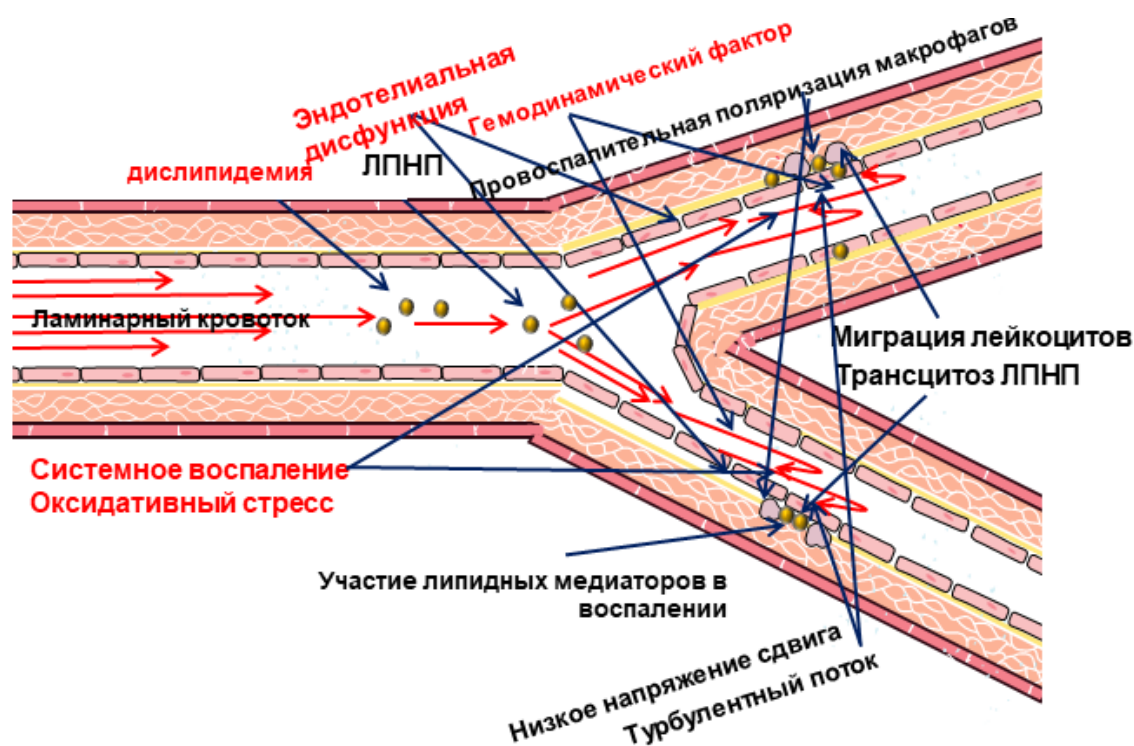


Рисунок 3 – Перекрестные связи врожденной иммунной системы, нарушения метаболизма и нарушений сосудистой гемодинамики в патогенезе атеросклероза

Патофизиологические механизмы атерогенеза тесно связаны с функцией эндотелиальных клеток, которые монослоем покрывают стенки артерий и являются частью барьера между кровью и тканями. Данные, полученные в последние десятилетия, позволили значительно расширить представления о функциях эндотелиальных клеток и их роли в сосудистой биологии [255]. Многие из этих функций тесно связаны друг с другом и имеют сложные пути регуляции. Эндотелий не только регулирует проницаемость сосудистой стенки для веществ и клеток, но и участвует в поддержании адекватной гемодинамики через продукцию различных вазоактивных веществ, таких как оксид азота, а также

вовлечен в иммунную защиту, регуляцию коагуляции и регуляцию поведения и функции других клеток [255].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что эндотелий играет важную роль на ранних этапах развития атеросклеротических поражений. Эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется нарушенной биодоступностью оксида азота, считается одним из ключевых ранних этапов атерогенеза [22, 305, 462]. Эндотелиальная дисфункция способствует адгезии иммунных клеток из кровотока, которые участвуют в дальнейшем прогрессировании атеросклероза [430].

Эндотелиальные клетки находятся на пересечении многих путей, обеспечивающих регуляцию гемодинамических характеристик кровотока, регуляцию врожденного иммунного ответа, в том числе за счет влияния на активность других клеток. Известно, что эндотелиальные клетки экспрессируют рецепторы TLR [251, 437]. Сигнальные пути TLR могут активироваться различными экзогенными, а также некоторыми эндогенными молекулами, что может играть важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. Показана повышенная экспрессия некоторых TLR в эндотелиальных клетках артерий в области атеросклеротических поражений. Эта повышенная экспрессия коррелировала с активацией клеток [438]. Хотя потенциальная роль TLR4 на ранних стадиях атерогенеза еще остается предметом для изучения, известно, что низкая экспрессия TLR4 в эндотелиальных клетках нормальных артерий, заметно усиливается при атеросклерозе [6, 45, 185]. Активированные эндотелиальные клетки также характеризуются усилением продукции IL-6, IL-8 и MCP-1 (хемотаксический белок моноцитов-1) через TLR4 [433]. Результаты исследований показывают, что рецептор TLR4 может быть вовлечен в разные стадии атерогенеза, от участия в активации и адгезии клеток, до усиления поглощения макрофагами окисленных липидов и формирования так называемых «пенистых клеток» [362]. Другие исследования также показывают, что активация сигнального пути TLR4 рецептора индуцирует продукцию MMP, а также

протеолитических ферментов в макрофагах, способствуя тем самым нестабильности атеросклеротической бляшки [440].

Важным этапом атерогенеза, которому способствует курение, является повышение адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам [177]. Такому провоспалительному фенотипу эндотелиальных клеток соответствует повышенная экспрессия молекул адгезии ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1), VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1) и PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule 1) [113, 283]. TNF, который может быть повышен при ХОБЛ, значительно увеличивал экспрессию молекул межклеточной адгезии VCAM1, ICAM1 и E-селектина, а также хемокинов CCL2 (C-C motif ligand 2) и CX3CL1 (C-X3-C Motif Chemokine Ligand 1) [115]. Таким образом TNF способствует эндотелиальной дисфункции. Помимо усиления хемотаксиса, конденсат сигаретного дыма индуцирует трансмиграцию моноцитов через эндотелий, что является важным этапом атерогенеза [112].

Макрофаги играют ключевую роль в атерогенезе [276, 293, 294]. Предполагается что источником макрофагов в очаге атеросклеротического поражения являются моноциты из периферического кровотока, которые дифференцируются в макрофаги, а также тканевые макрофаги, которые развиваются из клеток-предшественников, присутствующих в тканях взрослых [204]. Макрофаги в атеросклеротических бляшках принадлежат как к классически активированным, так и к альтернативно активированным подтипам, причем M1 является преобладающим подтипом [55, 86, 144]. При этом M1 макрофаги, экспрессирующие провоспалительные маркеры, находятся в нестабильных областях, тогда как M2 макрофаги преимущественно в стабильных областях бляшек [86].

Липопротеины играют важную роль в атерогенезе и связаны с особенностями течения ААНК [19]. У длительно курящих людей значительно повышаются уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови, причем эти ЛПНП увеличивали эндотелиальную продукцию окислительных маркеров и факторов воспаления (IL-1 β и TNF), снижая при этом уровень

эндотелиальной eNOS и NO [117]. Макрофаги в атеросклеротических поражениях участвуют в поглощении и накоплении ЛПНП. Важный этап атерогенеза связан с атерогенной модификацией ЛПНП, включающий их окисление, что делает ЛПНП провоспалительными [268, 276]. Окисленные ЛПНП индуцируют биомаркеры воспаления в макрофагах человека TNP-1 [316]. Экспрессия TLR4 также регулируется окисленными ЛПНП [439].

Известно, что TLR4 может непосредственно участвовать в регуляции метаболизма холестерина в макрофагах [137]. Активация TLR4 связана с уровнями клеточного холестерина и может регулироваться обратным транспортом холестерина. И, наоборот, активация TLR4 модифицирует обратный транспорт холестерина. Участие в метаболизме холестерина может выступать в качестве важного дополнительного механизма, с помощью которого TLR4 может влиять на атерогенез. Избыточное накопление холестерина в макрофагах, связанное с нарушением обратного транспорта холестерина ABCA1, как уже было отмечено ранее, приводит к образованию «пенистых клеток», заполненных липидными каплями [76, 122]. Избыточное накопление холестерина в макрофагах в области атеросклеротических поражений способствует их провоспалительной активации [463]. Эти макрофаги способствуют поддержанию локального воспаления путем продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов и продуцирования активных форм кислорода. При этом накопление пенистых клеток способствует росту атеросклеротических бляшек.

С другой стороны ABCA1-транспортер демонстрирует важную антиатерогенную функцию за счет участия в процессе обратного транспорта холестерина из клетки. Курение снижает экспрессию и функциональную активность ABCA1 у пациентов с ИБС, тем самым способствуя накоплению холестерина в макрофагах [418]. Прекращение курения у пациентов с ИБС через три месяца приводило к повышению оттока холестерина с участием ABCA1, что подчеркивает клиническую значимость прекращения курения [418].

Таким образом, атеросклероз является заболеванием, в основе патогенеза которого лежит сложная цепь событий, включающих иммунные и

метаболические нарушения. Эти процессы не протекают изолированно и могут быть связаны с системным воспалением при ХОБЛ, что усиливает понимание необходимости лучшего изучения этих связей. Вызывает растущий интерес роль цитокинов IL-1 β и TNF в патогенезе ХОБЛ и атеросклероза, что позволяет предположить их участие в качестве одного из возможных связующих звеньев между заболеваниями. В данной связи представляет также интерес значение моноцитов периферического кровотока, учитывая участие макрофагов в патогенезе обоих заболеваний.

1.2.4. Значение молекулярно-генетических и биоинформационных исследований в оценке механизмов развития ХОБЛ и атеросклероза

Многообразие факторов, связанных с развитием как ХОБЛ, так и атеросклероза, усиливает внимание клиницистов и исследователей к идентификации генов и их белковых продуктов, которые могут быть связаны с развитием этих заболеваний. Интерес к пониманию генетической основы ХОБЛ и атеросклероза усиливается в связи с последними достижениями молекулярных и генетических исследований, а также совершенствованием методов биоинформационного анализа данных.

Растущее число доказательств свидетельствуют о наличии перекрестных связей между иммунными и метаболическими процессами, а также наличии множественных звеньев регуляции экспрессии генов в сложной цепи процессов, приводящих к развитию как ХОБЛ, так и атеросклероза. Изучение этих связей может способствовать улучшению понимания клинических аспектов заболеваний, повысить качество диагностики и эффективности лечения.

В последние годы биоинформационные методы анализа приобретают все большее значение в связи с нарастающим объемом геномных данных. Биоинформатика представляет собой междисциплинарную науку, разрабатывающую и применяющую методы и программные средства для анализа биологических данных. Биоинформатика включает множество различных баз данных, а также программное обеспечение и инструменты для анализа данных.

Одним из наиболее ценных ресурсов геномных данных является Gene Expression Omnibus (GEO), размещенный в Национальном центре биотехнологической информации (NCBI). Методы биоинформационного анализа играют ключевую роль в оценке большого количества этих данных. Эти методы используются для определения дифференциально экспрессированных генов, анализа онтологии генов и путей, выявления потенциальных сайтов связывания, а также построения регуляторных сетей. И ХОБЛ, и атеросклероз являются предметом многочисленных биоинформационных исследований, которые позволили идентифицировать ряд значимых генов и молекулярных механизмов, а также улучшить понимание некоторых звеньев их патогенеза [88, 226–228, 345].

Таким образом, изучение молекулярно-генетических механизмов ХОБЛ и атеросклероза методами биоинформационного анализа является современным перспективным направлением будущих исследований, которые позволят улучшить понимание патогенеза этих заболеваний с целью повышения качества диагностики и лечения.

1.3. Естественное течение ХОБЛ и клинические особенности ХОБЛ в сочетании с ААНК

ХОБЛ является гетерогенным заболеванием, которое имеет различные характеристики естественного течения, некоторые из которых были положены в основу выделения фенотипов заболевания. Важно отметить, что несмотря на потенциальную клиническую пользу от идентификации фенотипов ХОБЛ, в настоящий момент все еще продолжаются дискуссии относительно критериев конкретных фенотипов. Кроме того, усиливается понимание того, что отдельные патофизиологические механизмы и биохимические процессы ответственны за формирование определённой траектории развития заболевания, чему соответствует понятие эндотипа ХОБЛ [197]. Таким образом фенотипы являются наблюдаемыми клиническими характеристиками заболевания, в то время как эндотипы характеризуют группы пациентов, имеющих наблюдаемые клинические характеристики из-за общности отдельных биологических процессов [197]. В

настоящее время клиницистам известно несколько фенотипов ХОБЛ, таких как бронхитический, эмфизематозный, фенотип частых обострений, фенотип ХОБЛ – бронхиальная астма, физической слабости и другие [445]. В целом фенотипы и эндотипы ХОБЛ являются частью клинически гетерогенного естественного течения заболевания [84].

Понимание характера естественного течения болезни так же важно для эффективной профилактики и лечения заболевания, как и знание ее причины. Естественной считается такое течение болезни, которое она принимает у отдельных людей от своего начала до окончательного разрешения через выздоровление или летальный исход. В этой связи растущий интерес представляют исследования естественного течения болезни, т.е. заранее спланированные наблюдательные исследования, предназначенные для отслеживания особенностей течения заболевания с течением времени с целью выявления факторов, которые влияют на характер течения заболевания и клинические исходы, а также для идентификации демографических, клинических и других факторов, которые коррелируют с развитием заболевания и исходами. Наряду с этим представляет интерес также естественное течение при лечении основного и сопутствующих заболеваний, так как позволяют получить новые данные о течении заболевания с целью оптимизации тактики ведения пациентов. Несмотря на активное развитие медицины, современное понимание естественной истории ХОБЛ является неполным и часто противоречивым [59]. Известно, что развитие и прогрессирование ХОБЛ может сильно различаться у разных пациентов, а начало болезни в большинстве случаев установить не представляется возможным. Учитывая эти данные, представляется актуальным исследование клинических характеристик заболевания, которые отражают особенности естественного течения ХОБЛ [59, 425]. Эти данные могут быть полезными в оценке течения заболевания и прогноза.

Следуя традиционной модели, предложенной в 1977 году Fletcher С. и Peto R., понимание характера естественного течения ХОБЛ базируется на изменениях во времени степени ограничения воздушного потока (Рисунок 4) [191].

Негативные показатели функции внешнего дыхания остаются краеугольным камнем диагностики ХОБЛ и ключевым предиктором прогноза [403]. Показатели бронхиальной обструкции используются во многих многомерных прогностических индексах, таких как BODE, ADO, eBODE, BODEX, CODEX. Однако измеренная в какой-то момент времени легочная функция является не очень надежным маркером течения заболевания и прогноза. Большее значение имеет скорость снижения легочной функции, которая имеет индивидуальные тренды. Снижение легочной функции является важной частью естественной истории ХОБЛ. Считается, что снижение функции легких имеет индивидуальные траектории у разных групп населения, таких как восприимчивые курильщики, невосприимчивые курильщики, некурящие [411, 425].

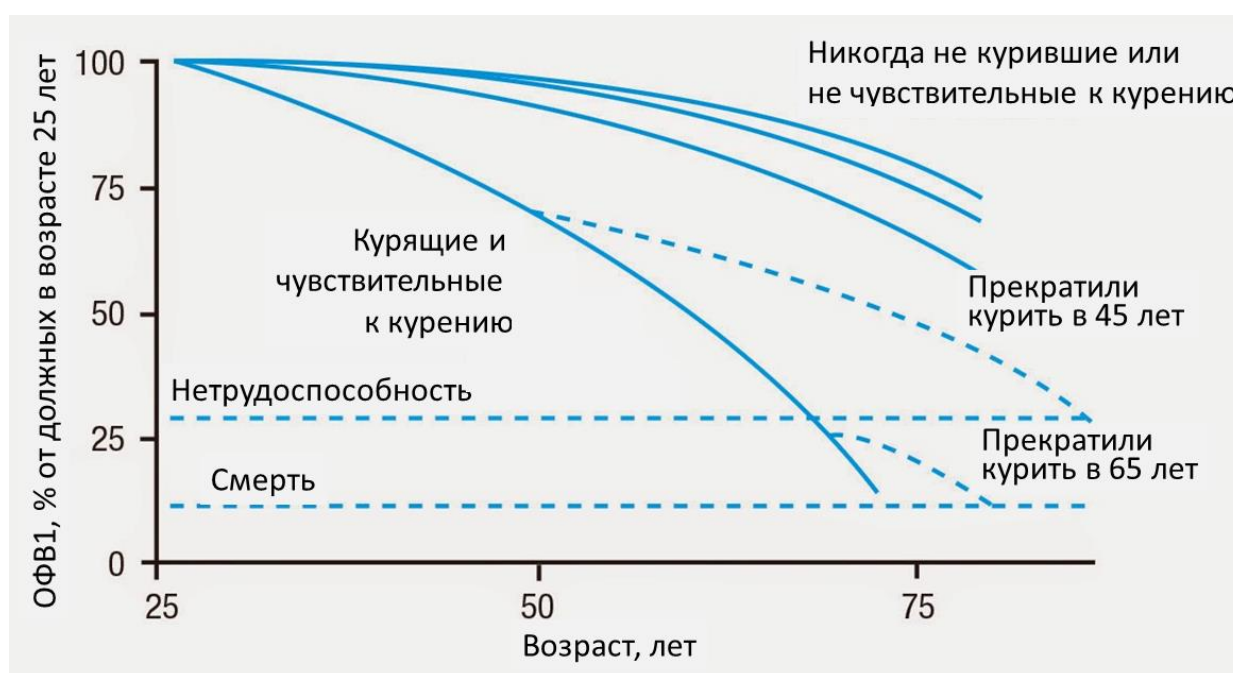


Рисунок 4 – Естественное течение бронхиальной обструкции [191]

У некоторых людей это снижение может прогрессировать быстрее, что приводит к развитию таких симптомов, как кашель, выделение мокроты и одышка [279]. В исследовании, включавшем 5594 пациентов, была показана значительная индивидуальная вариабельность в скорости снижения ОФВ1, которая у курильщиков составила от 15 до 124 мл в год [236]. В другом исследовании,

включавшем 518 пациентов, у 130 пациентов наблюдалось быстрое снижение ОФВ₁, составившее 6,2% или 100 мл в год [359]. Долгосрочное 13-летнее наблюдение за пациентами в возрасте 60-102 лет показало, что скорость относительного снижения ОФВ₁ и ФЖЕЛ увеличивалась с возрастом, особенно у пациентов с повышенным уровнем СРБ, у курильщиков и при низком уровне образования [355]. Быстрое снижение ОФВ₁ было независимо связано с повышением риска госпитализации и смерти от ХОБЛ среди пожилых участников исследования в США [279]. Эти данные усилили понимание значимости динамики бронхиальной обструкции, а учитывая индивидуальные характеристики, связанные с прогнозом, быстрое снижение ОФВ₁ нередко идентифицируется как отдельный фенотип ХОБЛ. Быстрое снижение ОФВ₁ также ассоциировано с повышением риска атеросклероза [384]. ОФВ₁ является сильным предиктором смертности от всех причин у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести с повышенным сердечно-сосудистым риском [188]. При этом снижение ОФВ₁ на каждые 10% сопровождается повышением риска кардиальной смерти на 28% [376]. Прогрессирующая дыхательная недостаточность и прерывистая гипоксия при ХОБЛ является еще одним негативным фактором для развития атеросклероза. Гипоксия может вызывать посттрансляционную модификацию NO-синтазы, что приводит к нарушению выработки NO и способствует атерогенезу [263]. Таким образом, снижение ОФВ₁ имеет индивидуальную траекторию, которая является важной характеристикой естественной истории ХОБЛ и связана с прогнозом.

Важно отметить, что легочная функция является не единственным показателем, отражающим естественное течение ХОБЛ [128, 292]. Такие факторы, как выраженность хронических респираторных симптомов, частота и тяжесть обострений и наличие коморбидных заболеваний также являются важными предикторами неблагоприятных исходов [13, 194, 394].

Хронические респираторные симптомы имеют большое клиническое значение и их роли при ХОБЛ посвящены многочисленные исследования [15, 27]. Кашель обычно появляется намного раньше бронхиальной обструкции, но

нередко больными игнорируется и воспринимается как естественный результат курения. Выделение мокроты также является частью естественного течения ХОБЛ и может быть предиктором увеличения риска быстрого снижения функции легких, пневмонии, госпитализации и смерти [259, 352, 452, 453].

Важным показателем, учитываемым при оценке физического состояния больных ХОБЛ, является одышка. Оценке выраженности одышки и связанным с ней ограничением физической активности посвящены множество работ [163, 407]. Прогрессирование одышки является частью естественного течения заболевания и связано со снижением легочной функции. Одышка является одним из ведущих клинических симптомов ХОБЛ. Одышка вносит существенный вклад в характер течения заболевания, связана с качеством жизни, так как может значительно ограничивать физическую активность пациента. Следует отметить, что это субъективный симптом и его выраженность может зависеть от различных физических и психических факторов. Одышка также может быть связана с другими заболеваниями, в том числе сердечно-сосудистыми. Одышка является одним из наиболее часто измеряемых симптомов при ХОБЛ [67]. Прогностическую значимость одышки подчеркивает тот факт, что она учитывается во многих многомерных индексах, таких как BODE, BODEX, ADO, eBODE, CODEX [299, 421].

Учитывая данные о клиническом значении респираторных симптомов, необходимо отметить бронхитический фенотип, который является одним из наиболее известных фенотипов ХОБЛ. Он характеризуется прежде всего хроническим кашлем и выделением мокроты [248] и связан с более высокими уровнями системного воспаления, включая повышенные уровни СРБ и IL-6 [173]. Выраженное системное воспаление способствует коморбидным связям этого фенотипа ХОБЛ с другими заболеваниями, в том числе атеросклерозом [295, 340]. Хронический бронхит связан с воспалением дыхательных путей и окислительным стрессом, что способствует развитию атеросклероза. Кроме того, бронхитический фенотип связан с системным воспалением, которое может повышать риск

развития атеросклероза, способствуя дисфункции эндотелия и ускоряя образование бляшек.

Другим известным фенотипом ХОБЛ является эмфизематозный фенотип, который характеризуется нарушениями структуры легочной ткани наряду с ограничением воздушного потока. Эмфизематозный фенотип ХОБЛ связан с уровнями провоспалительных биомаркеров сыворотки [420]. Системное воспаление при этом фенотипе может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Эмфизематозный фенотип ХОБЛ характеризуется сложными связями с атеросклерозом, поиск ключей к пониманию которых является важной исследовательской и клинической задачей. При этом эмфизема демонстрирует связи между иммунными и метаболическими механизмами. Известно, что дефицит питания способствует развитию эмфиземы. Исторические данные о голодании узников Варшавского гетто, а также данные, полученные при обследовании пациентов с нейрогенной анорексией и экспериментальные модели животных, свидетельствуют о том, что недостаток белкового питания приводит к развитию эмфиземы [95, 164]. Эти данные усиливают интерес к перекрестным связям метаболизма и иммунной системы, лежащие в основе фенотипов ХОБЛ и сопутствующих заболеваний.

Обострения являются еще одной важной частью клинической гетерогенности ХОБЛ, так как они могут модулировать характер течения и опосредовать взаимосвязь с коморбидными заболеваниями [454]. Обострения - это события естественного течения ХОБЛ, которые характеризуются усилением тяжести хронических респираторных симптомов (одышка, кашель и выделение мокроты), выходящие за рамки их суточной вариабельности [107, 322]. Обострения связаны с ухудшением качества жизни и прогноза [343]. Частые обострения (определяемые как два или более обострения в год), характеризуют худшее состояние здоровья и прогноз, чем у пациентов с менее частыми обострениями. Принимая во внимание влияние обострений на характер течения заболевания, некоторые авторы предполагают, что частые обострения следует рассматривать как отдельный фенотип ХОБЛ [133, 290, 451]. Высокая частота

обострений является фактором, ассоциированным с негативным влиянием на течение заболевания и прогноз.

Механизмы, нарушения которых связаны с обострениями ХОБЛ, представляют большой клинический и исследовательский интерес [358]. Обострения могут быть вызваны множеством различных факторов, включая вирусы, бактерии и загрязнители воздуха [287, 351]. Показано, что бактериальная колонизация бронхов вносит значительный вклад в прогрессирование ХОБЛ [80]. Важно отметить, что обострения ХОБЛ тесно связаны с микробиотой в дыхательных путях, структура которой нарушается при курении. Нарушения в составе микробиоты в дыхательных путях связаны с дефектами иммунных механизмов и могут быть причиной усиленного локального и системного воспаления, которые лежат в основе коморбидных связей ХОБЛ и атеросклероза.

Предполагается, что частые обострения ХОБЛ усиливают системное воспаление, которое лежит в основе внелегочной клинической гетерогенности заболевания. Системное воспаление является независимым фактором риска обострений ХОБЛ [235]. Предполагается, что фенотип частых обострений ХОБЛ может быть обусловлен различными эндотипами [174]. При этом различный характер воспаления в дыхательных путях при ХОБЛ может формировать специфические эндотипы, которые могут быть связаны с особенностями микробиоты, различиями в ее устойчивости к антибактериальным средствам, и которые требуют выбора дифференцированных стратегий лечения [238].

Частые обострения ХОБЛ более распространены у пациентов с низкими показателями легочной функции и могут привести к более быстрому ее снижению. С учетом того, что обострения ХОБЛ являются важной причиной поддержания системного воспаления, они приводят к повышению уровней провоспалительных цитокинов в крови [118, 207, 370]. Ранее было показано, что увеличение частоты и тяжести обострений ХОБЛ и тяжести одышки по шкале mMRC (Modified Medical Research Council) были связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в когорте пациентов с

ХОБЛ [54]. Обострения ухудшают течение сопутствующих АССЗ [219] и имеют большое клиническое значение для кардиоваскулярных событий [371]. Обострения ХОБЛ, особенно которые требуют госпитализации, увеличивают риск инфаркт миокарда и инсульта, что требует улучшения диагностических подходов [179, 234, 444]. Было показано, что системное воспаление при обострениях ХОБЛ может повреждать миокард, что приводит к повышению сердечных тропонинов [401]. При этом было показано, что курение является одним из факторов, способствующих развитию обострений ХОБЛ. Причем высокая распространенность обострений ХОБЛ, требующих госпитализации отмечается у пациентов с ХОБЛ, которые продолжают курить [381]. В свою очередь прекращение курения связано со снижением риска обострений ХОБЛ, причем величина сниженного риска зависела от продолжительности воздержания от курения [413]. Таким образом, обострения играют важную роль в естественном течении ХОБЛ, оказывая значительное влияние на прогрессирование заболевания, и являются важным предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с ХОБЛ.

Естественное течение характера внелегочных проявлений ХОБЛ в значительной степени неизвестна [128]. Однако не возникает сомнений в том, что многие пациенты с ХОБЛ имеют важные внелегочные проявления, негативно влияющие на общие исходы.

Физическая слабость является важной клинической характеристикой ХОБЛ, которая влияет на качество жизни и прогноз [42, 192, 331]. Уровень физической активности пациентов с ХОБЛ является одним из оцениваемых показателей в составе некоторых многомерных индексов, таких как BODE, в котором оценивается тест с 6-минутной ходьбой. Физическая слабость наблюдается у каждого десятого пациента с ХОБЛ в возрасте старше 65 лет, что повышает риск падений, госпитализаций, инвалидности и смерти. Учитывая клиническую и прогностическую значимость физической слабости, наличие этого симптома рядом авторов рассматривается в качестве отдельного фенотипа ХОБЛ. Важно отметить, что на сегодняшний день все еще нет четкого понимания самого содержания понятия физическая слабость и надежных методов ее клинической

оценки. Так как физическая слабость является многомерным симптомом, то для его измерения было разработано множество различных инструментов, включая оценки врачей и опросники. Наиболее известным инструментом, косвенно позволяющим оценить наличие физической слабости, является тест с шестиминутной ходьбой. Потеря мышечной массы, которая при ХОБЛ связана с атрофией скелетных мышц, прежде всего нижних конечностей, ассоциирована с фенотипом физической слабости. Кахексия при ХОБЛ представляет собой многофакторный синдром, который характеризуется потерей общей массы тела и уменьшением мышечной массы [130, 447]. При этом низкий индекс массы тела является прогностически неблагоприятным фактором при ХОБЛ [90, 96, 447]. Снижение массы скелетных мышц и физическая слабость преимущественно в нижних конечностях является негативным фактором для прогноза ХОБЛ [74]. Это является одним из механизмов «парадокса ожирения» при котором у пациентов с ХОБЛ с низкой массой тела смертность была выше, тогда как высокий индекс массы тела ассоциировался с лучшей выживаемостью [91, 320].

Низкая физической активность, характерная для ХОБЛ, способствует снижению мышечной массы и ухудшению функции мышц, что в дальнейшем способствует еще большему снижению мышечной силы и качества жизни пациентов. При этом было показано, что крайняя бездеятельность, которая имитировала постельный режим, была основной причиной истощения мышц и потери костной массы у пациентов, причем эти эффекты усугублялись в сочетании с курением [240]. Курение повышает риск развития саркопении [354]. При курении и ХОБЛ циркулирующие в кровотоке провоспалительные цитокины, такие как TNF и IL-6 могут способствовать истощению мышц [150, 241, 386, 402]. TNF, известный также как кахексин и IL-6 могут вызывать истощение скелетных мышц через усиление протеолиза и ингибирование синтеза белка [150, 151]. Эти сведения подтверждаются экспериментальными данными, в которых у подвергшихся воздействию табачного дыма мышей с нокаутом рецептора TNF-2 уменьшается атрофия мышц [434]. Было также показано, что воздействие сигаретного дыма увеличивает экспрессию воспалительного цитокина TNF и

подавляет PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α) что влияет на молекулы, регулирующие транспорт кислорода и работу мышц [402]. Важно отметить, что клинически манифестированные формы атеросклероза могут снижать физическую активность пациентов, что дополнительно способствует гипотрофии скелетных мышц и усиливает физическую слабость. Кроме того, метаболические связи ХОБЛ и атеросклероза более обширны и включают не только скелетные мышцы, но и неалкогольную жировую болезнь печени, инсулинорезистентность и сахарный диабет.

Таким образом, физическая слабость является важным фактором в естественном течении ХОБЛ, так как влияет на прогрессирование заболевания, качество жизни, частоту обращений за медицинской помощью и госпитализаций, а также смертность. Эффективное управление физической слабостью имеет решающее значение для улучшения исходов у пациентов с ХОБЛ, включая улучшение функции легких, повышение физической работоспособности и снижение риска сопутствующих заболеваний и смертности.

Сопутствующие заболевания значительно влияют на течение и прогноз ХОБЛ [125, 357]. Среди них есть несколько заболеваний, которые встречаются у пациентов с ХОБЛ чаще, чем в общей популяции или характер их клинического течения может взаимно модулироваться. К числу заболеваний, ассоциированных с ХОБЛ относят атеросклероз и связанные с ним ишемическая болезнь сердца и ААНК, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, остеопороз, депрессия и тревога, почечная недостаточность, рак легких и анемия [4, 296]. Развитие коморбидных заболеваний при ХОБЛ может быть связано с системным воспалением, окислительным стрессом и метаболическими нарушениями [253, 254]. Сопутствующие заболевания могут оказывать значительное влияние на клиническую картину, что требует особых подходов к ведению и лечению ХОБЛ. Они могут усугублять симптомы ХОБЛ и повышать риск госпитализации и смертности. Сердечно-сосудистые заболевания являются одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ и связаны с повышенным риском госпитализации и смертности.

Метаболические нарушения, такие как сахарный диабет, также могут ухудшать симптомы ХОБЛ, поскольку они могут влиять на функцию легких и повышать риск респираторных инфекций.

Актуальность проблемы сочетанного течения ХОБЛ и АССЗ обусловлена не только их высокой распространенностью, но также и большой социальной значимостью, а также их тяжелым экономическим бременем для общества и государства. Такая коморбидность может значительно влиять на течение обоих заболеваний, увеличивая тяжесть клинических проявлений, частоту госпитализаций и ухудшать прогноз. Было показано, что обострения ХОБЛ увеличивают риск сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения и риск смерти. Эти и другие данные значительно усиливают интерес к особенностям течения ХОБЛ в сочетании АССЗ. АССЗ вносят весомый вклад в структуру причин смерти пациентов с ХОБЛ [304]. АССЗ имеют некоторые общие звенья патогенеза с ХОБЛ, в основе которых лежат иммунные и метаболические механизмы [253]. Растущее число доказательств усиливают понимание значимости системного воспаления, ассоциированного с ХОБЛ, которое было предложено в качестве возможного механизма, связывающего ХОБЛ и АССЗ. Сведения, собранные за 20-летний период в Финляндии показали, что ишемическая болезнь сердца и другие сосудистые заболевания были основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ (37,3%), далее следуют сама ХОБЛ (30,2%), рак легких (12,1%) и другие злокачественные новообразования (7,9%) [396].

Известно, что атеросклероз не равномерно распределен среди пациентов с ХОБЛ. Некоторые исследования показали наличие определенных связей между этими заболеваниями, которые включали тесно переплетенные иммунные и метаболические механизмы [295]. Анализируя эти механизмы представляется интересным «парадокс ожирения» при ХОБЛ при котором среди пациентов с низкой массой тела выше смертность и наоборот, высокий индекс массы тела ассоциирован с лучшей выживаемостью [91, 320]. Снижение мышечной массы и физическая слабость вследствие гипотрофии скелетных мышц является

негативным фактором для прогноза ХОБЛ [74]. Интересно, что «парадокс ожирения» больше выражен у пациентов с тяжелой бронхиальной обструкцией [95]. При этом обструкция дыхательных путей усиливается при уменьшении мышечной ткани у пациентов с ХОБЛ [97]. Эти данные противоречат известным представлениям о роли избыточной массы тела как одного из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, сосуществование ожирения с низкой мышечной массой и нарушением мышечной функции, известно как саркопеническое ожирение [149]. Важно отметить, что курение оказывает как краткосрочное, так и долгосрочное воздействие на массу тела [195]. В краткосрочной перспективе курение может подавлять аппетит и усиливать метаболизм, что приводит к потере веса [189, 412]. Считается, что этот эффект обусловлен стимуляцией нервной системы никотином, что приводит к увеличению энергозатрат и снижению аппетита. Кроме того, курение может влиять на микробиоту кишечника, которая, как играет определенную роль в регуляции массы тела. Известно, что курение значительно повышает риск развития саркопении [354]. Ранее была показана связь между курением сигарет и саркопенией в зависимости от ожирения у мужчин [72]. Было также показано, что саркопеническое ожирение, которое развивается у курящих пациентов, прогрессирует с увеличением степени никотиновой зависимости и коррелирует с индексом пачек-лет [97]. При этом усилению бронхиальной обструкции у пациентов с ХОБЛ соответствует уменьшение мышечной ткани [97].

Саркопения была в значительной степени связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с ХОБЛ, независимо от ожирения и жировой массы [366]. Кроме того, эмфизема при ХОБЛ характеризуется разрушением легочной ткани, вследствие высвобождения медиаторов воспаления и протеаз, которые действуя через системный кровоток также могут способствовать развитию атеросклероза.

Известно, что клиническая гетерогенность ХОБЛ не позволяет использовать единый инструмент для прогнозирования течения заболевания и клинических исходов, который подходил бы для всех пациентов, поэтому были разработаны

многомерные индексы, оценивающие различные клинические характеристики заболевания [468]. Многомерные индексы оказались лучшими предикторами выживаемости, чем любые из отдельных показателей [466, 469]. Было установлено, что многомерные индексы имеют хорошую прогностическую значимость и могут использоваться в оценке течения и выживаемости ХОБЛ в долгосрочных наблюдениях. Широкое признание получили несколько индексов, таких как индекс BODE и его модификации (BODEX и eBODE), индекс CODEX, учитывающий коморбидность, индекс ADO, учитывающий возраст, а также инструменты для оценки прогностически значимой коморбидности, такие как индекс коморбидности Charlson и COTE [312, 407]. Они отличаются по составу анализируемых переменных, но включают доступные клинические данные и удобны в применении в реальной клинической практике. Многомерный индекс BODE показал хорошую прогностическую значимость в многочисленных исследованиях при ХОБЛ [407]. Однако индекс BODE не учитывает данные по частоте обострений ХОБЛ, которые играют важную роль в естественном течении ХОБЛ. В этой связи были предложены модификации индекса BODE, такие как индекс BODEX и e-BODE [470]. Эти индексы показали более высокую прогностическую значимость у пациентов с ХОБЛ. Для оценки коморбидных состояний в 1987 г. был предложен индекс коморбидности Charlson [471]. Индекс коморбидности Charlson представляет собой балльную систему оценки возраста и наличия определенных сопутствующих 19 заболеваний различных органов и систем, каждому из которых присвоен определенный балл. С учетом того, что индекс коморбидности Charlson в основном прогнозирует десятилетнюю выживаемость, он представляет интерес для оценки ожидаемой продолжительности жизни и может использоваться при планировании долгосрочной тактики ведения пациента. Индекс CODEX является еще одним инструментом для оценки влияния коморбидности на прогноз. Этот многомерный индекс помимо коморбидности (учитывается на основании шкалы индекса коморбидности Charlson), включает также степень обструкции воздушного потока, тяжесть одышки и наличие обострений ХОБЛ. В дополнение к этому был

разработан индекс СOТЕ, который учитывает сопутствующие заболевания, которые влияют на выживаемость у пациентов с ХОБЛ [467]. Несмотря на то, что многомерные индексы занимают важное место в оценке прогноза выживаемости при ХОБЛ и являются эффективными клиническими инструментами, их значение в анализе течения ХОБЛ во многом еще не известно.

Таким образом, анализ характера естественного течения ХОБЛ и влияющих на него факторов, является важной клинической задачей. Исследование индивидуальных траекторий естественного течения ХОБЛ, клинико-функциональных и иммунных маркеров, отражающих это течение, может способствовать лучшему пониманию болезни и выбору эффективных методов профилактики, диагностики и лечения.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что ХОБЛ и атеросклероз имеют много перекрестных связей, лучшее изучение которых позволит совершенствовать подходы к ведению этих пациентов. Текущее понимание фенотипов ХОБЛ не дает ответы на вопросы обо всех механизмах коморбидных связей между ХОБЛ и атеросклерозом, но очевидно, что эти связи могут различаться у разных пациентов. При этом курение является важным фактором, способствующим инициализации и прогрессированию многих из этих патологических связей.

1.3.1. Методы оценки локального воспаления при ХОБЛ

Как уже было отмечено ранее, развитие ХОБЛ связано главным образом с курением, которое приводит к хроническому воспалению дыхательных путей. Значительная часть пациентов также имеют и другие болезни (например, сердечно-сосудистые или метаболические), которые также могут быть связаны с системным воспалением. Известные в клинической практике биомаркеры воспаления не являются специфическими для ХОБЛ, поскольку могут повышаться по многим другим причинам, либо быть субклиническими.

Известно, что выдыхаемый воздух насыщается водяными парами, которые могут быть конденсированы при охлаждении. Хотя большая часть конденсата

состоит из водяного пара, он также содержит аэрозоли различных частиц из нижнего отдела дыхательных путей. Респираторное влаговыведение обусловлено фильтрацией воды из сосудов малого круга кровообращения и верхних дыхательных путей. Бронхиальное дерево обладает двумя взаимосвязанными венозными сплетениями, одно из которых находится сразу под бронхиальным эпителием, а второе глубоко в перибронхиальной соединительной ткани, что необходимо для согревания и увлажнения воздуха. Эпителий дыхательных путей также участвует в выведении воды и веществ из организма. Продуцируемый эпителием дыхательных путей секрет включает жидкий компонент, продуцируемый клетками реснитчатого эпителия, и гель, который состоит из гликопротеинов, секретируемых бокаловидными клетками и подслизистыми железами. Жидкая часть содержит растворимые компоненты бронхиального секрета и сывороточные белки, в то время как гелевая фаза содержит бронхиальные гликопротеины и некоторые белки [249]. КВВ обычно получают методом конденсации жидкости из выдыхаемого воздуха. Объем КВВ, который можно собрать, зависит от различных факторов, включая возраст или наличие заболеваний. При этом в течение примерно 10 минут может быть собрано приблизительно 1-3 мл КВВ (от 40 до 300 мкл / мин, в среднем ~ 100 мкл /мин) [220]. Полученный КВВ содержит множество различных биомолекул, включая цитокины, которые могут дать представление об активности воспаления дыхательных путей [180].

В настоящий момент определение респираторных биомаркеров считается новым перспективным направлением диагностики и мониторинга ряда заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой системы. Проведенные в ряде стран единичные исследования свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности метода, который является неинвазивным, безопасным. Оценка респираторных биомаркеров возможна в самом выдыхаемом воздухе и в его конденсате. Определение в конденсате имеет преимущества в связи с большей концентрацией диагностически ценных веществ, а также большей широтой методов анализа.

Биомаркеры в КВВ были предложены в качестве чувствительных и специфических индикаторов легочного воспаления и окислительного стресса, и могут предоставить важную информацию о патогенезе и клиническом течении ХОБЛ. Такие провоспалительные цитокины как TNF и IL-1 β , были обнаружены в КВВ пациентов с ХОБЛ и могут быть связаны с характером течения ХОБЛ [237]. Предполагается, что выраженность локального воспаления может быть обусловлена системным воспалением и развитием коморбидных заболеваний [256]. В этой связи КВВ может использоваться для диагностики и мониторинга течения респираторных заболеваний, включая ХОБЛ [180].

Измерение температуры является еще одним клиническим инструментом, представляющим интерес для оценки течения ХОБЛ [7, 181]. Температура выдыхаемого воздуха является одной из многих характеристик выдыхаемого воздуха. Воспаление в дыхательных путях является ключевой характеристикой большинства респираторных заболеваний и приводит к гиперваскуляризации и усилению кровотока в стенке дыхательных путей с последующим повышением температуры пораженных тканей [193]. Ряд исследователей полагают, что у пациентов с ХОБЛ происходит расширение сосудов бронхиального дерева под воздействием оксида азота, что способствует усилению теплообмена [41]. Было показано повышение температуры выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ во время обострений по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы [182]. В другом исследовании также была установлена связь повышения температуры выдыхаемого воздуха с курением, что представляет клинический интерес [162].

Считается, что повышение температуры выдыхаемого воздуха при ХОБЛ связано с несколькими факторами, включая воспаление дыхательных путей, окислительный стресс и изменение метаболизма. Воспаление дыхательных путей приводит к выработке воспалительных цитокинов, которые могут вызвать увеличение температуры выдыхаемого воздуха. Окислительный стресс также связан с увеличением температуры выдыхаемого воздуха, поскольку он приводит к выработке реактивных форм кислорода.

Таким образом, измерение температуры выдыхаемого воздуха является перспективным инструментом для выявления изменений у пациентов с ХОБЛ во время обострений. Хотя результаты исследований по температуры выдыхаемого воздуха при разном течении ХОБЛ отличаются, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что температура выдыхаемого воздуха может быть полезным дополнением к существующим методам мониторинга активности заболевания при ХОБЛ.

1.3.2. Участие пациентов в контроле над течением заболевания и грамотность пациентов в вопросах здоровья

Данные многочисленных исследований и оценки экспертов позволили достичь понимания того, что надлежащее ведение хронических заболеваний, таких как ХОБЛ и ААНК достигается вовлеченностью пациентов в самоуправление болезни, что является предпочтительной стратегией [18]. Эта стратегия предполагает повышение понимания пациентом своей роли в самоконтроле над течением заболевания. Действительно, самоуправление над течением заболевания является важным терапевтическим подходом, особенно в достижении таких целей как отказ от курения, повышение приверженности к приему лекарственных препаратов, питание, соответствующее потребностям организма при ХОБЛ и обеспечение адекватной физической активности [367]. Самостоятельный вклад пациента в лечение ХОБЛ обеспечивается достаточной сформированностью необходимых навыков по управлению симптомами, такими как одышка или отхождение мокроты, распознаванию ранних симптомов обострения или неблагоприятных маркеров течения заболевания [367]. Соответственно, медицинские работники могут мотивировать своих пациентов участвовать в лечении заболеваний и расширять их возможности путем улучшения их медицинских навыков.

Эти подходы могут быть реализованы путем улучшения понимания связей между внутренними факторами, такими как личные убеждения пациента, особенности восприятия им информации и внешними факторами, включающими

наличие и доступность медицинской информации и медицинских услуг и, что не менее важно, путем формирования у пациентов навыков в области медицины [21, 24].

В последние годы значительно возрос интерес к исследованиям медицинской грамотности и были разработаны различные инструменты для ее оценки [78, 360, 374]. Медицинская грамотность определяется как способность читать, понимать медицинскую информацию и действовать в соответствии с ней. Более подробно, медицинская грамотность — это степень, в которой люди обладают способностью получать, обрабатывать и понимать базовую медицинскую информацию и услуги, необходимые для принятия соответствующих решений в области здравоохранения. Снижение медицинской грамотности является широко распространенной проблемой, которая затрагивает людей всех социальных классов и всех этнических групп. Было показано, что низкая медицинская грамотность чаще встречается среди пожилых людей и среди населения с низким доходом [459].

В мета-анализе, включавшем 96 исследований, низкая медицинская грамотность ассоциировалась с большим количеством госпитализаций; более широким использованием неотложной помощи; меньшей вакцинацией против гриппа; меньшей способностью надлежащим образом продемонстрировать прием лекарств; меньшей способностью интерпретировать инструкции по применению лекарственных средств; а среди пожилых людей - с более плохим общим состоянием здоровья и более высокими показателями смертности [269]. Было также показано, что обычный уход за пациентами с ХОБЛ не оказывал влияния на качество жизни пациентов и привычки к курению. При этом для мотивации пациентов к изменению образа жизни необходима структурированная программа с обучением навыкам самообслуживания [172].

Накопленные данные свидетельствуют о недостаточном уровне медицинской грамотности у пациентов с ХОБЛ [79, 309, 442]. Следует отметить, что в настоящее время нет общепринятых инструментов для измерения различных характеристик осведомленности пациентов о ХОБЛ. Известные данные об

осведомленности пациентов о ХОБЛ по-прежнему ограничены отдельными компонентами, такими как информация о пациенте, убеждения и восприятие информации [156]. В корейском исследовании было показано, что курильщики имели низкий уровень осведомленности о ХОБЛ, при этом многие курильщики воспринимали свое здоровье как хорошее, несмотря на наличие симптомов, связанных с ХОБЛ [156]. Ранее было показано, что пациенты с ХОБЛ, страдающие частыми обострениями, плохо понимали термин «обострение», вместо этого они предпочитали использовать другие термины как «инфекцию грудной клетки». Около 59,2% пациентов никогда не слышали об этом термине или не знали, что он означает, и только 1,6% смогли правильно объяснить его значение [323].

Omachi et al. обнаружили, что независимо от социально-экономического статуса пациентов низкая медицинская грамотность была связана с большей тяжестью ХОБЛ, большей беспомощностью при ХОБЛ, худшим качеством жизни и более высокой вероятностью обращения за неотложной медицинской помощью, связанной с ХОБЛ [272]. В последующем исследовании, пациенты с недостаточным уровнем медицинской грамотности также имели более высокий риск развития более двух сопутствующих заболеваний, потребности в посторонней помощи, вероятности развития тревоги или депрессии, риска госпитализации или посещений отделения неотложной помощи, а также риска смертности от всех причин в следующем году [212].

Еще в одном исследовании также был обнаружен недостаточный уровень осведомленности о болезни (<70%), особенно с точки зрения принятия болезни и восприятия болезни. При этом знания о болезни были положительно связаны с тяжестью ХОБЛ, в то время как влияние симптомов на повседневную жизнь было отрицательно связано с принятием болезни, осознанием потребностей в лечении и общей осведомленностью [156, 360]. Результаты еще одного анализа свидетельствуют о том, что осведомленность пациентов ХОБЛ о своем заболевании связана как с клиническими исходами, так и с тем, как они воспринимают свое состояние и управляют им [183, 184].

В исследованиях, проведенных в Китае было установлено, что пациенты с ХОБЛ нерегулярно принимают лекарства, плохо понимают свое заболевание и менее трети пациентов регулярно занимаются физическими упражнениями [216, 460]. Несмотря на то, что у половины пациентов с ХОБЛ наблюдались респираторные симптомы средней или тяжелой степени, более 80% пациентов имели ограниченное представление о своем заболевании и необходимости лечения [324].

С другой стороны, было показано снижение частоты госпитализации пациентов с ХОБЛ после комплексного вмешательства, включающего обучение пациентов управлению симптомами, действию при обострениях, привело к сокращению числа госпитализации по поводу обострений ХОБЛ на 39,8% и обращений за скорой помощью на 41% [350].

Известно, что социально-экономический статус пациента является известным фактором, влияющим на распространенность, характер течения ХОБЛ и прогноз. Норвежское популяционное исследование выявило четырехкратное увеличение частоты обструктивных заболеваний легких среди людей в возрасте старше 40 лет только с начальным образованием по сравнению с теми, кто получил образование в колледже или выше [82]. В другом исследовании ХОБЛ в четыре раза чаще встречалась у пациентов с начальным образованием, чем с высшим [217].

Уровень образования также связан с прогнозом у пациентов с ХОБЛ [166]. Было показано, что высшее образование было связано со снижением смертности и лучшими показателями спирометрии. Положительное влияние уровня образования также отразилось на улучшении качества жизни и физической работоспособности, связанных со здоровьем, что было справедливо как для никогда не куривших, так и для бывших курильщиков [230]. В другом исследовании было показано, что у респондентов с низким уровнем образования были статистически значимо выше шансы снижения физической активности во время наблюдения по сравнению с респондентами с высшим профессиональным образованием [160].

Место проживания является еще одним важным фактором, влияющим на течение ХОБЛ. Было показано, что частота госпитализаций, связанных с ХОБЛ, на 21% выше среди людей, живущих в сельской местности, по сравнению с теми, кто живет в городских районах Соединенных Штатов. Показатели смертности, связанные с ХОБЛ, также на 70% выше у сельских жителей по сравнению с городскими [136]. Таким образом, проживание в сельской местности представляет собой независимый фактор риска развития ХОБЛ, даже среди никогда не куривших людей [363]. Проживание в сельской местности было связано с более высокой вероятностью наличия респираторных симптомов (кашель, мокрота или хрипы, наряду с более высокой вероятностью как умеренной ($ОФВ_1 < 80\%$ прогнозируемых), так и тяжелой ($ОФВ_1 < 50\%$ прогнозируемых) обструкции воздушного потока [409]. Кроме того, проживание в сельской местности было связано с большим числом обострений ХОБЛ [457].

Медицинская грамотность пациентов и участие пациента в контроле над течением заболевания и приверженность в лечению играют важную роль при ААНК [10]. При этом показана широкая распространенность (76,7%) недостаточной медицинской грамотности у пациентов с заболеваниями артериальных сосудов, со значительно более высокой распространенностью у пациентов старше 65 лет и пациентов с более низким уровнем образования [157, 231]. Низкий доход и низкий уровень образования также связаны с ААНК, что может быть связано со способностью пациента верно интерпретировать симптомы и участвовать в лечении [68, 138, 317]. Это связано с тем, что восприятие болезни у пациентов с перемежающейся хромотой различается в зависимости от уровня медицинской грамотности. Кроме того, уровень медицинской грамотности, по-видимому, имеет важное значение для самоэффективности и качества жизни пациентов [229]. Пациенты с ААНК были меньше знакомы с другими распространенными заболеваниями и факторами риска как ААНК так и ИБС, по сравнению с аналогичными параметрами в группе пациентов с ИБС [328]. Эти данные соответствуют низкой информированности о

ААНК популяции в целом, особенно среди лиц с низким уровнем образования [250].

Интересно, но более высокая физическая активность обнаружена среди пациентов с перемежающейся хромотой с «достаточной» медицинской грамотностью. Кроме того, результаты оценки медицинской грамотности, включающей понимание информации, относящейся к здоровью, были значительно выше у тех, кто, как сообщалось, был физически активен [214, 215].

Таким образом, естественное течение ХОБЛ и ААНК является результатом не только особенностей биологических процессов, лежащих в основе развития и прогрессирования заболеваний, а является следствием сложной цепи событий, включающих влияние внешних факторов, в том числе определяющих поведение пациента, включая его отношение к заболеванию. Оценка медицинской грамотности пациентов играет важную роль в комплексном ведении коморбидных пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами дизайн исследования включал следующие этапы (Рисунок 5):

1. Исследование характера естественного и коморбидного по ААНК течения ХОБЛ в пятнадцатилетнем проспективном наблюдении

1.1. Оценка значимости факторов риска.

1.2. Оценка динамики и клинической значимости симптомов и функции внешнего дыхания.

1.3. Клиническая характеристика гетерогенного и коморбидного течения ХОБЛ и кластерный анализ подтипов ХОБЛ.

1.4. Оценка многомерных индексов и анализ значимости предикторов неблагоприятного исхода.

2. Изучение молекулярно-генетических механизмов ХОБЛ и атеросклероза по результатам множественного анализа микрочипов.

2.1. Анализ влияния табачного дыма на провоспалительные сигнальные пути и развитие атеросклероза

2.2. Анализ общих дифференциально экспрессируемых генов и сигнальных путей при ХОБЛ и атеросклерозе, а также изучение их генной онтологии.

2.3. Биоинформационный анализ экспрессии гена ABCA1 при курении, ХОБЛ и атеросклерозе

3. Исследование влияния экстракта сигаретного дыма на уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF) и мембранных белков (TLR4 и ABCA1) в моноцитах периферической крови.

3.1. Исследование влияния экстракта сигаретного дыма на уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF) в кондиционной среде моноцитов периферической крови

3.2. Исследование влияния экстракта сигаретного дыма на уровни мембранных белков (TLR4 и ABCA1) в моноцитах периферической крови

4. Исследование клинико-функциональных характеристик ХОБЛ с сопутствующим атеросклерозом

4.1. Исследование клинико-лабораторных и функциональных характеристик течения ХОБЛ в сочетании с ААНК.

4.1.1. Оценка температуры выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ААНК.

4.1.2. Оценка маркеров воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ и ААНК.

4.1.3. Оценка маркеров системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ААНК.

5. Исследование грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья и оценка навыков самоконтроля течения ХОБЛ

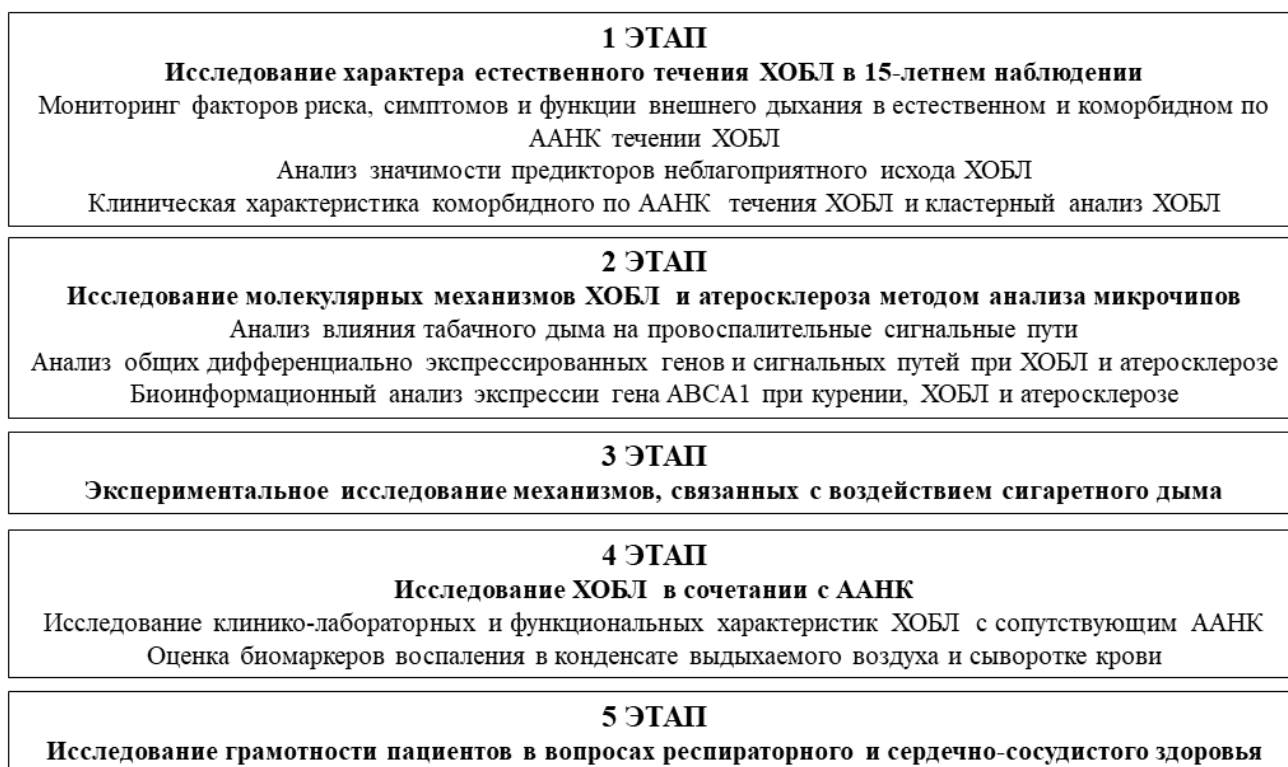


Рисунок 5 – Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

2.2.1. Исследование характера естественного течения ХОБЛ

Мониторинг факторов риска, респираторных симптомов, характера течения и клинических исходов пациентов с ХОБЛ проводился в Скопинском районе Рязанской области. Обследуемую группу составляли 188 пациентов, проживающих на территории восьми врачебных (фельдшерских) участков государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Скопинский межрайонный медицинский центр». Для анализа естественного течения ХОБЛ, т.е. течения заболевания без учета принимаемой пациентом терапии, была использована популяционная когортная модель. Такая схема позволила отобрать участников из определенной популяции, что позволило получить представление о развитии заболевания и его исходах в реальных условиях. Выборка пациентов была составлена с использованием двухступенчатой процедуры отбора. Выборку лиц для исследования формировали из числа пациентов, обратившихся за медицинской помощью в выбранные медицинские клиники первичного звена медицинской помощи в период проведения исследования, а также при подворном обходе в выбранных населенных пунктах на основе поименных списков населения района с использованием метода случайных чисел. Территория исследования охватывала разнообразное население, включая городских, пригородных и сельских жителей, что обеспечило широкое представительство лиц с ХОБЛ. На предварительном этапе пациенты заполняли анкету, проходили спирометрию и клиническое обследование для подтверждения диагноза.

Исследование включало выполнение следующих этапов, выполненных в трех временных точках:

1. Первая часть исследования проведена в 2007 г. и включала следующие этапы:
 - 1) оценка распространенности факторов риска, наличия респираторных симптомов, наличия сопутствующих заболеваний, включая ААНК;
 - 2) клиническое обследование пациентов и проведение спирометрии.
2. Вторая часть исследования проведена в 2010 г. и включала следующие этапы:

- 1) повторное клиническое обследование и проведение спирометрии через 3 года;
- 2) оценка течения ХОБЛ за трехлетний период.
3. Третья часть включала оценку течения ХОБЛ за период 2007-2022 гг.

Таким образом, обследование пациентов проводили в исходном состоянии, а также в динамике с интервалом 3 года с последующим наблюдением в течение 12 лет. Во всех случаях нулевой точкой был первый осмотр, от которого и вели отсчёт.

ХОБЛ диагностировалась на основании критериев, установленных программой «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease–GOLD). При этом учитывалось наличие факторов риска в анамнезе, респираторные симптомы, результаты объективного физикального обследования. Спирометрия осуществлялась с помощью спирометра MicroPlus (MicroMedical). Измерялись объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Тиффно). Учитывались постбронходилатационные результаты спирометрии, проводимой после ингаляции бронхолитика.

Должные значения ОФВ₁ рассчитывались с учетом пола, возраста, роста и этнических групп. Расчет данных, в том числе вычисление прогнозируемых значений LLN (нижнего предела нормы) с учетом демографических данных проводился с помощью уравнений GLI-2012 (Quanjer) и NHANES III (Hankinson) с помощью пакета rspirometry версия 0.3 для R. С помощью инструмента Spirometry Longitudinal Data Analysis (SPIROLA) рассчитывались скорость относительного снижения ОФВ₁ в процентах от должных значений, а также учитывалось быстрое снижение ОФВ₁ (более 100 мл в год).

Критерии включения пациентов с ХОБЛ в данный этап исследования:

1. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании.
2. Диагноз ХОБЛ, подтвержденный спирометрией.

Критерии исключения:

1. Наличие у пациента других хронических респираторных заболеваний, в том числе бронхиальной астмы.
2. Известные онкологические заболевания любой локализации.
3. ВИЧ-инфекция и другие иммунодефицитные состояния.
4. Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования.
5. Наличие заболеваний, исключающих возможность долгосрочного (более 12 месяцев) наблюдения.

Оценка течения ХОБЛ включала учет факторов риска, динамики хронических респираторных симптомов, исследование функции внешнего дыхания и оценку данных амбулаторных карт за истекший период. Оценка факторов риска ХОБЛ проводилась методом опроса и дополнительного интервьюирования. Учитывались курение (не меньше 20 пачек сигарет за всю жизнь или не менее 1 сигареты в день в течение 1 года (340 грамм табака за всю жизнь)). Учитывались также сведения по статусу курения на момент опроса или возрасту прекращения курения, возрасту вовлечения в курение, количества выкуриваемых сигарет на момент опроса и в среднем за все время курения. Из этих данных рассчитывался индекс пачек-лет (ИПЛ) (определяемый как количество выкуриваемых пачек сигарет в день, умноженное на количество лет курения). Учитывались также профессиональные и бытовые вредности: работа в условиях пылевого загрязнения, работа с источниками открытого огня и характером топлива для открытого огня, в том числе используемого для отопления жилья.

Анализ респираторных симптомов включал учет кашля, в том числе кашля после выкуривания первой сигареты или при выходе на улицу и хронического кашля, под которым понимался кашель 4-6 раз в день, 4 или более дней в неделю; большинство дней в неделю более 3 месяцев подряд в течение года. Оценивалась также продолжительность кашля и его продуктивность, хроническое выделение мокроты (2 раза в день 4 и более дней в неделю; большинство дней в неделю более 3 месяцев подряд в течение года). Оценка одышки включала учет ее

тяжести в соответствии с модифицированной шкалой modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC).

Учитывались данные амбулаторных карт пациентов и результаты проведенных обследований. Осуществлялись клиническое обследование и оценка течения заболевания, включавшие опрос, осмотр, антропометрию с расчетом индекса массы тела, исследование функции внешнего дыхания и анализ медицинской документации.

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [308], пациенты были разделены на четыре категории ИМТ: пониженная масса тела (ИМТ $<18,5$ кг/м²), нормальная масса тела (ИМТ $18,5 - 25,0$ кг/м²), избыточная масса тела (ИМТ $25,0 - 30,0$ кг/м²), ожирение (ИМТ $> 30,0$ кг/м²), в том числе ожирение 1 степени (ИМТ от $30,0$ до $34,9$ кг/м²), ожирение 2 степени (ИМТ от $35,0$ до $39,9$ кг/м²) ожирение 3 степени (ИМТ $40,0$ кг/м² и более).

Обострениями ХОБЛ считались ухудшение двух и более основных симптомов (одышка, гнойность мокроты или объем мокроты) или ухудшение любого одного основного симптома и незначительного симптома (боль в горле, простудные заболевания [выделения из носа и/или заложенность носа], лихорадка без других причин, кашель или хрипы) в течение 2 и более последовательных дней. Частыми считались обострения более двух в течение года.

Физической слабостью считалось физическое состояние пациента, которое приводило к его постоянному ограничению кроватным, прикроватным, комнатным и квартирным пространством.

У всех пациентов оценивались наличие других заболеваний помимо ХОБЛ, в том числе клинически значимый симптомный ААНК, подтвержденный результатами ультразвукового исследования артерий нижних конечностей. Коморбидные заболевания оценивались с помощью индекса коморбидности Charlson (Таблица 1).

Таблица 1 – Критерии расчета индекса коморбидности Charlson

№	заболевание	Балл в индексе
1	Инфаркт миокарда	1
2	Застойная сердечная недостаточность	1
3	Заболевания периферических артерий	1
4	Цереброваскулярные заболевания	1
5	Деменция	1
6	Хронические заболевания легких	1
7	Заболевания соединительной ткани	1
8	Язвенная болезнь	1
9	Легкое заболевание печени	1
10	Сахарный диабет	1
11	Гемиплегия	2
12	Умеренное или тяжелое заболевание почек	2
13	Сахарный диабет с поражением органов мишеней	2
14	Любая опухоль без метастазов	2
15	Лейкемия	2
16	Лимфома	2
17	Умеренное или тяжелое заболевание печени	3
18	Метастатическая солидная опухоль	6
19	СПИД	6

Учитывались клинически подтвержденные диагнозы, выявленные при обследовании и внесенные в медицинскую документацию пациентов. В том числе учитывались документированные АССЗ, включая стабильную стенокардию, перенесенный острый коронарный синдром (ОКС) и инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), коронарное шунтирование (КШ) или другие операции на артериях, инсульт/транзиторную ишемическую атаку и поражения периферических артерий. При оценке наличия атеросклеротических

сердечно-сосудистых заболеваний, включая ААНК учитывались данные ультразвукового исследования сердца и артерий. При этом учитывались также наличие документированных значимых атеросклеротических бляшек со стенозом более 50% по данным инструментальных обследований.

Индексы BODE, e-BODE, BODEX, ADO и CODEX рассчитывались в соответствии с принятыми критериями (Таблицы 2-6).

Таблица 2 – Критерии расчета индекса BODE

Параметр	Баллы в индексе BODE		
	+ 1 балл	+ 2 балла	+ 3 балла
Индекс массы тела	≤ 21		-
Значения ОФВ1	50-64%	36-49%	≤ 35
Выраженность одышки mMRC	2	3	4
Тест с 6 минутной ходьбой (ТШХ), метров	250-349	150-249	≤ 149

Таблица 3 – Критерии расчета индекса e-BODE

Параметр	Баллы в индексе e-BODE		
	+ 1 балл	+ 2 балла	+ 3 балла
Индекс массы тела	≤ 21		-
ОФВ1, % от должных значений	50-64%	36-49%	≤ 35
Одышка (mMRC), балл	2	3	4
Тест с 6 минутной ходьбой (ТШХ), метров	250-349	150-249	≤ 149
Частота обострений в год	1-2	>3	-

Таблица 4 – Критерии расчета индекса BODEX

Параметр	Баллы в индексе BODEX			
	0	+ 1 балл	+ 2 балла	+ 3 балла
Индекс массы тела	>21	≤21	-	-
ОФВ1, % от должных значений	≥65	50-64	36-49	≤35
Одышка (mMRC), балл	0-1	2	3	4
Частота обострений в год	0	1-2	≥3	-

Таблица 5 – Критерии расчета индекса ADO

Параметр	Баллы в индексе ADO					
	0 баллов	+ 1 балл	+ 2 балла	+ 3 балла	+4 балла	+5 баллов
ОФВ1, % от должных значений	≥65	36-64	≤35	-	-	-
Одышка (mMRC), балл	0-1	2	3	4	-	-
Возраст, лет	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥90

Таблица 6 – Критерии расчета индекса CODEX

Параметр	Баллы в индексе CODEX			
	0 баллов	+1 балл	+ 2 балла	+ 3 балла
Индекс Charlson	0-4	5-7	≥8	-
ОФВ1, % от должных значений	≥65	50-64	36-49	≤35
Одышка (mMRC), балл	0-1	2	3	4
Частота обострений в год	0	1-2	≥3	-

Оценка теста с 6 минутной ходьбой (ТШХ), проводилась с использованием следующей шкалы, полученной из индекса BODE:

- 0 баллов - пройденное расстояние за 6 минут более 350 метров;
- 1 балл - пройденное расстояние за 6 минут более 250-349 метров;
- 2 балла - пройденное расстояние за 6 минут более 150-249 метров;
- 3 балла - пройденное расстояние за 6 минут ≤ 149 метров.

Пациентам, включенным в исследование после подтверждения диагноза, была назначена или скорректирована фармакотерапия в соответствии со степенью тяжести ХОБЛ и наличием сопутствующих заболеваний с учетом требований клинических рекомендаций. Лечение ХОБЛ в период стабильного лечения включало фармакотерапию с применением короткодействующих и длительнодействующих β_2 агонистов, таких как сальбутамол, сальметерол и формотерол; короткодействующих и длительнодействующих м-холинолитиков, в том числе ипратропия бромид и тиотропий. Кроме того, применялись ингаляционные глюкокортикостероиды, в том числе комбинированные с длительнодействующими β_2 агонистами формы, такие как формотерол/будесонид, сальметерол/флутиказон. Схема лечения и дозы подбирались индивидуально исходя из клинических характеристик заболевания, включая стадию заболевания и тяжесть симптомов. При лечении обострений с учетом их тяжести лечение предполагало прием антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов и усиление бронхолитической терапии. Оценка естественного течения не предполагала анализ назначенной пациентам терапии и контроля за ее приемом.

Для оценки соотношений характера течения и прогноза фиксировались даты и причины смерти пациентов по результатам патологоанатомических исследований.

При оценке течения ХОБЛ учитывались:

- 1) оценка выраженности респираторных симптомов в динамике;
- 2) мониторинг показателей функции внешнего дыхания;
- 3) анализ вариантов гетерогенного и коморбидного течения ХОБЛ и прогноза выживаемости.

Для оценки предикторов общей выживаемости пациентов с ХОБЛ учитывались факторы риска, симптомы, частота обострений, показатели функции внешнего дыхания. Выживаемость больных в течение всего срока наблюдения отслеживалась по информации о перенесенных событиях, дате и причине смерти каждого пациента, полученной в Государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Скопинский межрайонный медицинский центр». Ключевым показателем была смертность от всех причин. Причина смерти была установлена путем изучения медицинских документов и результатов вскрытия.

2.2.2. Изучение молекулярных механизмов ХОБЛ и атеросклероза по результатам множественного анализа микрочипов

2.2.2.1. Исследование молекулярно-генетических механизмов курения

Целевые гены и белки для исследования влияния сигаретного дыма были получены с использованием сравнительной токсикогеномной базы данных (The Comparative Toxicogenomics Database, CTD) [127]. Сети белок-белковых взаимодействий строились с помощью Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes database (STRING) v. 11.5 [393] и анализировались с помощью Cytoscape v. 3.9.1 и плагинов Network Analyzer и cytoHubba с использованием алгоритма топологического анализа Maximal Clique Centrality (MCC) [81, 139, 141]. Анализ функционального обогащения генов проведен с использованием инструментов ShinyGO и Enrichr [199, 202].

Получение данных

Анализ проводился на ранее изученных наборах данных (наборы генов), полученных из The Gene Expression Omnibus (GEO), The National Center for Biotechnology Information (NCBI), в которой представлены результаты экспериментов по оценке уровня экспрессии генов на биочипах. В соответствии с критериями поиска для анализа были отобраны следующие наборы данных: GSE141136 [392]. Из набора данных GSE141136 были извлечены образцы, полученные при воздействии экстракта сигаретного дыма на эндотелиальные клетки по сравнению с контролем. Данные были получены с использованием

платформы GPL11154 Illumina HiSeq 2000 (Homo sapiens). Группы сравнения составили Human Aorta Endothelial cell (HAEC) и Human Coronary Artery Endothelial cell (HCAEC) подвергшиеся 6-часовому воздействию табачного дыма и аналогичные клетки контрольной группы.

2.2.2.2. Анализ общих дифференциально экспрессируемых генов и их сигнальных путей при ХОБЛ и атеросклерозе

Получение данных

Анализ проводился на наборах данных (наборы генов), полученных из The Gene Expression Omnibus (GEO), The National Center for Biotechnology Information (NCBI), в которой представлены результаты экспериментов по оценке уровня экспрессии генов на биочипах. В последнее десятилетие биоинформационный анализ данных стал важным инструментом для изучения паттернов экспрессии генов и изучения молекулярных событий при сложных заболеваниях. Для анализа были использованы данные об уровнях экспрессии генов в наборах GSE5058, GSE11906, GSE11784 и GSE100927 [89, 159, 225, 448].

Из набора GSE5058 в анализ были включены данные по экспрессии генов в образцах эпителия бронхов, полученных методом волоконно-оптической бронхоскопии у 12 здоровых некурящих и 6 курильщиков с ХОБЛ. Данные были получены с использованием платформы GPL570 [HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array. Нормализация данных проводилась с использованием метода Mas5.

Из набора GSE11906 в анализ были включены данные по экспрессии генов в образцах эпителия бронхов 2 -3 порядка и бронхов 10 -12 порядка, полученные при волоконно-оптической бронхоскопии у 42 здоровых некурящих и 20 курильщиков с ХОБЛ. Данные были получены с использованием платформы GPL570 [HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array. Нормализация данных была проведена с помощью метода Mas5 без log трансформации.

Из набора GSE11784 в анализ были включены данные по экспрессии генов в эпителии бронхов 10-12 порядка, полученные у 63 здоровых некурящих и 22

пациентов с ХОБЛ. Данные были получены с использованием платформы GPL570 [HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array. Нормализация данных была проведена с помощью метода Mas5 без log трансформации.

Из набора GSE100927 в анализ были включены данные по экспрессии генов в 29 образцах атеросклеротических поражений сонных артерий, 26 образцах атеросклеротических поражений из бедренных артерий и 14 образцах атеросклеротических поражений подколенных артерий. Также анализировались образцы из 12 сонных, 12 бедренных и 11 подколенных контрольных артерий без атеросклеротических поражений. Данные были получены с использованием платформы GPL17077 Agilent-039494 SurePrint G3 Human GE v2 8x60K Microarray 039381 (Probe Name version). Нормализация данных проводилась с помощью локальной взвешенной регрессии (LOWESS).

Для наборов данных с ХОБЛ была извлечена следующая информация: количество пациентов ХОБЛ и здоровых некурящих лиц, а также предварительно обработанные данные экспрессии генов. Для анализа данных экспрессии генов формировались группы сравнения: здоровые лица и больные ХОБЛ.

Для набора данных с атеросклерозом была извлечена следующая информация: количество образцов, полученных от пациентов с атеросклерозом и здоровых лиц, а также предварительно обработанные данные экспрессии генов. Для анализа данных по экспрессии генов формировались группы сравнения: образцы, полученные от пациентов с атеросклерозом, и контрольная группа образцов от здоровых лиц.

Анализ дифференциальной экспрессии генов

Для оценки дифференциально экспрессируемых генов проведен биоинформационный анализ в группах сравнения с использованием пакета limma в R (v. 4.0.2) [266]. При анализе проводилась нормализация данных (log2 трансформация и квантильная нормализация). Для корректировки уровня статистической значимости при проведении множественных сравнений применялся алгоритм Benjamini & Hochberg (англ. false discovery rate, FDR). Условиями для скрининга дифференциально экспрессируемых генов были

абсолютное значение $\logFC > 1$ и значения p , удовлетворяющие условию $FDR \leq 5\%$. Условиями для скрининга дифференциально экспрессируемых генов для набора GSE141136 были абсолютное значение $\logFC > 1,5$ и значения p , удовлетворяющие условию $FDR \leq 5\%$. Общие дифференциально экспрессируемые гены определялись с использованием инструмента FunRich (v. 3.1.3) с построением диаграмм Венна [49]. Общими считались дифференциально экспрессируемые гены, которые изменялись в том же направлении во всех наборах (имели повышенную экспрессию во всех наборах данных или пониженную экспрессию во всех наборах данных).

Анализ генной онтологии

Для дальнейшего изучения паттернов экспрессии отдельных генов в контексте конкретных биологических или молекулярных путей с помощью инструментов GEO2Enrichr [202], ShinyGO v0.741 [199], GOnet [333] и g:Profiler [206] были выполнены анализ генной онтологии (gene ontology, GO), в соответствии с их биологическими процессами, полученными из базы консорциума генов THE GENE ONTOLOGY RESOURCE (GO) [200], идентификация сигнальных путей по Киотской энциклопедия генов и геномов KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) [245, 247] и базе Reactome [319], а также их функциональное обогащение и визуализация. Инструмент DAVID (DAVID Bioinformatics Resources 6.8) [222], был использован для выполнения KEGG анализа дифференциально экспрессируемых генов. Эталонные пути были получены на веб-сайте базы данных Киотской энциклопедии генов и геномов. Скорректированное с помощью алгоритма Benjamini & Hochberg значение $p < 0,05$ было установлено как порог для идентификации биологических процессов и путей. Также проводился анализ биологических путей с использованием инструмента The PANTHER v. 17.0 (Protein ANalysis THrough Evolutionary Relationships) Classification System [318]. Оценка молекулярных (белок-белковых) взаимодействий (англ. Protein-Protein Interaction, PPI) белковых продуктов общих дифференциально экспрессируемых

генов проведена с использованием онлайн-инструмента Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes database (STRING). Оценка взаимодействия не менее 0,4 (средняя степень достоверности) считалась значимой. Молекулярные (белок-белковые) взаимодействия визуализировали с помощью Cytoscape. Взаимосвязи между дифференциально экспрессируемыми генами были проанализированы с помощью подключаемого модуля Network Analyzer программного обеспечения Cytoscape. Кроме того, для поиска кластеров генов в сети молекулярных (белок-белковых) взаимодействий применялось определение молекулярных комплексов (Molecular Complex Detection, MCODE) [81]. В качестве критерия отсечения были установлены «градус отсечения = 2», «отсечка по счету узла = 0,2», «k-core = 2» и «макс. глубина = 100». Кроме того, наиболее важные гены в сети были идентифицированы с помощью приложения cytoHubba в программном обеспечении Cytoscape. Плагин Cytoscape cytoHubba использовался для ранжирования узлов в сети по их сетевым характеристикам. Для анализа, прогнозирования и визуализации основных белков в сетях молекулярных (белок-белковых) взаимодействий использовался алгоритм топологического анализа Maximal Clique Centrality (MCC). Идентификация биологических процессов Gene Ontology (GO) и путей KEGG для наиболее важных генов в сети был выполнен плагином ClueGO (версия 2.5.2) [121].

2.2.2.3. Биоинформационный анализ экспрессии гена ABCA1 при курении и ХОБЛ

Получение данных

В качестве источника данных для анализа использованы общедоступные наборы, содержащие сведения об экспрессии генов в эпителии дыхательных путей и альвеолярных макрофагах. Анализ проводился на наборах данных (наборы генов), полученных из The Gene Expression Omnibus (GEO), The National Center for Biotechnology Information (NCBI). Поиск наборов данных для анализа проводился с использованием ключевых слов «alveolar macrophages» «smoking», «airway epithelium / airway epithelial».

Критерии включения наборов в анализ: 1) наборы, содержащие данные по экспрессии генов в клетках эпителия дыхательных путей и альвеолярных макрофагов, полученные как от относительно здоровых некурящих, так и курильщиков или больных ХОБЛ; 2) сопоставимые условия забора биоматериала и наличие предварительно обработанных данных экспрессии генов. Не включались в анализ наборы, полученные от больных раком легких и другими респираторными заболеваниями, помимо ХОБЛ, наборы экспериментальных данных, полученных на животных моделях, а также наборы, не позволяющие сформировать группы сравнения курящих и некурящих. Наличие данных по экспрессии генов у больных ХОБЛ в наборах не являлось обязательным условием для включения.

В соответствии с критериями поиска для анализа были выбраны следующие наборы: GSE13896, GSE130928, GSE4498, GSE76324, GSE18385, GSE64614, GSE11906, GSE11784. GSE13896 содержал данные по экспрессии генов в альвеолярных макрофагах, полученных при бронхоальвеолярном лаваже у 24 здоровых некурящих, 34 курильщиков и 12 курильщиков с ХОБЛ. Данные были получены с использованием платформы GPL570 [HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array. GSE130928 содержал данные по экспрессии генов в альвеолярных макрофагах, полученных при бронхоальвеолярном лаваже у 24 здоровых некурящих, 42 курильщиков и 22 курильщиков с ХОБЛ. Данные были получены с использованием платформы GPL570 [HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array. GSE4498 содержал данные по экспрессии генов в эпителии бронхов у 10 фенотипически нормальных курильщиков по сравнению с 12 некурящими. Данные были получены с использованием Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array platform. GSE76324 содержал данные по экспрессии генов в эпителии бронхов 3-4 порядка, полученных у 20 здоровых некурящих и 31 здоровых курящих, а также эпителий бронхов 10-12 порядка у 57 здоровых некурящих и 52 здоровых курящих. Данные были получены с использованием Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array platform. GSE18385 содержал данные по экспрессии генов в эпителии бронхов 3-4 порядка, полученных у 21 здоровых некурящих, 31 здоровых курильщиков и малых дыхательных путей (10 – 12 порядка бронхов) у 51 здоровых некурящих, 58

здоровых курильщиков, полученных при бронхоскопии. Данные были получены с использованием платформы GPL570 [HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array. GSE64614 содержал данные по экспрессии генов в бронхиальном эпителии, включая трахею (n = 27) и бронхи 4-6 порядка (n = 20), полученный у здоровых некурящих и эпителий дистальных дыхательных путей (бронхи 10-го-12-го порядка) здоровых некурящих (n = 44) и здоровых курильщиков (n = 36), полученный с помощью бронхоскопии. Данные были получены с использованием Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array platform. Из набора GSE11906 были включены в анализ данные по экспрессии генов в образцах эпителия трахеи, бронхов 2 -3 порядка и бронхов 10 -12 порядка, отобранные методом волоконно-оптической бронхоскопии у 122 человек (42 здоровых некурящих, 49 здоровых курильщиков, 11 курильщиков с хроническими респираторными симптомами и 20 курильщиков с ХОБЛ). Данные были получены с использованием платформы GPL570 [HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array. GSE11784 содержал данные по экспрессии генов в эпителий бронхов 10-12 порядка, полученный у 63 здоровых некурящих, 72 здоровых курильщиков и 22 пациентов с ХОБЛ. Данные были получены с использованием платформы GPL570 [HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array.

Наборы анализировались в соответствии с теми методами получения и нормализации данных, которые применялись при их первичном получении. Данные из разных наборов анализировались независимо друг от друга и не объединялись для анализа. Для каждого набора данных была извлечена следующая информация: платформа, количество курящих, пациентов ХОБЛ и здоровых некурящих лиц, индекс пачек-лет, местоположение в дыхательных путях, из которых были получены образцы (генерация бронхов, трахея), а также предварительно обработанные данные экспрессии генов. Для анализа данных по экспрессии гена ABCA1 формировались группы сравнения: курильщики, здоровые лица и больные ХОБЛ. Кроме статуса курения и наличия ХОБЛ учитывались также данные по интенсивности курения (индекс пачек-лет). Другие доступные данные из наборов данных в текущем этапе исследования не анализировались.

Анализ дифференциальной экспрессии генов

Анализ дифференциальной экспрессии генов в группах сравнения проводился с использованием пакета limma в R (v. 4.0.2), а также Phantasus (v. 1.11.0). Были получены данные по дифференциальной экспрессии генов в группах сравнения для каждого набора, в том числе p value, logFC. При необходимости проводилась нормализация данных (log2 трансформация и квантильная нормализация), Корректировка уровня статистической значимости при проведении множественных сравнений проводилась с помощью алгоритма Benjamini & Hochberg (FDR – false discovery rate). Статистически значимые считались все значения p, удовлетворяющие условию $p < 0,05$ при $FDR \leq 5\%$.

Визуализация уровней экспрессии генов в группах сравнения представлена в виде коробочных диаграмм, которые демонстрируют минимальное значение (нижняя часть вертикальной линии), первый-третий квартиль (коробка), медиану (горизонтальная линия внутри коробки) и максимальное значение (верхняя часть вертикальной линии) распределения данных.

2.2.3. Исследование влияния экстракта сигаретного дыма на уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF) и мембранных белков (TLR4 и ABCA1) в моноцитах периферической крови

Для изучения влияния сигаретного дыма на провоспалительные механизмы, использовалась экспериментальная модель, включающая классические моноциты периферической крови. Данная часть работы направлена на подтверждение данных о том, что:

- 1) сигаретный дым действует провоспалительным образом, способствуя продукции провоспалительных цитокинов циркулирующими в крови моноцитами, которые являются частью системного воспаления;
- 2) сигаретный дым влияет на мембранные уровни ABCA1 транспортера, осуществляющего клеточный обмен холестерина и который принимает участие в регуляции врожденной иммунной системы в моноцитах/макрофагах.

Для подтверждения первого тезиса проведена оценка провоспалительных маркеров в моноцитах периферической крови после их 24-часовой инкубации с 4% экстрактом сигаретного дыма. Вторая часть исследования выполнена на моноцитах периферической крови пациентов ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ААНК (Рисунок 6).

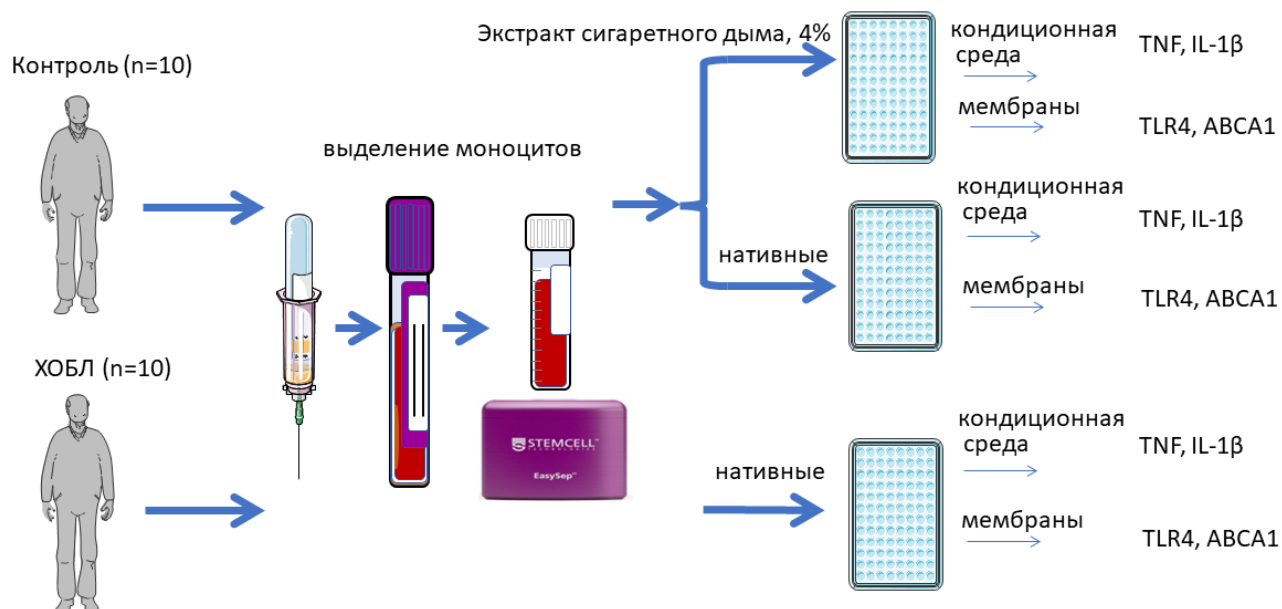


Рисунок 6 – Дизайн экспериментального этапа

2.2.3.1. Выделение моноцитов крови человека

Моноциты выделяли из периферической крови здоровых добровольцев и пациентов методом бесколоночной иммуномагнитной сепарации по протоколу EasySep, STEMCELL Technologies Inc, Канада (Рисунок 7). Для этой цели использовали конъюгированные магнитными частицами специфические антитела, которые связываются с целевыми антигенами клеток (Наборы EasySep Human Monocyte Isolation Kit).

Из локтевой вены утром натощак брали 50 мл крови в стерильные пробирки, содержащие дикалий этилендиаминтетрауксусную кислоту (К2ЭДТА) (Пробирка вакуумная ЕЛАМЕД по ГИКС 941419.101ТУ, Россия). Кровь центрифугировали в течение 5 мин при 500 g с целью отделения плазмы и форменных элементов, из которых выделялись лимфоцитарно-моноцитарная

фракция с использованием среды для градиентного центрифугирования CL5015 Lympholyte (Канада).



Рисунок 7 – Устройство для бесколоночной иммуномагнитной сепарации EasySep (STEMCELL Technologies Inc., Канада)

Далее применялся набор для выделения моноцитов человека EasySep™, предназначенный для выделения CD14+CD16- моноцитов из свежих мононуклеарных клеток периферической крови методом иммуномагнитной негативной селекции. Полученная суспензия с добавлением раствора для выделения моноцитов человека EasySep™ помещалась в магнит EasySep (STEMCELL Technologies Inc., Канада), где под действием магнитного поля клетки, связавшиеся с магнитными частицами, удерживались в полости магнита, остальные отмывались. Очищенные моноциты анализировали на гематологическом анализаторе Sysmex XS-800i, для подтверждения чистоты моноцитов более 94,0%.

Клетки рассаживали в стерильные 96-луночные планшеты для клеточных культур и инкубировали в CO₂-инкубаторе WS-189C (World Science, Корея) при 100% влажности и 37°C в течение 24 часов в среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, модифицированная по способу Дульбекко среда Игла) с высоким

содержанием глюкозы (4500 мг/л) с добавлением L-глутамина (4 мМ), 15% эмбриональной бычьей сыворотки, 100 ед/мл и 100 мкг/мл пенициллина и стрептомицина (Sigma-Aldrich, США).

Данный этап исследования был проведен в лаборатории клеточных технологий ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

2.2.3.2. Получение экстракта сигаретного дыма

Для получения экстракта сигаретного дыма использовалось устройство, включающее следующие элементы (Рисунок 8): наконечник пипетки (6); силиконовая трубка (4) с роликовым запорным краном (3); шприц инъекционный объемом 150 мл (2) (ООО «МИМ», Россия); полипропиленовая пробирка объемом 9 мл (1) (ОАО «Еламед», Россия); физиологический раствор с фосфатным буфером (PBS); коммерческие сигареты (5).

Процедура получения экстракта сигаретного дыма проводилась в вытяжном шкафу, чтобы свести к минимуму воздействие сигаретного дыма на экспериментатора и лабораторную среду. Экстракт сигаретного дыма готовился непосредственно перед экспериментом.

Получение экстракта сигаретного дыма проводилось следующим образом:

1. Полипропиленовая пробирка объемом 9 мл (ОАО «Еламед», Россия) наполнялась 5 мл физиологическим раствором с фосфатным буфером (1), после чего закрывалась силиконовой пробкой.
2. 150 мл шприц (2) присоединялся к удлинительной трубке (4), имеющей роликовой запорный кран (3).
3. Сигарета (5) вставлялась в наконечник пипетки (6), который прикреплялся к удлинительной трубке (4).
4. После прикуривания сигареты, осуществлялось движение поршня шприца, потянув его на себя.
5. Поршень шприца вытягивался до отметки 50 мл за 10 секунд, что соответствует скорости потока: 300 мл / мин и далее с той же скоростью до отметки 150 мл. При

этом основной поток дыма пропускаться через физиологический раствор с фосфатным буфером в пробирку.

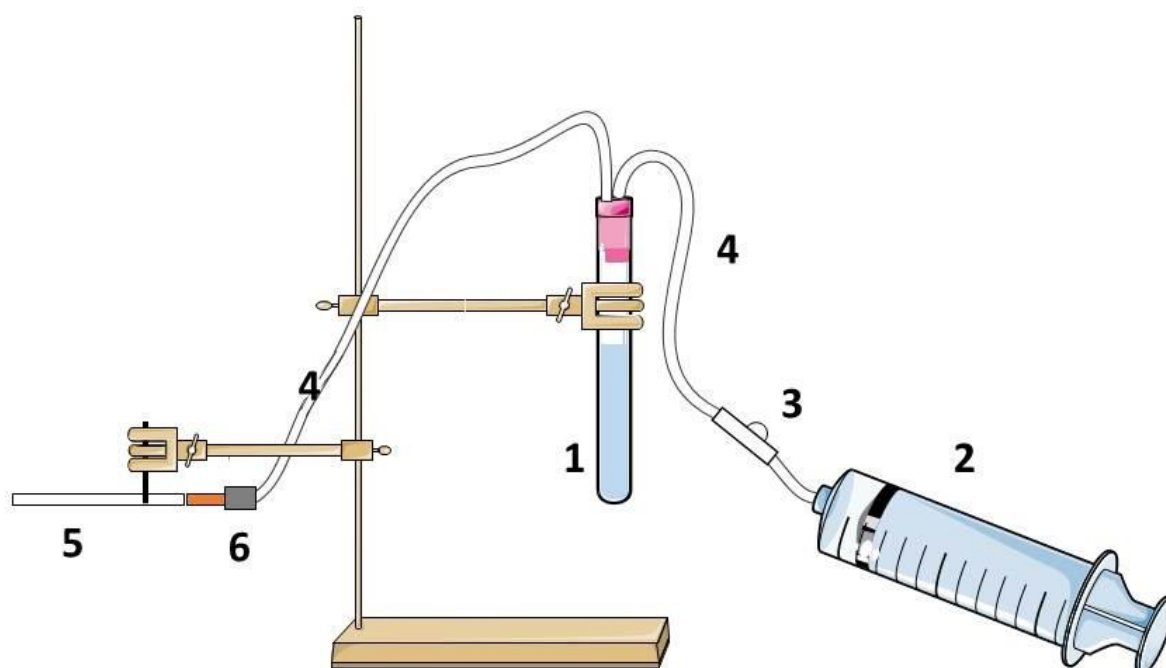


Рисунок 8 – Схема получения экстракта сигаретного дыма

6. Затем закрывался роликовый кран на удлинительной трубке, поршень вставлялся обратно в шприц и снова открывался роликовый кран.
7. Шаги 4-6 повторялись, пока сигарета не догорала до фильтра.
8. Затем окурок удалялся и вставлялась новая сигарета в наконечник пипетки для следующего цикла экстракции.
9. Процедура повторялась в общей сложности для 5 сигарет (дым от 5 сигарет пропускается через 5 мл физиологический раствор с фосфатным буфером).
10. Полученный экстракт фильтровался через мембрану с размером пор 0,2 мкм, и полученный раствор определяется как 100% экстракт сигаретного дыма.
11. Концентрацию раствора измеряли спектрофотометрически при длине волны 320 нм для получения 4% раствора.

Данный этап исследования был проведен в Лаборатории инструментальных методов фармацевтического анализа ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

2.2.3.3. Иммуноферментный анализ

Оценка уровней TLR4, TNF, IL-1 β и ABCA1 определялась методом ИФА в соответствии с инструкциями производителя (Cloud-Clone Corp, Китай) с использованием планшетного иммуноферментного анализатора Stat Fax-2100, США. Высвобождение моноцитами TNF и IL-1 β в кондиционную среду определяли количественно (пг/мл) с использованием соответствующего набора ELISA в соответствии с указаниями производителя набора (Cloud-Clone Corp.). Уровни TLR4 и ABCA1 определяли с помощью набора ELISA (нг/мл), следуя протоколу производителя набора (Cloud-Clone Corp., Китай) в мембранной фракции гомогената клеток, полученный с помощью высокоскоростной центрифуги Avanti JXN-30, Beckman Coulter, США. Для этой цели после окончания экспозиции клетки снимали с лунок планшетов раствором трипсин-EDTA (0.25% трипсина и 0.2% EDTA, Sigma-Aldrich), трижды промывали раствором фосфатного буфера (BioRad, США) и лизировали в NP40 Cell Lysis Buffer Thermo (Thermo FisherScientific, США). Полученный лизат центрифугировали при 5000 g. Супернатант использовали для выполнения анализов. Количество белка в пробах анализировали методом Брэдфорд (Pierce Coomassie Plus (Bradford) Assay Kit, ThermoFisher, США). Все образцы исследовали с соответствующими стандартами на 96-луночных микропланшетах с использованием планшетного иммуноферментного анализатора Stat Fax-2100, США. Данный этап исследования был проведен в Лаборатории клеточных технологий, Центральной научно-исследовательской лаборатории и Центре комплексного изучения фармакокинетики лекарственных веществ (in vitro, in vivo) ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

2.2.4. Исследование коморбидного течения ХОБЛ и ААНК

Исследование коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких с атеросклерозом включало оценку клинико-функциональных характеристик течения ХОБЛ, изучение клинико-лабораторных данных и

исследование грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья и навыков самоконтроля течения ХОБЛ (Рисунок 9).

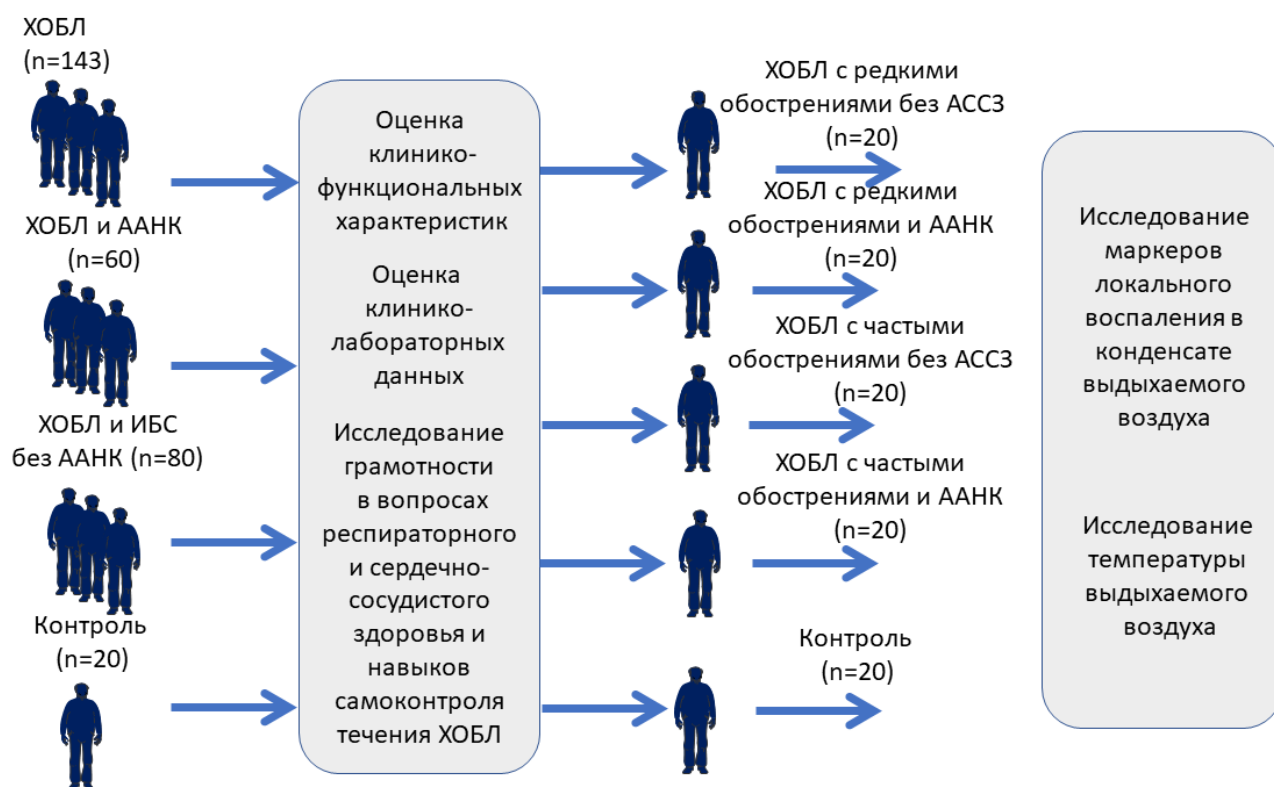


Рисунок 9 – Дизайн клинического этапа исследования

В соответствии с поставленными задачами для проведения данного этапа исследования были сформированы группы сравнения, включающие:

- 1) 143 пациента с изолированной ХОБЛ;
- 2) 80 пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС без ААНК;
- 3) 60 пациентов с ХОБЛ и сопутствующим клинически значимым ААНК;
- 4) 20 здоровых лиц группы контроля.

Лица, вошедшие во все исследовательские группы, являлись представителями европеоидной расы, проживали в Рязанской области Российской Федерации и не были связаны узами родства. Данную выборку составляли пациенты, получавшие амбулаторно-поликлиническую и стационарную помощь в медицинских организациях Рязанской области: государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Рязанская областная клиническая больница» (ГБУ РО ОКБ) и ГБУ РО «Скопинский межрайонный медицинский центр».

Все пациенты и здоровые лица подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и не имели критериев исключения из него.

Критерии включения в данную часть исследование были определены с учетом необходимости формирования следующих групп сравнения:

I. Первая группа (пациенты с изолированной ХОБЛ)

1. ХОБЛ вне периода обострения

II. Вторая группа (пациенты с ХОБЛ и сопутствующей ИБС без ААНК)

1. ХОБЛ вне периода обострения

2. Клинически манифестированные формы ИБС, подтвержденные методами объективной клинической оценки

III. Третья группа (пациенты с ХОБЛ и сопутствующим ААНК).

У 48 пациентов (80%) имела место ИБ стадия ААНК и у 12 пациентов (20%) ПА стадия ААНК стадия по Фонтейну-Покровскому. Более тяжелые стадии ААНК не включались в исследование из-за выраженной модификации клинико-функционального состояния пациентов.

Критерии исключения:

I. Общие

1. Острые инфекционные заболевания

2. Наличие у пациента других хронических респираторных заболеваний, в том числе бронхиальной астмы

3. Известные онкологические заболевания любой локализации

4. ВИЧ-инфекция и другие иммунодефицитные состояния

5. Постоянный прием противовоспалительных средств, системных глюкокортикостероидов

6. Острые формы ИБС

7. Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования

II. Первая группа (в дополнении к общим)

1. Любые клинические формы атеросклероза

Для исследования клинико-лабораторных и функциональных характеристик ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ПА, из числа пациентов, принявших

участие в предыдущем этапе исследования, были сформированы следующие группы: 1) 20 здоровых лиц из группы контроля; 2) 20 пациентов с ХОБЛ с редкими обострениями без АССЗ, 3) 20 пациентов с ХОБЛ с редкими обострениями и ААНК; 4) 20 пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и сопутствующим клинически значимым ААНК, 5) 20 пациентов ХОБЛ частыми обострениями без АССЗ.

Критериями включения в группу контроля являлись:

1. Отсутствие бронхообструктивных заболеваний
2. Отсутствие клинически манифестированных форм атеросклероза любой локализации.

2.2.4.1. Методы клинического обследования пациентов

Обследование пациентов проводилось с использованием доступных общеклинических инструментов и оборудования. Спирометрия проводилась спирометром MIR SPIROLAB I (MIR, Италия). Оценивались такие показатели как ОФВ₁, ФЖЕЛ и индекс Тиффно. При этом рассчитывались значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ в процентах от должных значений. ААНК был подтверждён данными клинического и ультразвукового исследования (ультразвуковое исследование артерий проводилось на аппарате Accuvix V10 (Medison, Южная Корея)).

Оценка температуры выдыхаемого воздуха

Оценка температуры выдыхаемого воздуха производилась с помощью устройства X-halo (Delmedica, Сингапур), с точностью до 0,01 °С в заданном диапазоне температур. Исследование проводили всем пациентам вне периода обострения ХОБЛ в спокойном состоянии в положении сидя между 9 и 10 часами утра натощак после полоскания полости рта водой. Измерение температуры выдыхаемого воздуха проводилось в хорошо проветриваемом помещении при постоянной влажности и температуре, в диапазоне от 18 до 25⁰С. Устройство перед применением находилось в указанном диапазоне температур не менее 2 часов, чтобы исключить влияние на результаты измерения воздействия низких

или высоких температур, а также конденсации влаги из воздуха на датчике термометра. Перед проведением процедуры в течение 10 минут пациент находился в спокойном состоянии, ознакомился с методикой предстоящего исследования. После этого пациент удобно усаживался, обхватывал губами загубник, соединенный с устройством. Всех пациентов просили свободно вдыхать через нос и выдыхать в устройство со скоростью и глубиной, типичными для их нормального дыхательного ритма до тех пор, пока температура не достигала стабильных значений.

При измерении пациент плотно обхватывал губами загубник прибора, при этом носовой зажим не требовался. Вдох производился через нос, выдох через рот. После максимально глубокого вдоха пациент медленно выдыхал воздух в тепловую камеру до тех пор, пока температура датчика не достигала плато (не становилась постоянной), что указывало на достижение температурного баланса. Пациент совершал выдох медленно с целью наибольшей эффективности измерения. Количество выдохов определялось быстротой достижения температурного плато.

Получение конденсата выдыхаемого воздуха

Сбор конденсата выдыхаемого воздуха проводился пациентам вне периода обострения ХОБЛ с помощью портативного устройства R-Tube (Respiratory Research, США) и одноразовых полипропиленовых коллекторов, имеющих односторонний клапан и обеспечивающих конденсацию около 200 микролитров в минуту для взрослого при нормальном дыхательном усилии (Рисунок 10). Образцы собирались в первой половине дня после тщательного ополаскивания полости рта дистиллированной водой. Особое внимание уделялось исключению носового дыхания (с помощью носового зажима) и белкового загрязнения слюной и слизистой носоглотки. Для этого было предписано нормально дышать через рот и временно прекратить сбор, если пациенту было необходимо проглотить слюну или покашлять. Образцы конденсата выдыхаемого воздуха собирали в течение 10 минут с использованием предварительно охлажденной до -20°C R-Tube.

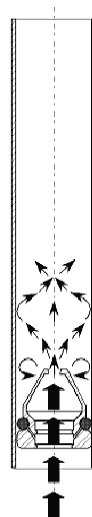


Рисунок 10 – Портативное устройство для сбора конденсата выдыхаемого воздуха R-Tube (RespiratoryResearch, США)

Получение сыворотки крови

Для получения сыворотки крови проводился забор венозной крови из локтевой вены, который осуществлялся в утреннее время (8:00-9:00) натощак в стандартную пробирку (9 мл) по ГОСТ 52623.4-2015 Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств и ГОСТ Р 53079.4-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа. Исследуемая кровь центрифугировалась в течение 10 минут со скоростью 3000 оборотов. Полученная кровь хранилась в морозильной камере в эппендорфах при температуре -30 °С.

Исследование маркеров воспаления

Для исследования цитокинов использовали сыворотку крови, определяя их содержание методом ИФА-анализа с использованием тест-системы Cloud-Clone Corp. по инструкции производителя использованием планшетного иммуноферментного анализатора Stat Fax-2100, США. Чувствительность анализа для IL-1 β составляла 0,52 пг/мл, для TNF 0,49 пг/мл.

2.2.4.2. Исследование грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья

В данный этап исследования включались 283 пациента с ХОБЛ из предыдущего этапа. Для исследования грамотности в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья анализировались социально-демографические характеристики, включая возраст, уровень образования, социально-экономические характеристики, место проживания, а также клиничко-anamнестические данные, полученные в ходе предыдущего этапа. Оценка проводилась путем структурированного интервью для сбора информации по следующим областям: (1) общая оценка грамотности в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья на основе опросника European Health Literacy Survey Questionnaire в версии HLS₁₉-EU-Q Russian [56]; (2) понимание клинических характеристик течения заболевания, в том числе критериев обострения ХОБЛ; (3) знания по оценке выраженности симптомов и методов управления симптомами; (4) знания по контролю за течением сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Проводилась также оценка правильности использования пациентами карманных ингаляторов, сгруппированных в три группы: дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), ингаляторы с мягким туманом (Респимат) и ингаляторы с сухим порошком (ДПИ), включающая правильность выполнения следующих основных этапов: подготовка к ингаляции/ загрузка лекарства; правильное расположение устройства или его встряхивание, глубокий выдох; правильный вдох/ ингаляция; задержка дыхания и медленный выдох.

2.2.5. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ IBM SPSS Statistics 23.0, MedCalc 20.1.4. и R Studio (v. 4.0.2) с использованием пакетов survminer, survival, Rcmdr.

Проверка характера распределения количественных показателей проводилась с использованием критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова –

Смирнова. При представлении данных рассчитывались: M (среднее), 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего, p (достигнутый уровень значимости).

Для количественной оценки взаимосвязи двух наборов данных применялся корреляционный анализ. Тесноту связи определяли по величине коэффициента корреляции r , который мог принимать значения от -1 до +1 включительно. Связь между признаками оценивалась по шкале Чеддока как сильная, средняя и слабая (Таблица 7).

Таблица 7 – Величина коэффициента корреляции

Величина коэффициента корреляции	0,1-0,3	0,3-0,5	0,5-0,7	0,7-0,9	0,9-1,0
Характеристика силы связи	слабая	умеренная	заметная	высокая	весьма высокая
	средняя			сильная	

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, сравнивались с помощью t -критерия Стьюдента. Динамика показателей оценивалась по t -критерию для парных выборок. Для исследования различий в категориальных переменных использовался тест χ^2 . В случае отсутствия нормального распределения применялись U -критерий Манна-Уитни и критерий Краскала-Уоллиса. Корреляция оценивалась по Пирсону и Спирмену.

Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод логистической регрессии, а также ROC-анализ с построением характеристических кривых. Для количественной оценки характеристических ROC кривых рассчитывается площадь под ROC кривыми (AUC – Area Under Curve), которая оценивалась в соответствии со значениями, представленными в Таблице 8.

При значениях AUC, близких к единице, диагностическая значимость определяемых параметров считалась высокой, тогда как значения, располагающиеся к уровню 0,5, считались обладающими меньшей

предсказательной способностью. Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70.

Таблица 8 – Значения AUC, рассчитанные с целью доказательности эффективности модели

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

Проведены корреляционный и регрессионный анализы для определения наиболее значимых предикторов выживаемости пациентов с ХОБЛ. Анализ выживаемости рассчитывался методом множественных оценок Каплана–Майера и метода многофакторного регрессионного анализа – пропорциональной модели рисков Кокса. Для оценки достоверности различий между кривыми выживаемости Каплана–Майера использовались: критерий Бреслоу (Breslow (Generalized Wilcoxon)) для оценки ранних межгрупповых различий, критерий Тарон-Вара (Tarone-Ware) для оценки межгрупповых различий в середине кривой дожитий и Логранговый критерий (Log Rank (Mantel-Cox)) для оценки поздних групповых различий. Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Анализ факторов риска проводили с помощью регрессионной модели Кокса (модель пропорциональных рисков proportional hazards model). При многофакторном анализе выделение независимых переменных проводили методом пошагового включения с остановкой при уровне значимости $p < 0,05$. Рассчитаны относительные риски влияния каждого фактора на вероятность летального исхода в отдаленный период. Оценивались: В – коэффициенты в регрессии Кокса; SE – стандартная ошибка для коэффициента регрессии Кокса; Wald – χ^2 Вальда проверяет нулевую гипотезу о том, что относительный риск

смертельного исхода, связанный с данной переменной, равен единице; Df – степени свободы; Sig. – достигнутый уровень значимости для критерия χ^2 Вальда; Exp(B) – отношение рисков (ОР).

Соблюдение условия проведения регрессионного анализа Кокса проверяли при помощи анализа остатков Шенфельда (Schoenfeld residuals). Проверку линейности связи предикторов и логарифма функции риска проводили при помощи анализа мартингальных остатков (martingale residuals). Оценка случаев, оказывающих влияние на модель (influential cases), проведена при помощи графического анализа Dfbeta. Проверку на коллинеарность предикторов проводили при помощи анализа корреляционной матрицы коэффициентов регрессии.

При проведении биоинформационного анализа для корректировки уровня статистической значимости при проведении множественных сравнений применялся алгоритм Benjamini & Hochberg (FDR – false discovery rate), реализованный с помощью пакета limma и функции p.adjust() в R (v. 4.0.1). Все значения p, удовлетворяющие условию $FDR \leq 5\%$, принимались как статистически значимые.

Критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Визуализация данных

Визуализация данных проводилась с использованием программ и сервисов IBM SPSS Statistics 23.0, MedCalc 20.104, SangerBox, Cytoscape, Weishengxin, Servier Medical Art, TermoChart, Spirola v.3.0.3 и R Studio (v. 4.0.2) с использованием пакетов survminer, survival, ggplot2, circlize. Для визуализации переменных, имеющих различную величину, при необходимости, применялось логарифмирование данных.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЕСТЕСТВЕННОГО И КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ХОБЛ И АНАЛИЗ ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ

3.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование и значение возраста

В соответствии с поставленными целью и задачами, проведен долгосрочный анализ характера естественного течения ХОБЛ. В исследование были включены 188 пациентов, в том числе 170 мужчин и 18 женщин с ХОБЛ, возраст которых на момент первого осмотра варьировал от 36 до 75 лет, составляя в среднем 60,11 (95% ДИ 58,89; 61,34) лет и представляющие все возрастные группы (Рисунок 11). По возрасту пациенты распределились следующим образом: до 50 лет – 27 человек (14,4%), 50–59 лет – 63 человека (33,5%), 60–69 лет – 67 человек (35,6%), 70 лет и старше – 31 человек (16,5%).

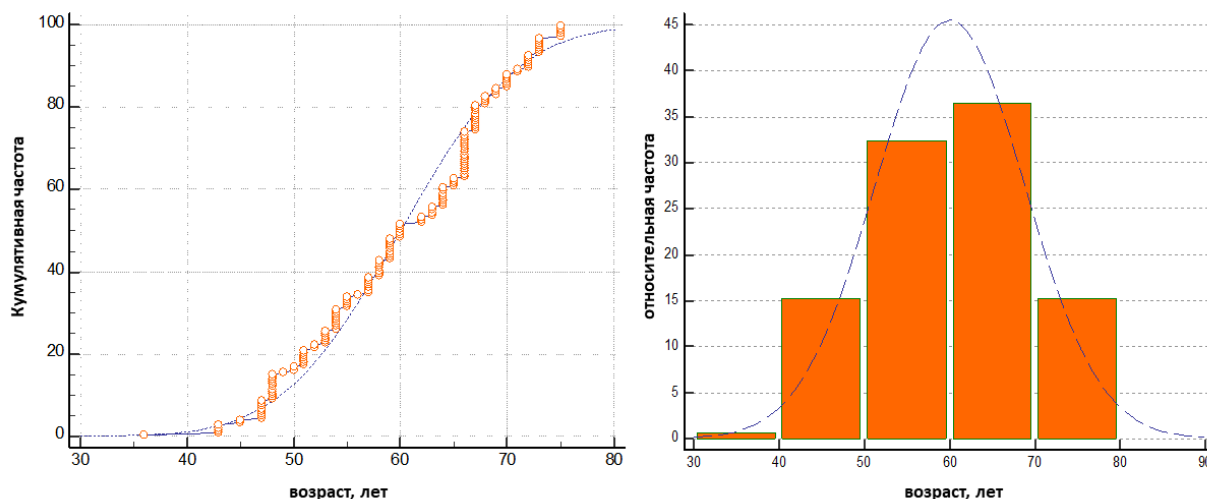


Рисунок 11 – Распределение пациентов по возрасту на момент включения в исследование

В соответствии с классификацией GOLD на момент включения в исследование ХОБЛ соответствовала следующим стадиям:

I (легкая) стадия заболевания (GOLD 1) – 61 пациент (32,45%),

II (средняя) стадия (GOLD2) – 111 пациентов (59,05%),

III (тяжелая) стадия (GOLD3) – 16 пациентов (8,5%).

В Таблицах 9,10 представлены данные, характеризующие демографические, анамнестические и клинико-функциональные показатели пациентов.

Таблица 9 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Показатель	Значения (n=188)
Возраст, лет, в том числе	60,11 (95% ДИ 58,89; 61,34)
мужчины	60,02 (95% ДИ 58,68; 61,34)
женщины	61,0 (95% ДИ 58,13; 63,87)
Характеристика факторов риска	
Курят на момент включения, % от n	188 (100%)
Индекс пачек-лет, в том числе	36,33 (95% ДИ 35,00; 37,66)
мужчины	37,72 (95% ДИ 36,41; 39,03)
женщины	24,44 (95% ДИ 20,15; 28,74)
Возраст вовлечения в курение, лет, в том числе	14,93 (95% ДИ 14,14; 15,72)
мужчины	14,57 (95% ДИ 13,73; 15,40)
женщины	18,72 (95% ДИ 17,1; 20,35)
Работа в условиях пылевого загрязнения, % от n	37 (19,68%)
Клиническая характеристика	
Продолжительность постоянного кашля, лет	12,25 (95% ДИ 12,26; 13,24)
Продолжительность постоянного выделения мокроты, лет	8,46 (95% ДИ 7,5; 9,42)
Индекс массы тела	26,72 (95% ДИ 26,25; 27,2)
Наличие АССЗ, % от n	98 (52,12%)
ААНК, % от n	18 (9,57%)

На момент включения в исследование курили все пациенты, а средний индекс пачек-лет составил 36,33 (95% ДИ 35,00; 37,66). Средний возраст вовлечения в курение составил 14,93 (95% ДИ 14,14; 15,72) лет. Работа в условиях воздействия вредных производственных факторов в анамнезе была отмечена у 37 (19,68%) пациентов, в том числе у 33 мужчин (19,41%) и 4 женщин (22,2%). Пациентам в соответствии с действующими на момент исследования рекомендациями в составе моно или комбинированной терапии была назначены

бронхолитики, включая м-холинолитики (109 пациентов (57,97%)) и длительнодействующие β_2 агонисты (83 пациента (44,14%). Оценка коморбидности показала, что 98 (52,12%) пациентов на момент включения в исследование имели сопутствующие атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, в том числе 54,11% (92) мужчин и 44,4% (8) женщин. При этом 23 (12,23%) пациента имели в анамнезе сердечно - сосудистые события, такие как инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). ААНК имели 18 (9,57%) пациентов.

Оценка функции внешнего дыхания показала, что средние значения ОФВ1 среди пациентов, включенных в исследование составили 71,98% (95% ДИ 69,91; 74,04) от должных значений, что соответствует данным о том, что основную часть (59,05%) больных составили пациенты II (средней) стадии (GOLD2) ХОБЛ (Таблица 10).

Таблица 10 – Клинико-функциональная характеристика пациентов, на момент включения в исследование

Показатель	(n=188)
ЧДД, мин ⁻¹	20,98 (95% ДИ 20,34; 21,63)
ЧСС, мин ⁻¹	83,23 (95% ДИ 81,81; 84,65)
САД, мм рт. ст.	136,29 (95% ДИ 133,5; 139,09)
ДАД, мм рт. ст.	81,71 (95% ДИ 80,15; 83,27)
ОФВ1, % от должных значений	71,98% (95% ДИ 69,91; 74,04)

В результате исследования выявлены различия в выживаемости больных ХОБЛ, имеющих разные клинико-функциональные характеристики заболевания, отражающие естественное течение заболевания. Из 188 пациентов, включенных в исследование, к третьей временной точке умерли 129 пациентов, что составило 68,62%. Таким образом, выживаемость за пятнадцатилетний период наблюдения составила 31,38% (Рисунок 12). Продолжительность жизни умерших находилась в пределах от 52 до 86 лет и составила в среднем 70,68 (95% ДИ 69,21; 72,15) лет

(Рисунок 12), а среднее время выживания с момента включения в исследования составило 10,54 (95% ДИ 9,89; 11,08) лет.

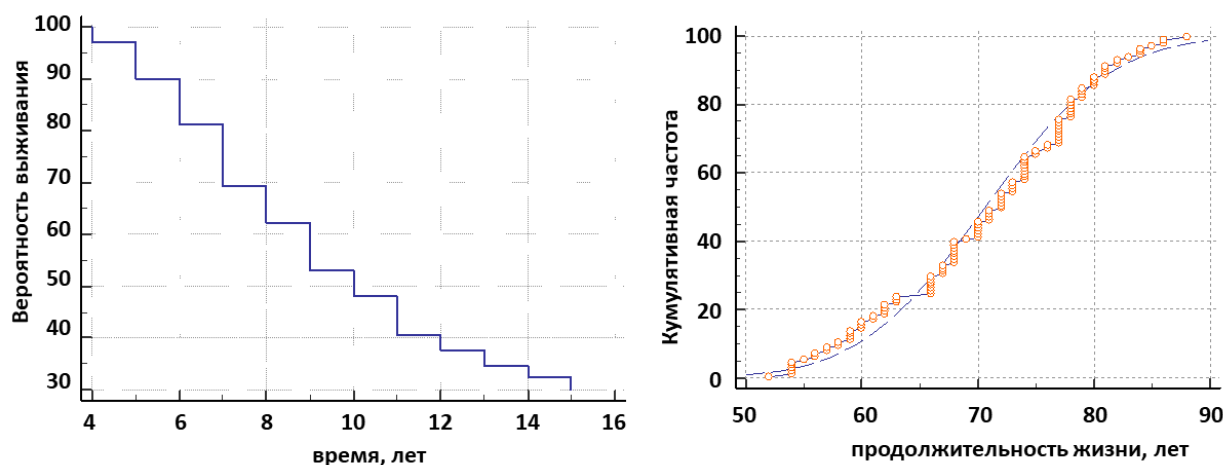


Рисунок 12 – График выживаемости и продолжительность жизни пациентов с ХОБЛ, включенных в исследование

Анализ анамнестических и клинико-функциональных показателей пациентов, показал следующее. Средний возраст включенных в исследование пациентов (60,11 (95% ДИ 58,89; 61,34) лет) является средним возрастом для других крупных исследований по выживаемости ХОБЛ [407], и характерен для развития сердечно-сосудистой коморбидной патологии. Для оценки значения возраста выполнен анализ отдаленной выживаемости больных методом Каплана-Майера. Статистическая значимость различий между кривыми оценивалась с помощью Log-rank теста и критериев Бреслоу (Breslow (Generalized Wilcoxon)) и Тарон-Вара (Tarone-Ware).

На Рисунке 13А и в Таблице 11 представлены данные по выживаемости больных ХОБЛ в зависимости от возраста на момент включения в исследование, которые подтверждают сведения о том, что возраст является независимым немодифицируемым фактором риска неблагоприятного прогноза и должен учитываться в комплексной оценке характера течения. Возраст пациентов также негативно коррелировал с другими клинико-функциональными показателями (Рисунок 13В).

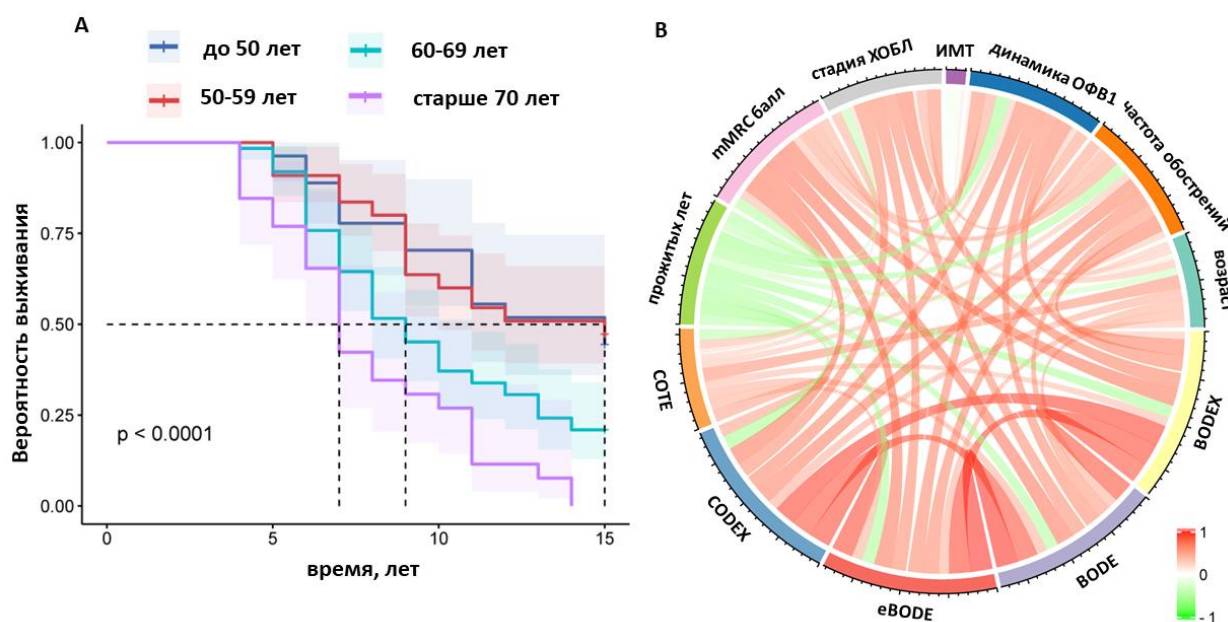


Рисунок 13 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от возраста на момент включения в исследование (А); корреляционные связи клинико-демографических данных с возрастом (В).

Примечание: направленность и сила корреляционных связей на рисунке 13В показана цветом в соответствии со схемой, приведенной в правом нижнем углу

Каждое событие на графике кривой выживаемости Каплана-Мейера отражается ступенькой вниз, когда меняется значение функции дожития (доли выживших). Выживаемость лиц в возрасте до 50 лет и в группах 60-69 и старше 70 лет имеет значимые статистические различия ($p < 0,05$ и $< 0,001$ соответственно) по критерию Бреслоу (Breslow (Generalized Wilcoxon)), который оценивает ранние межгрупповые различия, критерию Тарон-Вара (Tarone-Ware), оценивающему межгрупповые различия в середине кривой дожития и Логранговому критерию (Log Rank (Mantel-Cox)), который оценивает поздние групповые различия. Исходя из данных, приведённых на рисунке 13А, выживаемость пациентов снижается после 60 лет. Таким образом, среднее время выживания зависит от возраста пациентов (Таблица 11).

Таблица 11 – Средние значения для времени выживания

Возраст, лет	Время выживания, лет	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал
<50	11,92	0,71	10,53 - 13,31
50-59	11,70	0,50	10,72 - 12,68
60-69	9,82	0,45	8,93 - 10,71
≥ 70	7,92	0,60	6,73 - 9,10
Все	10,54	0,27	9,89 - 11,08

Проведенный ROC анализ подтвердил значимость возраста в качестве предиктора неблагоприятного исхода (Рисунок 14).

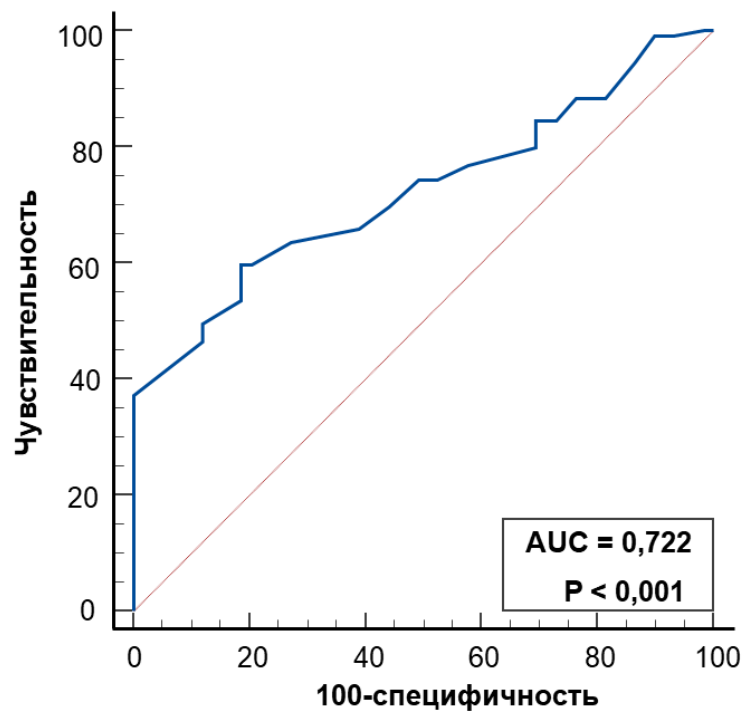


Рисунок 14 – ROC-кривая значений для возраста на момент включения в исследование

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,72 (95% ДИ: 0,64 - 0,79), что свидетельствует о хорошей значимости фактора в оценке прогноза выживаемости. При этом точкой отсечения для прогноза выживаемости являлся возраст 60 и более лет. Возраст старше 60 лет увеличивал риск общей смертности (ОР 2,56

(95% ДИ 1,77; 3,72)). Эти данные усиливают понимание значимости оценки возраста в прогнозе ХОБЛ.

Кроме того, возраст старше 60 лет увеличивал вероятность наличия АССЗ (ОШ 9,49 (95% ДИ 4,88; 18,47)), в том числе ААНК (ОШ 5,24 (95% ДИ 2,46; 9,76)). Среди пациентов в возрасте 60 лет и старше распространенность ААНК составила 15,3%, против 4,44% среди пациентов моложе 60 лет ($p < 0,05$). Таким образом, распространённость ААНК у пациентов с ХОБЛ была выше среди пациентов старше 60 лет, в связи с чем пациенты этой возрастной группы должны входить в группу для скрининга ААНК.

Таким образом, возраст является немодифицируемым фактором риска неблагоприятных исходов и коморбидного по атеросклерозу течения ХОБЛ и должен учитываться при разработке программ по диагностике и ведению больных.

3.2. Значение факторов риска в естественном и коморбидном течении ХОБЛ

Для оценки влияния факторов риска на характер течения ХОБЛ и прогноз, проводился анализ статуса курения и воздействия негативных производственных вредностей. Для этой цели выполнен анализ отдаленной выживаемости больных методом Каплана-Майера. Характеристика ключевых факторов риска развития ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания во второй контрольной точке приведена в таблице 12. При этом наблюдалось усиление тяжести ХОБЛ в сравнении с первой точкой (Таблица 12).

Результаты показали, что все включенные в исследование пациенты когда-либо курили. Считается, что курение является не только ведущим фактором риска развития ХОБЛ, но общим фактором риска для сопутствующего атеросклероза. Имеет значение длительность и интенсивность воздействия табачного дыма. Результаты предыдущих эпидемиологических исследований показали, что значения индекса пачек-лет больше 10 лет значительно увеличивают риск развития ХОБЛ. В текущем исследовании индекс пачек-лет статистически значимо различался для пациентов с I и IV стадией заболевания (Таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика ключевых факторов риска развития ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания во второй контрольной точке

показатель	Больные ХОБЛ (n=188)				Значимость различий
	I стадия (n=31)	II стадия (n=118)	III стадия (n=32)	IV стадия (n=7)	
	1	2	3	4	
Средний возраст, лет	61,77 (95% ДИ 59,23; 64,32)	62,52 (95% ДИ 60,92; 64,12)	66,41 (95% ДИ 63,38; 69,43)	65,86 (95% ДИ 56,25; 75,46)	$p^{1-3}=0,02$ $p^{2-3}=0,02$
Возраст начала курения, лет	17,61 (95% ДИ 15,83; 19,39)	14,67 (95% ДИ 13,62; 15,72)	14,06 (95% ДИ 12,51; 15,61)	11,43 (95% ДИ 8,28; 14,58)	$p^{1-4}=0,0016$ $p^{1-3}=0,0036$
Индекс пачек-лет	32,87 (95% ДИ 28,96; 36,78)	35,91 (95% ДИ 34,3; 37,51)	39,19 (95% ДИ 36,47; 41,9)	45,71 (95% ДИ 37,96; 53,47)	$p^{1-4}=0,03$
Работа в условиях пылевого загрязнения, % от n	4 (12,9%)	22 (18,64%)	10 (31,25%)	1 (14,28%)	$p>0,05$
Прекратили курить, % от n	4 (12,9%)	24 (20,34%)	4 (12,5%)	3 (42,85%)	$p>0,05$

Во второй контрольной точке для I стадии ХОБЛ индекс пачек-лет в среднем составил 32,87 (95% ДИ 28,96; 36,78), тогда как для IV стадии 45,71 (95% ДИ 37,96; 53,47) ($p<0,01$). Также установлены статистически значимые различия в выживаемости в зависимости от увеличения индекса пачек-лет (Рисунок 15, Таблица 13).

Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера, представленных на рисунке 15 свидетельствуют о статистически значимых различиях ($p<0,0001$) для пациентов с ИПЛ ≤ 30 и ИПЛ > 30 (Таблица 13). ИПЛ > 30 имели 65,42% пациентов. При этом ИПЛ > 30 увеличивал 5-ти и 15-летний риск общей смертности ((ОР 2,44 (95% ДИ 1,43; 5,00)) и (ОР 2,62 (95% ДИ 1,81; 3,80)) соответственно). Полученные данные подтверждают клиническое значение курения и необходимость оценки индекса пачек-лет при мониторинге течения ХОБЛ.

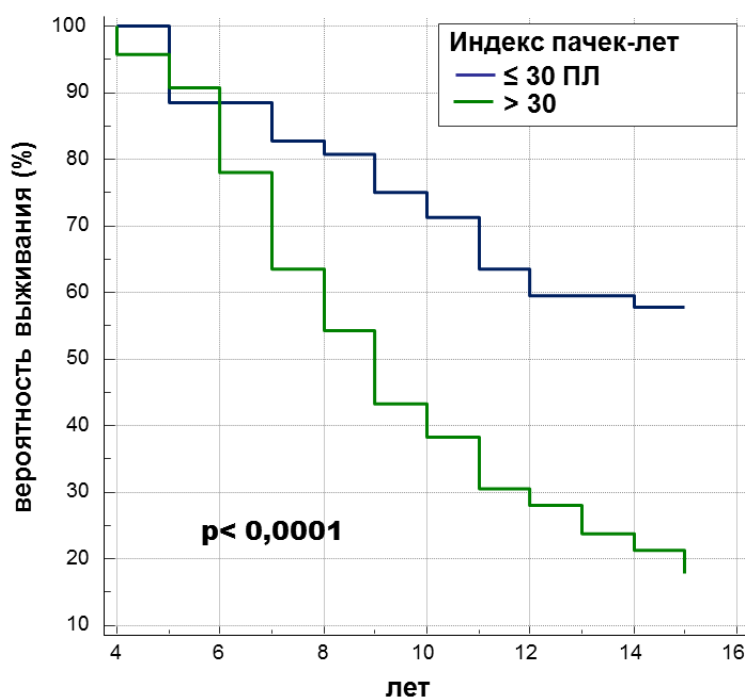


Рисунок 15 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от значений индекса пачек-лет

Таблица 13 – Средние значения времени выживания в зависимости от индекса пачек-лет

пачек-лет	Среднее значение			
	Время выживания, лет	Стандартная ошибка	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
≤ 30	12,200	0,459	11,300	13,100
> 30	9,667	0,323	9,033	10,300
Все	10,543	0,279	9,996	11,089

Увеличение индекса пачек лет повышало вероятность наличия сопутствующего ААНК (ОШ 1,06 (95%ДИ 1,01; 1,13)), риск общей смертности (ОР 1,07 (95%ДИ 1,05; 1,09)), риск смерти от ХОБЛ (ОР 1,07 (95%ДИ 1,02; 1,15)) и риск смерти от АССЗ (ОР 1,08 (95%ДИ 1,04; 1,10)). Площадь под ROC-кривой для индекса пачек-лет составила 0,81 (95% ДИ 0,75-0,87) при $p < 0,0001$, что свидетельствует о его хорошей значимости для оценки выживаемости (Рисунок 16).

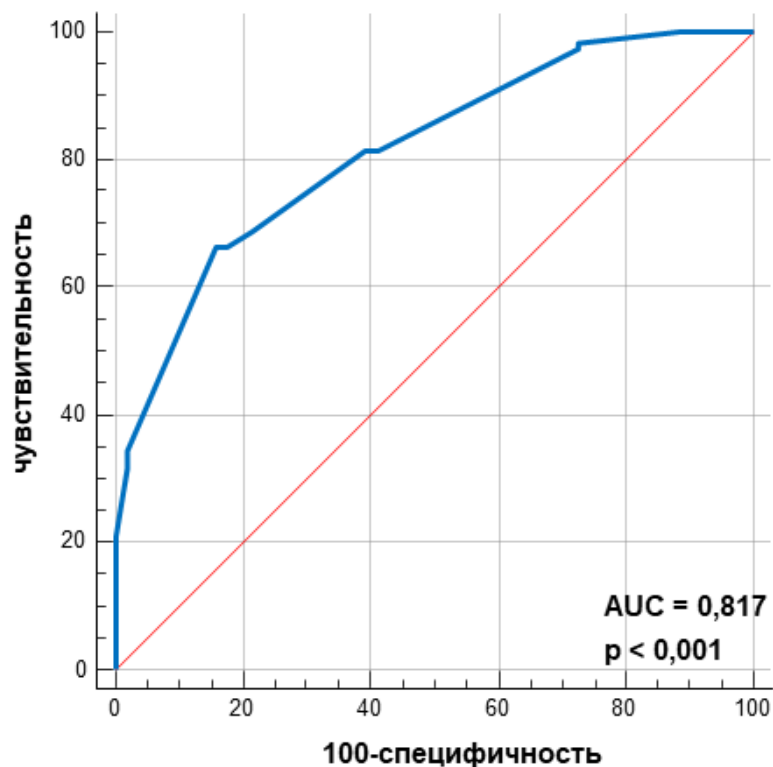


Рисунок 16 – ROC-кривая для индекса пачек-лет

Проведенный ROC-анализ показал, что ИПЛ > 37 являлся точкой отсечения для вероятности наличия ААНК у пациентов с ХОБЛ (площадь под кривой ROC (AUC) = 0,76 (95% ДИ 0,69; 0,83, чувствительность 83,33%, специфичность 72,91% при $p < 0,05$). В модели логистической регрессии вероятность наличия сопутствующего ААНК у пациентов с ХОБЛ также была выше при ИПЛ > 37 (ОШ 5,49 (95% ДИ 2,53; 9,67). Пациенты с ХОБЛ, имеющие ИПЛ > 37 имели худшие показатели 5-летней выживаемости со второй контрольной точки при наличии сопутствующего ААНК (ОР 3,31 (95% ДИ 1,29; 8,47), $p < 0,05$).

Распространенность курения во второй контрольной точке среди пациентов составила 81,38%, так как 35 из них прекратили курить более года назад. Однако оценка выживаемости в группах прекративших курить и продолжающих курить среди всех пациентов не показала статистически значимых различий ($p = 0,82$), что свидетельствует о том, что достаточно позднее решение прекратить курить не могло повлиять на выживаемость (Рисунок 17).

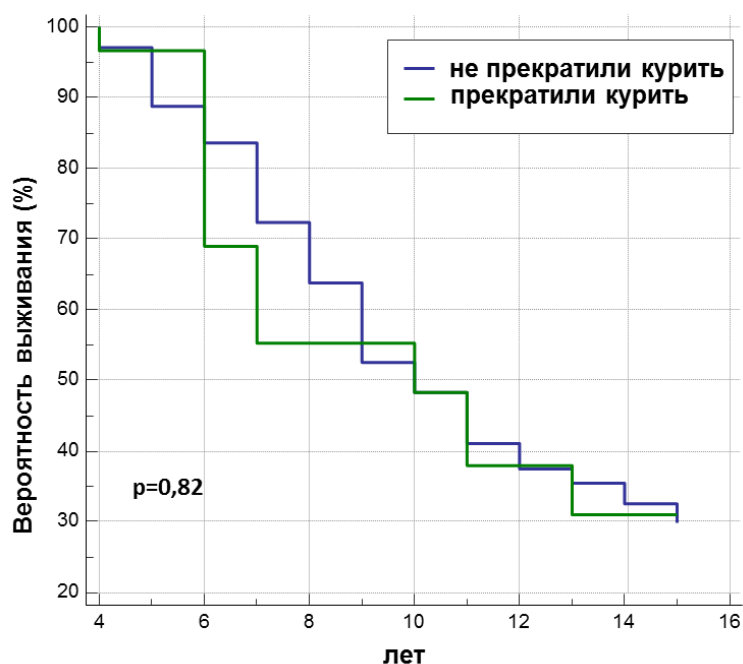


Рисунок 17 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от статуса курения

При этом прекращение курения пациентами в возрасте до 60 лет статистически значимо снижало риск смертности за последующий период наблюдения 12 лет со второй контрольной точки (ОР 0,41 (95% ДИ 0,14; 0,82), что свидетельствует о необходимости раннего прекращения курения.

Для анализа корреляционных взаимоотношений курения и продолжительности жизни у больных ХОБЛ, пациенты были разделены на 2 группы: прожившие менее 60 лет и прожившие более 75 лет (Таблица 14).

Средний возраст начала курения в группе пациентов, умерших до 60 лет составил 12,29 (95% ДИ 11,04; 13,53) лет, тогда как в группе проживших более 75 лет составил 15,74 (95% ДИ 14,52; 16,96) лет ($p < 0,01$). При этом индекс пачек-лет в указанных группах достоверно не отличался ($p = 0,06$) и составил 36 (95% ДИ 32,3; 39,7) и 36,90 (95% ДИ 34,22; 39,59) лет соответственно.

Таблица 14 – Взаимоотношения факторов риска и продолжительности жизни пациентов

Показатель оценки фактора риска	Проживших менее 60 лет (n=17)	Проживших более 75 лет (n=62)	Значимость различий
Возраст вовлечения в курение, лет	12,29 (95% ДИ 11,04; 13,53)	15,74 (95% ДИ 14,52; 16,96)	p<0,01
Индекс пачек-лет	36,0 (95% ДИ 32,3; 39,7)	36,90 (95% ДИ 34,22; 39,59)	p>0,05
Прекратили курить	0	21 (33,87%)	p<0,001

Было установлено, что раннее начало курения (до 16 лет), которое отметили 64,89% пациентов, было ассоциировано с худшим прогнозом выживаемости в 15-летнем наблюдении (ОР 1,51 (95% ДИ 1,04; 2,20), p<0,01). Анализ выживаемости Каплана-Мейера показал статистически значимые различия (p<0,01) в зависимости от возраста вовлечения в курение (Рисунок 18). При этом раннее начало курения не влияло на вероятность наличия ААНК (p>0,05).

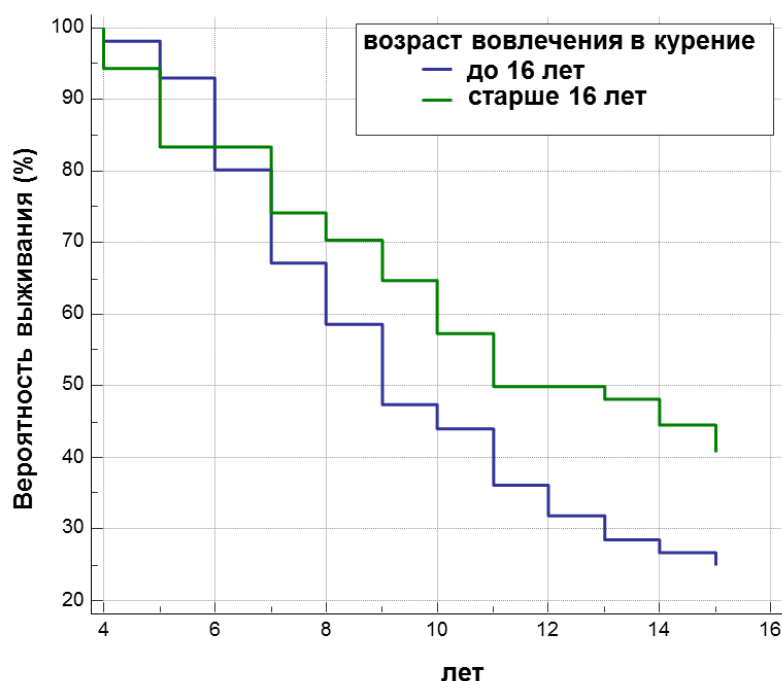


Рисунок 18 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от возраста вовлечения в курение

Полученные данные могут свидетельствовать о важной роли воздействия курения на развивающиеся легкие. Это соответствует классической модели естественного течения ХОБЛ, предложенной С. Fletcher и R. Peto [191], которые предположили, что некоторые курильщики (так называемые восприимчивые курильщики) страдают ускоренной скоростью снижения функции легких от нормального пикового значения функции легких в возрасте до 25 лет, что в конечном итоге приводит к развитию ХОБЛ, т.е. согласно этой модели, ХОБЛ начинается, когда молодой человек начинает курить, чаще всего в подростковом возрасте [424].

Работа в условиях пылевого загрязнения была еще одним распространенным фактором риска. Работа в условиях пылевого загрязнения увеличивала вероятность наличия тяжелой одышки ($mMRC > 3$) – ОШ 3,49 (95% ДИ 1,61; 7,57, $p < 0,001$), более тяжелой коморбидности (индекс коморбидности Charlson больше 6) – ОШ 3,25 (95% ДИ 1,49; 7,08, $p < 0,005$) и вероятность смерти от ХОБЛ (ОР 3,36 (95% ДИ 1,01; 9,64), $p < 0,05$). Распространенность ААНК среди пациентов, работавших в условиях пылевого загрязнения составила 13,72%, против 7,94% среди пациентов, не имеющих этого фактора риска в анамнезе ($p < 0,05$).

Таким образом, высокий индекс пачек лет является фактором более тяжелого течения ХОБЛ и неблагоприятного прогноза выживаемости и должен учитываться в мониторинге больных, а также при разработке образовательных программ для пациентов, направленных на раннее прекращение курения. При этом пациенты с ХОБЛ, имеющие ИПЛ больше 37 должны находиться в группе по скринингу ААНК. Кроме того, раннее начало курения (до 16 лет) является прогностически значимым фактором помимо индекса пачек-лет, в связи с чем должно оцениваться при ведении больных, а также должно учитываться при разработке антисмокинг-программ, направленных на лиц этих возрастных групп.

3.3. Анализ клинического значения симптомов и функции внешнего дыхания

Гетерогенность течения ХОБЛ является важной клинической проблемой. Понимание этой гетерогенности в настоящее время базируется на разделении больных на фенотипы на основании известных клинико-функциональных характеристик. Известный субъективизм такого разделения не позволяет успешно оценивать и практически применять фенотипы у каждого пациента в реальной клинической практике. Вместе с тем, оценка симптомов может играть важную роль не только на этапе ранней диагностики, но и при оценке течения заболевания.

Проведенный анализ свидетельствует о различном характере выраженности хронических респираторных симптомов: кашля, продукции мокроты и одышки в течении ХОБЛ (Таблица 15).

Таблица 15 – Структура и характер респираторных симптомов у пациентов с различной степенью тяжести ХОБЛ во второй контрольной точке

Показатель	Больные ХОБЛ (n=188)				p
	I стадия (n=31)	II стадия (n=118)	III стадия (n=32)	IV стадия (n=7)	
	1	2	3	4	
Кашлевой анамнез, лет	11,58 (95% ДИ 9,69; 13,47)	15,32 (95% ДИ 14,08; 16,56)	16,88 (95% ДИ 14,43; 19,32)	22,86 (95% ДИ 16,97; 28,74)	$p^{1-4} < 0,01$
Наличие постоянной мокроты	13 (41,9%)	92 (77,96%)	27 (84,37%)	7 (100%)	$p^{1-2} < 0,05$ $p^{1-3} < 0,05$ $p^{1-4} < 0,001$
Стаж выделения мокроты, лет	10,08 (95% ДИ 6,97; 13,18)	10,84 (95% ДИ 9,66; 12,03)	12,7 (95% ДИ 10,78; 14,63)	17,14 (95% ДИ 10,68; 23,6)	$p^{1-4} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$
Одышка, mMRC	0,48 (95% ДИ 0,14; 0,82)	1,44 (95% ДИ 1,23; 1,65)	2,53 (95% ДИ 2,19; 2,87)	3,0 (95% ДИ 2,24; 3,76)	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} < 0,001$ $p^{1-4} < 0,001$ $p^{3-4} < 0,05$

Наличие постоянного кашля отметили все пациенты в первой и второй контрольных точках. Возраст хронизации симптома составил в среднем 47,67 (95% ДИ 46,6; 48,74) лет. Жалобу на выделение мокроты указали 74,46% пациентов во второй контрольной точке. При этом средний возраст хронизации симптома составил 49,2 (95% ДИ 47,86; 50,54) лет. Одышку отметили 67,55% пациентов во второй контрольной точке. Тяжесть одышки по шкале mMRC при включении в исследование составила в среднем 1,4 (95% ДИ 1,24; 1,57) балла. При этом во второй контрольной точке тяжесть одышки при I стадии ХОБЛ составила в среднем 0,48 (95% ДИ 0,14; 0,82) баллов, при II стадии ХОБЛ – 1,44 (95% ДИ 1,23; 1,65). При этом тяжесть одышки была значительно выше при III и IV стадиях ХОБЛ: 2,53 (95% ДИ 2,19; 2,87) и 3,0 (95% ДИ 2,24; 3,76) баллов соответственно (Таблица 16). Эти данные подтверждают значимость респираторных симптомов в оценке тяжести ХОБЛ.

Полученные результаты свидетельствуют о хронизации и усилении выраженности респираторных симптомов в естественном течении ХОБЛ. Продолжительность постоянного кашля по мнению пациентов при I стадии ХОБЛ составила 11,58 (95% ДИ 9,69; 13,47) лет, при II стадии ХОБЛ – 15,32 (95% ДИ 14,08; 16,56).

При этом пациенты III и IV стадий ХОБЛ указали, что их кашлевой стаж составил 16,88 (95% ДИ 14,43; 19,32) и 22,86 (95% ДИ 16,97; 28,74) лет соответственно. При этом хроническое выделение мокроты начинается значительно более поздно, чем кашель. Так, стаж постоянного выделения мокроты у пациентов при I стадии ХОБЛ составил 10,08 (95% ДИ 6,97; 13,18) лет, при II стадии ХОБЛ – 10,84 (95% ДИ 9,66; 12,03), у пациентов III стадии ХОБЛ – 12,7 (95% ДИ 10,78; 14,63) лет и 17,14 (95% ДИ 10,68; 23,6) лет при IV стадии.

Кроме того, продолжительность хронического кашля, по мнению пациентов мужского пола, составила 12,66 (95% ДИ 11,61; 13,71) лет, у пациентов женского пола – 11,39 (95% ДИ 9,16; 13,62). Продолжительность постоянного выделения мокроты у мужчин составила 8,98 (95% ДИ 7,98; 9,97) лет, у женщин – 7,36 (95% ДИ 4,92; 9,81).

Проведенный ROC анализ показал, что вероятность наличия сопутствующего ААНК повышалась у пациентов с ХОБЛ, чей кашлевой стаж составлял более 15 лет (площадь под кривой ROC (AUC) = 0,73 (95% ДИ 0,66; 0,79) при $p < 0,0001$, чувствительность 72,22%, специфичность 68,24%) и стаж продукции мокроты более 10 лет (площадь под кривой ROC (AUC) = 0,73 (95% ДИ 0,66; 0,79) при $p < 0,0001$, чувствительность 72,22%, специфичность 75,29%). Пациенты, соответствующие обоим этим критериям, имели высокие значения многомерных индексов во второй контрольной точке (Таблица 16), частые обострения ХОБЛ (ОШ 6,23 (95% ДИ 2,86; 13,57), $p < 0,0001$), высокую вероятность сопутствующего ААНК (ОШ 2,53 (95% ДИ 1,45; 4,40)), $p < 0,0001$) и вероятность смерти от АССЗ (ОР 2,68 (95% ДИ 1,66; 4,34), $p < 0,001$).

Таблица 16 – Клинико-функциональные характеристики пациентов с большим стажем респираторных симптомов

показатель	Кашлевой стаж > 15 лет и мокроты > 10 лет (n= 73)	Кашлевой стаж ≤ 15 лет и мокроты ≤ 10 лет (n= 115)	p
mMRC	2,21 (95% ДИ 1,91; 2,5)	1,1 (95% ДИ 0,90; 1,29)	$p < 0,001$
BODE	4,03 (95% ДИ 3,32; 4,74)	1,45 (95% ДИ 1,13; 1,78)	$p < 0,001$
eBODE	5,41 (95% ДИ 4,63; 6,19)	2,4 (95% ДИ 2,04; 2,76)	$p < 0,001$
BODEX	4,07 (95% ДИ 3,51; 4,62)	2,16 (95% ДИ 1,87; 2,44)	$p < 0,001$
CODEX	4,78 (95% ДИ 4,19; 5,37)	2,44 (95% ДИ 2,14; 2,74)	$p < 0,001$
Charlson	5,88 (95% ДИ 5,43; 6,33)	4,45 (95% ДИ 4,14; 4,76)	$p < 0,001$

Вероятность большого стажа респираторных симптомов повышалась у пациентов, работавших в условиях пылевого загрязнения (ОШ 2,95 (95% ДИ 1,39; 6,25), $p < 0,0001$).

Оценка значимости сочетания хронических респираторных симптомов в течении ХОБЛ показала, что комбинация симптомов ассоциирована с

увеличением частоты обострений, тяжестью ХОБЛ, ускорением относительного снижения ОФВ1, и выраженностью коморбидности (Таблица 17).

Таблица 17 – Сочетание хронических респираторных симптомов в течении ХОБЛ во второй контрольной точке

Показатель		Комбинации хронических респираторных симптомов во второй контрольной точке			p
		Кашель (n=29)	Кашель + мокрота (n=32)	Кашель + мокрота + одышка (n=127)	
		1	2	3	
Возраст, лет		61,41 (95% ДИ 58,38; 64,44)	60,97 (95% ДИ 58,12; 63,82)	64,47 (95% ДИ 62,76; 66,17)	p>0,05
Стадия ХОБЛ, чел	I II III IV	15 (52%) 14 (48%) - -	8 (25%) 24 (75%) - -	8 (6,4%) 82 (64,5%) 30 (23,6%) 7 (5,5%)	p ¹⁻³ <0,01
Средняя частота обострений ХОБЛ в год		1,14 (95% ДИ 0,76; 1,52)	1,52 (95% ДИ 1,18; 1,85)	2,12 (95% ДИ 1,92; 2,32)	p ¹⁻³ <0,01
Индекс пачек-лет		32,59 (95% ДИ 28,51; 36,67)	36,16 (95% ДИ 33,11; 39,21)	37,23 (95% ДИ 35,55; 38,91)	p ¹⁻³ <0,01
Скорость относительного снижения ОФВ1, %		2,18 (95% ДИ 1,89; 3,71)	2,99 (95% ДИ 2,22; 3,77)	4,42 (95% ДИ 3,53; 5,31)	p ¹⁻² <0,05 p ¹⁻³ <0,001
10- летняя выживаемость		19 (65,51%)	19 (59,37%)	26 (24,29%)	p ¹⁻³ <0,05 p ²⁻³ <0,05
Индекс BODE		0,41 (95% ДИ 0,14; 0,69)	0,53 (95% ДИ 0,31; 0,76)	3,74 (95% ДИ 3,19; 4,29)	p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ <0,001
Индекс CODEX		1,38 (95% ДИ 0,87; 1,89)	1,75 (95% ДИ 1,42; 2,08)	4,44 (95% ДИ 4,00; 4,88)	p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ <0,001

Было установлено, что комбинация таких хронических респираторных симптомов как кашель в сочетании с выделением мокроты и одышкой более характерна для ХОБЛ более тяжелого течения, по сравнению с пациентами, которых беспокоит только кашель (2,34 (95% ДИ 2,21; 2,47) и 1,55 (95% ДИ 1,31; 1,79) стадии заболевания соответственно, при p<0,01). Аналогичная закономерность характерна для частоты обострений ХОБЛ в год. У пациентов,

имеющих сочетание хронических респираторных симптомов, средняя частота обострений в год составляет 2,12 (95% ДИ 1,92; 2,32), тогда как у пациентов, имеющих только кашель 1,14 (95% ДИ 0,76; 1,52), при $p < 0,01$. Кроме того, сочетание хронических респираторных симптомов ассоциировалось с большей скоростью относительного снижения ОФВ1 за трехлетний период. Наличие у пациентов кашля, мокроты и одышки более 3 баллов по шкале mMRC увеличивало риск общей смертности (ОР 4,54 (95% ДИ 2,75; 7,49), $p < 0,001$), вероятность частых обострений ХОБЛ (ОШ 5,96 (95% ДИ 2,74; 12,96)) и вероятность быстрого снижения ОФВ1 (ОШ 2,23 (95% ДИ 1,17; 4,23)).

Кроме того, было установлено, что выраженность одышки возрастает при усилении тяжести ХОБЛ и с возрастом (Рисунок 19). При этом у пациентов, умерших в период последующего наблюдения отмечалась более тяжелая одышка.

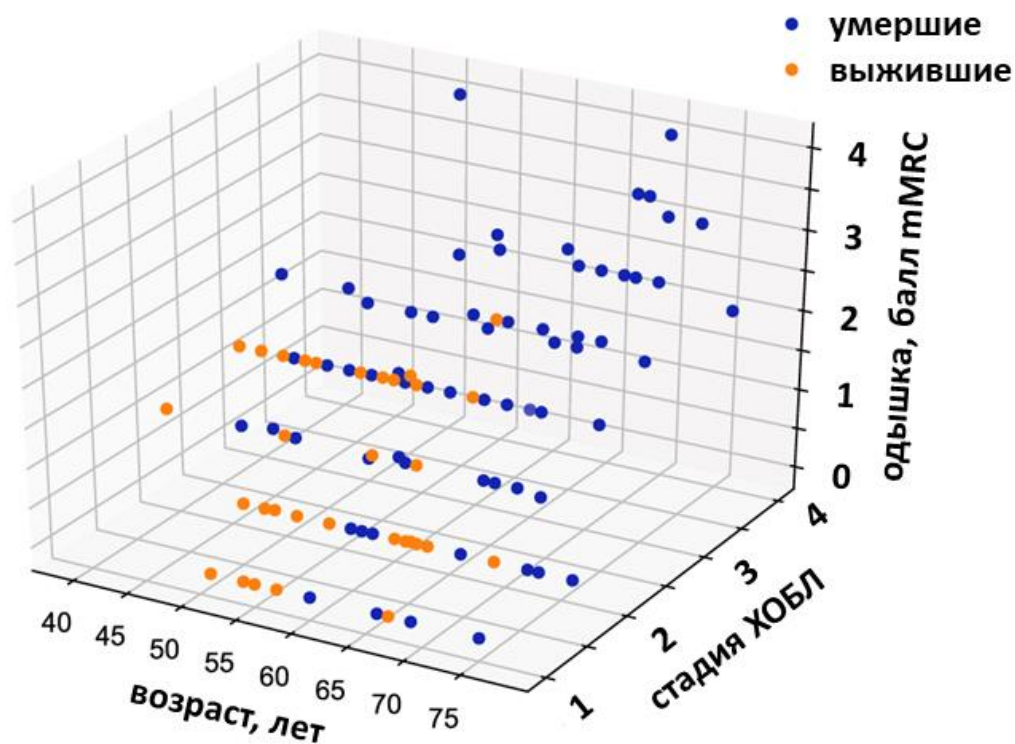


Рисунок 19 – График тяжести одышки в зависимости от стадии ХОБЛ и возраста во второй контрольной точке

Было установлено, что наличие одышки характеризовалось снижением выживаемости при анализе методом Каплана-Мейера. Пятнадцатилетняя

выживаемость пациентов, не имеющих клинически значимой одышки на момент первой контрольной точки, составила 50,81%, тогда как у пациентов с одышкой - 22,04% ($p < 0,05$). При этом одышка более 3 баллов по шкале mMRC, соответствовала наиболее худшим показателям выживаемости (Рисунок 20, Таблицы 18, 19).

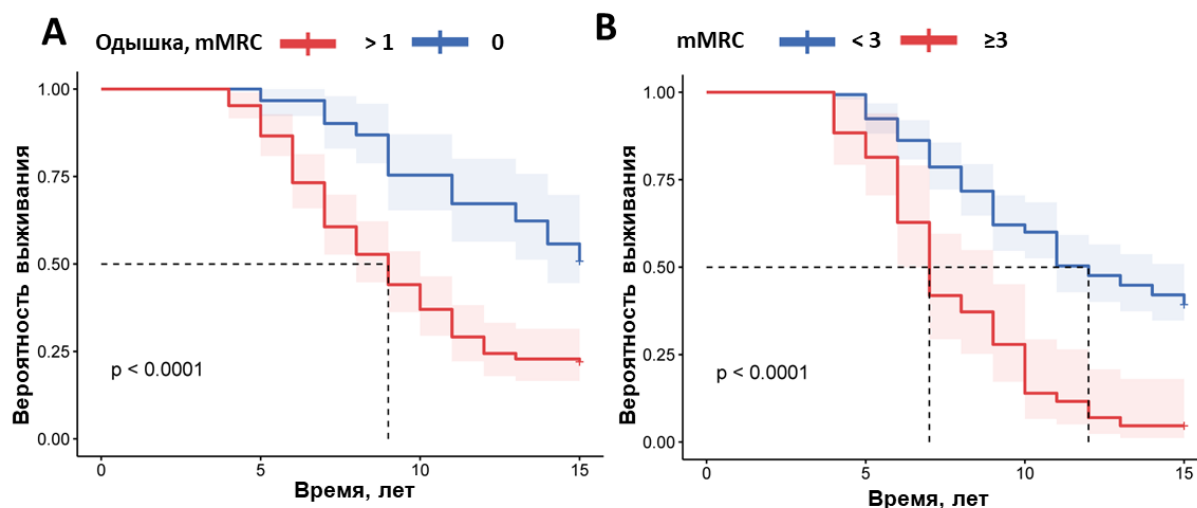


Рисунок 20 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от наличия одышки (А) и выраженности одышки (В)

Таблица 18 – Средние значения для времени выживания в зависимости от выраженности одышки

Одышка, балл mMRC	Средние значения для времени выживания			
	Время выживания, лет	Стандартная ошибка	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0	12,73	0,40	11,94	13,53
1	12,20	0,69	10,83	13,56
2	9,76	0,47	8,83	10,69
3	8,00	0,48	7,05	8,94
4	7,20	0,95	5,33	9,06
Все	10,54	0,27	9,99	11,08

Таким образом, выраженность одышки, объективизированная в баллах mMRC, представляет клинический интерес. Усиление выраженности одышки в баллах связано с уменьшением времени выживания, что свидетельствует о важной

роли одышки в естественном течении ХОБЛ. Степень выраженности одышки является важным показателем прогноза выживаемости (Таблица 19).

Таблица 19 – Отношение рисков (hazard ratios) неблагоприятного исхода для одышки разной степени выраженности по шкале mMRC

Период наблюдения	Одышка, mMRC				
	0	1	2	3	4
5 лет	-	0,77 (95% ДИ 0,39; 1,70)	4,38 (95% ДИ 2,47; 7,76)	6,07 (95% ДИ 2,94; 12,56)	8,69 (95% ДИ 2,37; 31,79)
15 лет	-	1,06 (95% ДИ 0,62; 1,83)	2,25 (95% ДИ 1,49; 3,38)	3,92 (95% ДИ 2,19; 7,00)	5,05 (95% ДИ 1,74; 14,64)

Из представленных на рисунке 21 сведений следует, что усиление выраженности одышки ассоциировано с увеличением риска неблагоприятных исходов в 15-летнем наблюдении.

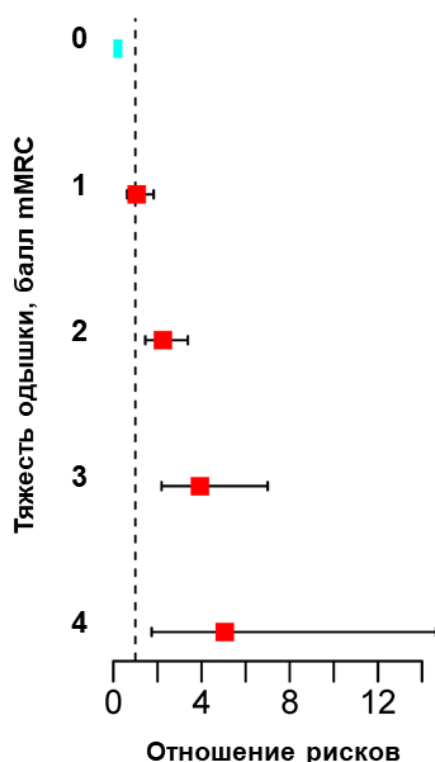


Рисунок 21 – Форест-график отношения рисков неблагоприятного исхода в 15-летнем наблюдении для одышки разной степени выраженности в сравнении с пациентами, не имеющими одышку

Было установлено, что пациенты с более низкими значениями выраженности одышки во второй контрольной точке имели более низкую ежегодную частоту обострений, чем пациенты с более выраженной одышкой. Так, при частоте обострений менее 2 в год выраженность одышки составила в среднем 1,06 (95% ДИ 0,85; 1,27) балла, при частоте 2-3 раза в год - 2,0 (95% ДИ 1,72; 2,28) балла и при частоте обострений более 3 в год выраженность одышки достигала 2,63 (95% ДИ 2,07; 3,19) баллов (Таблица 20). Кроме того, выраженность одышки усиливается при увеличении индекса коморбидности Charlson.

При этом тяжесть одышки, объективизированная в баллах, коррелирует со значениями ОФВ1 в процентах от должных значений во второй контрольной точке (r -0,56 (95% ДИ -0,65; -0,44) при $p < 0,0001$). Снижению значений ОФВ1 соответствовало усиление одышки от 0,96 (95% ДИ 0,74; 1,18) балла у пациентов с ОФВ1 > 65 % от должных значений до 3,2 (95% ДИ 2,83; 3,57) балла у пациентов с ОФВ1 ≤ 35 % от должных значений.

Таблица 20 – Выраженность одышки в различных клинических ситуациях

Показатель		Одышка, в баллах mMRC	Значимость различий
Индекс пачек-лет	ИПЛ ≤ 30	1,26 (95% ДИ 0,96; 1,57)	$p < 0,01$
	ИПЛ > 30	1,67 (95% ДИ 1,44; 1,89)	
Частота обострений	нет	0	$p^{1-2,3,4} < 0,001$
	менее 2 в год	1,06 (95% ДИ 0,85; 1,27)	$p^{2-3} < 0,001$
	2-3 в год	2,0 (95% ДИ 1,72; 2,28)	$p^{2-4} < 0,001$
	более 3 в год	2,63 (95% ДИ 2,07; 3,19)	$p^{3-4} > 0,05$
Индекс Charlson	1-4	1,07 (95% ДИ 0,85; 1,28)	$p^{1-2} < 0,01$
	5-6	1,55 (95% ДИ 1,2; 1,89)	$p^{1-3} < 0,001$
	≥ 7	2,47 (95% ДИ 2,1; 2,83)	$p^{2-3} < 0,001$

Эти данные свидетельствуют о том, что одышка является одним из ключевых симптомов, отражающих тяжесть течения ХОБЛ. Проведенный ROC анализ подтвердил значимость тяжести одышки, выраженной в баллах в качестве предиктора неблагоприятного исхода (Рисунок 22). Площадь под ROC-кривой

(AUC) составила 0,73 (95% ДИ 0,66; 0,81) при $p < 0,001$, что свидетельствует о хорошей значимости фактора в оценке прогноза выживаемости.

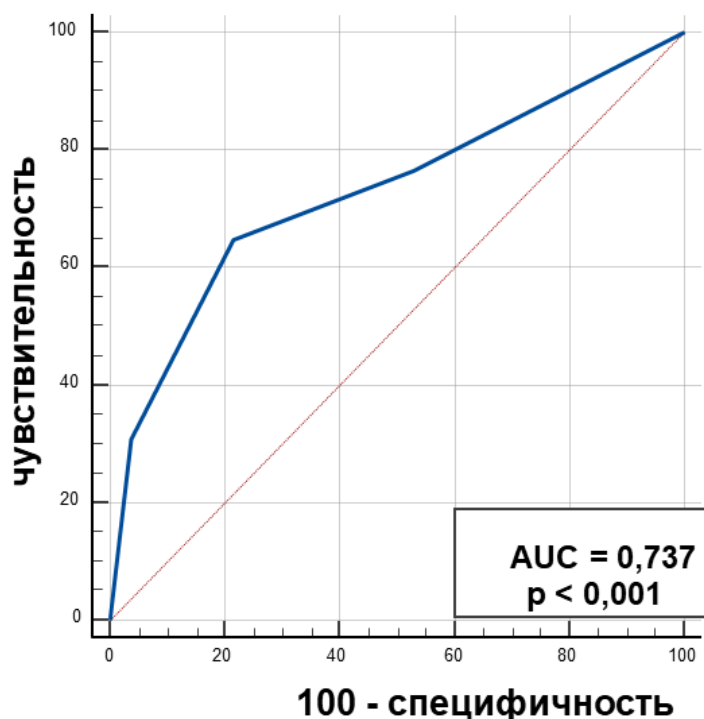


Рисунок 22 – ROC-кривая для выраженности одышки в баллах mMRC в качестве предиктора неблагоприятных исходов

Выраженность одышки и обусловленная ей сниженная толерантность к физической нагрузке при ХОБЛ зависит от наличия коморбидных сердечно - сосудистых заболеваний. Анализ структуры одышки во второй контрольной точке показал, что тяжесть симптома была выше у больных с наличием АССЗ, чем без них, составляя 1,95 (95% ДИ 1,69; 2,21) и 1,07 (95% ДИ 0,85; 1,28) балла соответственно ($p < 0,001$). При этом среди пациентов с ААНК выраженность одышки по шкале mMRC составила 2,67 (95% ДИ 2,01; 3,33) балла, против 1,41 (95% ДИ 1,23; 1,59) балла у пациентов без ААНК ($p < 0,001$).

Учитывая данные о том, что одышка является одним из важнейших показателей, отражающих течение заболевания, был проведен анализ клинических данных у пациентов, имеющих тяжелую одышку ($mMRC \geq 3$) и пациентов, не имеющих одышку по шкале mMRC (Таблица 21). Как следует из данных, приведенных в таблице 21 у пациентов с тяжелой одышкой, отмечались больший

стаж кашля и продукции мокроты, более низкие значения ОФВ1, большая частота обострений и более высокие значения индекса коморбидности Charlson.

Таблица 21 – Сравнительный анализ тяжести одышки

Параметр	mMRC ≥3 баллов (n=43)	Одышка отсутствует (n=61)	Значимость различий
Индекс пачек-лет	40,09 (95% ДИ 37,26; 42,93)	34,46 (95% ДИ 31,98; 36,94)	p<0,001
Хронический кашель, лет	19,23 (95% ДИ 17,31; 21,15)	12,64 (95% ДИ 11,5; 13,78)	p<0,001
Постоянная мокрота, лет	14,47 (95% ДИ 12,9; 16,03)	8,97 (95% ДИ 7,74; 10,2)	p<0,001
ОФВ1, %	48,33 (95% ДИ 43,07; 53,59)	73,19 (95% ДИ 69,92; 76,45)	p<0,001
Индекс Charlson	6,74, 95% ДИ 6,21; 7,28)	4,34 (95% ДИ 3,99; 4,69)	p<0,001
Частота обострений ХОБЛ	2,75 (95% ДИ 2,42; 3,08)	1,34 (95% ДИ 1,09; 1,59)	p<0,001

В модели логистической регрессии, значимыми факторами риска наличия одышки mMRC ≥3 были возраст (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,10; 1,24), стадия ХОБЛ (ОШ 4,31; 95% ДИ 2,38; 7,76), увеличение частоты обострений ХОБЛ (ОШ 3,46; 95% ДИ 2,24; 5,33), увеличение индекса коморбидности Charlson (ОШ 1,96; 95% ДИ 1,56; 2,46) и наличие АССЗ (ОШ 8,49; 95% ДИ 3,37; 21,38).

Вероятность ААНК была выше среди пациентов с одышкой по шкале mMRC ≥3 баллов, чем среди пациентов с одышкой mMRC < 3 баллов (p<0,001) (ОШ 5,19 (95% ДИ 2,95; 9,14)). Проведенный ROC анализ показал значимость одышки mMRC ≥3 баллов в качестве предиктора наличия у пациентов ХОБЛ сопутствующего ААНК (площадь под кривой ROC (AUC) 0,80 (95% ДИ 0,74; 0,85) при p<0,001).

Пациенты с ХОБЛ с сопутствующим ААНК и одышкой mMRC ≥3 имели более низкие показатели 5-летней выживаемости со второй контрольной точки по

сравнению с пациентами с ХОБЛ с одышкой $mMRC \geq 3$ и без ААНК (ОР 2,93 (95% ДИ 1,14; 7,55), $p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о необходимости ранней диагностики ААНК среди пациентов с ХОБЛ из группы риска. Таким образом, тяжелая одышка ($mMRC \geq 3$) является маркером тяжести течения ХОБЛ, а пациенты, имеющие тяжелую одышку, должны входить в группу углубленного обследования по АССЗ.

За период наблюдения три года между первой и второй контрольной точками одышка усилилась у 23 пациентов (Таблица 22). Эти пациенты имели более высокий балл одышки по шкале $mMRC$, низкие значения ОФВ1, более высокие значения многомерных индексов BODE, BODEX, CODEX и индекса коморбидности Charlson.

Таблица 22 – Сравнительный анализ динамики одышки

Параметр	Одышка не усилилась (n=165)	Одышка усилилась (n=23)	p
Индекс пачек-лет	36,65 (95% ДИ 35,25; 38,06)	34,0 (95% ДИ 29,7; 38,3)	$p > 0,05$
Хронический кашель, лет	15,28 (95% ДИ 14,21; 16,35)	15,04 (95% ДИ 12,42; 17,67)	$p > 0,05$
Постоянная мокрота, лет	11,43 (95% ДИ 10,34; 12,53)	11,59 (95% ДИ 9,63; 13,55)	$p > 0,05$
Одышка, $mMRC$	1,34 (95% ДИ 1,16; 1,52)	2,87 (95% ДИ 2,45; 3,29)	$p < 0,001$
ОФВ1, %	64,54 (95% ДИ 62,02; 67,06)	52,09 (95% ДИ 45,06; 59,13)	$p < 0,001$
BODE	2,16 (95% ДИ 1,79; 2,52)	4,78 (95% ДИ 3,21; 6,35)	$p < 0,001$
BODEX	2,62 (95% ДИ 2,34; 2,91)	4,91 (95% ДИ 3,72; 6,11)	$p < 0,001$
CODEX	3,12 (95% ДИ 2,79; 3,45)	5,0 (95% ДИ 3,78; 6,22)	$p < 0,001$
Индекс Charlson	4,9 (95% ДИ 4,62; 5,17)	5,78 (95% ДИ 4,68; 6,89)	$p < 0,001$

Эти данные свидетельствуют о том, что усиление тяжести одышки характеризует прогрессирующее течение ХОБЛ. В модели логистической

регрессии, значимыми факторами риска усиления тяжести одышки в короткосрочной перспективе были индекс $BODE \geq 7$ (ОШ 10,76; 95% ДИ 4,85; 20,06). Кроме того, среди пациентов, которые показали усиление тяжести одышки за трехлетнее наблюдение, распространенность ААНК составила 26,08%, против 7,23% среди пациентов, тяжесть одышки которых не изменилась ($p < 0,05$). Эти данные позволяют рассматривать усиление тяжести одышки в короткосрочном периоде в качестве предиктора коморбидного течения ХОБЛ.

За период исследования 15 лет умерло 129 пациентов, а выживаемость таким образом составила 31,38%. С учетом этих данных был проведен анализ хронических респираторных симптомов в группах выживших и умерших пациентов за 5 лет и 10 лет от начала исследования (Таблица 23).

В группах умерших и выживших пациентов продолжительность кашля и мокроты, имели статистически значимые различия. Полученные данные свидетельствуют о важности учета хронических респираторных симптомов в мониторинге течения ХОБЛ, что было ранее показано в других исследованиях. Среди умерших за период наблюдения пациентов продолжительность хронического кашля составила 13,81 (95% ДИ 12,58; 15,05) лет, что больше ($p < 0,005$), по сравнению с выжившими пациентами (9,83 (95% ДИ 7,58; 10,08) лет). Среди пациентов, умерших за период наблюдения также был статистически значимо больше ($p < 0,01$) стаж постоянной продукции мокроты (9,57 (95% ДИ 8,44; 10,7) лет), по сравнению с выжившими (5,46 (95% ДИ 3,98; 6,94) лет). Полученные данные свидетельствуют о важности учета хронических респираторных симптомов в мониторинге течения ХОБЛ. Причем имеет значение динамика тяжести одышки и стаж кашля и продукции мокроты.

Таблица 23 – Структура респираторных симптомов и многомерных индексов в группах сравнения

параметр	Умершие в течение 5 лет со второй точки (n=68)	Выжившие в течение 5 лет со второй точки (n=120)	Умершие в течение 10 лет со второй точки (n=121)	Выжившие в течение 10 лет со второй точки (n=67)	p
	1	2	3	4	
Хронический кашель, лет	18,31 (95% ДИ 16,4; 20,21)	13,52 (95% ДИ 12,52; 14,51)	17,12 (95% ДИ 15,84; 18,41)	11,87 (95% ДИ 10,72; 13,01)	p ¹⁻² <0,001 p ³⁻⁴ <0,001
Возраст хронизации кашля	48,04 (95% ДИ 46,25; 49,84)	47,46 (95% ДИ 46,11; 48,81)	48,17 (95% ДИ 46,84; 49,51)	46,76 (95% ДИ 44,94; 48,58)	p ¹⁻² >0,05 p ³⁻⁴ >0,05
Постоянная мокрота, лет	13,41 (95% ДИ 11,87; 14,95)	9,99 (95% ДИ 8,85; 11,13)	12,68 (95% ДИ 11,49; 13,87)	8,79 (95% ДИ 7,46; 10,12)	p ¹⁻² <0,001 p ³⁻⁴ <0,001
Одышка, mMRC	2,24 (95% ДИ 1,97; 2,5)	1,13 (95% ДИ 0,91; 1,34)	1,96 (95% ДИ 1,74; 2,17)	0,75 (95% ДИ 0,52; 0,98)	p ¹⁻² <0,001 p ³⁻⁴ <0,001
ОФВ1, %	53,99 (95% ДИ 49,62; 58,37)	68,14 (95% ДИ 65,65; 70,62)	57,82 (95% ДИ 54,74; 60,9)	72,41 (95% ДИ 69,6; 75,21)	p ¹⁻² <0,001 p ³⁻⁴ <0,001
Индекс BODE	4,22 (95% ДИ 3,53; 4,91)	1,49 (95% ДИ 1,12; 1,86)	3,5 (95% ДИ 3,0; 4,01)	0,63 (95% ДИ 0,4; 0,85)	p ¹⁻² <0,001 p ³⁻⁴ <0,001
Индекс BODEX	4,38 (95% ДИ 3,84; 4,93)	2,07 (95% ДИ 1,79; 2,34)	3,71 (95% ДИ 3,32; 4,1)	1,45 (95% ДИ 1,21; 1,69)	p ¹⁻² <0,001 p ³⁻⁴ <0,001
Индекс CODEX	5,0 (95% ДИ 4,45; 5,55)	2,42 (95% ДИ 2,1; 2,74)	4,3 (95% ДИ 3,89; 4,71)	1,64 (95% ДИ 1,38; 1,91)	p ¹⁻² <0,001 p ³⁻⁴ <0,001
Индекс Charlson	6,01 (95% ДИ 5,52; 6,51)	4,43 (95% ДИ 4,15; 4,72)	5,66 (95% ДИ 5,32; 6,01)	3,82 (95% ДИ 3,52; 4,12)	p ¹⁻² <0,001 p ³⁻⁴ <0,001

Другим важным физическим симптомом, к которому в последние годы значительно возрос клинический интерес, является физическая слабость и ассоциированная с ней низкая физическая активность. Установлено, что пациенты с физической слабостью имеют более высокий 5-летний риск смерти (ОР 3,97 (95% ДИ 2,12; 7,43, $p < 0,0001$)) при однофакторном анализе. На рисунке 23 представлена кривая выживаемости Каплана-Мейера, Logrank анализ которой подтверждает статистическую значимость различий ($p < 0,0001$).

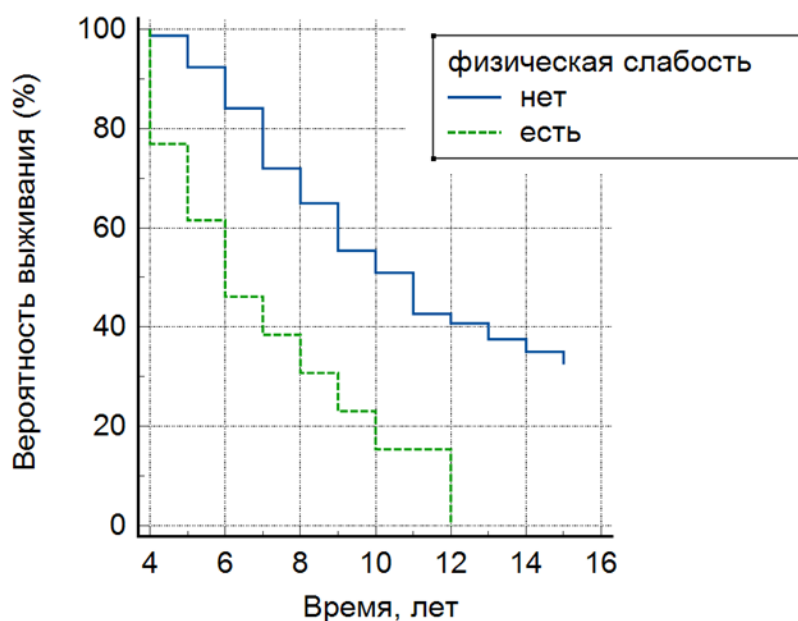


Рисунок 23 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от наличия физической слабости

Среди пациентов с физической слабостью распространенность ААНК составила 43,75%, против 6,39% среди пациентов, не имеющих этого симптома ($p < 0,01$), что позволяет рассматривать физическую слабость как один из маркеров ААНК (ОШ 5,32 (95% ДИ 2,67; 10,58)), площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,76 (95% ДИ 0,69; 0,83) при $p < 0,01$. Пациенты с ХОБЛ с сопутствующим ААНК, имеющие физическую слабость показали низкую 5-летнюю выживаемость со второй контрольной точки (14,28%) по сравнению с пациентами с физической слабостью и без ААНК (33,3%, $p < 0,05$) и в сравнении с пациентами не имеющими физической слабости и ААНК (69,56%, $p < 0,005$). Учитывая полученные данные, пациенты с ХОБЛ, которые имеют физическую слабость, должны проходить обследование для исключения ААНК.

В проведенном исследовании динамика выраженности симптомов соответствовала традиционной модели ХОБЛ, основанной на работе С. Fletcher и R. Peto предполагающей, что с возрастом у восприимчивых курильщиков отмечается большее ограничение воздушного потока, что сопровождается прогрессирующим усилением симптомов, в частности одышки [191]. Таким образом, оценка выраженности одышки при динамическом наблюдении может коррелировать с тяжестью течения ХОБЛ и прогнозом выживаемости.

Важным показателем, отражающим тяжесть течения ХОБЛ, является функция внешнего дыхания. Низкие значения объемных и скоростных показателей функции внешнего дыхания остается краеугольным камнем диагностики ХОБЛ и является ключевым предиктором прогноза выживаемости. Снижение функции внешнего дыхания с течением времени является важной частью естественного течения ХОБЛ [425]. Концепция того, что разные группы населения (восприимчивые курильщики, невосприимчивые курильщики, некурящие) имеют разные тенденции в снижении функции легких, была разработана R. Peto и расширена В. Vungows [411]. Было также показано, что прекращение курения, изменяет эту тенденцию в популяции в целом, тогда как у отдельных пациентов может быть значительная вариабельность снижения функции легких с течением времени [425].

Исследование функции внешнего дыхания во второй контрольной точке показало следующие результаты (Таблица 24).

Таблица 24 – Значения ОФВ1 в группах сравнения во второй контрольной точке

Показатели	I стадия (n=31)	II стадия (n=118)	III стадия (n=32)	IV стадия (n=7)	Значимость различий
	1	2	3	4	
ОФВ ₁ , % от должных	85,9 (95% ДИ 84,75; 87,05)	65,15 (95% ДИ 63,44; 66,85)	40,55 (95% ДИ 38,55; 42,55)	28,53 (95% ДИ 21,3; 35,77)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{1-4}<0,001$ $p^{2-4}<0,001$

Было установлено, что низкие значения ОФВ1 были ассоциированы с более

тяжелым течением ХОБЛ (Таблица 25).

Таблица 25– Клиническая характеристика течения ХОБЛ в группах сравнения во второй контрольной точке

Показатель	Значения ОФВ1 в % от должных				Значимость различий
	> 65	50-64	36-49	≤ 35	
	1	2	3	4	
Одышка, mMRC	0,96 (95% ДИ 0,74; 1,18)	1,62 (95% ДИ 1,31; 1,93)	2,38 (95% ДИ 1,99; 2,78)	3,20 (95% ДИ 2,83; 3,57)	$p^{1-2,3,4} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$
Частота обострений ХОБЛ	1,40 (95% ДИ 1,21; 1,59)	1,93 (95% ДИ 1,68; 2,19)	2,29 (95% ДИ 1,95; 2,62)	3,24 (95% ДИ 2,72; 3,76)	$p^{1-2,3,4} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$
Индекс Charlson	4,46 (95% ДИ 4,16; 4,75)	4,85 (95% ДИ 4,36; 5,35)	5,96 (95% ДИ 5,04; 6,89)	7,27 (95% ДИ 6,19; 8,34)	$p^{1-2,3,4} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$
Индекс BODE	0,76 (95% ДИ 0,51; 1,01)	2,47 (95% ДИ 1,99; 2,96)	5,42 (95% ДИ 4,66; 6,19)	7,93 (95% ДИ 7,29; 8,58)	$p^{1-2,3,4} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$
Индекс CODEX	1,77 (95% ДИ 1,51; 2,03)	3,73 (95% ДИ 3,35; 4,1)	5,46 (95% ДИ 4,82; 6,1)	8,0 (95% ДИ 7,27; 8,73)	$p^{1-2,3,4} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$

Индекс коморбидности Charlson у пациентов с ОФВ1 > 65 % от должных составил 4,46 (95% ДИ 4,16; 4,75), тогда как у пациентов с ОФВ1 ≤ 35% от должных составил 7,27 (95% ДИ 6,19; 8,34) баллов. При этом частота обострений ХОБЛ увеличивалась от 1,40 (95% ДИ 1,21; 1,59) в год у пациентов с ОФВ1 > 65 % от должных до 3,24 (95% ДИ 2,72; 3,76) у пациентов с ОФВ1 ≤ 35% от должных. Распространенность ААНК среди пациентов с ОФВ1 ≤ 35% от должных составила 46,66%, а у пациентов с ОФВ1 > 65 % от должных – 3,26% ($p < 0,005$).

Таким образом, снижение ОФВ1 ассоциировано с усилением тяжести одышки, увеличением частоты обострений и большей коморбидностью. Известно при этом, что само снижение ОФВ1 ниже индивидуальных должных значений не является надежным инструментом оценки характера течения заболевания. Снижение ОФВ1 является закономерным процессом и хорошо известно из

классической модели С. Fletcher и R. Peto [191]. Считается, что после достижения максимальных значений в молодом возрасте у большинства людей функция легких остается постоянной («фаза плато») только в течение примерно 10 лет, после чего медленно снижается. Причем у здоровых, никогда не куривших людей это снижение составляет примерно по 20 мл год [59]. У курильщиков продолжительность «фазы плато» может быть уменьшена, и снижение начинается раньше и сопровождается прогрессирующим клиническим ухудшением симптомов, в частности одышки и большим ограничением воздушного потока, до тех пор, пока заболевание не станет более тяжелым и ограничивающим физическую активность. Таким образом, скорость снижения $ОФВ_1$ является важным диагностическим показателем, отражающим состояние респираторной системы.

В обследованной группе за первые 3 года наблюдения отмечено снижение значений $ОФВ_1$. Скорость относительного снижения $ОФВ_1$ составила в среднем 4,61% (95% ДИ 4,1; 5,12). Как следует из рисунка 24, у пациентов, умерших за последующий период исследования были меньшие показатели $ОФВ_1$ от должных значений как в первой, так и во второй контрольных точках. Скорость снижения $ОФВ_1$ коррелировала с клинико-функциональными характеристиками течения ХОБЛ (Рисунок 25А). Негативная динамика по $ОФВ_1$ коррелирует с более частыми обострениями ($r = 0,59$, (95% ДИ 0,45; 0,66), уровень значимости $p < 0,0001$) (Рисунок 25А). Данное наблюдение подтверждает значимую роль обострений в прогрессировании снижения легочной функции и, соответственно, ХОБЛ. Кроме того, на рисунке 25В показана тепловая карта снижения $ОФВ_1$ в зависимости от частоты обострений и выраженности одышки. Было показано, что динамика снижения $ОФВ_1$ имеет корреляцию средней силы с выраженностью одышки в баллах ($r = 0,54$ (95% ДИ 0,42, 0,64), уровень значимости $p < 0,0001$). Из представленной на рисунке 25В тепловой карты видно, что увеличению частоты обострений и усилению выраженности одышки в баллах $mMRC$ соответствует большая скорость относительного снижения $ОФВ_1$ за период наблюдения. Эти данные подтверждают гетерогенность течения ХОБЛ и связь клинических и

функциональных показателей, которые вместе формируют индивидуальную траекторию естественного течения ХОБЛ.

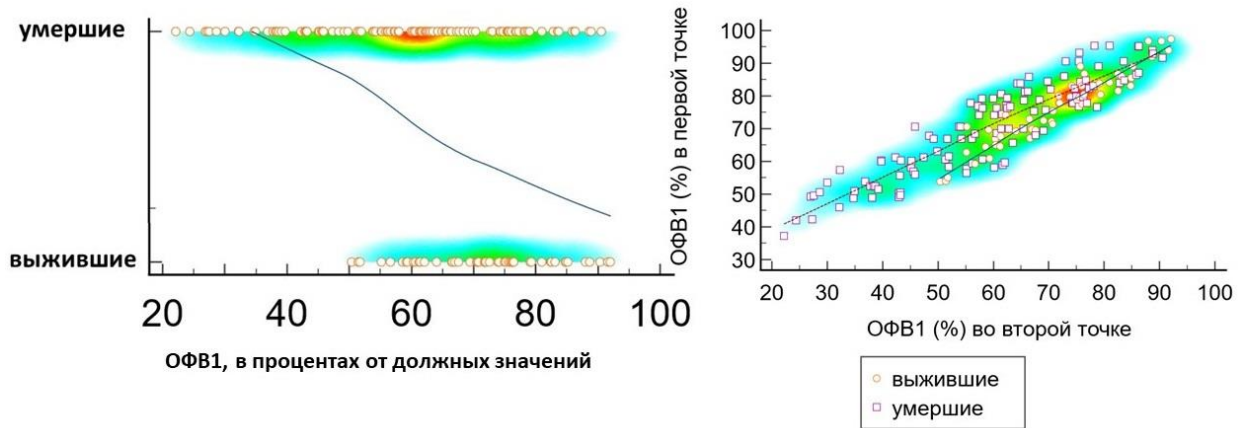


Рисунок 24 – Значения ОФВ1 среди выживших и умерших пациентов.

А) во второй контрольной точке, Б) сравнение значений ОФВ1 в первой и второй контрольной точках

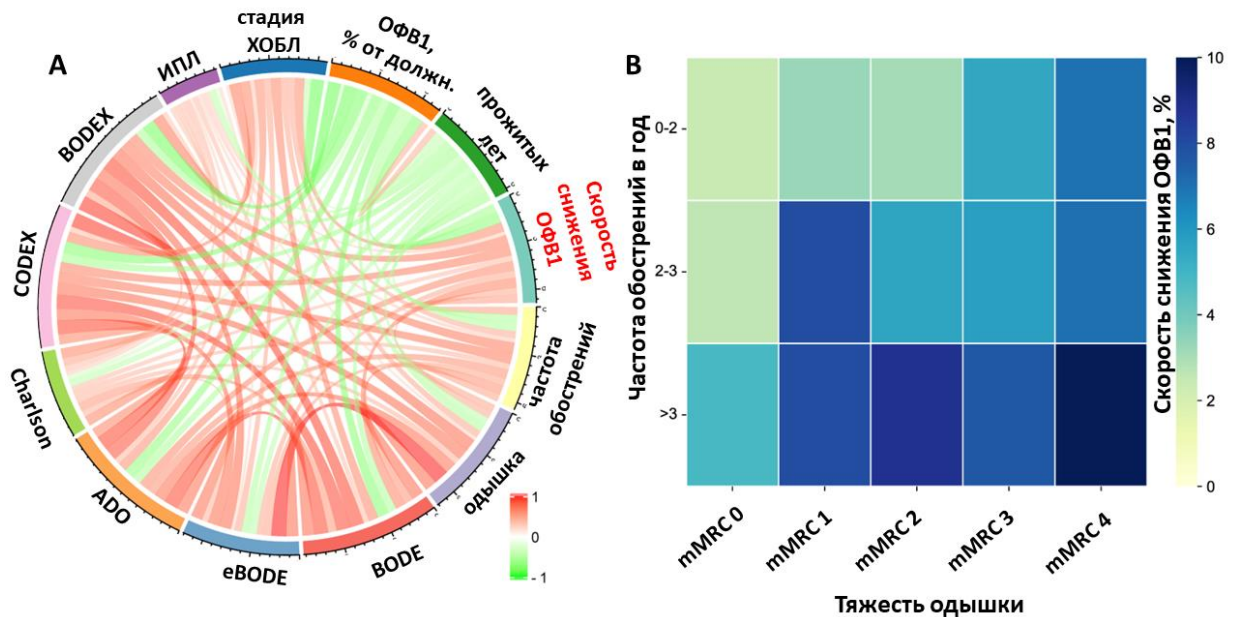


Рисунок 25 – Корреляционные связи скорости снижения ОФВ1 с другими показателями (А); Тепловая карта скорости снижения ОФВ1 в зависимости от выраженности одышки в баллах и частоты обострений ХОБЛ (В)

У пациентов с быстрым снижением ОФВ1 (более 100 мл в год) отмечалась статистически значимо более высокие средние значения одышки по шкале

mMRC, индексов BODE, CODEX и индекса коморбидности Charlson (Рисунок 26).

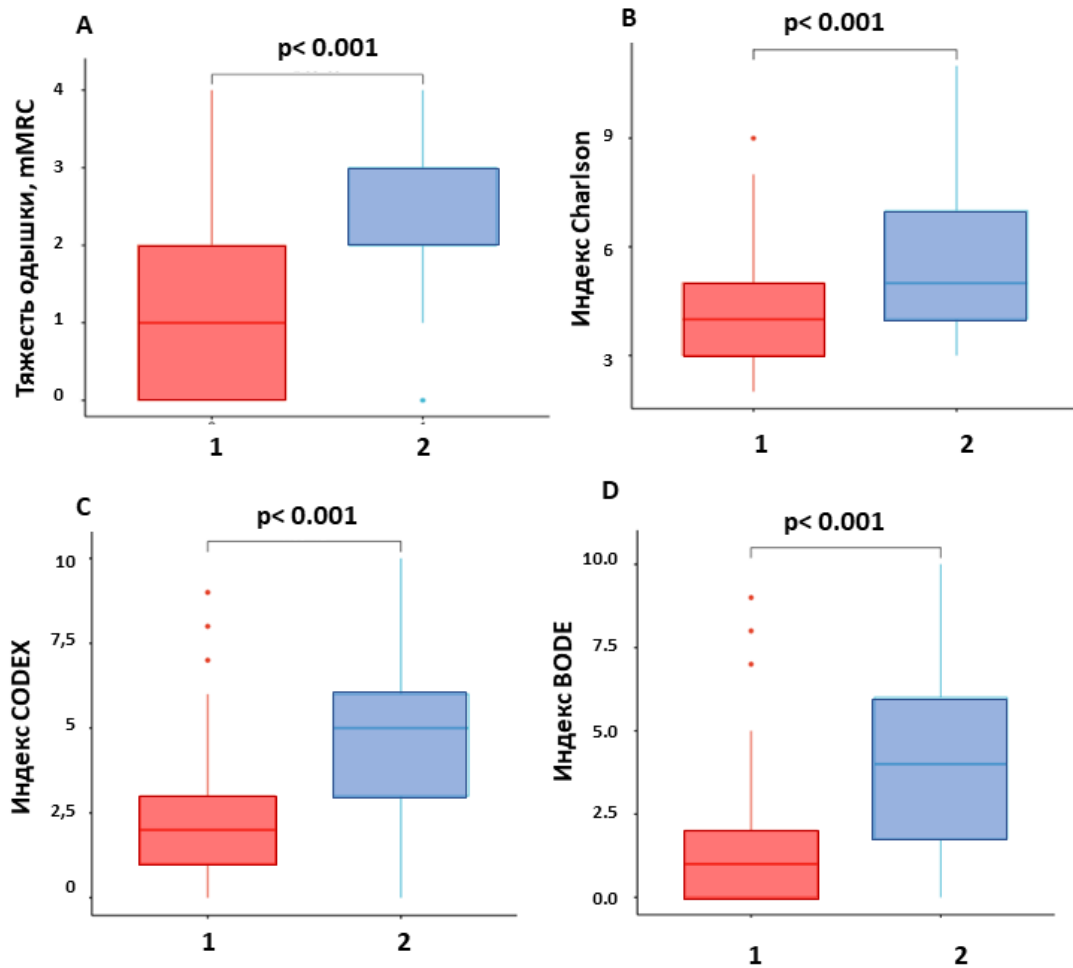


Рисунок 26 – Клинико-функциональные различия групп пациентов с быстрым снижением ОФВ₁ (2) и обычным снижением ОФВ₁ (1): тяжесть одышки (А); индекс коморбидности Charlson (В), индекса CODEX (С) и индекса BODE (D)

Результаты исследования свидетельствуют о том, что ОФВ₁ является независимым предиктором неблагоприятных исходов. Наибольшую прогностическую ценность для 10-ти и 15-ти летней выживаемости имеет скорость относительного снижения ОФВ₁ в процентах (Рисунок 27). Причем, как следует из данных ROC-анализа, наибольшую значимость скорость относительного снижения ОФВ₁ имеет в 10-летнем прогнозе выживаемости (AUC=0,82 (95%ДИ 0,74; 0,86, $p < 0,001$)) (Рисунок 27В). При этом скорость относительного снижения ОФВ₁ имеет слабую корреляцию ($r = - 0,14$ (95% ДИ -

0,12; -0,17)) со средней продолжительностью жизни, но средней силы с числом прожитых лет со второй временной точки ($r = -0,65$ (95% ДИ -0,73; -0,55), уровень значимости $p < 0,0001$).

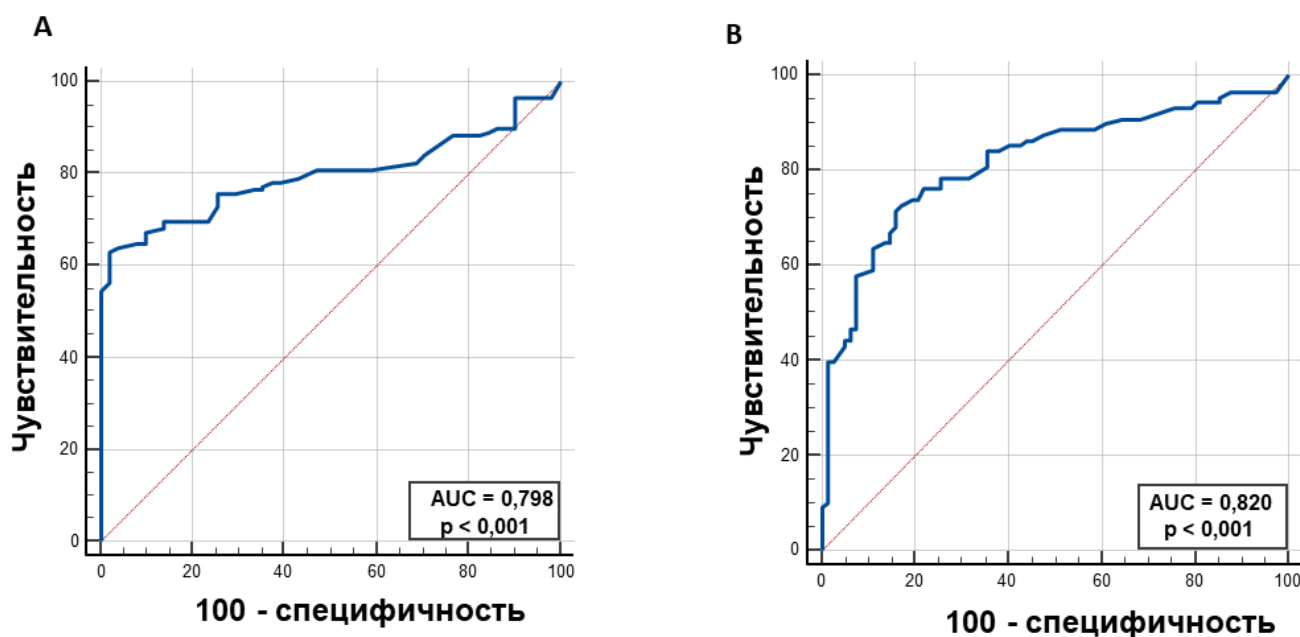


Рисунок 27 – ROC кривая влияния скорости относительного снижения ОФВ1 на 15-летнюю (А) и 10-летнюю выживаемость больных с ХОБЛ (В)

Риск быстрого снижения ОФВ1 (более 100 мл в год) у пациентов мужского пола значительно повышался при усилении тяжести ХОБЛ (ОШ 3,75; 95% ДИ 1,97; 7,15), увеличении индекса коморбидности Charlson (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,14; 1,70), при частоте обострений ХОБЛ более двух в год (ОШ 3,87; 95% ДИ 1,97; 7,57) и при наличии сопутствующих АССЗ (ОШ 2,85; 95% ДИ 1,47; 5,51). Проведенный однофакторный анализ показал, что быстрое снижение ОФВ1 (≥ 100 мл в год) являлось фактором риска смертельного исхода в течение 5 лет (ОР 4,82 (95% ДИ 2,83; 8,20)), $p < 0,001$).

Проведенный анализ продольных значений ОФВ1, построенных в зависимости от возраста и оцененных в соответствии с границами поперечного сечения показал индивидуальные различия в скорости относительного снижения ОФВ1 относительно нижней границы нормы (LLN) (Рисунок 28).

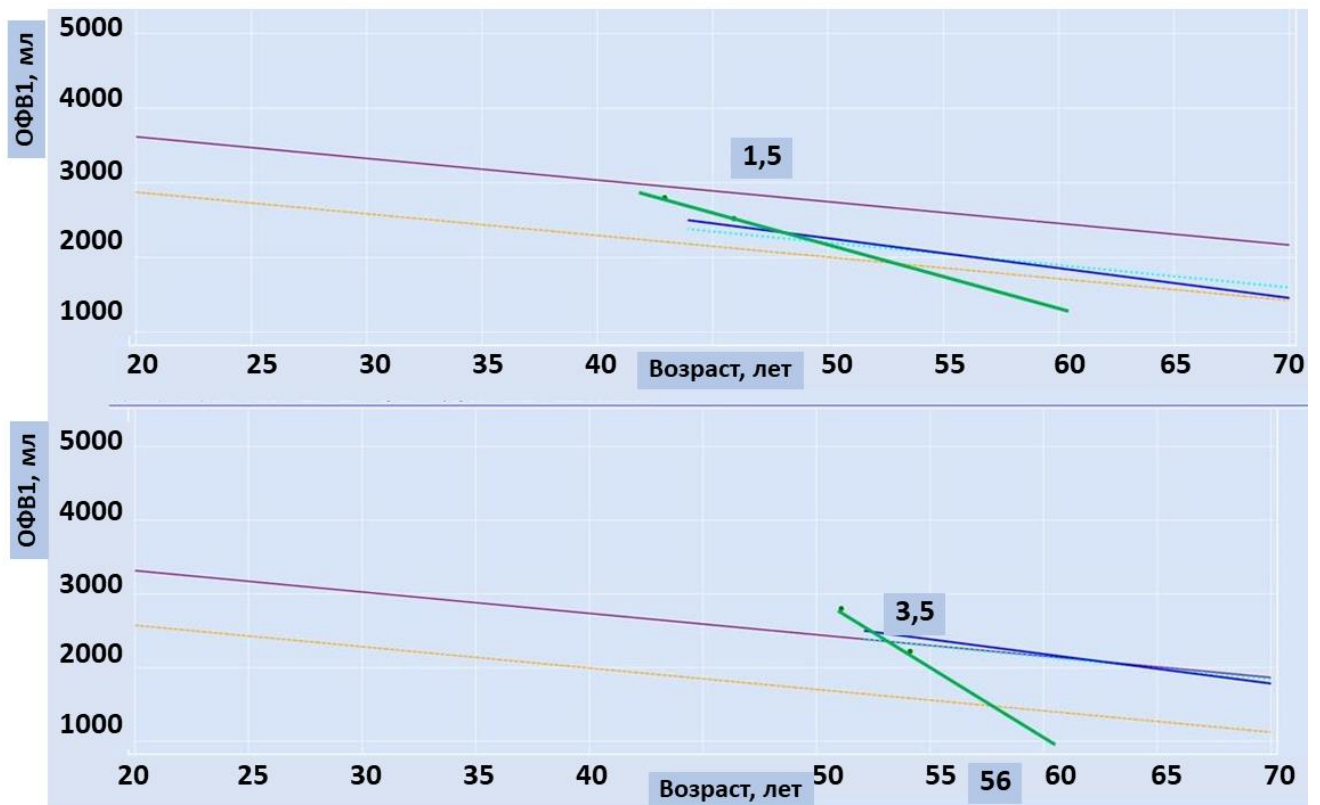


Рисунок 28 – Графики оценки продольных изменений ОФВ1 на примере выжившего (верхний график) и умершего пациентов (нижний график)

Примечание: на рисунке показаны наблюдаемые значения ОФВ1 в зависимости от относительного предела продольного снижения (LLD) (синяя линия) и двух поперечных пределов: нижняя граница нормы (LLN) (бордовый), которая представляет нижний 5-й перцентиль у здоровых некурящих, и 0,1-й перцентиль (желтый)

Из представленных на Рисунке 28 данных видно, что предел продольного снижения и наклон регрессии (зеленая линия), отличаются для пациентов, имеющих различный прогноз выживаемости.

Как показано на Рисунке 29, скорость относительного снижения ОФВ1 была выше у пациентов, умерших в период последующего 12-летнего наблюдения и коррелирует со значениями ОФВ1 (А), значениями индекса BODE (В), индекса CODEX (С), индекса коморбидности Charlson (D).

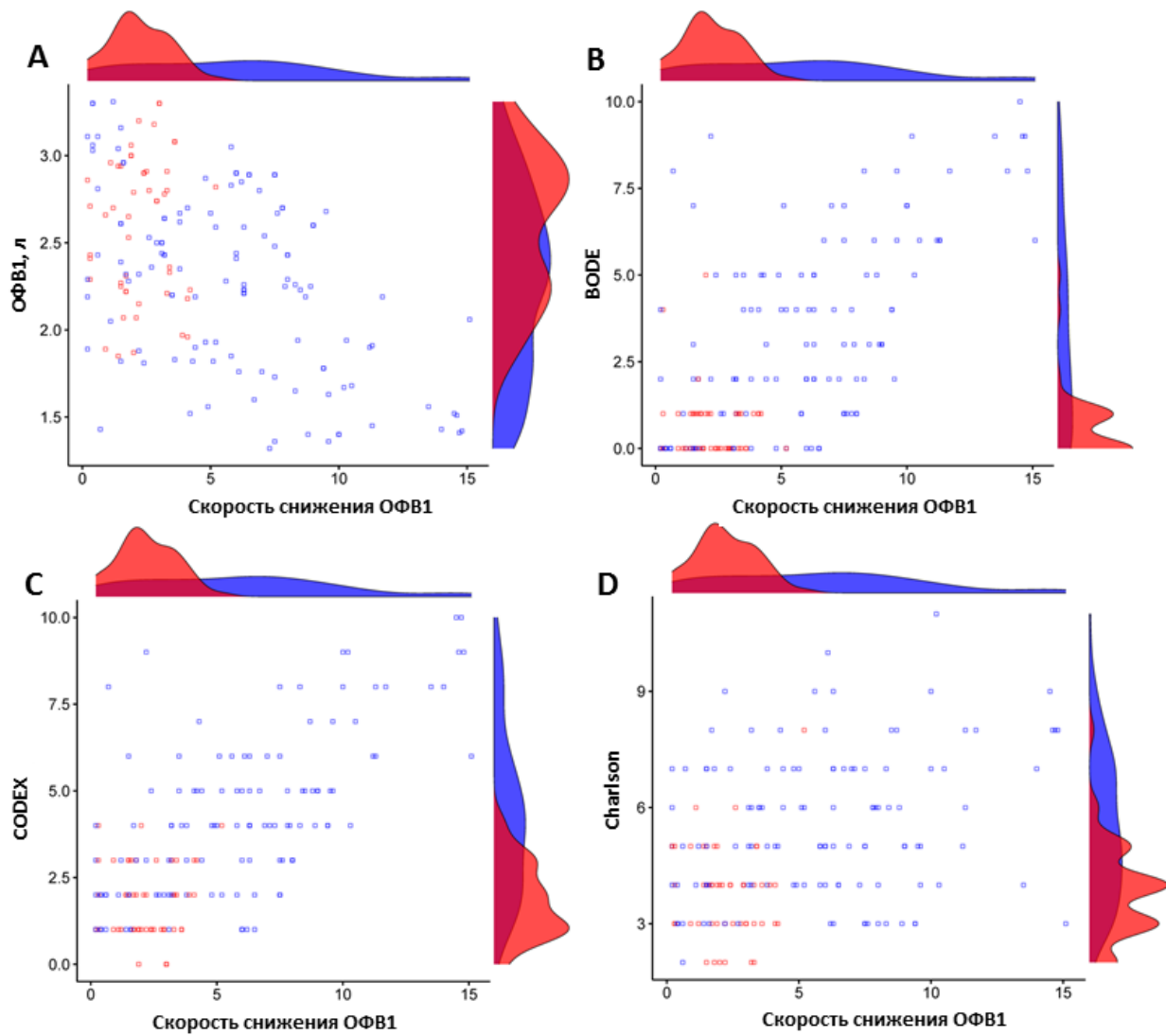


Рисунок 29 – Графики дисперсии для относительного снижения ОФВ1 в зависимости от значений ОФВ1 в литрах (А), индекса BODE (В), индекса CODEX (С), индекса коморбидности Charlson (D)

Примечание: выжившие пациенты показаны точками и графиками красного цвета, умершие – синего цвета

Проведенный анализ показал, что среди пациентов с быстрым снижением ОФВ1 и одышкой $mMRC \geq 3$, распространенность ААНК составила 31,03%, что выше ($p < 0,001$), чем среди пациентов с нормальным снижением ОФВ1 и без тяжелой одышки – 3,15%. Проведенный ROC анализ показал, что сочетание быстрого снижения ОФВ1 и одышки $mMRC \geq 3$ у пациентов с ХОБЛ может рассматриваться в качестве маркера коморбидного по ААНК течения заболевания

(площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,78 (95% ДИ 0,73; 0,86), $p < 0,001$) (Рисунок 30).

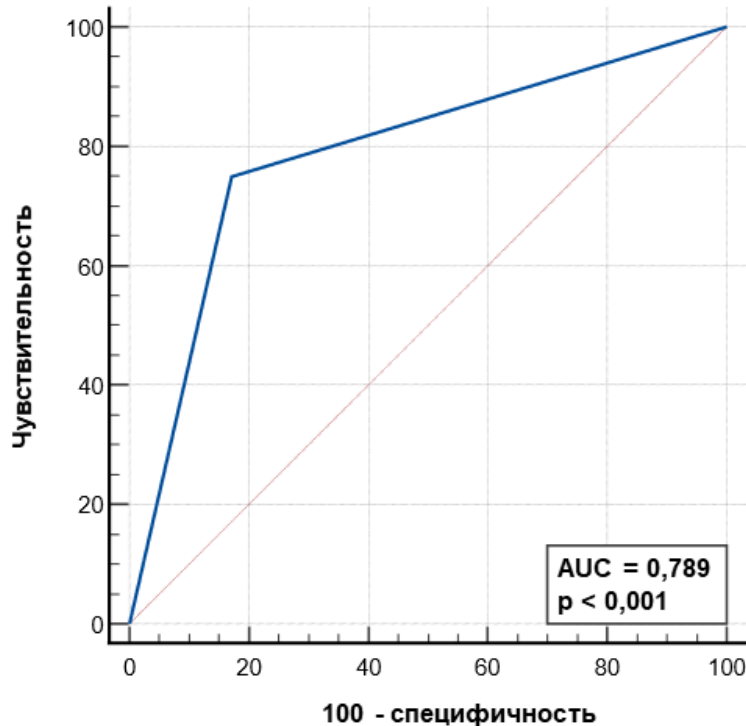


Рисунок 30 – ROC-кривая влияния наличия тяжелой одышки ($mMRC \geq 3$) и быстрого снижения ОФВ1 на наличие коморбидного ААНК

Для оценки возможности прогнозирования риска развития неблагоприятного исхода с учетом динамики снижения ОФВ1 применялся метод бинарной логистической регрессии. Значимость полученной модели составила Хи-квадрат 72,326, DF 3 ($p < 0,0001$), R -квадрат Найджелкерка составил 0,49.

Уравнение регрессии

$$Z = -5,84806 + 0,062288 * X_1 + 0,16273 * X_2 + 1,15991 * X_3$$

где X_1 – возраст, лет;

X_2 – трехлетняя динамика ОФВ1, %;

X_3 – частота обострений в год.

Расчет вероятности неблагоприятного исхода

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

где P – вероятность неблагоприятного исхода;

e – основание натурального логарифма (число Эйлера);

Z – значение, полученное в уравнении регрессии.

Таким образом, хронические симптомы, включая кашель, продукция мокроты, одышка и физическая слабость, а также динамика снижения ОФВ₁ являются важными клиническими характеристиками естественного, в том числе коморбидного по ААНК течения ХОБЛ и предикторами неблагоприятного прогноза выживаемости. Большой стаж хронических респираторных симптомов (кашель более 15 лет, продукция мокроты более 10 лет) имели пациенты с более тяжелым и коморбидным по ААНК течением. Быстрое снижение ОФВ₁ (более 100 мл в год), ассоциировано с увеличением риска смерти пациентов с ХОБЛ не только от самого заболевания, но и от коморбидной патологии. Таким образом, пациенты с ХОБЛ, имеющие тяжелую одышку ($mMRC \geq 3$ балла), физическую слабость и быстрое снижение ОФВ₁ в трехлетней динамике, должны проходить обследование на наличие сопутствующего ААНК.

3.4. Клиническая характеристика гетерогенного и коморбидного течения ХОБЛ

Адекватная оценка эффективности ведения пациентов с ХОБЛ возможна с учетом факторов, независимо связанных с неблагоприятным исходом. Известной характеристикой гетерогенного течения ХОБЛ являются обострения заболевания, в зависимости от частоты которых, выделяют фенотип с частыми обострениями, под которым понимается два или более обострения в год. Проведенный анализ показал, что частота обострений коррелирует с показателями, характеризующими тяжесть течения и прогнозом выживаемости (Таблица 26).

Увеличение частоты обострений является независимым предиктором неблагоприятного прогноза выживаемости. Пациенты, не имевшие обострений прожили после второй контрольной точки в среднем 13,89 (95% ДИ 12,33; 15,45) лет, имевшие до двух обострений в год, прожили после второй контрольной точки в среднем 8,64 (95% ДИ 7,89; 9,39) лет, в то время как пациенты, имевшие более

трех обострений в год, прожили после второй контрольной точки в среднем 4,35 (95% ДИ 3,55; 5,15) лет.

Таблица 26 – Характеристика обострений

Показатель	До 2 х обострений в год	2-3 обострения в год	более 3 обострений в год	Значимость различий
	1	2	3	
Число прожитых лет после 2 точки	8,64 (95% ДИ 7,89; 9,39)	6,1 (95% ДИ 5,12; 7,08)	4,35 (95% ДИ 3,55; 5,15)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,01$
ОФВ1, % от должных	71,0 (95% ДИ 68,43; 73,57)	57,75 (95% ДИ 53,47; 62,02)	50,39 (95% ДИ 44,79; 55,98)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$
Индекс BODE	1,04 (95% ДИ 0,73; 1,35)	3,49 (95% ДИ 2,77; 4,21)	5,32 (95% ДИ 3,94; 6,69)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$
Индекс Charlson	4,31 (95% ДИ 3,98; 4,63)	5,39 (95% ДИ 4,87; 5,91)	6,2 (95% ДИ 5,57; 6,83)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$

Кроме того, во второй контрольной точке пациенты, имевшие до двух обострений в год имели средние значение ОФВ1 71,0% (95% ДИ 68,43; 73,57) от должных значений, тогда как пациенты, имевшие более трех обострений ХОБЛ в год имели ОФВ1 50,39% (95% ДИ 44,79; 55,98) от должных значений. Кроме того, индекс BODE показал корреляцию средней силы с частотой обострений ХОБЛ ($r=0,60$ (95% ДИ 0,50; 0,69) при $p<0,0001$).

Известно, что обострения ХОБЛ имеют инфекционный характер и могут усиливать не только локальное, но и системное воспаление, которое лежит в основе патогенеза коморбидных связей ХОБЛ. Было показано, что индекс коморбидности Charlson в группе пациентов с частотой обострений до двух в год составил 4,31 (95% ДИ 3,98; 4,63), а среди пациентов с частотой обострений более

трех достигал 6,2 (95% ДИ 5,57; 6,83). Эти данные усиливают понимание значимости частоты обострений в оценке коморбидного течения ХОБЛ.

Проведен анализ отдаленной выживаемости больных ХОБЛ в зависимости от клинических характеристик течения, который показал, что увеличение числа ежегодных обострений, оцененных за три года, связано с неблагоприятным прогнозом выживаемости (Рисунок 31). Из приведенных на рисунке 31 графиков кривой Каплана-Мейера видно, что отсутствие обострений или их частота менее одного в год характеризуется лучшим прогнозом, тогда как частота обострений более двух и особенно трех в год характеризуется худшим прогнозом выживаемости. При этом средняя частота обострений более трех в год за последние три года ассоциируется с наиболее плохим прогнозом. Таким образом, частота и тяжесть обострений ХОБЛ является факторами, определяющими характер течения ХОБЛ и прогноз выживаемости (Таблицы 27, 28).

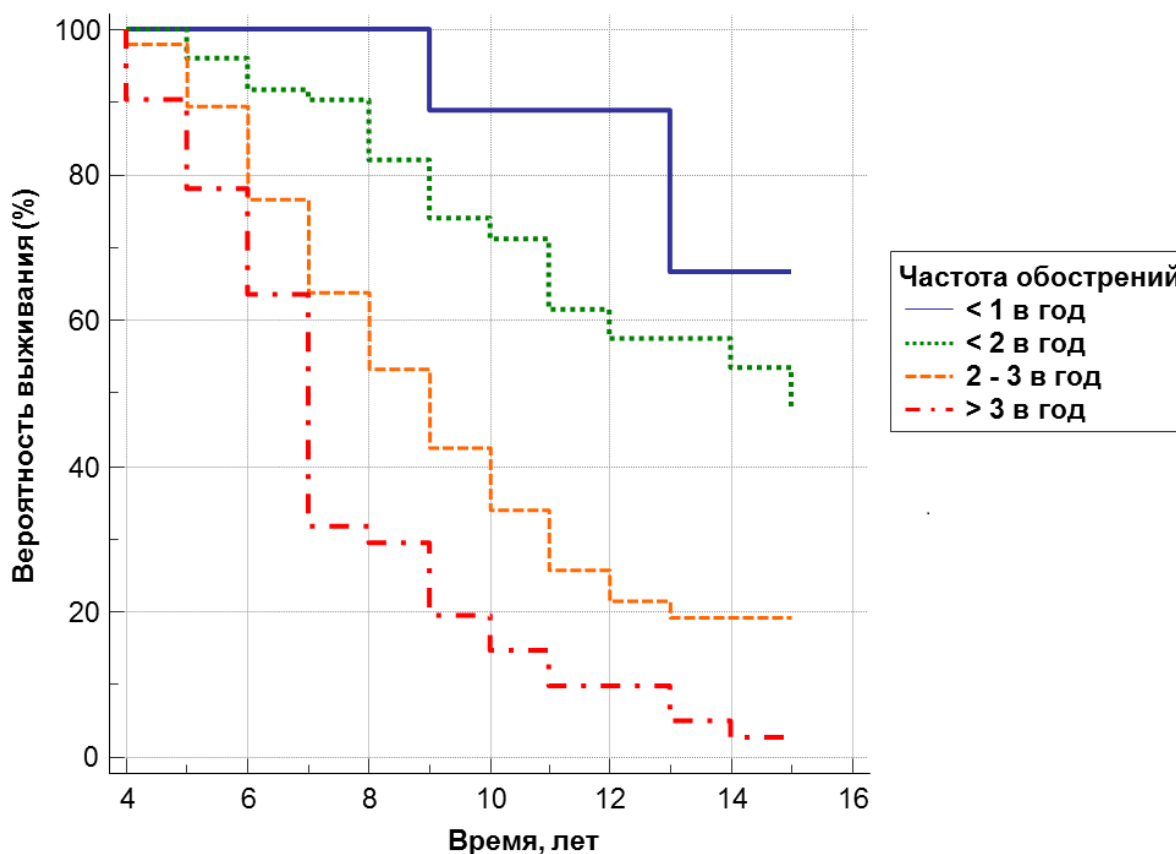


Рисунок 31 – Графики кривой Каплана-Мейера выживаемости в зависимости от частоты обострений

Таблица 27 – Парные сравнения кривых выживаемости в зависимости от частоты обострений

Метод анализа	Частота обострений в год	Частота обострений в год					
		до 2 х		2-3		более 3-х	
		χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
Log Rank (Mantel-Cox)	до 2 х	-	-	22,659	<0,001	74,891	<0,001
	2 - 3	22,659	<0,001	-	-	11,808	0,001
	более 3-х	74,891	<0,001	11,808	0,001	-	-
Breslow (Generalized Wilcoxon)	до 2 х	-	-	24,096	<0,001	68,164	<0,001
	2 - 3	24,096	<0,001	-	-	9,966	0,002
	более 3-х	68,164	<0,001	9,966	0,002	-	-
Tarone-Ware	до 2 х	-	-	23,780	<0,001	71,766	<0,001
	2 - 3	23,780	<0,001	-	-	10,895	0,001
	более 3-х	71,766	<0,001	10,895	0,001	-	-

Все три теста (критерий Бреслоу (Breslow (Generalized Wilcoxon)), который оценивает ранние межгрупповые различия, критерий Тарон-Вара (Tarone-Ware), который оценивает межгрупповые различия в середине кривой дожитий и Логранговый критерий (Log Rank (Mantel-Cox))) подтверждают достоверность выявленных различий.

Таблица 28 – Средние значения для времени выживания в зависимости от средней частоты обострений в год

Частота обострений в год	Среднее время выживания			
	Лет	Стандартная ошибка	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
< 1 в год	13,30	0,57	12,18	14,41
до 2 в год	12,44	0,37	11,71	13,17
2 - 3	9,09	0,48	8,15	10,04
более 3-х	7,35	0,39	6,57	8,12
Все	10,54	0,27	9,99	11,08

Таким образом, увеличение частоты обострений является предиктором неблагоприятного прогноза выживаемости. Проведенный ROC анализ подтвердил

значимость высокой частоты обострений в качестве предиктора неблагоприятного исхода (Рисунок 32А). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,79 ((95% ДИ 0,73; 0,86), $p < 0,0001$), что свидетельствует о хорошей значимости фактора в прогнозе выживаемости. При этом относительный 12-летний риск смерти со второй контрольной точки для высокой частоты обострений при однофакторном анализе составил 3,74 (95% ДИ 2,53; 5,54), $p < 0,0001$. Кроме того, среди пациентов с частыми обострениями отмечается более высокая вероятность наличия ААНК в сравнении с пациентами с редкими обострениями ОШ 7,64 (95% ДИ 2,73; 21,36)), $p < 0,001$). Проведенный ROC анализ подтвердил значимость высокой частоты обострений в качестве предиктора наличия ААНК (Рисунок 32В). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,72 ((95% ДИ 0,65; 0,78), $p < 0,0001$), что свидетельствует о хорошей значимости фактора в качестве предиктора наличия ААНК.

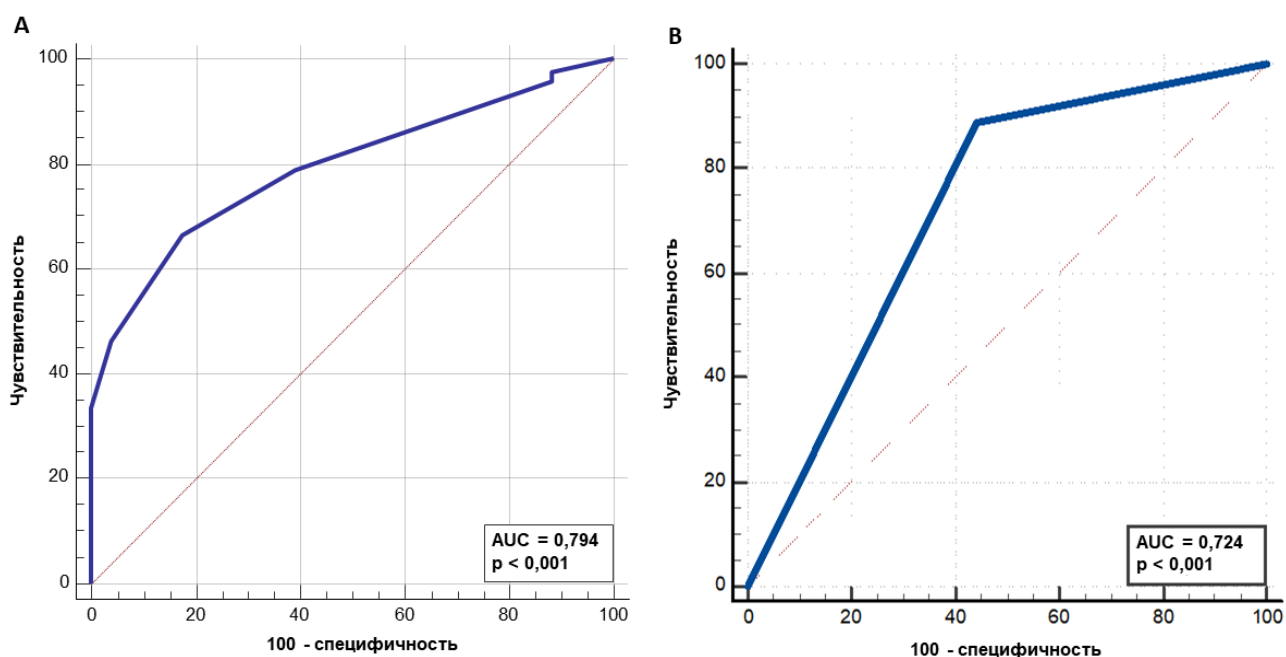


Рисунок 32 – ROC- кривая влияния частоты обострений на выживаемость (А); ROC- кривая значимости высокой частоты обострений в качестве предиктора наличия ААНК (В)

Изменения питательного статуса также модулируют течение и прогноз ХОБЛ либо являются естественной частью этого течения. Считается, что

сниженный индекс массы тела может служить независимым фактором риска летального исхода больных. В соответствии с индексом массы тела (ИМТ), 46 пациентов в исследовании имели нормальный вес (ИМТ 18,5–25,0 кг/м²), 34 пациента страдали ожирением (ИМТ>30,0 кг/м²), и 108 пациентов имели избыточный вес (ИМТ 25,0 – 30,0 кг/м²).

Проведенный анализ показал, что ИМТ<21,0 ассоциирован с неблагоприятным 5-летним прогнозом выживаемости (ОР 2,87 (95% ДИ 1,31; 6,29)), $p<0,05$) (Рисунок 33А). Logrank тест подтверждает значимость различий кривой выживаемости Каплана-Мейера для ИМТ < 21,0 ($p<0,05$) и для ИМТ<21,0, 21,0 – 30,0 и > 30,0 ($p<0,05$) (Рисунок 33В). При этом лучшая выживаемость была у пациентов с ИМТ 21,0 – 30,0 (Рисунок 33В).

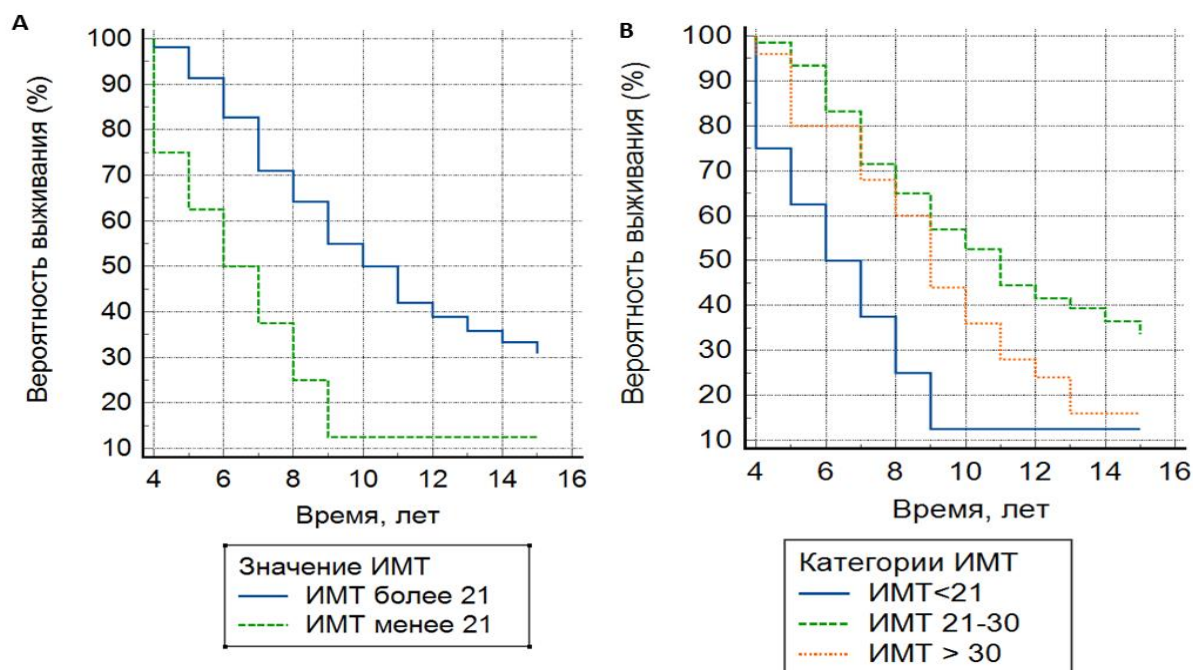


Рисунок 33 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера для ИМТ<21,0 (А) и кривая выживаемости Каплана-Мейера для ИМТ<21,0, 21,0 – 30,0 и > 30,0 (В)

Проведенный ROC анализ подтвердил значимость ИМТ < 21,0 в качестве предиктора неблагоприятного исхода (Рисунок 34). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,82 (95% ДИ 0,76; 0,88) при $p<0,001$, что свидетельствует о хорошей значимости фактора (ИМТ<21) в оценке прогноза выживаемости. Таким образом, низкая масса тела может учитываться в мониторинге течения ХОБЛ.

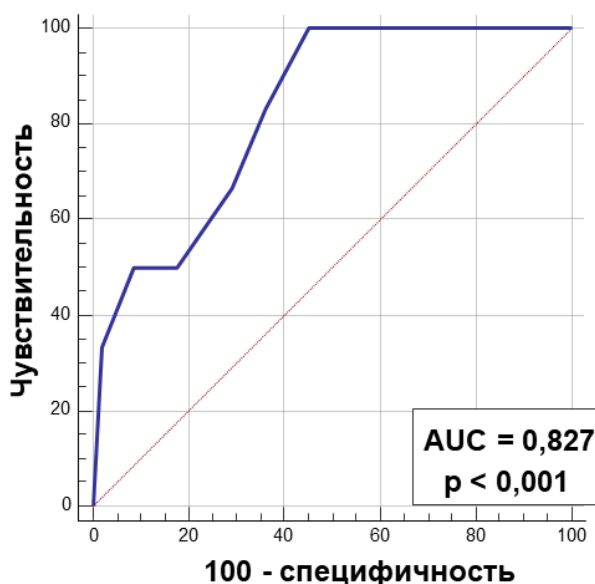


Рисунок 34 – ROC-кривая для индекса массы тела (ИМТ<21)

Сопутствующие заболевания во многом определяют характер естественного течения ХОБЛ, являясь важной причиной временной и стойкой нетрудоспособности и смертности. В обследованной группе во второй контрольной точке пациенты имели ряд сопутствующих заболеваний (Таблица 29, Рисунок 35).

Таблица 29 – Основные сопутствующие заболевания

Нозология	n=188
Артериальная гипертензия	125 (66,48%)
ИБС	96 (51,06%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	11 (5,85%)
ХСН	77 (40,95%)
ОНМК в анамнезе	12 (6,38%)
ААНК	18 (9,57%)
Сахарный диабет 2 типа	24 (12,76%)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	19 (10,1%)
Заболевания печени и желчевыводящих путей	19 (10,1%)
Заболевания почек	22 (11,7%)

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являются сердечно-сосудистые (Рисунок 35), в том числе артериальная гипертензия

(66,48%), ИБС (51,06%), причем 5,85% пациентов имели инфаркт миокарда в анамнезе. ААНК имели 18 (9,57%) пациентов. Заболевания почек (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь и хроническая болезнь почек) имели 22 (11,7%) пациентов.

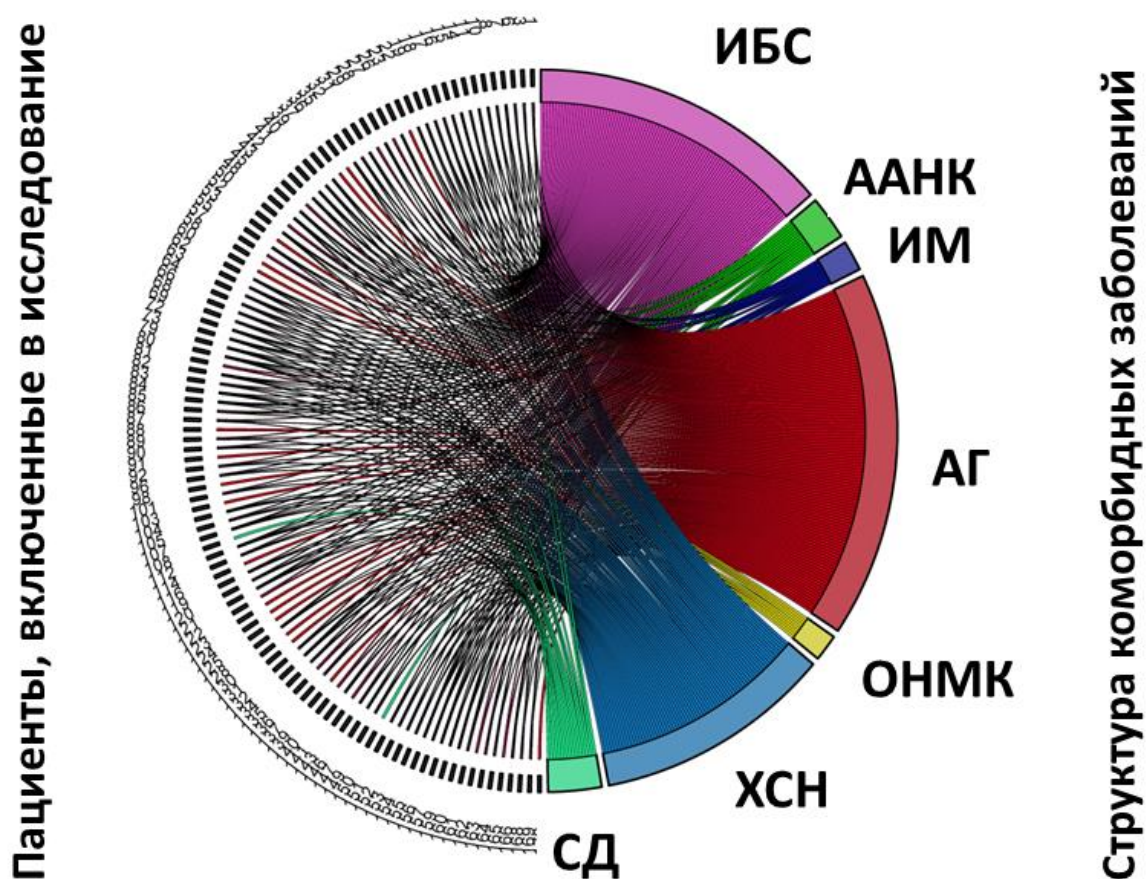


Рисунок 35 – Структура коморбидных заболеваний у пациентов с ХОБЛ, включенных в исследование

Примечание: ААНК – атеросклероз артерий нижних конечностей; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда в анамнезе; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Среди пациентов мужского пола вероятность наличия АССЗ у пациентов с ХОБЛ повышалась с возрастом (ОШ 1,18 95%ДИ (1,12; 1,24)), при увеличении индекса пачек-лет (ОШ 1,08 95%ДИ (1,03; 1,12)), при частых обострениях ХОБЛ (ОШ 3,02 95%ДИ (1,61; 5,65)).

С учетом данных о сопутствующих заболеваниях во второй контрольной точке рассчитывался индекс коморбидности Charlson, который составил в среднем 5,01 (95% ДИ 4,73; 5,28) балла. В группе пациентов мужского пола индекс коморбидности Charlson показал умеренную корреляцию с числом прожитых лет с первой контрольной точки ($r = -0,43$ (95% ДИ $-0,54; -0,29$), $p < 0,0001$), с выраженностью одышки в баллах ($r = 0,42$ (95% ДИ $0,29; 0,54$), $p < 0,0001$), с динамикой снижения ОФВ1 ($r = 0,40$ (95% ДИ $0,26; 0,52$), $p < 0,0001$). При этом индекс коморбидности Charlson показал слабую корреляцию со стадией ХОБЛ ($r = 0,25$ (95% ДИ $0,11; 0,39$), $p < 0,0001$).

Среди умерших в последующий период наблюдения пациентов индекс коморбидности Charlson во второй контрольной точке составил 5,58 (95% ДИ 5,25; 5,92) балла, а среди выживших за последующий период наблюдения – 3,75 (95% ДИ 3,45; 4,04) балла ($p < 0,001$). Проведенный анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера показал, что увеличение индекса коморбидности Charlson характеризуется худшим прогнозом ($p < 0,0001$) (Таблица 30, Рисунок 36А). Выживаемость значительно различалась между группами ($p < 0,0001$).

Таблица 30 – Средние значения времени выживания в зависимости от значений индекса коморбидности Charlson во второй контрольной точке

индекс коморбидности Charlson	Среднее время выживания		
	Лет	Стандартная ошибка	95% ДИ
1-4	9,13	0,39	8,35 - 9,91
5-6	6,76	0,50	5,78 - 7,75
7-10	4,94	0,44	4,07 - 5,82
общий	7,54	0,27	6,99 - 8,08

График кривой Каплана-Мейера, в котором учитывались значения индекса коморбидности Charlson, разделенного на 3 подгруппы показал, что пациенты из

третьей подгруппы имели более плохой прогноз выживаемости в сравнении с первой подгруппой (ОР 3,82 (95% ДИ 2,25; 6,49) (Рисунок 36А).

Индекс COTE, учитывающий коморбидность, имеющую значение для ХОБЛ, также показал высокую прогностическую значимость (Рисунок 36В). График кривой Каплана-Мейера, в котором учитывались значения индекса COTE, разделенного на 2 подгруппы показал, что пациенты из второй подгруппы (сумма баллов выше 3) имели более плохой прогноз выживаемости в сравнении с первой подгруппой (ОР 5,66 (95% ДИ 3,03; 10,55).

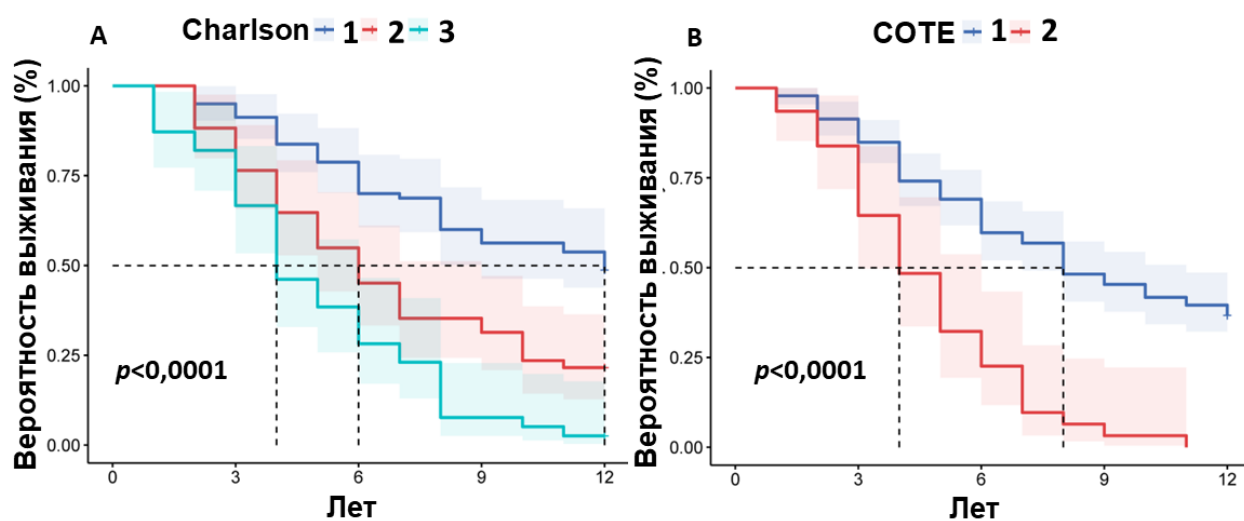


Рисунок 36 – График кривой Каплана-Мейера для индекса коморбидности Charlson (А) и индекса COTE (В)

Примечание: для индекса коморбидности Charlson подгруппа 1 - баллы от 1 до 4, подгруппа 2 - баллы от 5 до 6, подгруппа 3 – баллы от 7, для индекса COTE подгруппа 1 – баллы от 0 до 2, подгруппа 2 - баллы выше 3

Как следует из данных, приведенных на рисунке 36А и в таблице 30, увеличение индекса коморбидности Charlson выше 4 и особенно выше 7 ассоциируются с неблагоприятным прогнозом выживаемости. Таким образом коморбидные заболевания вносят значительный вклад в прогноз выживаемости при ХОБЛ. Проведенный ROC анализ подтвердил значимость индекса коморбидности Charlson в качестве предиктора неблагоприятного исхода (Рисунок 37). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,77 (95% ДИ 0,69;

0,83) при $p < 0,001$, что свидетельствует о хорошей значимости фактора в прогнозе выживаемости. Точкой отсечения являлись значения индекса более 4.

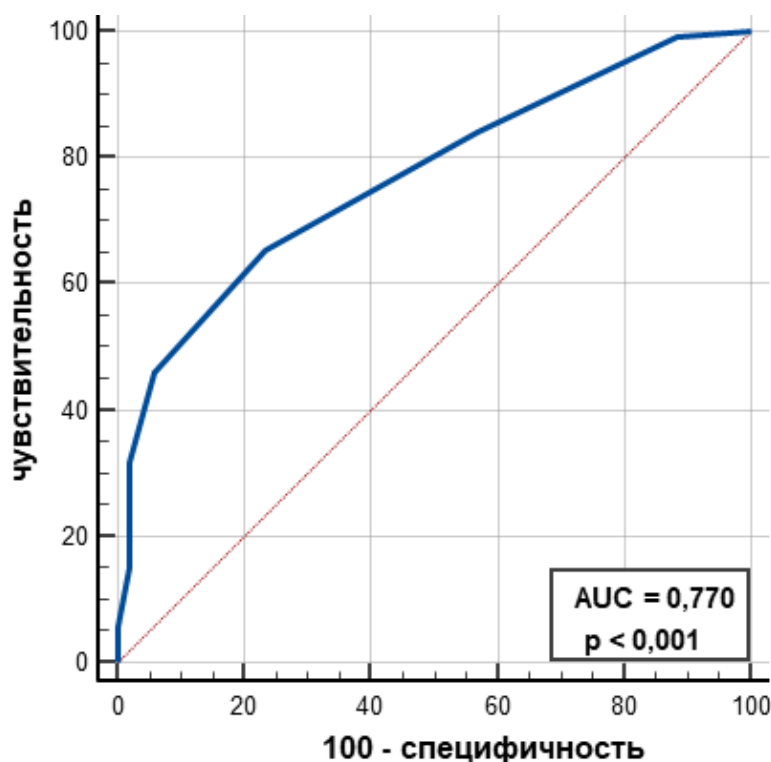


Рисунок 37 – ROC-кривая для индекса коморбидности Charlson

В текущем исследовании было установлено, что АССЗ оказывают значительное влияние на характер течения ХОБЛ (Таблица 31). Пациенты, имеющие коморбидные АССЗ, имеют более тяжелую одышку по шкале mMRC, большую продолжительность хронических респираторных симптомов, так как кашель и мокрота. Было установлено, что 5-ти, 10-ти и 15-ти летняя выживаемость была ниже в группе пациентов, имеющих ХОБЛ в сочетании с АССЗ (Таблица 31).

В модели логистической регрессии сравнение пациентов из квартиля с наименьшими значениями ОФВ1 ($\leq 35\%$ от должных) с пациентами из квартиля с наибольшими значениями ОФВ1 ($> 65\%$ от должных) во второй контрольной точке дало отношение шансов (ОШ) 12,00 (95% ДИ 3,48; 20,68) для риска наличия АССЗ. Таким образом, низкие значения ОФВ1 ассоциируются с наличием АССЗ.

Таблица 31 – Клинико-функциональные характеристики ХОБЛ в сочетании с АССЗ в первой контрольной точке

показатель		Группа АССЗ (n=98)	Группа без АССЗ (n=90)	Значимость различий
Возраст, лет		64,59 (95% ДИ 63,13; 66,05)	55,23 (95% ДИ 53,78; 56,69)	p<0,001
GOLD	1 стадия	33 (33,67%)	28 (31,11%)	p<0,001
	2 стадия	52 (53,06%)	59 (65,56%)	
	3 стадия	13 (13,27%)	3 (3,33%)	
Индекс пачек-лет		39,14 (95% ДИ 37,41; 40,87)	33,27 (95% ДИ 31,39; 35,14)	p<0,001
Выраженность одышки, mMRC		1,82 (95% ДИ 1,58; 2,05)	0,96 (95% ДИ 0,75; 1,16)	p<0,001
Продолжительность кашля, лет		13,42 (95% ДИ 16,98; 19,86)	8,8 (95% ДИ 10,88; 12,72)	p<0,001
Продолжительность продукции мокроты		10,77 (95% ДИ 12,49; 15,04)	5,5 (95% ДИ 7,41; 9,59)	p<0,001
Прожитых лет с 1 точки		8,94 (95% ДИ 8,25; 9,62)	12,29 (95% ДИ 11,56; 13,02)	p<0,001
5-летняя выживаемость		84 (85,71%)	86 (95,55%)	p<0,001
10-летняя выживаемость		31 (31,63%)	63 (70,0%)	p<0,001
15-летняя выживаемость		12 (12,24%)	47 (52,2%)	p<0,001

Результаты исследования показали, что основные причины смерти больных с ХОБЛ были нарушения мозгового кровообращения (30,23%), нарушения коронарного кровообращения (34,88%), опухоли различной локализации (14,72%), ХОБЛ (10,85%), ААНК, осложненный гангреной (1,55%) (Таблица 32, Рисунок 38). Таким образом, наиболее частой причиной смерти пациентов с ХОБЛ были АССЗ.

Таблица 32 – Структура причин смерти пациентов с ХОБЛ, включенных в исследование

Нозология	n=129
Нарушения мозгового кровообращения	39
Нарушения коронарного кровообращения	45
ААНК, осложненный гангреной	2
Онкологические заболевания, в том числе	19
С15.9 Рак пищевода	4
С16.9 Рак желудка	4
С18 Рак ободочной кишки	2
С18 Рак прямой кишки	1
С34 Рак легкого	7
С35 Рак шейки матки	1
J44.8 ХОБЛ. Легочное сердце. ДН. ХСН	14
К 74 Цирроз печени	3
Т 07 Травма	4
Прочие причины	3
Итого	129

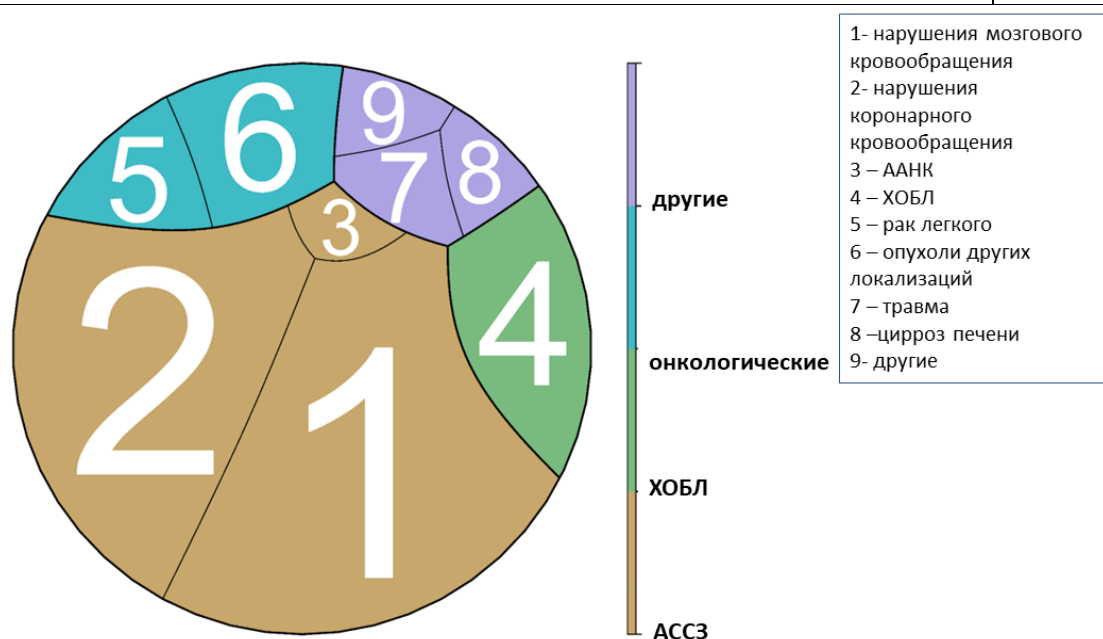


Рисунок 38 – Структура причин смерти пациентов с ХОБЛ

В соответствии с полученными данными по структуре причин смерти, проведен анализ значимости сопутствующих АССЗ, в том числе ААНК. Для этой цели выполнен анализ отдаленной выживаемости больных методом Каплана-Мейера, который показал, что сопутствующие АССЗ, включая ААНК, связаны с худшими показателями выживаемости, по сравнению с пациентами, не имеющими сопутствующих АССЗ (Рисунок 39, Таблица 33).

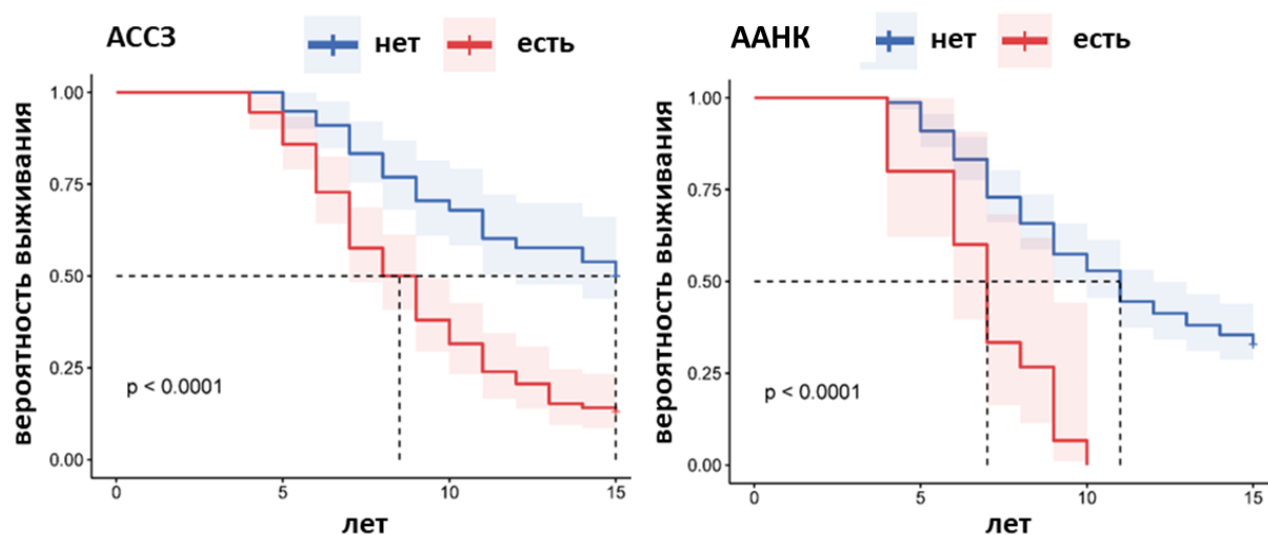


Рисунок 39 – Графики кривой выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от наличия сопутствующих АССЗ в целом или ААНК

График кривой Каплана-Мейера и Logrank тест свидетельствуют о статистической значимости влияния ААСЗ на выживаемость ($p < 0,001$). При этом в однофакторном анализе 15-летний риск смерти был выше при наличии ААНК (ОР 3,54 (95% ДИ 2,11; 5,93)). Кроме того, скорость относительного снижения ОФВ1 увеличивала риск смерти от АССЗ (ОР 1,26 (95% ДИ 1,19; 1,34)), $p < 0,0001$. Полученные результаты соответствуют литературным данным, согласно которым снижение ОФВ1 на каждые 10% повышают показатели смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий почти на 20%. Кроме того, риск смерти до 60 лет был выше у пациентов, имеющих АССЗ (ОР 2,81 (95% ДИ 1,56; 6,83)). Проведенный анализ показал, что риск смерти от ХОБЛ был выше у пациентов с быстрым снижением ОФВ1 (ОР 9,18 (95% ДИ 4,13; 18,25)), у пациентов с частотой обострений ХОБЛ больше

двух раз в год (ОР 4,30 (95%ДИ 2,16; 10,98)), пациентов имеющих одышку более 3 баллов по шкале mMRC (ОР 10,68 (95% ДИ 5,80; 24,17)) и у пациентов в возрасте старше 60 лет (ОР 6,13 (95% ДИ 3,33; 11,24)).

Таблица 33 – Средние значения для времени выживания в зависимости от наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний

Характеристика	Среднее время выживания		
	Лет	Стандартная ошибка	95% ДИ
Наличие АССЗ			
нет	12,28	0,36	11,56; 13,10
есть	8,93	0,34	8,26; 9,61
Все	10,54	0,27	9,99; 11,08
Наличие ААНК			
нет	10,92	0,28	10,36; 11,49
есть	6,88	0,54	5,91; 7,87
Все	10,54	0,27	9,99; 11,08

Риск смерти от АССЗ был выше у пациентов старше 60 лет (ОР 3,05 (95% ДИ 1,67; 5,54)), у пациентов с быстрым снижением ОФВ1 (ОР 4,28 (95% ДИ 2,30; 7,95)), у пациентов с частотой обострений ХОБЛ больше двух раз в год (ОР 3,10 (95% ДИ 1,70; 5,63)) и при индексе пачек-лет более 30 (ОР 2,69 (95% ДИ 1,42; 5,08)). Причем среди мужчин отмечается больший вклад этих факторов в вероятность негативного прогноза: риск смерти от АССЗ был выше у мужчин при частоте обострений более двух в год (ОР 3,21 (95%ДИ 1,71; 6,11) и при индексе пачек-лет более 30 (ОР 2,75 (95%ДИ 1,38; 5,51)).

Таким образом, сопутствующие АССЗ, включая ААНК, являются значимым фактором прогноза течения ХОБЛ. При этом возраст старше 60 лет, быстрое снижение ОФВ1, высокая частота обострений и тяжелая одышка у пациентов с ХОБЛ являются факторами, которые увеличивают вероятность негативного прогноза.

3.5. Значение многомерных индексов в оценке коморбидного течения ХОБЛ и прогноза выживаемости

Далее был проведен анализ прогностической значимости многомерных индексов. Значения индексов BODE, BODEX, e-BODE, ADO, CODEX и индекса коморбидности Charlson, рассчитанные во второй контрольной точке представлены на рисунке 40.

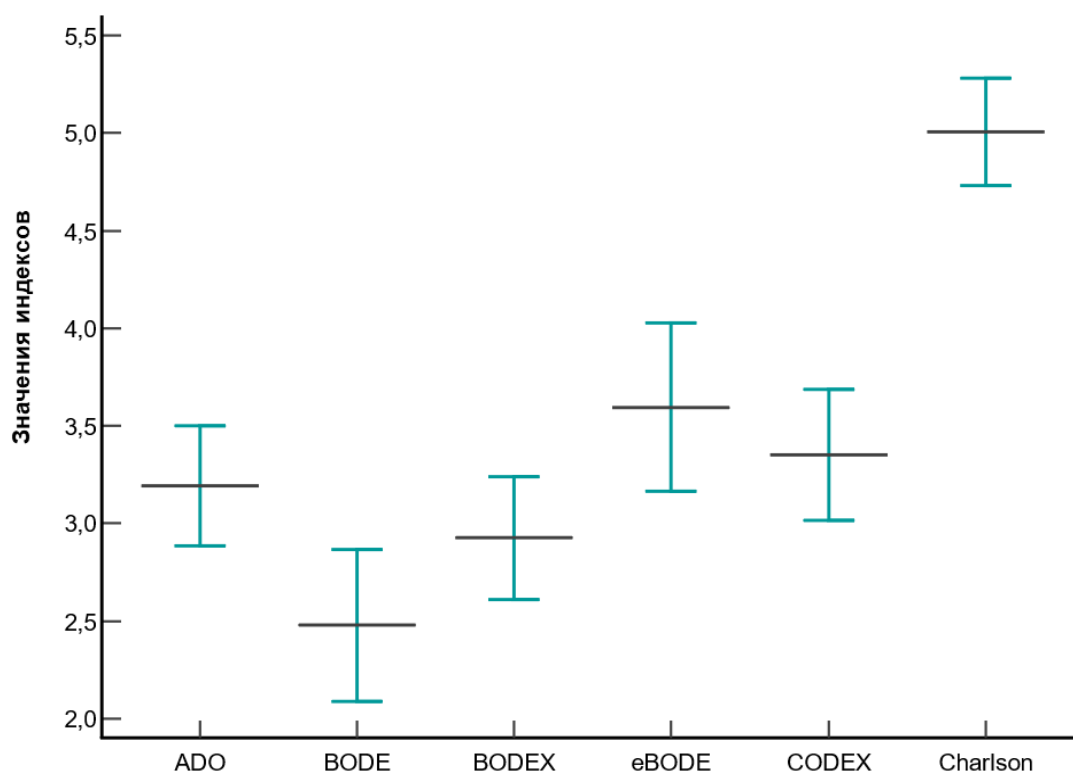


Рисунок 40 – График значений многомерных индексов во второй контрольной точке

Анализ показал наличие связи индексов со стадией ХОБЛ, среди которых индекс BODEX, eBODE, CODEX и BODE характеризовались лучшими корреляционными связями, тогда как индекс коморбидности Charlson и индекс COTE имели наименьшие связи со стадией ХОБЛ (Таблица 34).

Проведенный анализ показал некоторые отличия в прогностической значимости многомерных индексов. Индекс ADO, который учитывает возраст (A), выраженность одышки (D) и степень обструкции дыхательных путей (O), имел хорошую прогностическую значимость как для 5-летней, так и 10-летней выживаемости (Рисунок 41, Таблицы 35, 36). Анализ, в котором учитывались

значения индекса ADO, разделенного на 4 квартиля показал, что пациенты с четвертым квартилем имели более плохой прогноз выживаемости в сравнении с первым квартилем (ОР 7,76 (95% ДИ 2,98; 20,20)). Значения индекса ADO варьируют от 0 до 10 баллов, где 10 означает максимальный риск смертности.

Таблица 34 – Корреляционный анализ связей многомерных индексов со стадией ХОБЛ во второй контрольной точке

Многомерный индекс	r (95%ДИ)	p
Индекс BODEX	0,73 (95%ДИ 0,66; 0,79)	<0,0001
Индекс eBODE	0,69 (95%ДИ 0,61; 0,76)	<0,0001
Индекс CODEX	0,68 (95%ДИ 0,59; 0,75)	<0,0001
Индекс BODE	0,68 (95%ДИ 0,59; 0,75)	<0,0001
Индекс ADO	0,62 (95%ДИ 0,52; 0,70)	<0,0001
Индекс коморбидности Charlson	0,33 (95%ДИ 0,20; 0,45)	<0,0001
Индекс COTE	0,19 (95%ДИ 0,04; 0,33)	<0,0001

Индекс BODE, наиболее известный многомерный индекс, также показал хорошую прогностическую значимость (Рисунок 41). Как и в индексе ADO, значения индекса BODE варьируют от 0 до 10 баллов. Анализ, в котором учитывались значения индекса BODE, разделенного на 4 квартиля показал, что пациенты с четвертым квартилем имели более плохой прогноз выживаемости в сравнении с первым квартилем (ОР 5,03 (95% ДИ 2,20; 11,49)). Выживаемость значительно различалась между группами ($p < 0,0001$ по логарифмическому ранговому критерию). ROC анализ подтвердил его прогностическую значимость как для 5-летней, так и 10-летней выживаемости (Таблицы 35, 36). В отличие от индекса ADO, BODE не учитывает возраст, но учитывает результаты теста 6-минутной ходьбы, что может быть затруднительно в реальной клинической практике. При этом индекс BODE включает индекс массы тела. Индекс массы

тела $<21,0$ кг/м² известен как независимый прогностический фактор долгосрочной смертности.

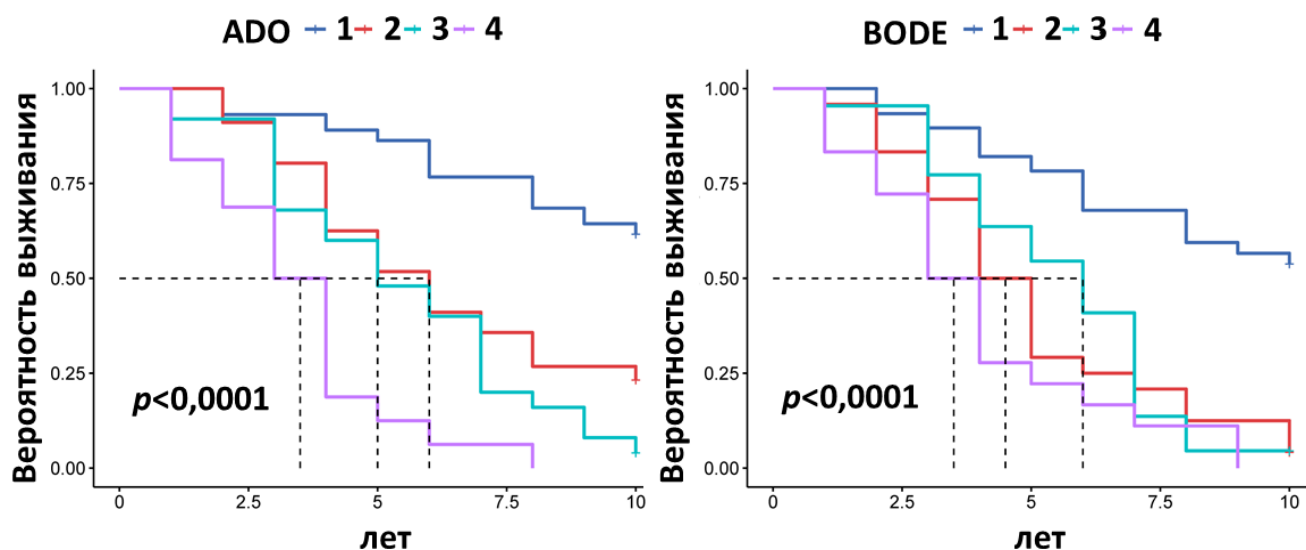


Рисунок 41 – График кривой Каплана-Мейера для индекса ADO и BODE в 10-летней выживаемости со второй контрольной точки

Примечание: квартиль 1 - от 0 до 2 баллов, квартиль 2 - от 3 до 4 баллов, квартиль 3 - от 5 до 6 баллов и квартиль 4 - выше 7 баллов

Индекс BODE более 7 баллов значительно увеличивал риск общей смертности (ОР 16,16 (95% ДИ 6,89; 27,90), $p < 0,0001$) и смерти от ХОБЛ (ОР 21,19 (95% ДИ 18,69; 28,19), $p < 0,0001$). При этом вероятность индекса BODE более 7 баллов увеличивал возраст старше 60 лет (ОШ 10,58 (95% ДИ 3,38; 16,87)).

Индекс BODEX, который в отличие от BODE учитывает индекс массы тела (В), степень обструкции дыхательных путей (О), выраженность одышки по шкале mMRC (D), и частоту обострений (EX) также показал хорошую прогностическую значимость (Рисунок 42, Таблицы 35, 36). Учет частоты обострений в индекс BODEX, повысило его прогностическую значимость по сравнению с BODE (Таблицы 35, 36). Индекс BODEX делится на 4 квартиля: квартиль 1 (0-2 балла), квартиль 2 (3-4 балла), квартиль 3 (5-6 баллов) и квартиль 4 (7-9 баллов). баллов), а максимальное значение BODEX достигает 9 баллов. Анализ, в котором учитывались значения индекса BODEX, разделенного на 4 квартиля показал, что пациенты с четвертым квартилем имели более плохой прогноз выживаемости в

сравнении с первым квартилем (ОР 7,93 (95% ДИ 2,63; 23,86)). Кроме того, так как BODEX не учитывает результаты теста 6-минутной ходьбы, он может быть легко использован в реальной клинической практике. Однако этот индекс учитывает частоту обострений ХОБЛ, которая в реальной клинической практике не всегда может быть задокументирована.

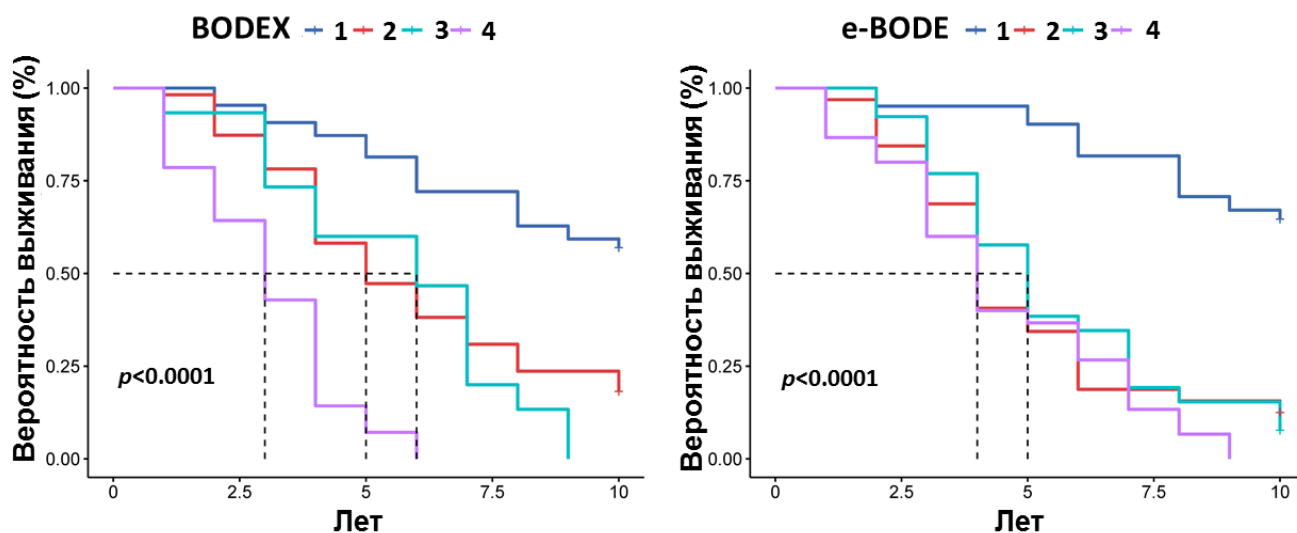


Рисунок 42 – График кривой Каплана-Мейера для индекса BODEX и индекса eBODE в 10-летней выживаемости

Примечание: для индекса BODEX квартиль 1 - от 0 до 2 баллов, квартиль 2 - от 3 до 4 баллов, квартиль 3 - от 5 до 6 баллов и квартиль 4 – выше 7 баллов. Для индекса eBODE квартиль 1 - от 0 до 2 баллов, квартиль 2 - от 3 до 4 баллов, квартиль 3 - от 5 до 6 баллов и квартиль 4 - от 7 до 12 баллов

Индекс e-BODE учитывает индекс массы тела (B), степень обструкции дыхательных путей (O), выраженность одышки по шкале mMRC (D), а также толерантность к физической нагрузке (E), оцененной с помощью теста шестиминутной ходьбы, и частоту обострений (EX). Индекс e-BODE может достигать значения 12 баллов, варьируя по 4 квартилям: квартиль 1 (0-2 балла), квартиль 2 (3-4 балла), квартиль 3 (5-6 баллов), квартиль 4 (7-12 баллов). Индекс eBODE, разделенный на 5 подгрупп показал хорошую прогностическую значимость (Рисунок 42, Таблицы 35, 36).

Анализ, в котором учитывались значения индекса e-BODE, разделенного на 4 квантиля показал, что пациенты с четвертым квантилем имели более плохой прогноз выживаемости в сравнении с первым квантилем (ОР 6,11 (95% ДИ 3,32; 11,23)). Причем одновременный учет индекса массы тела и частоты обострений, повысило прогностическую значимость индекса e-BODE, по сравнению с BODE и BODEX (Таблицы 35, 36).

Индекс CODEX включает данные по коморбидности, рассчитанной на основе индекса коморбидности Charlson (C), степень обструкции дыхательных путей (O), выраженность одышки по шкале mMRC (D), и частоту обострений (EX). Баллы индекса варьируются от 0 до 10, более высокие баллы указывают на более высокий риск смерти или повторной госпитализации. Индекс CODEX показал наибольшую прогностическую значимость как для 5-летней, так и 10-летней выживаемости (Рисунок 43, Таблицы 35, 36).

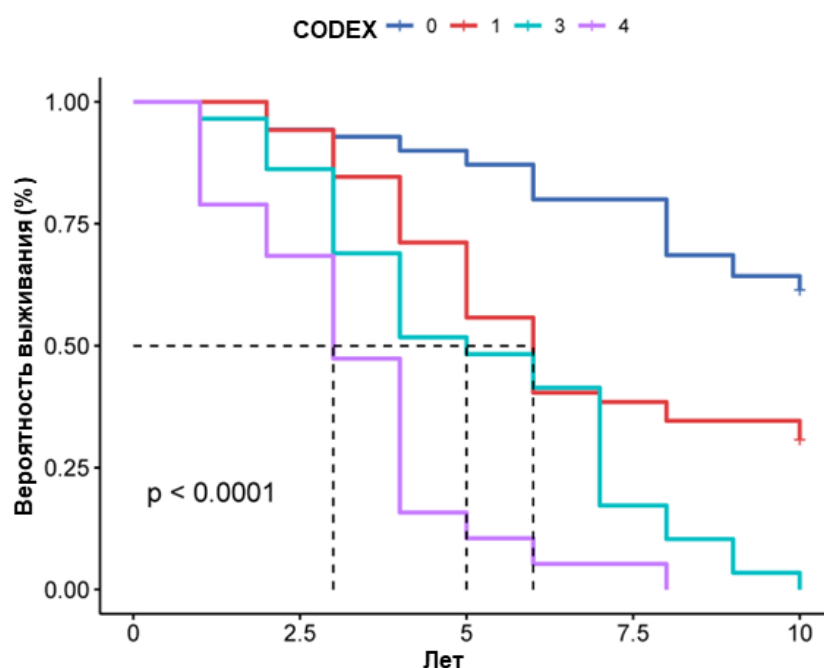


Рисунок 43 – График кривой Каплана-Мейера для индекса CODEX в 10-летней выживаемости

Примечание: для индекса CODEX квантиль 1 - от 0 до 2 баллов, квантиль 2 - от 3 до 4 баллов, квантиль 3 - от 5 до 6 баллов и квантиль 4 - от 7 до 10 баллов

Анализ, в котором учитывались значения индекса CODEX, разделенного на 4 квартиля показал, что пациенты с четвертым квартилем имели более плохой прогноз жизни в сравнении с первым квартилем (ОР 8,23 (95% ДИ 3,33; 20,37)). Эти данные свидетельствуют о важной роли комплексной оценки различных факторов, имеющих значение для гетерогенного течения ХОБЛ.

Таблица 35 – Результаты ROC анализа многомерных индексов в 5-летней выживаемости со второй контрольной точки

Индекс	AUC (95% ДИ)	p	Чувстви- тельность (%)	Специфич- ность (%)
Индекс CODEX	0,82 (0,75;0,87)/ 0,79 (0,72;0,85)	<0,0001	86,76%	61,67%
Индекс ADO	0,81 (0,74;0,86)/ 0,79 (0,72;0,84)	<0,0001	84,29%	62,50%
Индекс eBODE	0,81 (0,75;0,86)/ 0,78 (0,71;0,84)	<0,0001	88,24%	71,67%
Индекс BODEX	0,80 (0,74;0,85)/ 0,77 (0,70;0,83)	<0,0001	76,47%	68,33%
Индекс BODE	0,79 (0,72;0,84)/ 0,77 (0,70;0,83)	<0,0001	83,82%	72,50%
Индекс COTE	0,72 (0,65;0,79)/0,72 (0,65;0,79)	<0,0001	72,44%	63,87%
Индекс Charlson	0,72 (0,65;0,79)/ 0,70 (0,63;0,77)	<0,0001	75,00%	60,58%

Примечание: AUC – площадь под кривой (area under the receiver operating characteristic curve).

Данные приведены как общие/ у мужчин

Таблица 36 – Результаты ROC анализа многомерных индексов в 10-летней выживаемости со второй контрольной точки

Индекс	AUC (95% CI)	p	Чувстви- тельность (%)	Специфич- ность (%)
Индекс CODEX	0,85 (0,79;0,89)/ 0,84 (0,78;0,89)	<0,0001	62,81%	95,52%
Индекс eBODE	0,84 (0,78;0,89)/ 0,83 (0,76;0,88)	<0,0001	72,73%	91,04%
Индекс BODEX	0,83 (0,77;0,88)/ 0,82 (0,75;0,87)	<0,0001	66,12%	85,07%
Индекс ADO	0,82 (0,76;0,88)/ 0,83 (0,76;0,88)	<0,0001	73,55%	76,10%
Индекс BODE	0,81 (0,75;0,87)/ 0,80 (0,74;0,86)	<0,0001	69,42%	91,04%
Индекс COTE	0,78 (0,70;0,84)/ 0,78 (0,71;0,84)	<0,0001	66,41%	83,26%
Индекс Charlson	0,78 (0,72;0,84)/ 0,77 (0,70;0,83)	<0,0001	69,42%	79,10%

Примечание: AUC – площадь под кривой (area under the receiver operating characteristic curve).

Данные приведены как общие/ у мужчин

Таким образом, многомерные индексы показали хорошую прогностическую значимость при анализе 10-летней выживаемости со второй контрольной точки у пациентов с ХОБЛ. Результаты ROC анализа многомерных индексов в 5-летней и 10-летней выживаемости со второй контрольной точки подтвердили прогностическую значимость многомерных индексов. Из данных, приведенных в таблицах 35 и 36 следует, что все рассматриваемые индексы обладают разной прогностической значимостью для 5-ти и 10-летней выживаемости. Кроме того, имеются гендерные различия в прогностической значимости индексов.

Анализ корреляционных связей многомерных индексов с числом прожитых лет со второй контрольной точки показал, что наибольшие значения были у индексов eBODE, CODEX и BODEX, которые включали данные по частоте обострений ХОБЛ (Таблица 37). Эти данные соответствуют полученным ранее данным и известным сведениям о том, что инфекционные обострения ХОБЛ способствуют развитию не только локального, но и системного воспаления, которое выступает в качестве связующего звена с некоторыми коморбидными заболеваниями и может влиять на прогноз выживаемости.

Таблица 37 – Корреляционный анализ с числом прожитых лет с момента начала исследования

Индекс	r (95% ДИ)	p
Индекс eBODE	- 0,61 (-0,69; -0,51)	<0,0001
Индекс CODEX	- 0,60 (-0,69; -0,50)	<0,0001
Индекс BODEX	- 0,60 (-0,68; -0,50)	<0,0001
Индекс ADO	- 0,58 (-0,67; -0,48)	<0,0001
Индекс BODE	- 0,58 (-0,66; -0,47)	<0,0001
Индекс коморбидности Charlson	- 0,50 (-0,60; -0,38)	<0,0001
Индекс COTE	- 0,49 (-0,59; -0,36)	<0,0001

Далее был проведен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса для оценки прогностической значимости индексов BODE, eBODE, BODEX, CODEX, COTE, ADO и индекса коморбидности Charlson в отношении 10-летней

выживаемости пациентов с диагнозом ХОБЛ. Результаты регрессионной модели пропорциональной опасности Кокса показали, что увеличение каждого балла индекса было связано с более высоким риском смертности. Результаты, представленные в таблице 38, показали, что все шесть многомерных индексов и индекс коморбидности Charlson были значительно связаны с повышенным риском смертности у пациентов с ХОБЛ. Коэффициенты опасности варьировались от 1,31 (95% ДИ 1,23; 1,39) для индекса eBODE до 1,55 (95% ДИ 1,37; 1,76) для индекса COTE. Следует учитывать различное количество максимально возможных баллов в каждом индексе.

Таблица 38 – Коэффициенты риска для многомерных индексов и индексов коморбидности в модели пропорционального риска Кокса

Индекс	отношение рисков (95% ДИ)	p
Индекс COTE	1,55 (1,37; 1,76)/1,55 (1,36; 1,75)	<0,0001
Индекс BODEX	1,49 (1,37; 1,62)/ 1,48 (1,35; 1,63)	<0,0001
Индекс CODEX	1,43 (1,32; 1,54)/ 1,42 (1,31; 1,54)	<0,0001
Индекс ADO	1,43 (1,32; 1,56)/ 1,41 (1,29; 1,54)	<0,0001
Индекс Charlson	1,38 (1,26; 1,51)/ 1,35 (1,22; 1,48)	<0,0001
Индекс BODE	1,33 (1,24; 1,41)/ 1,30 (1,21; 1,39)	<0,0001
Индекс eBODE	1,31 (1,23; 1,39)/ 1,29 (1,21; 1,37)	<0,0001

Примечание: Данные приведены как общие/ у мужчин

Таким образом, было показано, что включение частоты обострений в индекс повышало его значимость в оценке прогноза выживаемости. В этой связи проведен сравнительный анализ значений индексов BODE, ADO, индекса коморбидности Charlson, которые не учитывают частоту обострений в группах пациентов мужского пола, имеющих до 3 обострений в год и более 3 обострений в год (Рисунок 44). Как следует из рисунка 44, у пациентов с частотой обострений до трех и более трех в год обнаружены статистически значимые различия в значениях индексов BODE, ADO, индекса коморбидности Charlson.

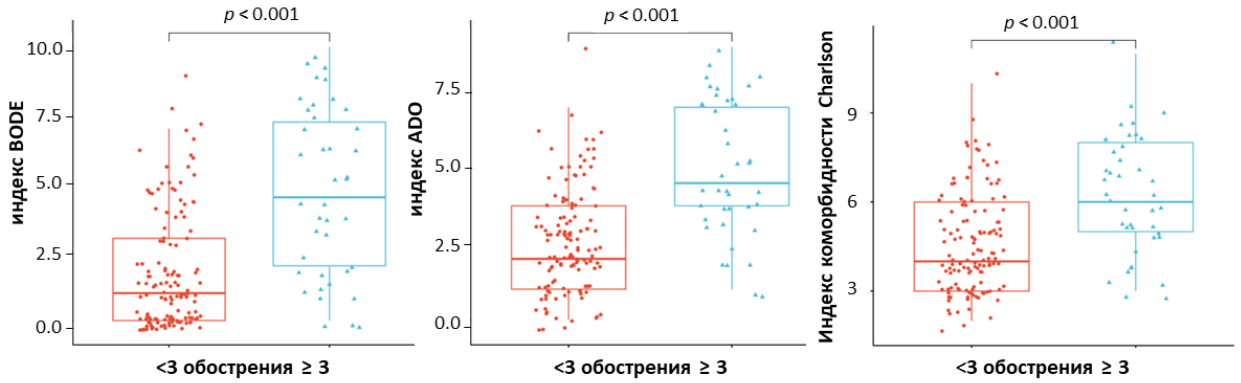


Рисунок 44 – График точек дрожания значений индексов BODE, ADO и индекса коморбидности Charlson у пациентов с частотой обострений < 3 и ≥ 3 в год

Учитывая значимость коморбидности для прогноза выживаемости ХОБЛ, был проведен анализ связи ее связи с многофакторными индексами (Рисунок 45).

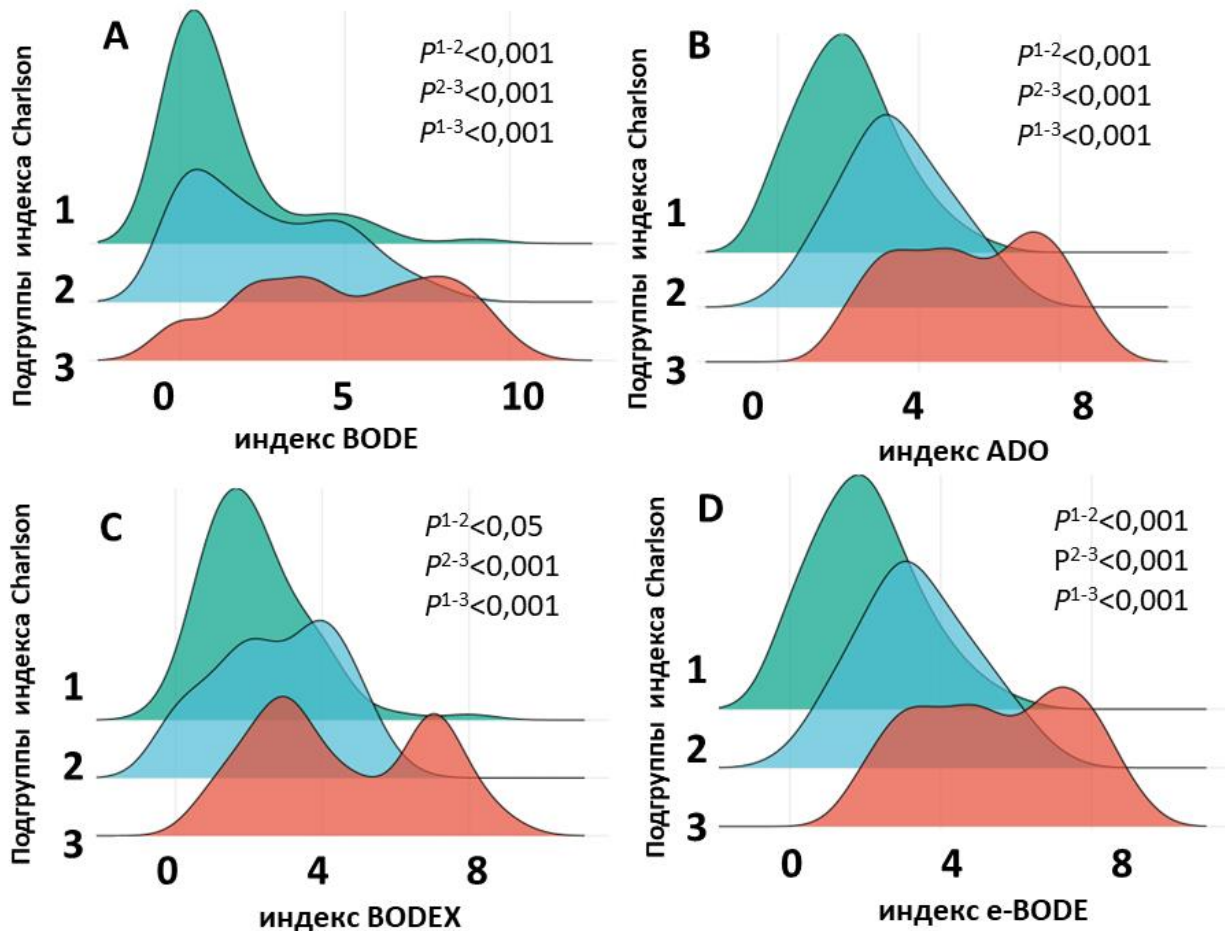


Рисунок 45 – График значений индексов BODE, ADO, BODEX и e-BODE в зависимости от тяжести коморбидных заболеваний, оцененных с помощью индекса коморбидности Charlson и ранжированных на 3 подгруппы.

Комментарии: показана статистическая значимость различий значений индекса коморбидности Charlson между подгруппами

Как следует из рисунка 45, индекс коморбидности Charlson, разделенный на 3 подгруппы (подгруппа 1 включала значения индекса от 1 до 4, подгруппа 2 включала значения индекса от 5 до 6, и подгруппа 3 включала значения индекса от 7 и выше) показал связь с увеличением значений индексов BODE, ADO, BODEX и e-BODE.

Таким образом, наличие коморбидных заболеваний является важным фактором, способствующим тяжести течения и прогнозу выживаемости ХОБЛ. Проведенный анализ показал, что анализ таких показателей, как одышка, обструкция дыхательных путей, коморбидность и частота обострений вносит наибольший вклад в оценку прогноза выживаемости при ХОБЛ. При этом среди пациентов с ХОБЛ и сопутствующим ААНК отмечались более высокие средние значения многомерных индексов (Таблица 39).

Таблица 39 – Средние значения многомерных индексов у пациентов с ААНК

Индекс	Группа с ААНК (n=18)	Группа без ААНК (n=170)	p
BODE	6,11 (95% ДИ 4,56; 7,66)	2,09 (95% ДИ 1,74; 2,45)	p<0,001
eBODE	7,44 (95% ДИ 5,74; 9,15)	3,16 (95% ДИ 2,77; 3,55)	p<0,001
BODEX	5,89 (95% ДИ 4,58; 7,2)	2,58 (95% ДИ 2,31; 2,85)	p<0,001
ADO	5,94 (95% ДИ 4,71; 7,18)	2,9 (95% ДИ 2,62; 3,18)	p<0,001
CODEX	6,61 (95% ДИ 5,4; 7,82)	3,01 (95% ДИ 2,7; 3,31)	p<0,001

Данные, приведенные в Таблице 39, свидетельствуют о том, что пациенты с ХОБЛ с сопутствующим ААНК характеризуются более тяжелым течением, которому соответствуют высокие средние значения многомерных индексов. Учитывая эти данные, далее был проведен ROC-анализ многомерных индексов в качестве маркеров для оценки вероятности наличия ААНК у пациентов с ХОБЛ. Так как индекс CODEX учитывает индекс коморбидности Charlson, он был исключен из анализа значимости в качестве предиктора ААНК. Из приведенных в Таблице 40 данных следует, что многомерные индексы обладают высокой чувствительностью и специфичностью в оценке коморбидного течения ХОБЛ.

Наибольшие значения площади под ROC -кривой были установлены у индекса BODEX, который учитывает тяжесть одышки, значения легочной функции и частоту обострений ХОБЛ (Таблица 40). Проведенный ROC анализ показал, что высокие значения многомерных индексов увеличивают вероятность наличия ААНК у пациентов с ХОБЛ.

Таблица 40 – Результаты ROC анализа многомерных индексов в качестве предикторов коморбидного ААНК

Индекс	AUC (95% ДИ)	p	Точка отсечения, сумма баллов	Чувстви- тельность (%)	Специфич- ность (%)
BODEX	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001	> 3	83,33%	72,94%
eBODE	0,83 (0,77; 0,88)	<0,0001	> 6	66,67%	87,06%
ADO	0,82 (0,75; 0,87)	<0,0001	> 4	77,78%	81,18%
BODE	0,82 (0,75; 0,87)	<0,0001	> 6	61,11%	94,71%

В модели логистической регрессии вероятность наличия ААНК у пациентов с ХОБЛ увеличивали значения индекса eBODE (ОШ 1,56 (95% ДИ 1,30; 1,88), при $p < 0,001$), индекса ADO (ОШ 1,87 (95% ДИ 1,45; 2,42), при $p < 0,001$), индекса BODE (ОШ 1,62 (95% ДИ 1,32; 1,98) при $p < 0,001$) и индекса BODEX (ОШ 1,92 (95% ДИ 1,49; 2,46), при $p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что многомерные индексы являются хорошими инструментами для оценки как прогноза выживаемости, так и характера течения ХОБЛ, а также могут быть полезными в оценке коморбидного по ААНК течения. Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с ХОБЛ, имеющие высокие значения многомерных индексов (BODE более 6 баллов, eBODE более 6 баллов, ADO более 4 баллов, BODEX более 3 баллов), должны обследоваться на наличие ААНК.

3.6. Анализ значимости предикторов неблагоприятного исхода в коморбидном течении ХОБЛ

Для оценки влияния различных факторов и их комбинаций на отдаленную выживаемость больных ХОБЛ проведен многофакторный анализ пятилетней и десятилетней выживаемости с применением регрессионной модели Кокса (модель пропорциональных рисков), методом последовательного исключения переменных. Рассчитаны относительные риски влияния каждого фактора на вероятность летального исхода в отдаленный период. Предикторы были проанализированы для пациентов с любой причиной смерти, в том числе умерших от легочных причин, и для пациентов, умерших от сердечных причин.

Результаты оптимизированной регрессионной модели Кокса представлены на Рисунке 46 и в Таблице 41.

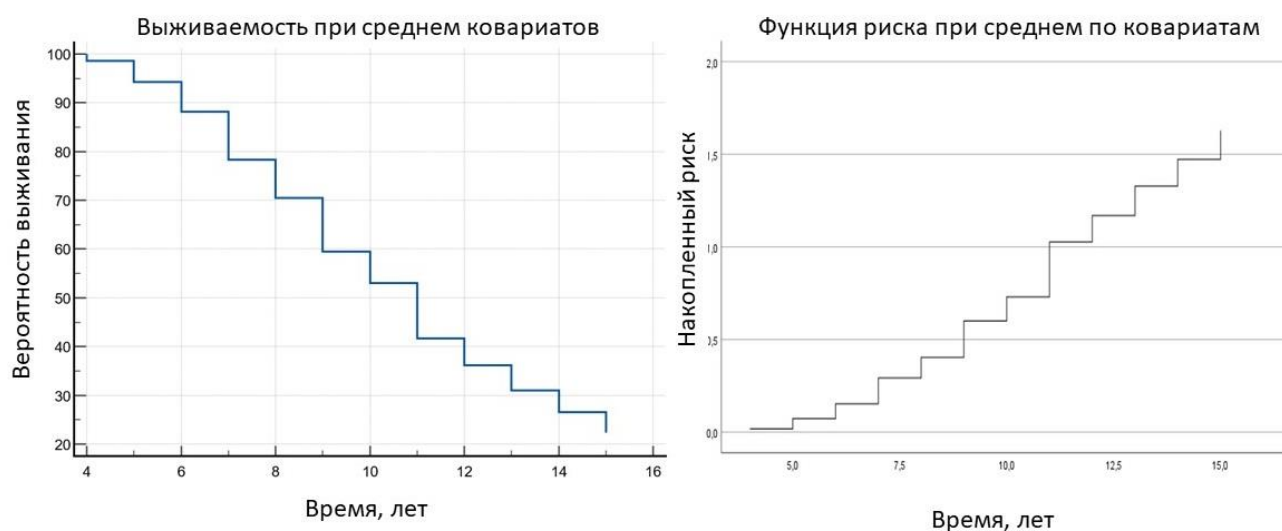


Рисунок 46 – Скорректированная (на частоту обострений, скорость снижения ОФВ1 и наличие ААНК) 10-летняя выживаемость пациентов с ХОБЛ (А); График кумулятивной 10-летней выживаемости (вероятности, что неблагоприятное событие не случится) в течение периода наблюдения (В)

Проверка необходимых условия проведения регрессионного анализа Кокса включала следующие этапы:

1. Условие отсутствия коллинеарности (условие, что все предикторы тесно не коррелируют друг с другом).

2. Условие пропорциональности рисков (условие, что риск наступления событий для любых двух пациентов в любой интервал времени пропорционален).

3. Отсутствие наблюдений, значительно влияющих на коэффициенты модели («Выскакивающие» случаи (outliers)).

Таблица 41 – Результаты множественного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска 5-ти и 10-летней выживаемости больных ХОБЛ со второй контрольной точки

Переменные в уравнении						
Фактор	B	Ст. ош.	Wald	p	Exp (B)	95,0% ДИ для Exp(B)
5-летняя выживаемость						
Быстрое снижение ОФВ1	1,36	0,28	23,3	<0,0001	3,91	2,25; 6,81
Высокая частота обострений	0,72	0,32	4,92	0,0265	2,07	1,08; 3,94
ААНК	0,74	0,27	7,29	0,0069	2,09	1,22; 3,59
10-летняя выживаемость						
Быстрое снижение ОФВ1	1,30	0,19	43,08	<0,0001	3,68	2,49; 5,44
ААНК	0,93	0,27	11,55	0,0007	2,55	1,48; 4,37
Высокая частота обострений	0,77	0,22	12,40	0,0004	2,16	1,40; 3,33

Примечание:

B – коэффициенты в регрессии Кокса; Ст. ош. – стандартная ошибка для коэффициента регрессии Кокса; Wald – χ^2 Вальда проверяет нулевую гипотезу о том, что относительный риск смертельного исхода, связанный с данной переменной, равен единице; p – достигнутый уровень значимости для критерия χ^2 Вальда; Exp(B) – относительный риск, представляет собой повышенный или пониженный риск достижения конечной точки (смерти) в любой момент времени в течении заболевания; 95% ДИ для Exp(B) – 95%-ный доверительный интервал для Exp(B).

Для проверки данных условий построена корреляционная матрица коэффициентов регрессии, согласно которой выявлены корреляции очень слабой (до 0,2) и слабой (0,2-0,5) и силы, что не мешает применению модели (Таблица 42).

Таблица 42 – Корреляционная матрица коэффициентов регрессии

Фактор в модели	Высокая частота обострений	Быстрое снижение ОФВ1	ААНК
Высокая частота обострений	-	-0,223	-0,041
ААНК	-0,122	0,009	-
Быстрое снижение ОФВ1	-0,448	-	-0,043

Для проверки основного предположения регрессии Кокса (условие пропорциональности рисков) использовались графики масштабированных остатков Шёнфельда и базирующийся на них критерий с помощью R. Функция `cox.zph()` [в пакете `Survminer`] предоставляет удобное решение для проверки предположения о пропорциональных рисках для каждой ковариаты, включенной в модель регрессии Кокса. Для каждой ковариаты функция `cox.zph()` коррелирует соответствующий набор масштабированных остатков Шенфельда со временем, чтобы проверить независимость между остатками и временем. Кроме того, он выполняет глобальный тест для модели в целом (Таблица 43). Из результатов, представленных в Таблице 43 видно, что тест не является статистически значимым для каждой из ковариат, и глобальный тест также не является статистически значимым.

Таблица 43 – Результаты проверки условия пропорциональности рисков

Фактор в модели	χ^2	df	p
ААНК	0,98	1	0,32
Быстрое снижение ОФВ1	0,07	1	0,93
Высокая частота обострений	0,44	1	0,50
Общая	1,63	3	0,65

Для визуализации данных выполнена графическая диагностика с помощью функции `ggcoxzph()` [в пакете `Survminer`], которая создает для каждой ковариаты графики масштабированных остатков Шенфельда в зависимости от преобразованного времени. Остатки Шёнфельда основаны на индивидуальном вкладе каждого фактора к производной натурального логарифма функции частичного правдоподобия. Поскольку коэффициент опасности постоянен в течение периода наблюдения (пропорциональное предположение об опасности), остатки Шенфельда не зависят от времени (Рисунок 47).

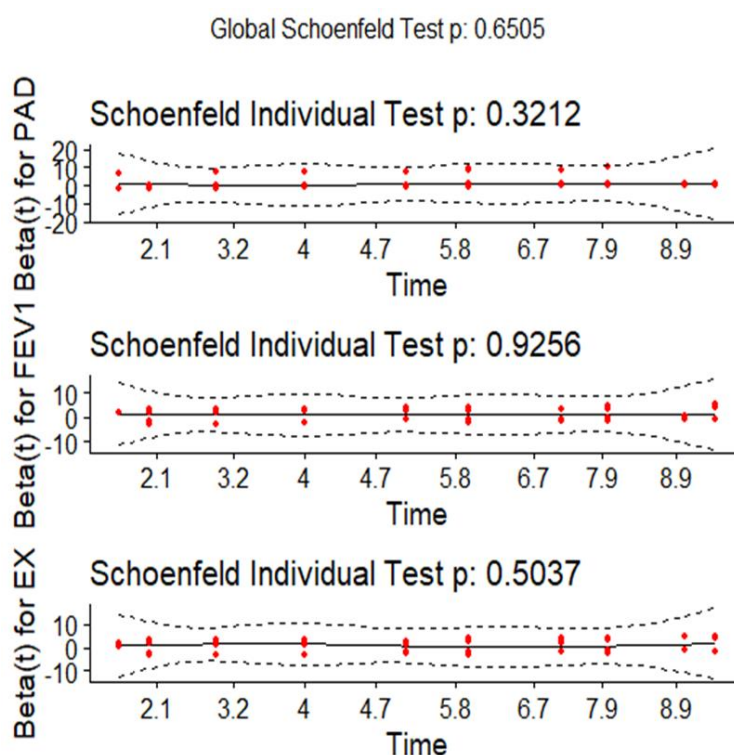


Рисунок 47 – Графики масштабированных остатков Шёнфельда

Примечание. PAD – переменная наличие ААНК; EX – переменная высокая частота обострений ХОБЛ в год; FEV1– быстрое снижение ОФВ1

Графически при выполнении условия пропорциональных рисков остатки должны быть равномерно распределены вокруг нуля и не изменяться с течением времени (подогнанная прямая на графиках должна иметь угол наклона близкий к нулю). Результаты анализа показали, отсутствие статистически значимого нарушения предположения как для модели в целом (общий тест, $p=0,65$), так и для отдельных факторов. Никаких существенных нарушений предположения о

пропорциональной опасности с помощью градиента (частичных) остатков Шёнфельда в зависимости от времени выявлено не было.

Результаты оптимизированной регрессионной модели Кокса показывают, что наиболее значимыми предикторами неблагоприятного прогноза выживаемости у пациентов с ХОБЛ в 10-летнем наблюдении при многофакторном анализе явились: высокая частота обострений, быстрое снижение $ОФВ_1$ и наличие ААНК. В многофакторном анализе наличие ААНК увеличивает 10-летний относительный риск летального исхода в 2,55 раз (95% ДИ 1,48; 4,37), высокая частота обострений увеличивает 10-летний относительный риск летального исхода в 2,16 раз (95% ДИ 1,40; 3,33), а быстрое снижение $ОФВ_1$ за 3 года увеличивает 10-летний относительный риск летального исхода в 3,68 раз (95% ДИ 2,49; 5,44).

Полученные данные подтверждают значимость быстрого снижения $ОФВ_1$, высокой частоты обострений и наличия ААНК в качестве важных показателей, влияющих на характер естественного течения ХОБЛ и прогноз. Понимание характера естественного течения заболевания так же важно, как и знание его причины для эффективной профилактики и лечения заболевания. Полученные в настоящем исследовании данные показали, что ХОБЛ является сложным и гетерогенным заболеванием с различными легочными и внелегочными компонентами, которые не обязательно развиваются параллельно.

3.7. Кластерный анализ в коморбидном течении ХОБЛ

Кластерный анализ проводился с использованием переменных, полученных на предыдущих этапах исследования с помощью метода k-means, широко используемого неконтролируемого метода кластеризации, с целью выявления клинически значимых подтипов ХОБЛ. С помощью кластерного анализа были определены три подтипа ХОБЛ (Таблица 44).

В подгруппу 1 вошли самые молодые пациенты, средний возраст которых составлял 60,46 (95% ДИ 58,65; 62,27) лет, с менее тяжелой обструкцией дыхательных путей (72,13% (95% ДИ 69,37; 74,9) от должных), имеющих 1,27

(95% ДИ 1,08; 1,47) случаев обострений в год, низкую выраженность одышки (0,24 (95% ДИ 0,14; 0,33) балла) (Рисунок 48), низкую распространенность ААНК (3,75%) и низкую скорость относительного снижения ОФВ1. Этому типу соответствовал наименьший риск неблагоприятного исхода в 15-летнем наблюдении (51,25%). Физическая слабость в этой подгруппе не была отмечена ни у одного пациента.

Таблица 44 – Результаты кластерного анализа во второй контрольной точке

Показатель	Кластер 1 (n=80)	Кластер 2 (n=68)	Кластер 3 (n=40)	p
	1	2	3	
Возраст, лет	60,46 (95% ДИ 58,65; 62,27)	62,71 (95% ДИ 60,71; 64,7)	69,42 (95% ДИ 67,24; 71,61)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$
Индекс пачек-лет ≥ 30 , чел	44 (55,0%)	51 (75%)	28 (70%)	$p^{1,3}<0,05$
Возраст вовлечения в курение	16,23 (95% ДИ 14,94; 17,51)	13,94 (95% ДИ 12,63; 15,25)	14,03 (95% ДИ 12,61; 15,44)	$p^{1-2}<0,01$ $p^{1-3}<0,05$
Выраженность одышки, mMRC	0,24 (95% ДИ 0,14; 0,33)	2,18 (95% ДИ 2,07; 2,28)	3,0 (95% ДИ 2,77; 3,23)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$
Частота обострений в год	1,27 (95% ДИ 1,08; 1,47)	1,64 (95% ДИ 1,51; 1,77)	3,24 (95% ДИ 3,0; 3,48)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$
ОФВ1, % от должных	72,13 (95% ДИ 69,37; 74,9)	61,61 (95% ДИ 58,23; 65,00)	47,19 (95% ДИ 41,81; 52,56)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$
Скорость относительного снижения ОФВ1	1,75 (95% ДИ 1,51; 1,98)	5,26 (95% ДИ 4,88; 5,63)	9,7 (95% ДИ 8,74; 10,66)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$
АССЗ, чел	29 (36,25%)	34 (50%)	35 (87,5%)	$p^{1-2,3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$
ААНК, чел	3 (3,75%)	3 (4,41%)	12 (30%)	$p^{1,2-3}<0,05$
Физическая слабость, чел	0	2 (2,94%)	14 (35%)	$p^{1-2,3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$
5-летняя выживаемость	78 (97,5%)	63 (92,64%)	29 (72,5%)	$p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$

10-летняя выживаемость	61 (76,25%)	28 (41,17%)	5 (12,5%)	$p^{1-2,3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$
15-летняя выживаемость	41 (51,25%)	17 (25%)	1 (2,5%)	$p^{1-2} < 0,001$
Индекс Charlson	4,25 (95% ДИ (3,93; 4,57))	4,96 (95% ДИ (4,49; 5,42))	6,6 (95% ДИ (6,06; 7,17))	$p^{1-2,3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$
Индекс BODE	0,55 (95% ДИ 0,38; 0,72)	2,63 (95% ДИ 2,13; 3,14)	6,06 (95% ДИ 5,33; 6,82)	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$

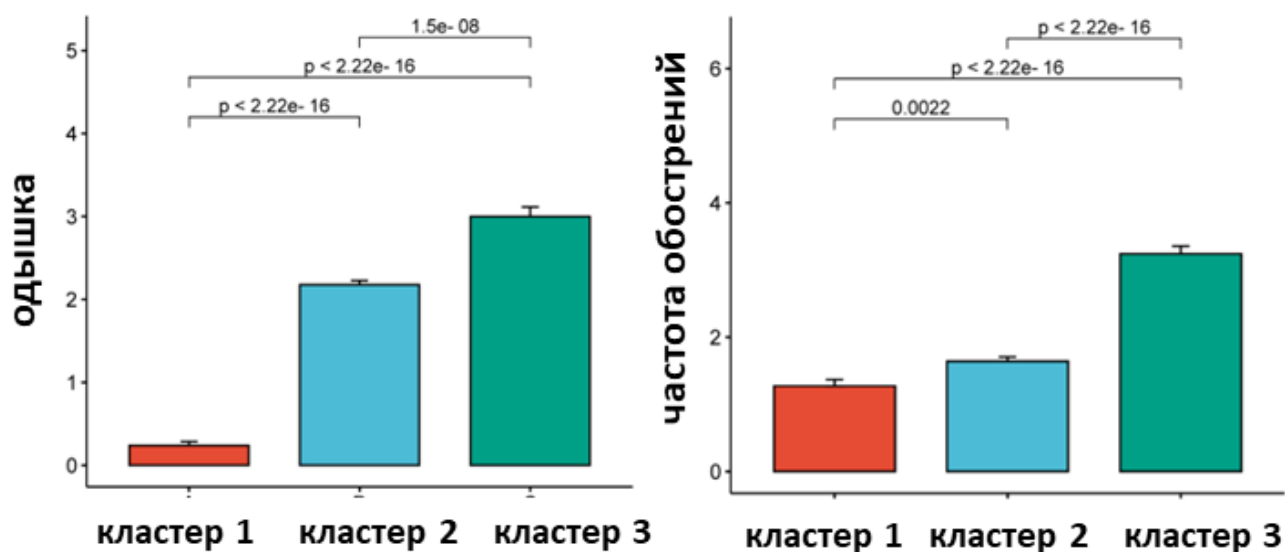


Рисунок 48 – Сравнение средних значений тяжести одышки (балл mMRC) и частоты обострений ХОБЛ в год в кластерах 1-3

В подгруппу 2 вошли пациенты, средним возрастом 62,71 (95% ДИ 60,71; 64,7) лет, имеющие более тяжелую бронхиальную обструкцию (61,61% (95% ДИ 58,23; 65,00) от должных). Они имели одышку средней степени выраженности (2,18 (95% ДИ 2,07; 2,28)) и 1,64 (95% ДИ 1,51; 1,77) обострений ХОБЛ в год. Эти пациенты характеризовались более низкой долгосрочной выживаемостью (25%). Физическая слабость в этой подгруппе была отмечена у 2 пациентов (2,94%).

В подгруппу 3 вошли самые старшие пациенты (69,42 (95% ДИ 67,24; 71,61)), с наиболее тяжелой ХОБЛ (ОФВ1 - 47,19 % (95% ДИ 41,81; 52,56) от должных). Эта подгруппа имела наиболее высокую распространенность ААНК (30%) и наиболее высокий риск неблагоприятного прогноза (97,5%). Этому

соответствовал высокий балл одышки (3,0 (95% ДИ 2,77; 3,23)). Пациенты имели высокую частоту обострений (3,24 (95% ДИ 3,0; 3,48)) в год и высокую скорость относительного снижения ОФВ1, а также высокую распространенность физической слабости (35%, 14 пациентов).

Индекс коморбидности Charlson различался в выявленных кластерах: в кластере 1 составил 4,25 (95% ДИ (3,93; 4,57)), в кластере 2 составил 4,96 (95% ДИ 4,49; 5,42) и в кластере 3 составил 6,6 (95% ДИ 6,06; 6,82), что свидетельствует об усилении коморбидной отягощенности в кластере 3. Представленные данные свидетельствуют о пластичности фенотипа коморбидной ХОБЛ с АССЗ, который связан с клинико-функциональными характеристиками течения ХОБЛ.

Было также установлено, что скорость снижения ОФВ1 в идентифицированных кластерах различалась. Представленная на рисунке 49 тепловая карта визуализирует скорость относительного снижения ОФВ1 в выявленных кластерах в зависимости от наличия или отсутствия АССЗ. Представленные на рисунке 49 данные свидетельствуют о том, что наибольшая скорость относительного снижения ОФВ1 отмечается среди пациентов, имеющих сопутствующие АССЗ, особенно в 3 кластере.

Кроме того, одышка также связана со скоростью относительного снижения ОФВ1 в кластерах (Рисунок 49В). Из представленного на рисунке 49В графика видно, что тяжесть одышки соответствует относительной скорости снижения ОФВ1. Причем эти показатели имеют дифференцированный характер в разных кластерах, увеличиваясь от первого кластера к третьему. Таким образом, коморбидное течение ХОБЛ и АССЗ характеризуются более выраженной одышкой. Эти данные подтверждают необходимость оценки легочной функции и стандартизации выраженности одышки в комплексной оценке течения ХОБЛ.

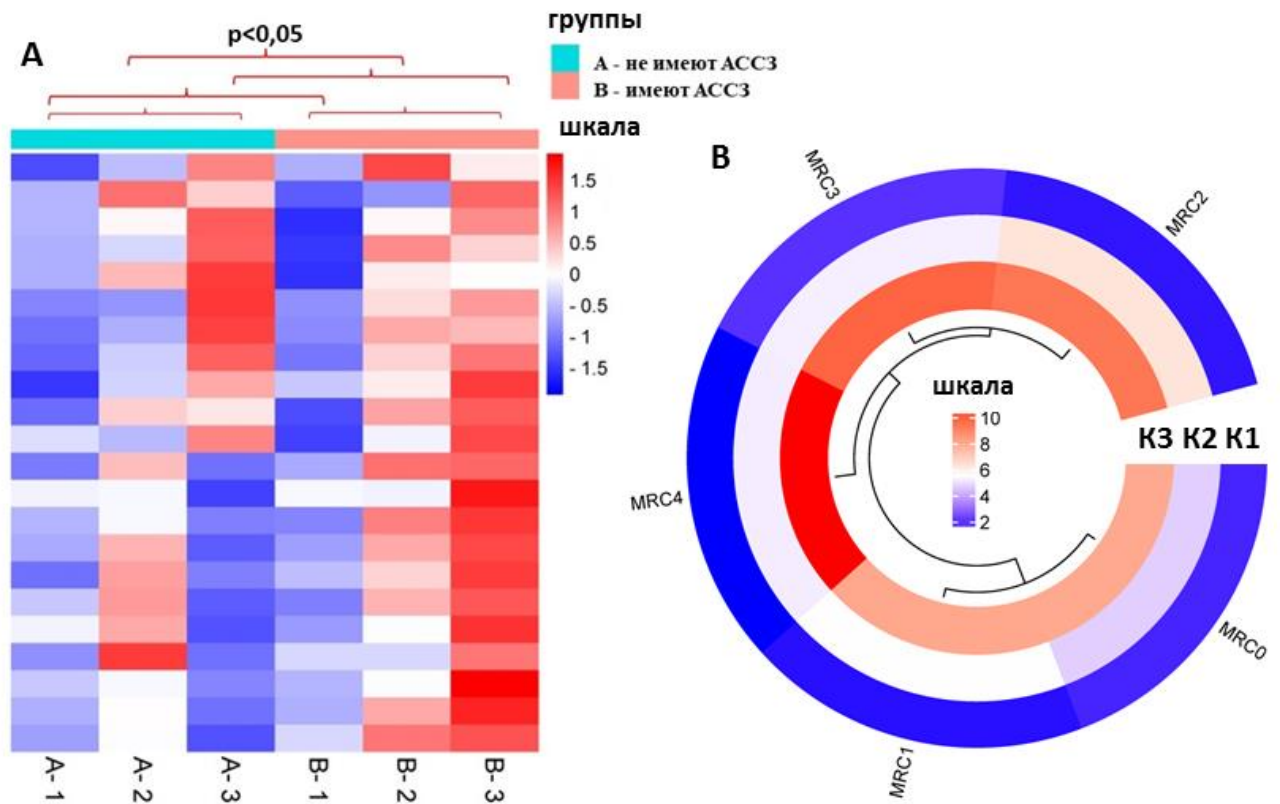


Рисунок 49 – Тепловая карта относительного снижения ОФВ1 в зависимости от наличия АССЗ в выявленных кластерах (А);

График относительного снижения ОФВ1 в зависимости от выраженности одышки в кластерах (В)

Примечание: А: группы: А – не имеют АССЗ; В – имеют АССЗ; Цветовая шкала отражает скорость снижения ОФВ1 за три года, где синий цвет характеризует наименьшую скорость, а красный наибольшую скорость

В: К1 – кластер 1, К2 – кластер 2, К3 – кластер 3; выраженность одышки представлена в баллах; скорость снижения ОФВ1 имеет цветовую схему, где синий цвет характеризует наименьшую скорость снижения, а красный – наибольшую.

Проведенный анализ показал, что многомерные индексы BODE, eBODE, ADO и CODEX имеют дифференцированные значения у пациентов в идентифицированных кластерах (Рисунок 50).

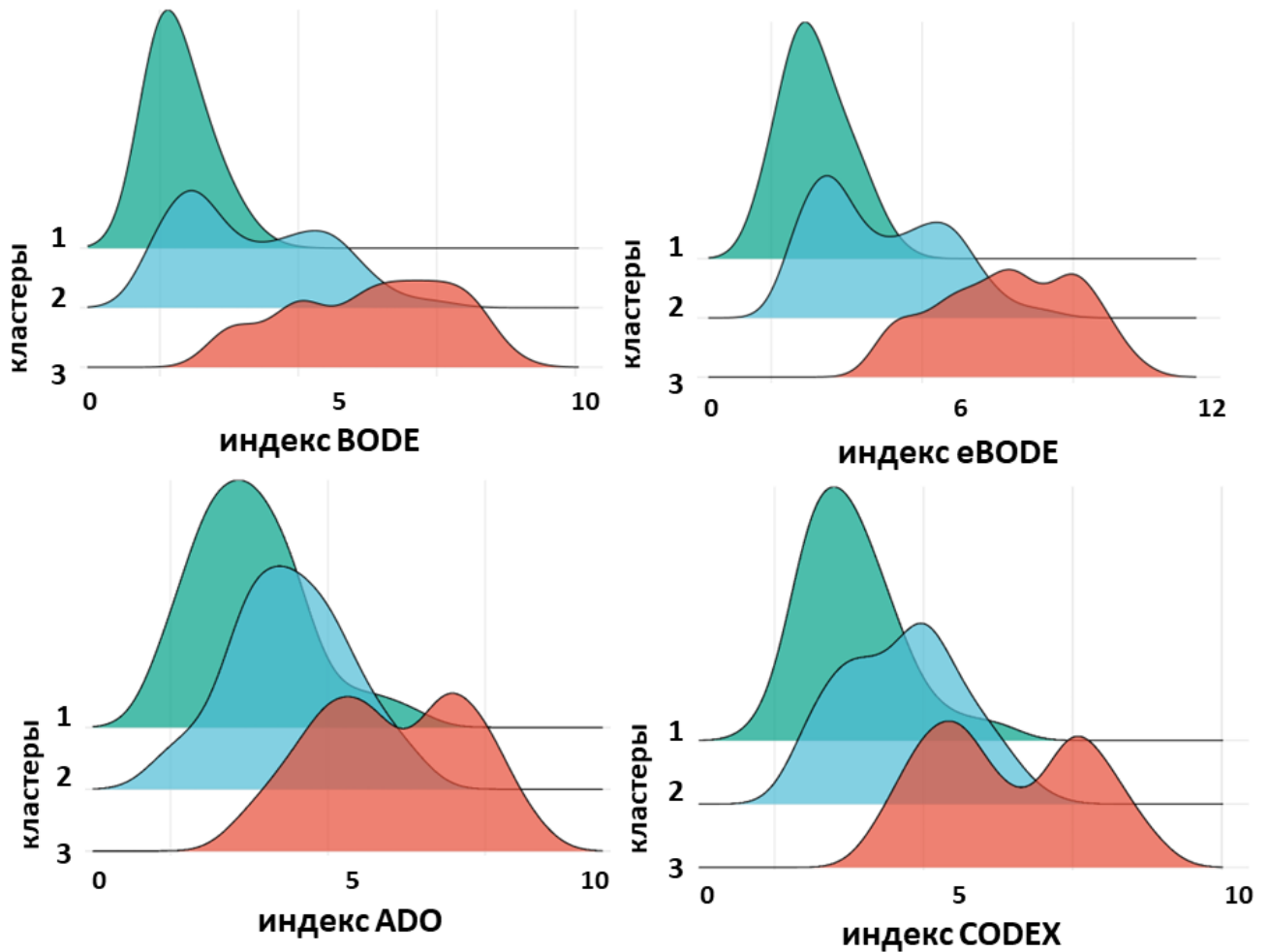


Рисунок 50 – Значения многомерных индексов BODE, eBODE, ADO и CODEX у пациентов в кластерах 1-3

Проведенный анализ клинико-функциональных характеристик коморбидного течения ХОБЛ и ААНК показал, что пациенты с коморбидным течением имеют более старший возраст, более тяжелое течение ХОБЛ, которое характеризуется более низкими значениями ОФВ1 и более высокой скоростью его снижения (Таблица 45).

Кроме того, среди этих пациентов чаще отмечается физическая слабость, более выраженная одышка и большая частота обострений ХОБЛ и большие значения индекса коморбидности Charlson, при этом хронические респираторные симптомы, такие как кашель и продукция мокроты имеют более длительный стаж.

Таблица 45 – Клинико-функциональные характеристики пациентов с ААНК

показатель		Группа с ААНК (n=18)	Группа без ААНК (n=170)	p
Возраст, лет		69,44 (95% ДИ 66,43, 72,46)	62,52 (95% ДИ 61,22; 63,81)	p<0,01
Стадия ХОБЛ, чел	I	2 (11%)	29 (17%)	p<0,01
	II	4 (22,25%)	114 (67%)	
	III	8 (44,5%)	24 (14%)	
	IV	4 (22,25%)	3 (2%)	
Индекс пачек-лет	41,11 (95% ДИ 36,02; 46,2)	35,82 (95% ДИ 34,46; 37,19)	p<0,01	
Частота обострений		2,89 (95% ДИ 2,23; 3,55)	1,71 (95% ДИ 1,57; 1,86)	p<0,01
Одышка, mMRC		2,67 (95% ДИ 2,01; 3,33)	1,41 (95% ДИ 1,23; 1,59)	p<0,01
Усиление одышки, mMRC		33,3%	10%	p<0,05
Продолжительность кашля		19,72 (95% ДИ 16,82, 22,62)	14,78 (95% ДИ 13,75; 15,8)	p<0,01
Продукция мокроты, лет		14,5 (95% ДИ 12,19; 16,81)	11,06 (95% ДИ 10,03; 12,09)	p<0,01
Физическая слабость, чел		7 (38,88%)	9 (5,29%)	p<0,05
ОФВ1, % от должных		47,43 (95% ДИ 37,83; 57,04)	64,67 (95% ДИ 62,29, 67,05)	p<0,01
Скорость относительного снижения ОФВ1, %		6,95 (95% ДИ 4,03; 9,86)	4,56 (95% ДИ 4,03; 5,09)	p<0,01
Индекс Charlson		8,22 (95% ДИ 7,49; 8,96)	4,66 (95% ДИ 4,42; 4,91)	p<0,01
Прожитых лет с 1 точки		6,89 (95% ДИ 5,83; 7,95)	10,93 (95% ДИ 10,36; 11,5)	p<0,01
5-летняя выживаемость		77,77%	91,76%	p<0,01
10-летняя выживаемость		5,55%	54,70%	p<0,01
15-летняя выживаемость		0%	31,38%	p<0,01

Как показано на Рисунке 51, частота обострений, выраженность одышки, динамика значений ОФВ1, наличие физической слабости и сахарного диабета выше в группе ХОБЛ в сочетании с ААНК.

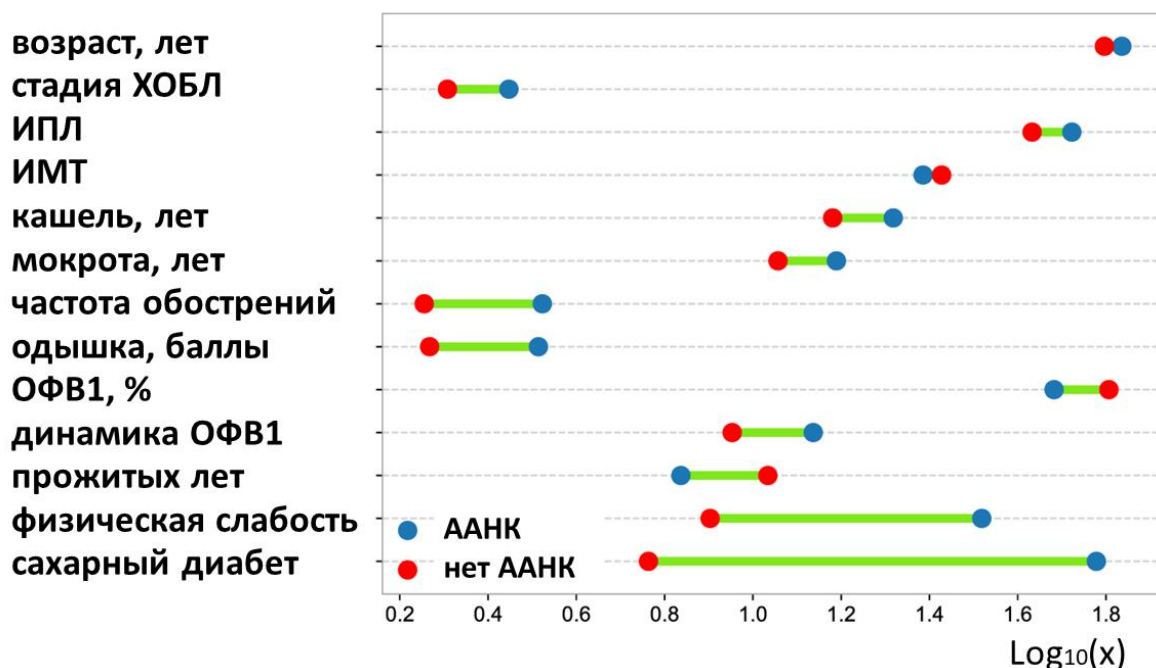


Рисунок 51 – Сравнительная клинико-функциональная характеристика пациентов с ААНК и без ААНК

Таким образом, проведенный кластерный анализ показал гетерогенность клинико-функциональных показателей ХОБЛ, имеющих прогностическое значение. Из полученных данных следует то, что высокая распространенность АССЗ, включая ААНК, характерна прежде всего для подтипа ХОБЛ с высокой частотой обострений, высокой распространенностью физической слабости, выраженной одышкой и более выраженной бронхиальной обструкцией. Эти пациенты более отягощены коморбидной патологией и имеют худший прогноз выживаемости. Полученные данные усиливают понимание клинической значимости обострений ХОБЛ, снижения ОФВ1 и коморбидных АССЗ. Кроме того, подтип ХОБЛ с частыми обострениями и ААНК, связан с более тяжелым течением ХОБЛ. Гетерогенность ХОБЛ является частью естественного ее течения. Эта неоднородность распространяется на наличие и выраженность симптомов, частоту и тяжесть обострений, функцию легких. Динамика функции внешнего дыхания может иметь несколько различных траекторий, которые

определяются возрастом вовлечения в курение (когда, вероятно, показатели функции легких не достигают максимального уровня) и частотой обострений. Другим источником гетерогенности является наличие сопутствующих заболеваний, которые способны модулировать течение ХОБЛ и прогноз выживаемости. В других исследованиях также был показан повышенный риск атеросклероза при ХОБЛ [218, 395]. Анализ естественного течения ХОБЛ показал, что ключевыми предикторами неблагоприятного исхода больных ХОБЛ служат такие факторы, как наличие АССЗ, включая ААНК, тяжесть и негативная динамика бронхиальной обструкции, физическая слабость, выраженность одышки, частота и тяжесть обострений. Учитывая, что применительно к ХОБЛ понятие фенотип означает «один признак заболевания или их сочетание, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ, с учетом их прогностической значимости», ключевыми фенотипическими признаками, характеризующими гетерогенное течение ХОБЛ, является выраженность хронических респираторных симптомов, частота обострений, скорость снижения легочной функции и наличие коморбидной патологии [289].

Таким образом, коморбидное течение ХОБЛ и АССЗ, включая ААНК, имеет выраженную пластичность, которая определяется клинико-функциональными характеристиками течения ХОБЛ. ХОБЛ и атеросклероз могут иметь общие факторы, определяющие характер течения, такие как частота обострений, негативная динамика ОФВ₁. При этом АССЗ, являются основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ. Учитывая инфекционный характер обострений ХОБЛ, рядом авторов предлагается концепция системного воспаления, которое лежит в основе внелегочных проявлений ХОБЛ. Учитывая эти данные, а также роль атеросклероза в качестве фактора, влияющего на характер естественного течения ХОБЛ, был проведен поиск общих биологических процессов и сигнальных путей, путем анализа общих дифференциально экспрессируемых генов по результатам множественного анализа микрочипов для идентификации общих молекулярных механизмов ХОБЛ и ААНК.

ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ХОБЛ И АТЕРОСКЛЕРОЗА ПО ДАННЫМ МНОЖЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА МИКРОЧИПОВ

4.1. Анализ дифференциально экспрессируемых генов при курении

4.1.1. Идентификация и функциональная аннотация дифференциально экспрессируемых генов при курении

Из базы данных Comparative Toxicogenomics Database (CTD) были получены гены, которые связаны с табачным дымом (D014028). Затем были идентифицированы 1075 генов, которые имеют коэффициент взаимодействий ≥ 5 . На основании этих данных были построены сети белок-белковых взаимодействий с использованием инструмента STRING с минимально необходимым показателем взаимодействия 0,4 (Рисунок 52).

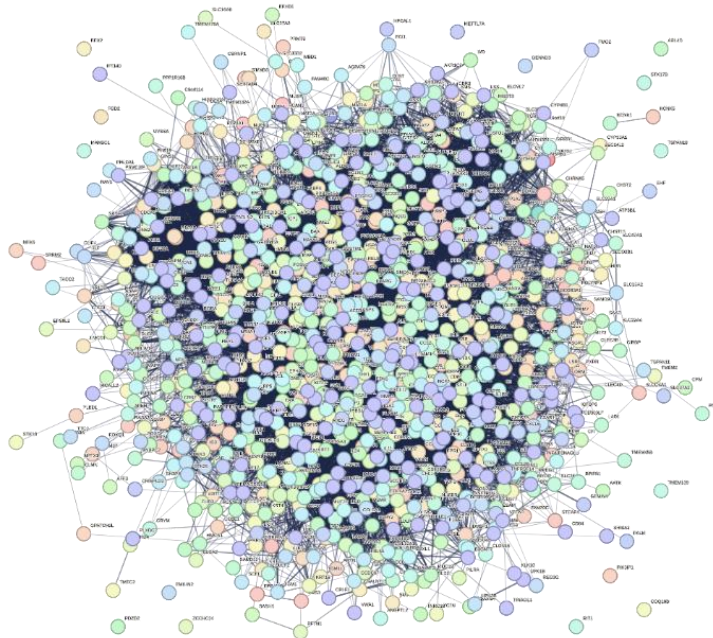


Рисунок 52 – Сети белок-белковых взаимодействий для генов, связанных с воздействием табачного дыма

Полученные сети были проанализированы с помощью Cytoscape v. 3.9.1, в результате чего были идентифицированы 20 наиболее значимых генов (Рисунок 53).

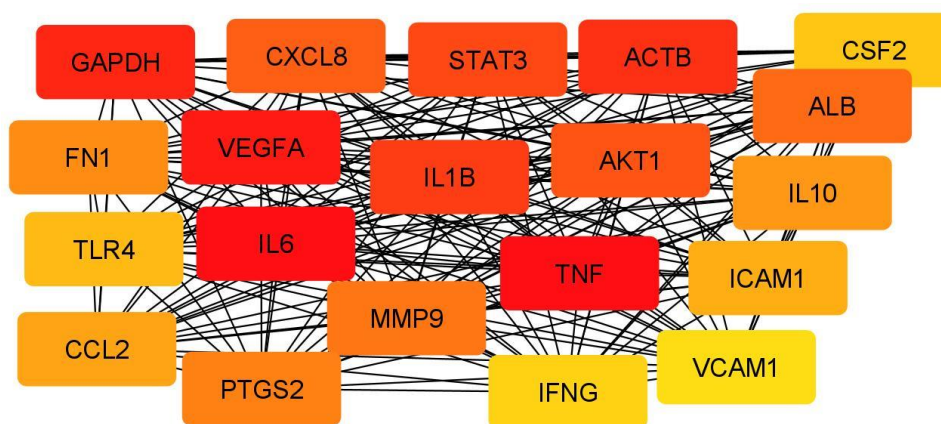


Рисунок 53 – Идентифицированные наиболее значимые гены, связанные с воздействием табачного дыма

Примечание. Наиболее важные гены ранжированы следующим образом: самые важные гены выделены красным цветом, менее важные гены - оранжевым, еще менее важные гены – желтым

Далее проведен анализ их функционального обогащения по биологическим процессам и KEGG путям (Рисунок 54). Результаты анализа показали, что наиболее значимыми биологическими процессами являлись: процесс биосинтеза оксида азота (GO:0006809); клеточный ответ на липополисахарид (GO:0032496); положительная регуляция клеточной миграции (GO:0030335); цитокин-опосредованный сигнальный путь (GO:0019221); миграция лейкоцитов (GO:0050900); ангиогенез (GO:0001525); воспалительный ответ (GO:0006954); клеточный ответ на цитокиновый стимул (GO:0071345); ответ на липиды (GO:0033993); клеточный ответ на кислородсодержащие соединения (GO:1901701); клеточный ответ на химический стимул (GO:0070887); процессы иммунной системы (GO:0002376). При этом наиболее значимыми KEGG путями являлись: сигнальный путь Toll-like рецепторов (hsa04620); сигнальный путь фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) (hsa04668); сигнальный путь фактора, индуцируемого гипоксией-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)

(hsa04066); сигнальный путь NF- κ B (hsa04064); напряжение сдвига жидкости и атеросклероз (hsa05418); липиды и атеросклероз (hsa05417); взаимодействие цитокинов и цитокиновых рецепторов (hsa04060); сигнальный путь NOD-like рецепторов (hsa04621). Эти данные свидетельствуют о влиянии табачного дыма на иммунные процессы и обмен липидов, что имеет значение для ХОБЛ и для ее коморбидного течения с атеросклерозом (Рисунок 54).

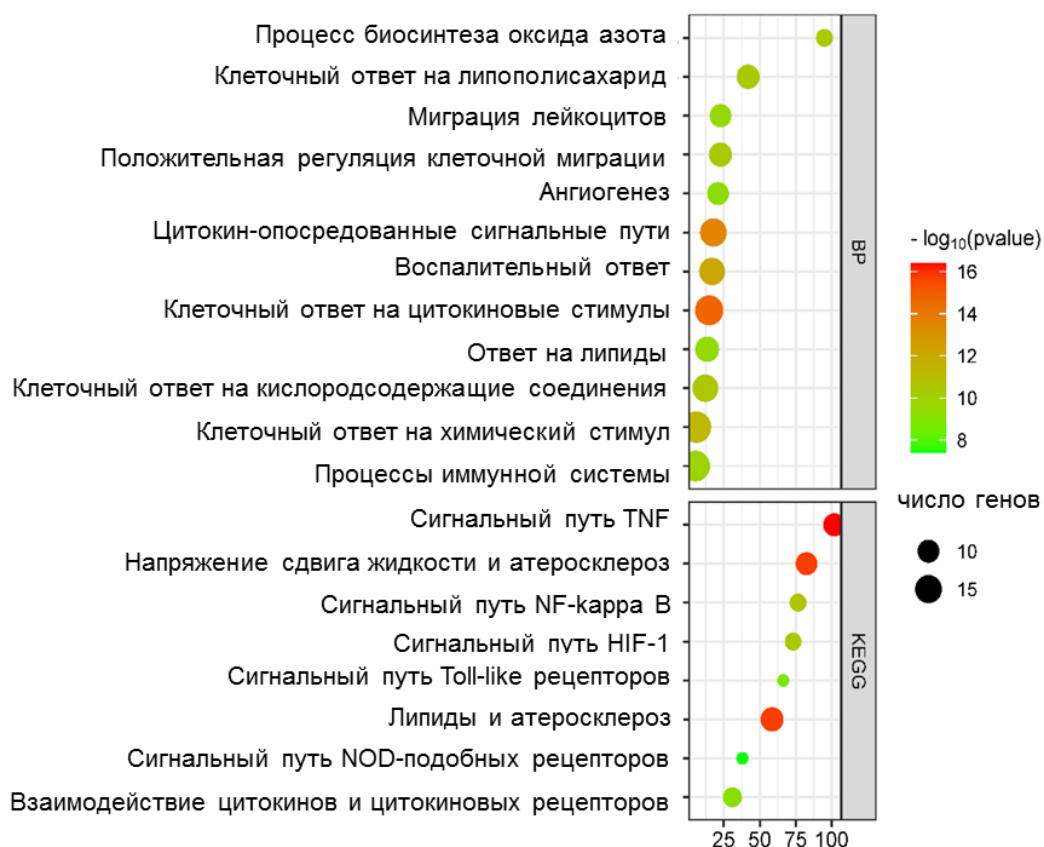


Рисунок 54 – Идентифицированные биологические процессы (BP) и KEGG пути

Примечание. Биологические процессы и KEGG пути ранжированы по значениям

Fold Enrichment. Красным цветом выделены наиболее значимые, а зеленым цветом менее значимые процессы. Более крупные точки на графике указывают на большее число вовлеченных генов

Далее с использованием полученных данных из библиотеки Azimuth cell type 2021 в Enrichr были идентифицированы типы клеток, связанные с наиболее значимыми генами. Среди представленных на рисунке 55 кластеров Лейдена, характеризующих различные типы клеток, наиболее значимыми клетками,

связанными с идентифицированными генами, были CD14+ классические моноциты.

Таким образом, табачный дым связан с активацией многих сигнальных путей, среди которых важное значение имеют пути врожденного иммунитета.

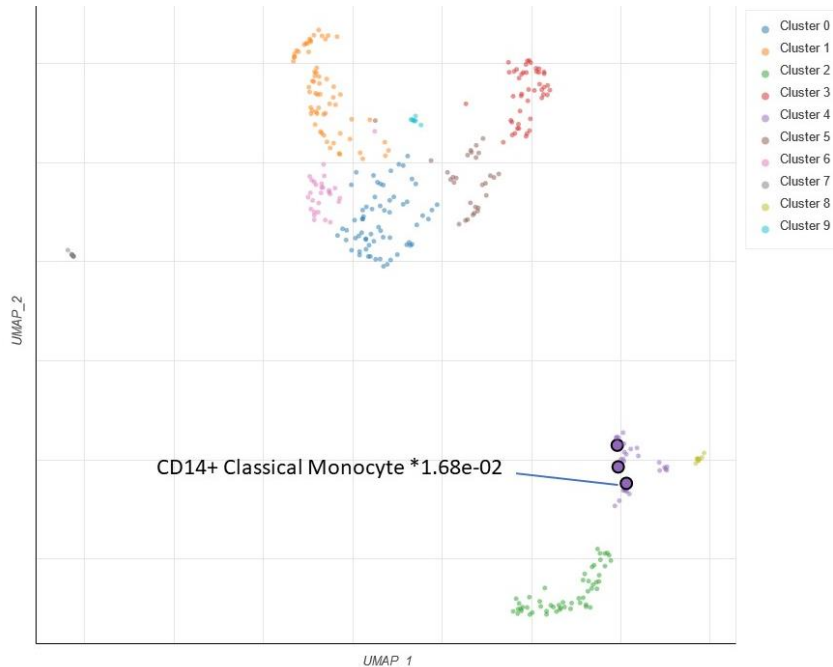


Рисунок 55 – Диаграмма с идентифицированными типами клеток, связанными с табачным дымом

Примечание. Каждая точка на графике представляет собой термин в библиотеке. Значения частоты термина и обратной частоты документа (term frequency-inverse document frequency, TF-IDF) были рассчитаны для набора генов, соответствующих каждому термину, и UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection) был применен к полученным значениям

Таким образом, проведенный анализ показал, что курение связано с активацией путей воспаления с участием цитокинов IL-1 β и TNF, а также сигнального пути рецептора TLR4. Учитывая полученные данные, далее был проведен анализ влияния курения на эндотелиальные клетки методами биоинформационного анализа.

4.1.2. Идентификация и функциональная аннотация дифференциально экспрессируемых генов в эндотелиальных клетках при курении

В наборе данных GSE141136 полученного при воздействии экстракта сигаретного дыма на эндотелиальные клетки (HAEC и HCAEC) по сравнению с контролем, с использованием критериев отсечения были идентифицированы 186 дифференциально экспрессируемых генов с повышенной экспрессией и 199 дифференциально экспрессируемых генов с пониженной экспрессией (Рисунок 56).

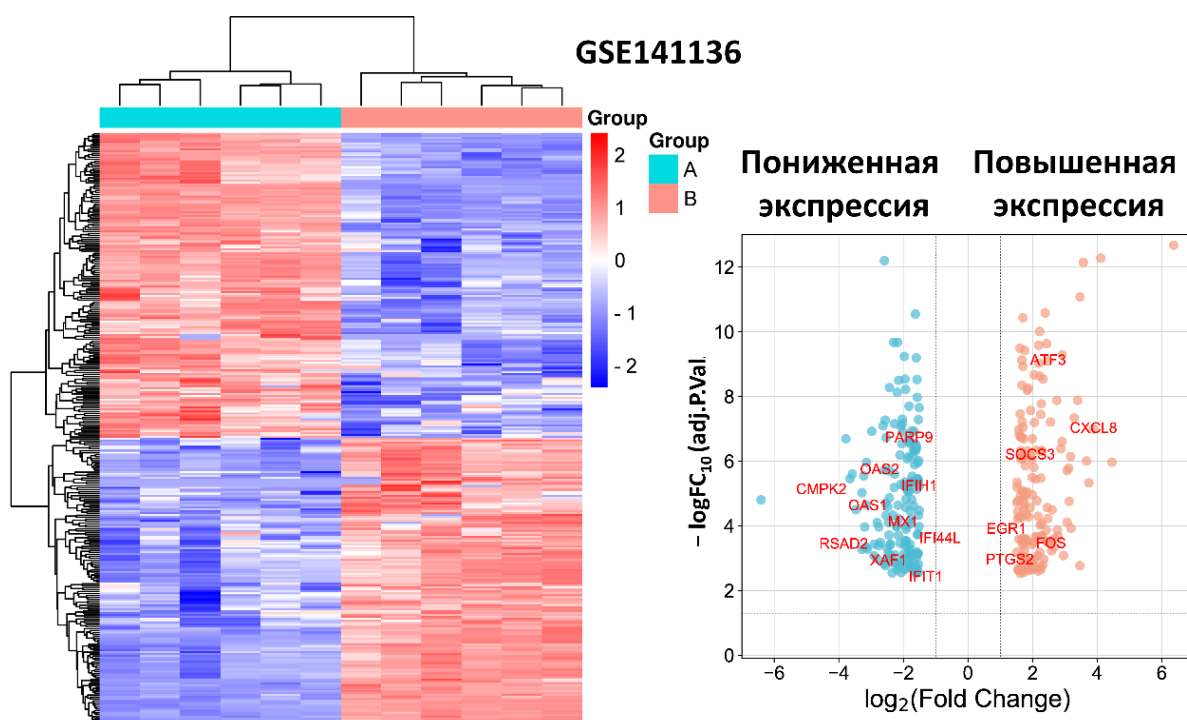


Рисунок 56 – Тепловая карта и вулканическая диаграмма для дифференциально экспрессируемых генов из набора данных GSE141136 Примечание.

Идентифицированные наиболее значимые дифференциально экспрессируемые гены показаны на вулканической диаграмме

Анализ функционального обогащения по биологическим процессам показал, что дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией вовлечены в такие биологические процессы как: ответ на токсические вещества (GO:0009636); позитивная регуляция пролиферации клеточной популяции (GO:0008284); негативная регуляция сигнальной трансдукции (GO:0009968); регуляция клеточной смерти (GO:0010941); регуляция апоптоза (GO:0042981). дифференциально экспрессируемые гены с

повышенной экспрессией вовлечены в такие KEGG пути как: биосинтез гликофинголипидов (hsa00604); ферроптоз (hsa04216); взаимодействие цитокинов с рецепторами (hsa04060) (Рисунок 57А).

Дифференциально экспрессируемые гены с пониженной экспрессией из этого набора данных были вовлечены в такие биологические процессы как: дифференцировка лимфоцитов (GO:0030098); дифференцировка мононуклеарных клеток (GO:1903131); цитокиновые сигнальные пути (GO:0019221); клеточный ответ на стимуляцию цитокинами (GO:0071345); регуляция клеточной пролиферации (GO:0042127). Дифференциально экспрессируемые гены с пониженной экспрессией были вовлечены в KEGG пути: сигнальный путь TNF (hsa04668); напряжение сдвига и атеросклероз (hsa05418); сигнальный путь NOD-like рецепторов (hsa04621); взаимодействие цитокинов с рецепторами (hsa04060) (Рисунок 57В).

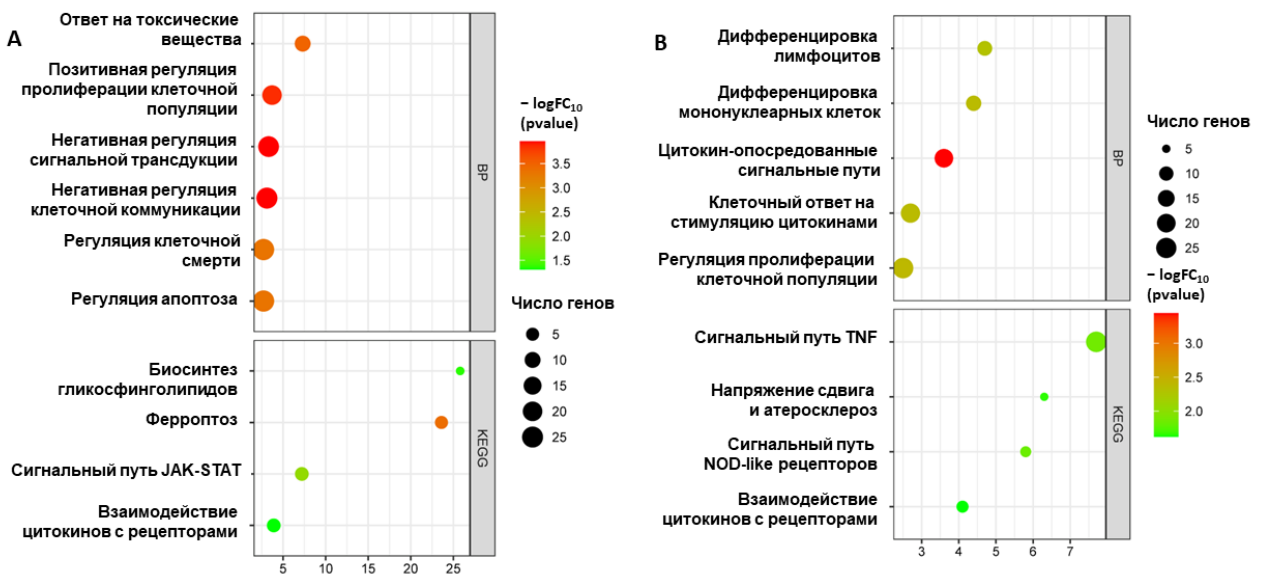


Рисунок 57 – Функциональное обогащение дифференциально экспрессируемых

генов с повышенной экспрессией (А). Функциональное обогащение

дифференциально экспрессируемых генов с пониженной экспрессией (В)

Примечание. Биологические процессы (BP) и KEGG пути ранжированы по значениям Fold Enrichment. Красным цветом выделены наиболее значимые, а зеленым цветом менее значимые процессы. Более крупные точки на графике

указывают на большее число вовлеченных генов

Дальнейший анализ с помощью Cytoscape v. 3.9.1 позволил идентифицировать следующие наиболее значимые дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией: EGR1, ATF3, CXCL8, SOCS3, FOS, PTGS2 (Рисунок 58А). Наиболее значимые дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией были вовлечены в следующие биологические процессы: положительная регуляция клеточной смерти (GO:0010942); развитие кровеносных сосудов (GO:0001568); цитокиновые сигнальные пути (GO:0019221); клеточный ответ на кислородсодержащее соединения (GO:1901701); ответ на цитокины (GO:0034097); отрицательная регуляция клеточной коммуникации (GO:0010648). Наиболее значимые дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией были вовлечены в такие KEGG пути как сигнальный путь TNF (hsa04668); сигнальный путь Toll-like рецепторов (hsa04620); сигнальный путь NF-каппа В (hsa04064) (Рисунок 58В).

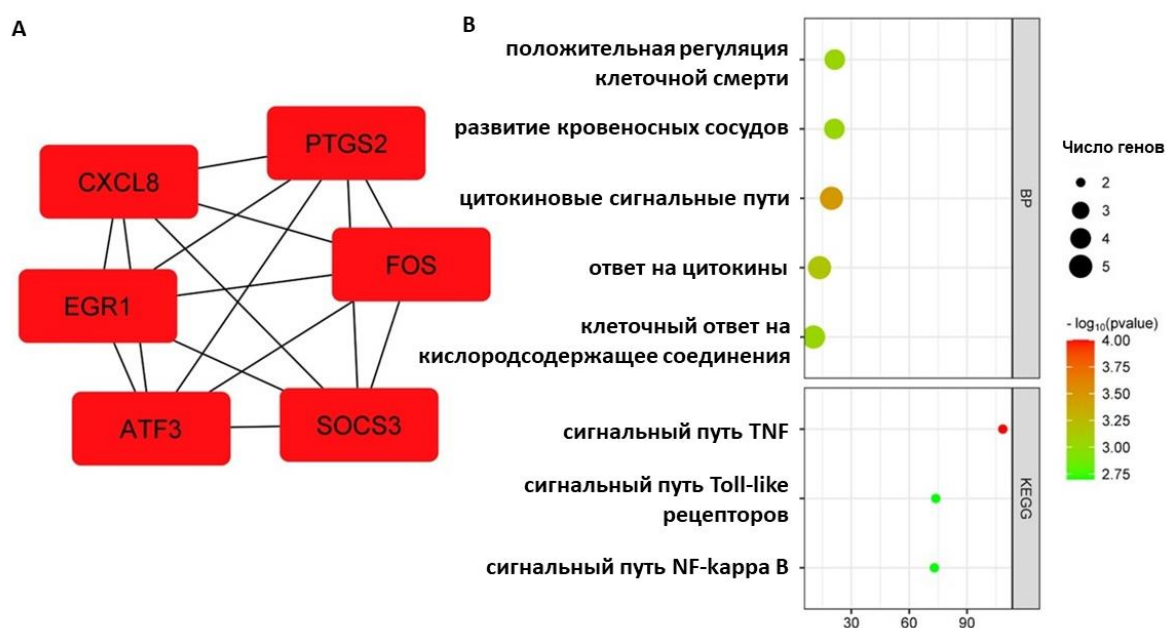


Рисунок 58 – Наиболее значимые дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией (А). Функциональное обогащение наиболее значимых дифференциально экспрессируемых генов с повышенной экспрессией (В)
 Примечание. Биологические процессы (BP) и KEGG пути ранжированы по значениям Fold Enrichment. Красным цветом выделены наиболее значимые, а зеленым цветом менее значимые процессы. Более крупные точки на графике указывают на большее число вовлеченных генов

Дальнейший анализ с помощью Cytoscape v. 3.9.1 позволил идентифицировать следующие наиболее значимые дифференциально экспрессируемые гены с пониженной экспрессией: RSAD2, XAF1, MX1, IFI44L, OAS1, PARP9, CMPK2, OAS2, IFIT1, IFIH1 (Рисунок 59А). Наиболее значимые дифференциально экспрессируемые гены с пониженной экспрессией вовлечены в следующие биологические процессы: противовирусный врожденный иммунный ответ (GO:0140374); цитокиновые сигнальные пути (GO:0019221); врожденный иммунный ответ (GO:0045087); ответ на цитокины (GO:0034097) (Рисунок 59В). Наиболее значимые дифференциально экспрессируемые гены с пониженной экспрессией вовлечены в такие KEGG пути как сигнальный путь NOD-like рецепторов (Рисунок 59В).

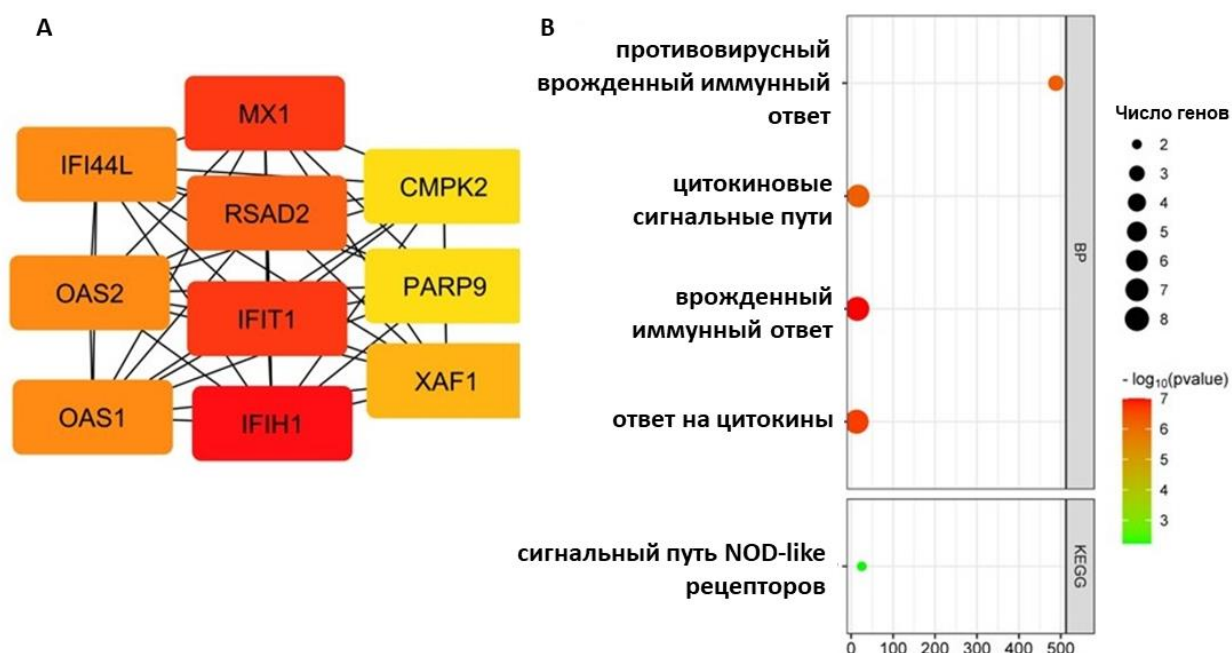


Рисунок 59 – Наиболее значимые дифференциально экспрессируемые гены с пониженной экспрессией (А). Функциональное обогащение наиболее значимых дифференциально экспрессируемых генов с пониженной экспрессией (В)

Примечание. Биологические процессы (BP) и KEGG пути ранжированы по значениям Fold Enrichment. Красным цветом выделены наиболее значимые, а зеленым цветом менее значимые процессы. Более крупные точки на графике указывают на большее число вовлеченных генов

Таким образом, курение может способствовать изменению в экспрессии генов в эндотелиальных клетках, что может способствовать атерогенезу через

регуляцию врожденного иммунного ответа, в том числе сигнальный путь TNF, сигнальный путь Toll-like рецепторов, сигнальный путь NF-каппа В, цитокиновые сигнальные пути, а также регуляцию клеточной смерти.

4.1.3. Анализ дифференциальной экспрессии гена ABCA1 транспортера при курении и ХОБЛ

В соответствии с задачами исследования был проведен биоинформационный анализ данных альвеолярных макрофагов из наборов GSE13896 и GSE130928, который показал, что курение изменяет экспрессию гена ABCA1. Установлено статистически значимое снижение уровней экспрессии ABCA1 в альвеолярных макрофагах курящих пациентов по сравнению с некурящими (Рисунок 60). Отличий в экспрессии ABCA1 у курящих и больных ХОБЛ не было обнаружено. При этом у больных ХОБЛ также отмечалась сниженная экспрессия гена по сравнению с некурящими, что было обнаружено в наборе GSE130928.

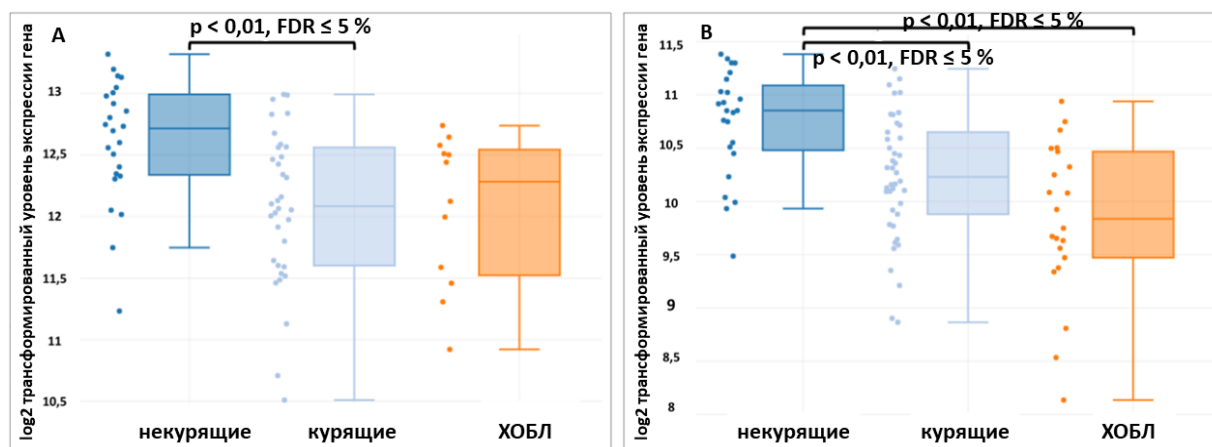


Рисунок 60 – Паттерны экспрессии гена ABCA1 в альвеолярных макрофагах (А - GSE13896; В - GSE130928), ассоциированные со статусом курения: между здоровыми некурящими (темно-синий цвет) и курильщиками без диагноза ХОБЛ (светло-синий цвет) и с диагнозом ХОБЛ (оранжевый цвет)

Полученные результаты соответствуют имеющимся данным о том, что сигаретный дым подавляет обратный транспорт холестерина в альвеолярных макрофагах, опосредованный ABCA1-транспортером.

Анализ экспрессии гена ABCA1 в эпителии дыхательных путей у курящих показал противоречивые результаты. В наборах эпителия дыхательных путей (GSE4498, GSE11906, GSE76324, GSE64614 и GSE18385) не было обнаружено статистически значимых изменений экспрессии ABCA1, тогда как в наборе GSE11784 экспрессия гена ABCA1 повышалась у курящих (Рисунок 61).

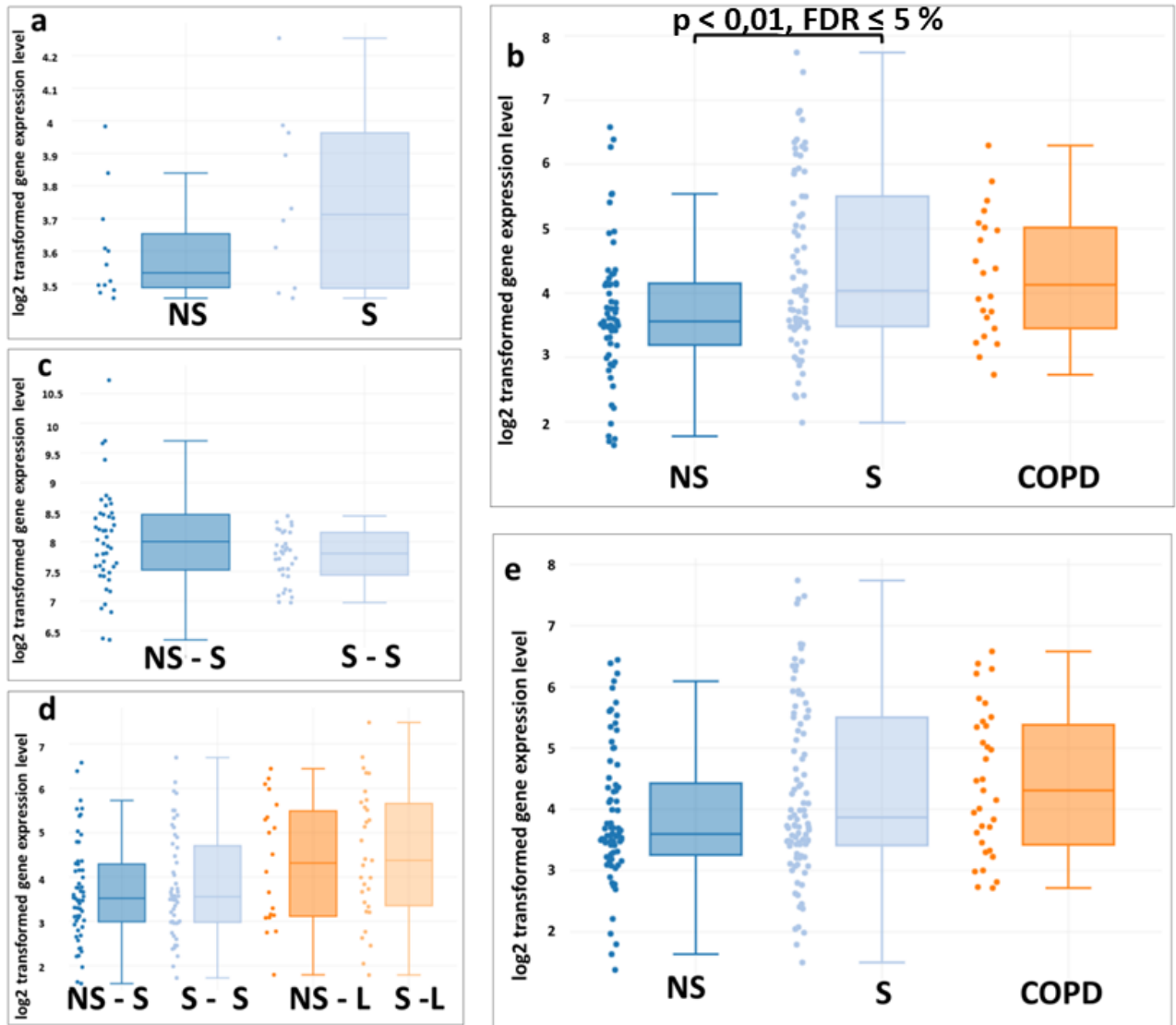


Рисунок 61 – Паттерны экспрессии ABCA1 в эпителии дыхательных путей (а - GSE4498; б - GSE11784; в - GSE64614; д - GSE76324; е - GSE11906), ассоциированные со статусом курения: здоровые некурящие (NS); некурящие – малые дыхательные пути (NS - S); некурящие – большие дыхательные пути (NS - L); курящие без диагноза ХОБЛ (S); курящие – большие дыхательные пути (S - L); курящие – малые дыхательные пути (S - S) и пациенты с диагнозом ХОБЛ (COPD)

Установлено также, что как у курящих, так и некурящих пациентов экспрессия ABCA1 выше в эпителиальных клетках трахеи и крупных бронхов, чем мелких (Рисунок 62).

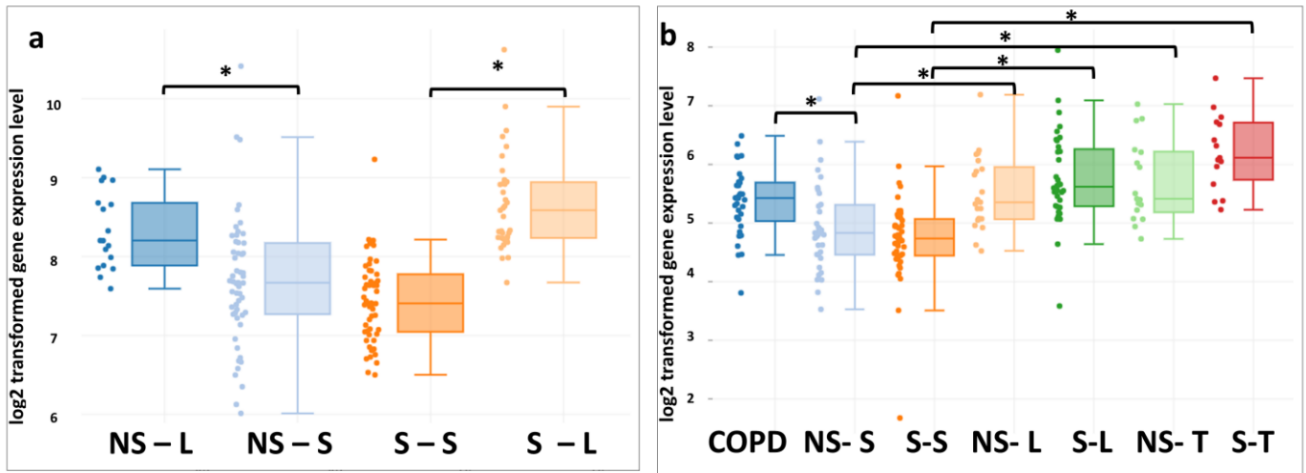


Рисунок 62 – Паттерны экспрессии ABCA1 в эпителии верхних и нижних дыхательных путей, ассоциированные со статусом курения: между здоровыми некурящими (темно-синий цвет) и курильщиками без диагноза ХОБЛ (светло-синий цвет)

Примечание. Некурящие – малые дыхательные пути (NS - S); некурящие – большие дыхательные пути (NS - L); некурящие – трахея (NS - T); курящие – большие дыхательные пути (S - L); курящие – малые дыхательные пути (S - S); курящие – трахея (S - T) и пациенты с диагнозом ХОБЛ (COPD).

Распределение данных визуализируется в виде коробочных диаграмм.

Статистически значимые различия (значения p и p , скорректированные по алгоритму Benjamini & Hochberg (adj. P . Val)) показаны звездочками: * - $p < 0,01$, $FDR \leq 5 \%$

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что курение сигарет связано с дифференцированными паттернами экспрессии гена ABCA1 в альвеолярных макрофагах.

4.2. Анализ общих дифференциально экспрессируемых генов и сигнальных путей при ХОБЛ и атеросклерозе

4.2.1. Идентификация дифференциально экспрессируемых генов

Анализ литературных данных и полученные в настоящем исследовании сведения свидетельствуют о том, что ХОБЛ и атеросклероз имеют ряд общих факторов риска и механизмов, определяющих характер их совместного течения. Исследования последних лет значительно расширили понимание роли иммунных и метаболических связей в патогенезе как ХОБЛ, так и атеросклероза. Действительно, легкие являются органом с уникальной липидной биологией и нарушение липидного гомеостаза при курении, является важной частью патогенеза ХОБЛ. Показано, что нарушения регуляции врожденной иммунной системы вносят существенный вклад в патогенез обоих заболеваний и эти пути могут пересекаться. Следует отметить роль метаболических процессов в модулировании иммунного ответа, что позволяет предположить значительную роль нарушений липидного обмена как звена в развитии не только атеросклероза, но и ХОБЛ. Таким образом, тесно переплетенные иммунометаболические пути характерны не только для ХОБЛ, но и для атеросклероза. В данной связи представляет интерес то, какие общие биологические процессы и сигнальные пути могут связывать развитие и прогрессирование ХОБЛ и атеросклероза. С этой целью была проведена оценка геной онтологии общих дифференциально экспрессируемых генов при ХОБЛ и атеросклерозе периферических артерий методами биоинформационного анализа. Анализ проводился на наборах данных (наборы генов), полученных из The Gene Expression Omnibus (GEO), The National Center for Biotechnology Information (NCBI). Проведенный биоинформационный анализ показал статистически значимые различия экспрессии генов в группах сравнения в каждом из наборов данных, включенных в исследование, в том числе наборах ХОБЛ (GSE5058, GSE11906, GSE11784) и атеросклерозе (GSE100927). На рисунке 63 представлена визуализация дифференциально экспрессируемых генов в виде вулканических графиков.

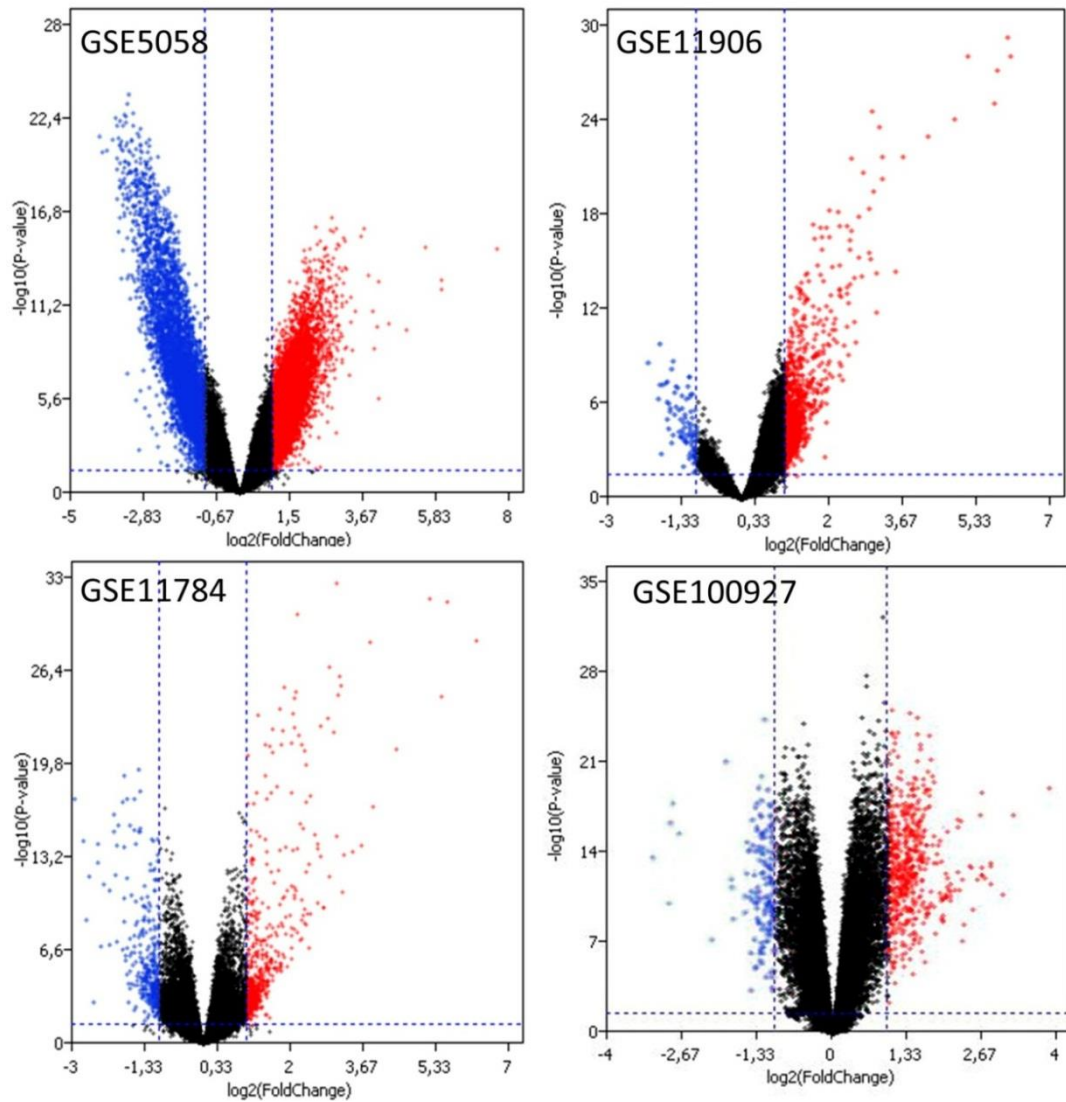


Рисунок 63 – Вулканические графики в наборах данных, визуализирующие дифференциально экспрессируемые гены

Примечание. Цветные точки на графике показывают гены, демонстрирующие разницу в экспрессии с $|\log_2 FC| > 1$ и $p < 0,05$, в то время как черные точки не соответствуют этим критериям. Красные точки указывают на дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией и отображаются в правой части графика, а синие - на дифференциально экспрессируемые гены с пониженной экспрессией - они отображаются в левой части графика

В наборе GSE100927 с использованием выбранных критериев отсечения были идентифицированы 399 дифференциально-экспрессируемых генов с повышенной

экспрессией и 160 дифференциально-экспрессируемых генов с пониженной экспрессией (Рисунок 63).

Дальнейший анализ показал наличие общих дифференциально экспрессируемых генов в наборах ХОБЛ. В трех наборах ХОБЛ были идентифицированы 137 общих дифференциально экспрессируемых генов с повышенной экспрессией и 92 дифференциально экспрессируемых гена с пониженной экспрессией (Рисунок 64).

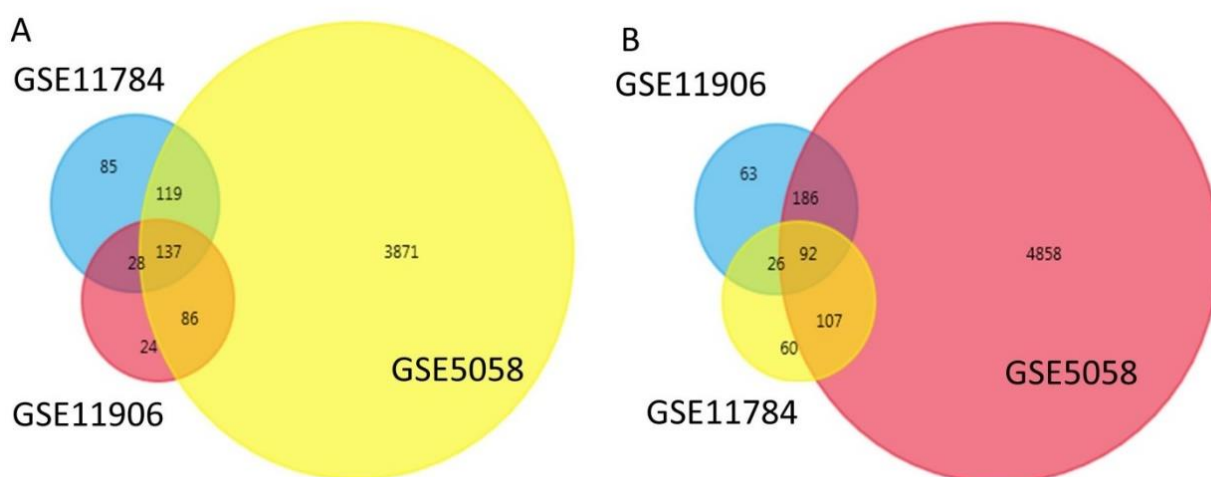


Рисунок 64 – Диаграммы Венна с общими дифференциально экспрессируемыми генами при ХОБЛ (GSE5058, GSE11784 и GSE11906)

Примечание. А – общие гены с повышенной экспрессией; В – общие гены с пониженной экспрессией.

4.2.2. Анализ функционального обогащения дифференциально экспрессируемых генов

4.2.2.1. Анализ функционального обогащения дифференциально экспрессируемых генов при ХОБЛ

Наиболее значимыми биологическими процессами, в которые вовлечены общие дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией при ХОБЛ являются: клеточный ответ на химический стимул (GO:0070887); клеточная адгезия (GO:0007155); клеточная подвижность (GO:0048870); процесс метаболизма ненасыщенных жирных кислот (НЖК) (GO:0033559); процесс метаболизма арахидоновой кислоты (GO:0019369); процесс метаболизма

эйкозаноидов (GO:0006690); процесс метаболизма реактивных форм кислорода (GO:0072593); ангиогенез (GO:0001525); морфогенез кровеносных сосудов (GO:0048514) (Рисунок 65).

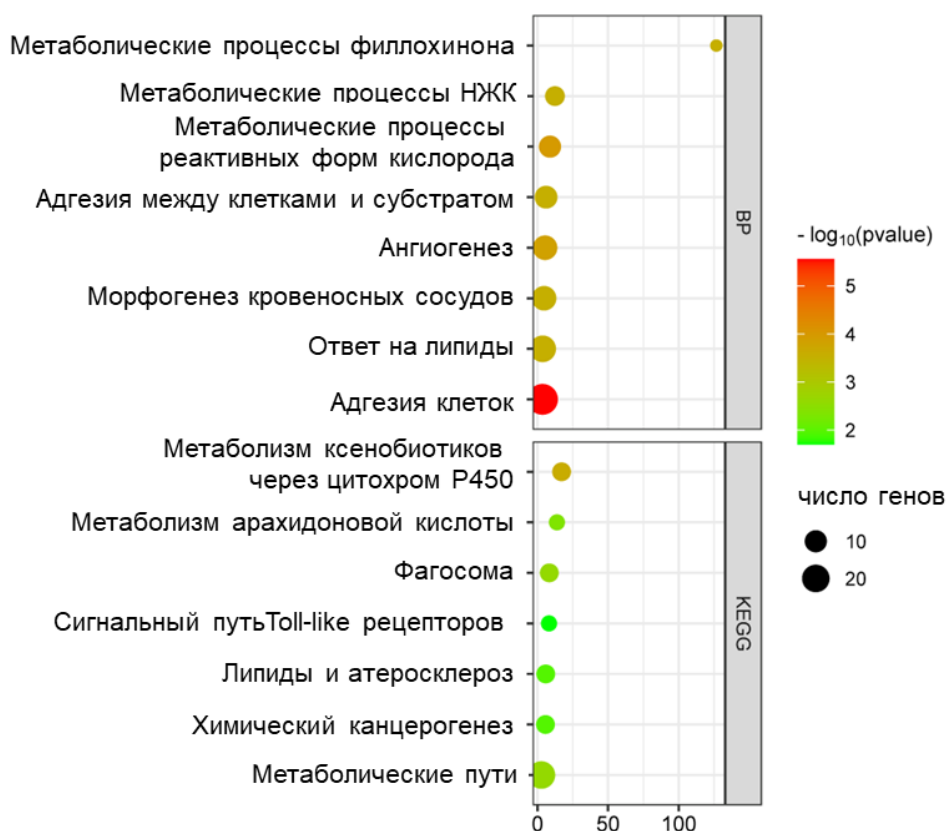


Рисунок 65 – Биологические процессы (BP) и KEGG пути, в которые вовлечены общие дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией при ХОБЛ

Примечание. Биологические процессы (BP) и KEGG пути ранжированы по значениям Fold Enrichment. Красным цветом выделены наиболее значимые, а зеленым цветом менее значимые процессы в соответствии со значениями $\log_{10}(FDR)$. Более крупные точки на графике указывают на большее число вовлеченных генов

KEGG пути, в которые вовлечены общие дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией при ХОБЛ вовлечены в метаболизм арахидоновой кислоты (hsa00590); метаболизм ксенобиотиков цитохромом P450 (hsa00980); метаболизм глицеролипидов (hsa00561); фагосому

(hsa04145); сигнальный путь Toll-like рецепторов (hsa04620); липиды и атеросклероз (hsa05417); химический канцерогенез (hsa05208); метаболические пути (hsa01100) (Рисунок 65).

Далее был проведен анализ геной отнологии дифференциально экспрессируемых генов с пониженной экспрессией (Рисунок 66).

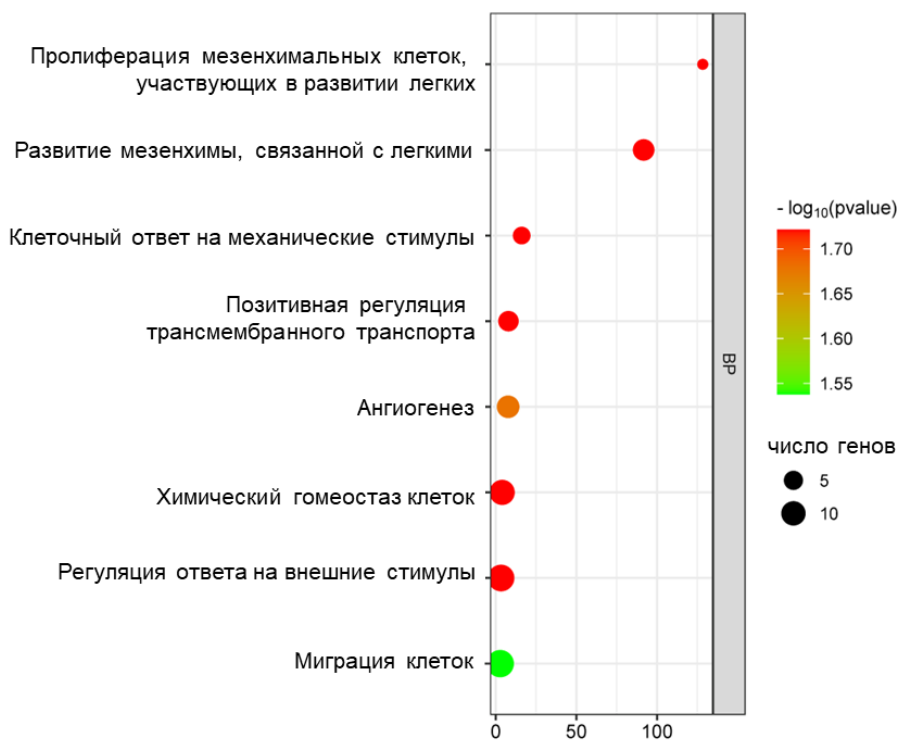


Рисунок 66 – Анализ функционального обогащения общих дифференциально экспрессируемых генов с пониженной экспрессией при ХОБЛ по биологическим процессам

Примечание. Биологические процессы ранжированы по значениям Fold Enrichment. Наиболее значимые процессы выделены красным цветом, а менее значимые - зеленым в соответствии со значениями $\log_{10}(FDR)$. Более крупные точки на графике указывают на большее число вовлеченных генов

Общие дифференциально экспрессируемые гены с пониженной экспрессией вовлечены в такие процессы как: пролиферация мезенхимальных клеток, участвующих в развитии легких (GO:0060916); развитие мезенхимы, связанной с легкими (GO:0060484); положительная регуляция трансмембранного транспорта

(GO:0034764); положительная регуляция пролиферации эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, участвующих в ангиогенезе (GO:1903589); негативная регуляция ответа на внешние стимулы (GO:0032102); дифференцировка клеток (GO:0030154) (Рисунок 66).

Полученные данные подтверждают значимость иммунных процессов, в том числе связанных с сигнальным путем Toll-like рецепторов в патогенезе ХОБЛ. Интересным представляется участие метаболических путей, в том числе связанных с метаболизмом арахидоновой кислоты, которая находится на перекресте про- и противовоспалительных путей, являясь метаболитом для синтеза медиаторов воспаления и специализированных про-разрешающих медиаторов (specialized pro-resolving mediators).

4.2.2.2. Анализ функционального обогащения дифференциально экспрессируемых генов при атеросклерозе

Наиболее значимыми биологическими процессами для общих дифференциально экспрессируемых генов при атеросклерозе являются: вовлечение иммунной системы (GO:0002376); иммунный ответ (GO:0006955), активация клеток (GO:0001775); активация клеток, участвующих в иммунном ответе (GO:0002263); выработка цитокинов (GO:0001816); дегрануляция лейкоцитов (GO:0043299); миграция лейкоцитов (GO:0050900); активация миелоидных лейкоцитов (GO:0002274); иммунитет опосредованный миелоидными лейкоцитами (GO:0002444) (Рисунок 67). Дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией вовлечены такие KEGG пути, как хемокиновый сигнальный путь (hsa04062); трансэндотелиальная миграция лейкоцитов (hsa04670); фагосому (hsa04145); липиды и атеросклероз (hsa05417); молекулы клеточной адгезии (hsa04514); взаимодействие цитокин-цитоклиновых рецепторов (hsa04060) (Рисунок 67). Полученные сведения подтверждают известные данные о том, что атеросклероз является заболеванием, в развитии и прогрессировании которого важную роль играет врожденная иммунная система.

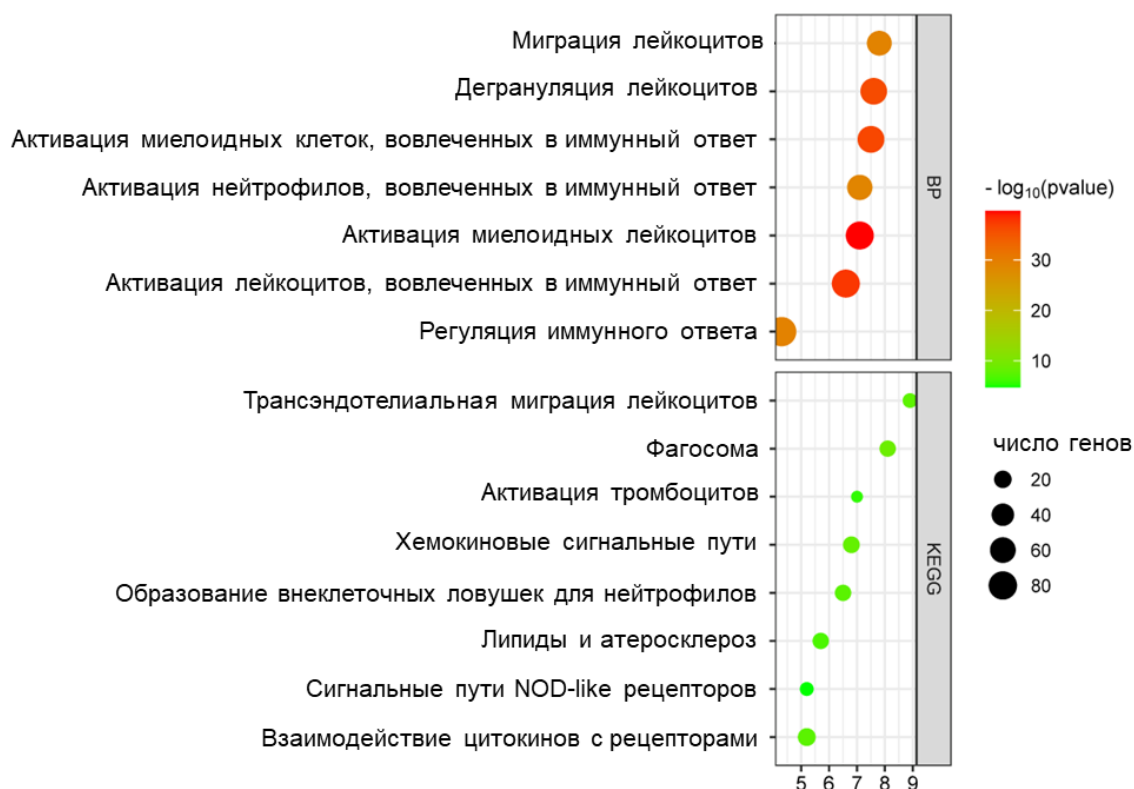


Рисунок 67 – Биологические процессы (BP) и KEGG пути, в которые вовлечены общие дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией при атеросклерозе.

Примечание. Биологические процессы (BP) и KEGG пути ранжированы в соответствии со значениями Fold Enrichment. Наиболее значимые биологические процессы и KEGG-пути выделены красным цветом, а менее значимые - зеленым в соответствии со значениями $\log_{10}(FDR)$. Более крупные точки на графике указывают на большее количество вовлеченных генов

При этом дифференциально экспрессируемые гены с пониженной экспрессией при атеросклерозе вовлечены в: регуляцию процессов мышечной системы (GO:0003012); регуляцию кровообращения (GO:1903522), развитие мышечной структуры (GO:0061061); пролиферацию гладкомышечных клеток (GO:0048659); организацию структуры актомиозина (GO:0031032); организацию актиновых нитей (GO:0007015); регуляцию движения клеточных компонентов (GO:0051270); морфогенез анатомических структур (GO:0009653) (Рисунок 68). Полученные данные соответствуют известным сведениям о роли нарушенной

структуры и функции гладкомышечных клеток в патогенезе атеросклероза. Кроме того, известна роль актиновых филаментов в обеспечении структурных и функциональных характеристик эндотелиальных клеток и их связи с нарушенным характером кровотока в развитии и прогрессировании атеросклероза.

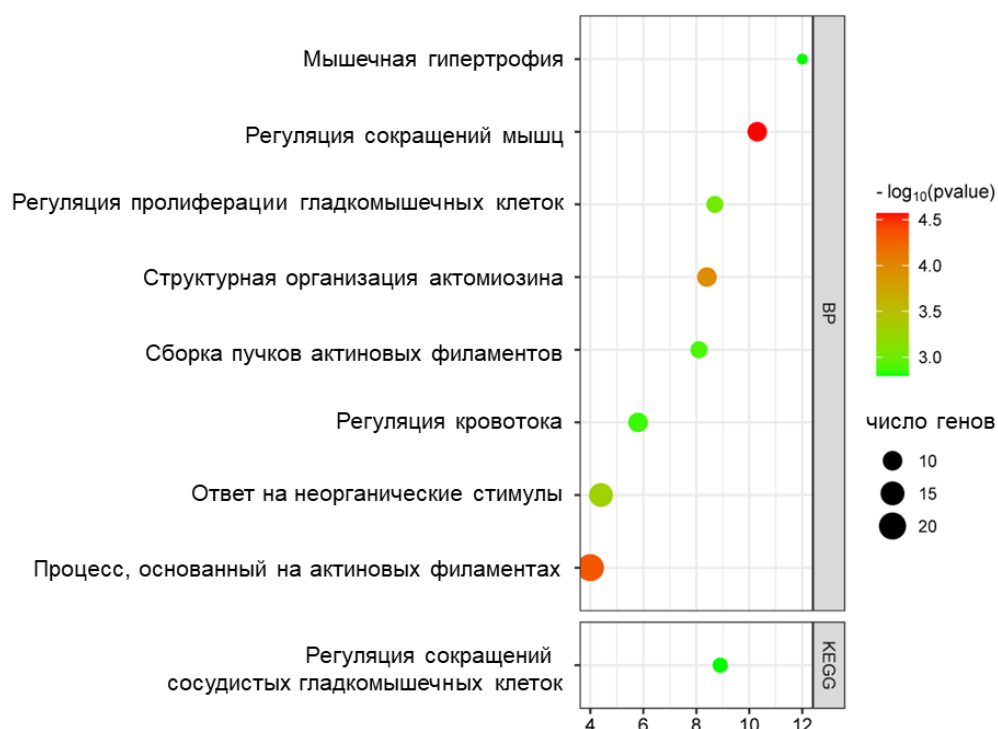


Рисунок 68 – Биологические процессы (BP) и KEGG пути, в которые вовлечены дифференциально экспрессируемые гены с пониженной экспрессией из набора GSE100927. Биологические процессы (BP) и KEGG пути ранжированы по значениям Fold Enrichment. Красным цветом выделены наиболее значимые, а зеленым цветом менее значимые процессы в соответствии со значениями $\log_{10}(\text{FDR})$. Более крупные точки на графике указывают на большее число вовлеченных генов

Полученные данные свидетельствуют о важной роли нарушенных метаболических и иммунных процессов в патогенезе ХОБЛ и атеросклероза.

4.2.2.3. Идентификация общих наиболее значимых дифференциально экспрессируемых генов при ХОБЛ и атеросклерозе

Проведенный дальнейший анализ показал наличие общих дифференциально экспрессируемых генов в изучаемых наборах при ХОБЛ и атеросклерозе. Были идентифицированы 12 общих дифференциально экспрессируемых генов с повышенной экспрессией и 3 общих дифференциально экспрессируемых гена с пониженной экспрессией (MT1M, ITLN1 и C3) (Рисунок 69).

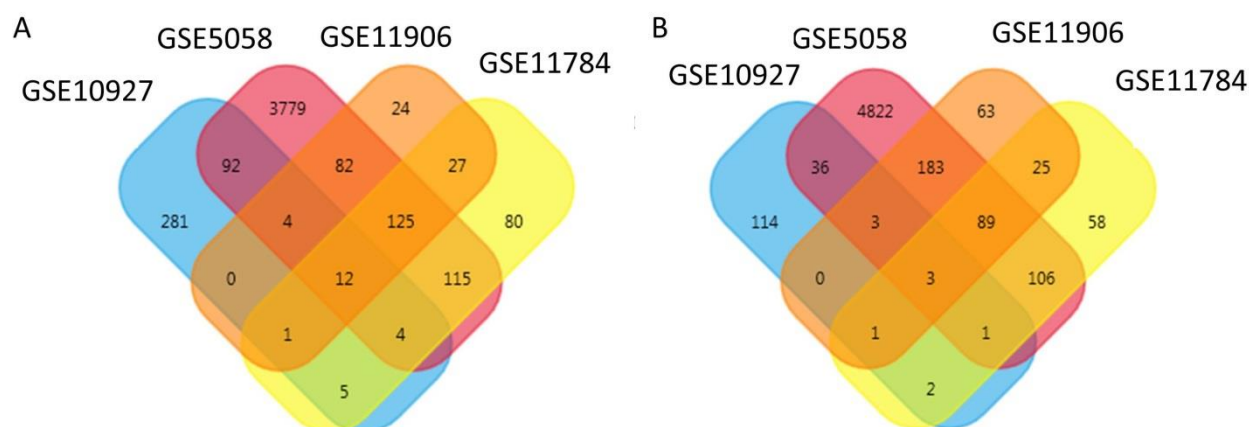


Рисунок 69 – Диаграммы Венна с общими дифференциально экспрессируемыми генами при ХОБЛ и атеросклерозе; А – дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией; В – дифференциально экспрессируемые гены с пониженной экспрессией

Биологические процессы, в которые вовлечены общие дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией, были связаны с: воспалительным ответом (GO:0006954); продукцией цитокинов (GO:0001816); цитокиновыми сигнальными путями (GO:0019221); метаболизмом реактивных форм кислорода (GO:0072593); регуляцией ответа на стресс (GO:0080134); клеточным ответом на химические стимулы (GO:0070887); метаболизмом липидов (GO:0006629); регуляцией адгезии клеток (GO:0030155) (Рисунок 70). KEGG пути, в которые вовлечены общие дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией при ХОБЛ и атеросклерозе, были связаны с липидами и атеросклерозом (hsa05417); взаимодействием цитокинов с рецепторами (hsa04060); сигнальным путем NF-каппа В (hsa04064); сигнальным

путем Toll-like рецепторов (hsa04620); сигнальным путем NOD-like рецепторов (hsa04621); фагосомой (hsa04145); некроптозом (hsa04217) (Рисунок 70). Полученные данные подтверждают значимую роль иммунных процессов и липидного метаболизма в патогенезе как ХОБЛ, так и атеросклероза.

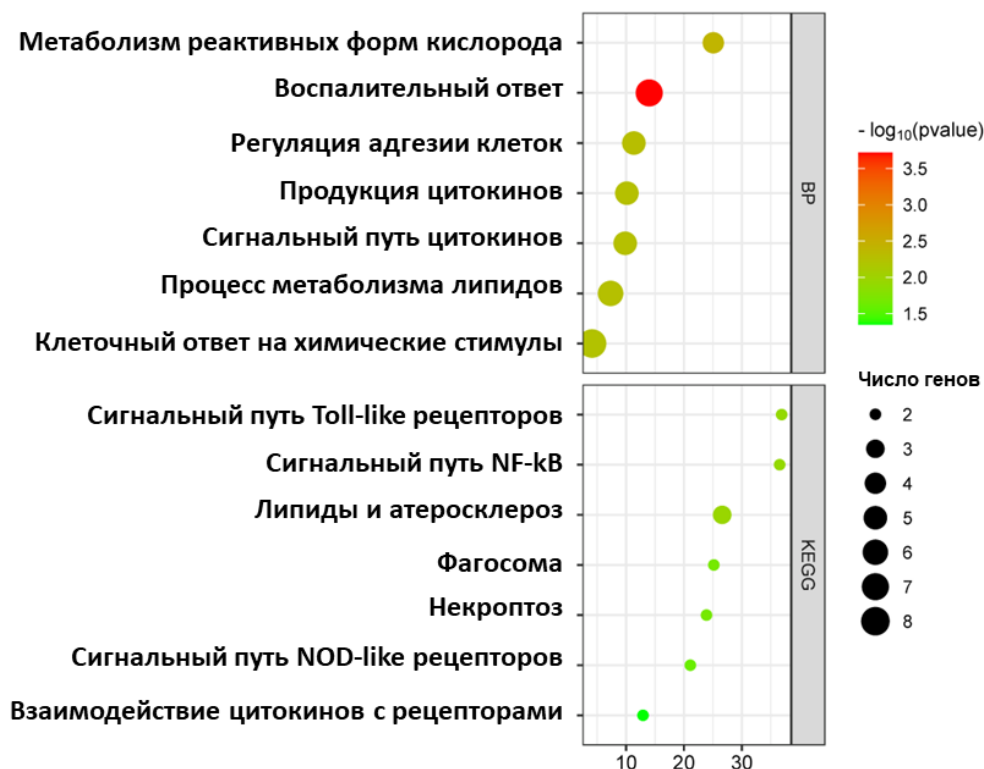


Рисунок 70 – Анализ функционального обогащения общих дифференциально экспрессируемых генов с повышенной экспрессией при ХОБЛ и атеросклерозе по биологическим процессам и KEGG-путям. Биологические процессы и KEGG-пути ранжированы в соответствии со значениями Fold Enrichment. Наиболее значимые процессы выделены красным цветом, а менее значимые - зеленым в соответствии со значениями $\log_{10}(\text{FDR})$. Более крупные точки на графике указывают на большее число вовлеченных генов

Для общих дифференциально экспрессируемых генов с повышенной экспрессией была построена сеть белок-белковых взаимодействий с использованием онлайн-базы данных STRING. С помощью плагина cytoHubba в Cytoscape были идентифицированы следующие наиболее значимые общие дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией (Рисунок 71).

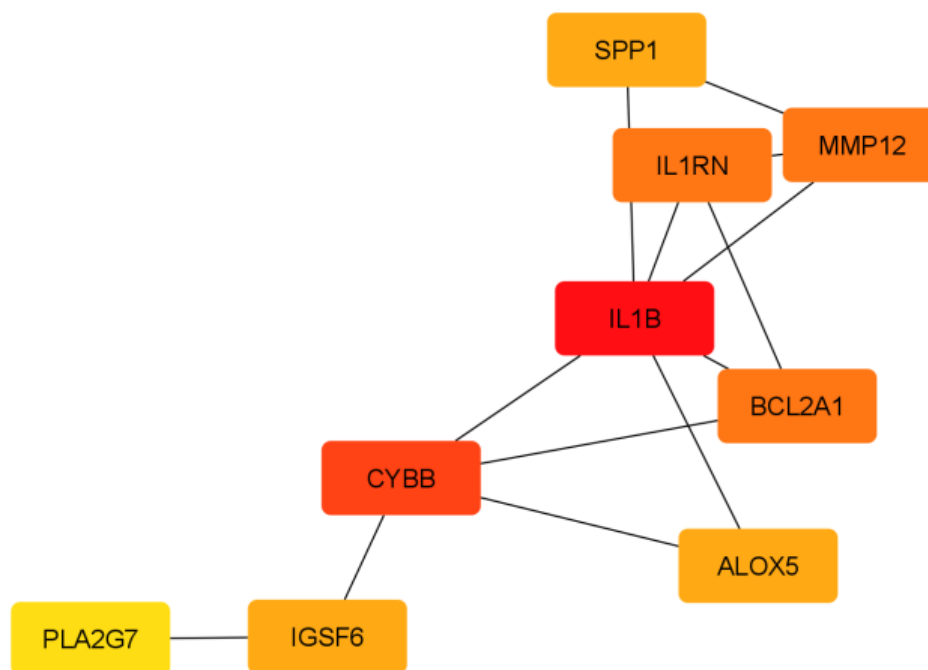


Рисунок 71 – Наиболее значимые общие дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией при ХОБЛ и атеросклерозе

Примечание. Наиболее важные гены ранжированы следующим образом: наиболее важные гены выделены красным цветом, менее важные оранжевым, еще менее – желтым

Наиболее значимые общие дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией при ХОБЛ и атеросклерозе были в основном связаны с регуляцией ответа на внешние стимулы (GO:0032101); воспалительным ответом (GO:0006954); процессами метаболизма реактивных форм кислорода (GO:0072593); клеточной адгезией (GO:0007155); процессами метаболизма липидов (GO:0006629); процессами биосинтеза эйкозаноидов (GO:0046456); клеточным ответом на химические стимулы (GO:0070887) (Рисунок 72). Наиболее значимыми молекулярными функциями, в которые вовлечены дифференциально экспрессируемые гены были: связывание рецептора интерлейкина-1 (GO:0005149); связывание интерлейкина-1 (GO:0019966); активность арахидонат-5-липоксигеназы (GO:0004051); активность цитокинов (GO:0005125) (Рисунок 72). Дальнейший анализ показал, что общие наиболее значимые дифференциально

экспрессируемые гены при ХОБЛ и атеросклерозе вовлечены в следующие KEGG пути: сигнальный путь NF-каппа В (hsa04064); сигнальный путь Toll-like рецепторов (hsa04620); некроптоз (hsa04217); липиды и атеросклероз (hsa05417); взаимодействие цитокинов с рецепторами (hsa04060) (Рисунок 72).



Рисунок 72 – Анализ функционального обогащения наиболее значимых дифференциально экспрессируемых генов с повышенной экспрессией при ХОБЛ и атеросклерозе.

Примечание. Биологические процессы (BP), KEGG-пути и молекулярные функции (MF) ранжированы в соответствии со значениями Fold Enrichment. Наиболее значимые процессы выделены красным цветом, а менее значимые – зеленым. Более крупные точки на графике указывают на большее количество вовлеченных генов

Таким образом, наиболее значимыми общими дифференциально экспрессируемыми генами с повышенной экспрессией были IL1B, CYBB, IL1RN, MMP12, BCL2A1, SPP1, ALOX5, IGSF6, PLA2G7. Полученные данные показали, что сигнальные пути NF-каппа В, сигнальные пути Toll-like рецепторов,

сигнальные пути NOD-like рецепторов и нарушения липидного обмена вовлечены в патогенез как ХОБЛ, так и атеросклероза. Полученные данные расширяют известные данные о роли врожденной иммунной системы в патогенезе ХОБЛ и атеросклероза, так как белковые продукты идентифицированных генов могут быть вовлечены в ряд иммунных механизмов.

Учитывая полученные данные, был проведен ROC-анализ значимости идентифицированных генов в качестве предикторов ААНК в наборе GSE100927 (Рисунок 73).

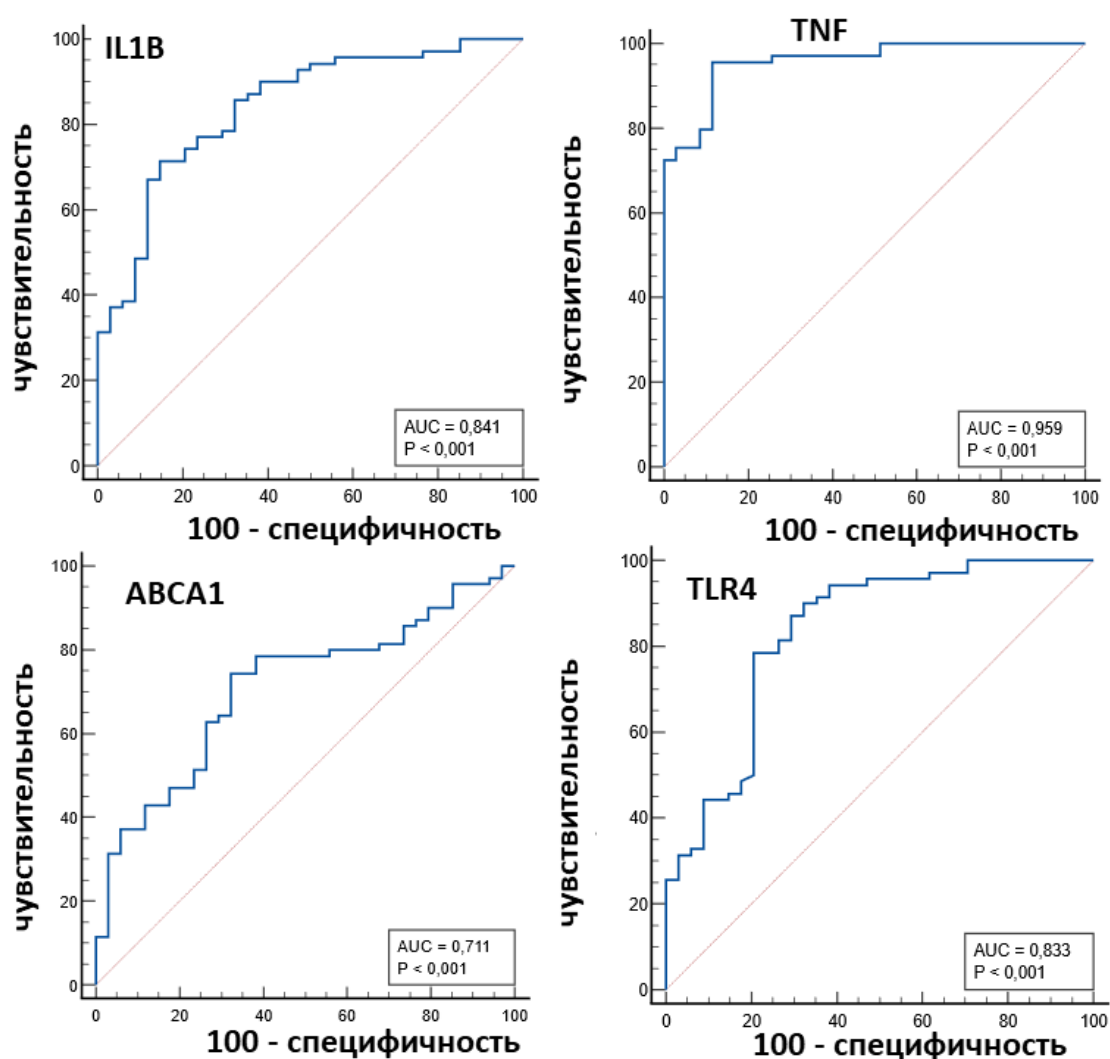


Рисунок 73 – ROC - анализ значимости IL1B, TNF, ABCA1 и TLR4 в качестве предиктора ААНК

Для гена IL1B площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,84 (95% ДИ 0,75; 0,90), чувствительность 71,43%, специфичность 85,29%. Для гена TNF площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,95 (95% ДИ 0,90; 0,98),

чувствительность 95,65%, специфичность 88,57%. Для гена TLR4 площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,83 (95% ДИ 0,74; 0,89), чувствительность 78,57%, специфичность 79,41%. Для гена ABCA1 площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,71 (95% ДИ 0,61; 0,79), чувствительность 74,29%, специфичность 67,65%.

Далее был проведен ROC-анализ значимости идентифицированных генов в качестве предикторов ХОБЛ в наборе GSE130927 (Рисунок 74).

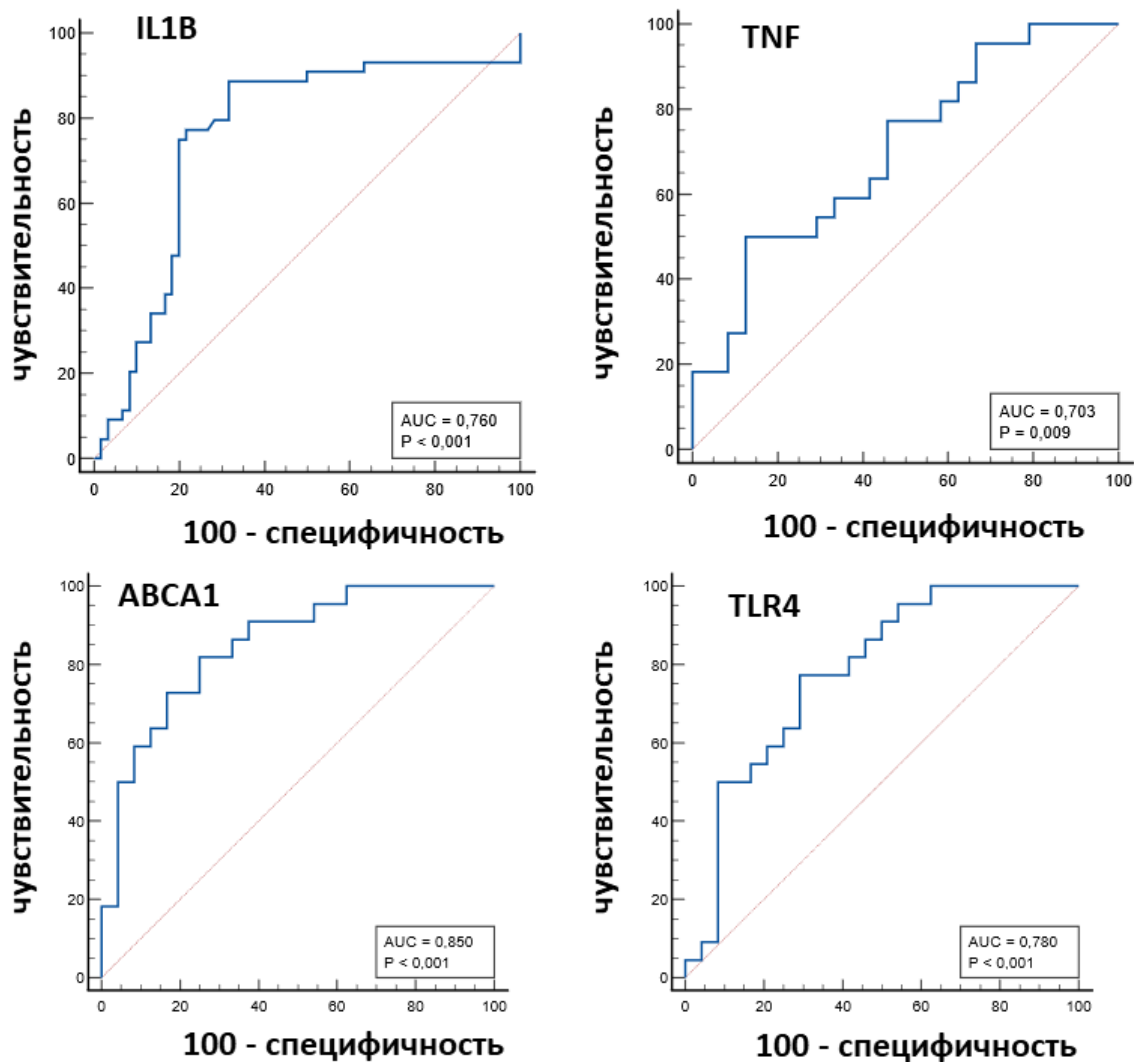


Рисунок 74 – ROC - анализ значимости IL1B, TNF, ABCA1 и TLR4 в качестве предиктора ХОБЛ

Для гена IL1B площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,76 (95% ДИ 0,66; 0,83), чувствительность 88,64%, специфичность 68,33%. Для гена TNF площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,70 (95% ДИ 0,55; 0,82),

чувствительность 50,0%, специфичность 87,50%. Для гена TLR4 площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,78 (95% ДИ 0,63; 0,88), чувствительность 77,27%, специфичность 70,83%. Для гена ABCA1 площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,85 (95% ДИ 0,71; 0,93), чувствительность 81,82%, специфичность 75,0%.

Таким образом, полученные данные позволили идентифицировать белковые продукты генов IL1B, TNF, ABCA1 и TLR4 в качестве цели для последующего исследования в качестве общих биомаркеров заболеваний.

4.2.3. Идентификация клеток, связанных с наиболее значимыми общими дифференциально экспрессируемыми генами при ХОБЛ и атеросклерозе

Анализ наиболее значимых общих дифференциально экспрессируемых генов по базам ARCHS4 Tissues и Human Gene Atlas показал их обогащение по макрофагам, в том числе альвеолярным макрофагам, клеткам периферической крови, в том числе CD14+ моноцитам (Рисунок 75).

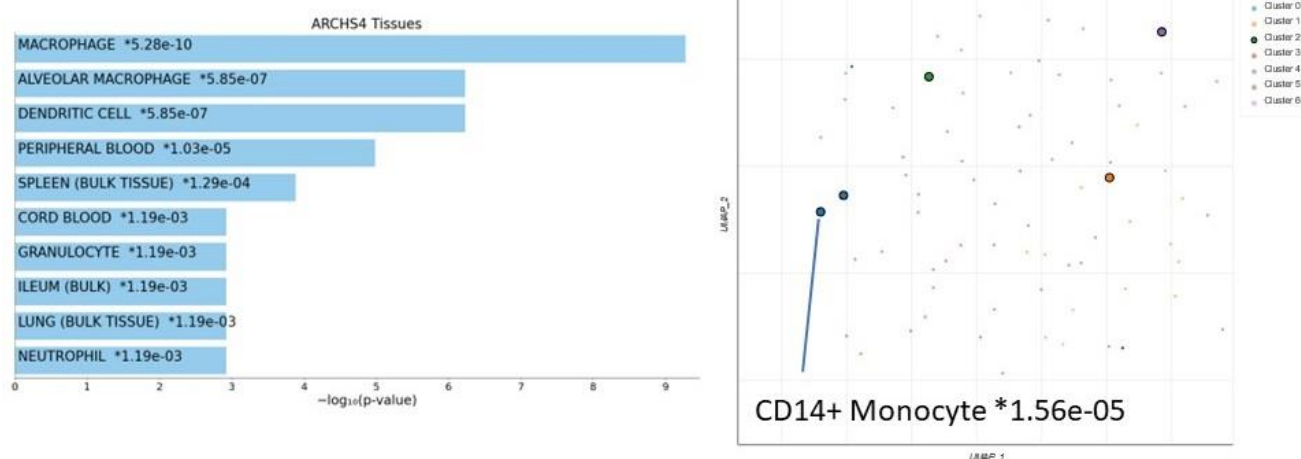


Рисунок 75 – Аннотация наиболее значимых общих дифференциально экспрессируемых генов по базам ARCHS4 и Human Gene Atlas

Примечание. Гистограмма показывает 10 лучших обогащенных терминов в выбранной библиотеке, а также их соответствующие р-значения. Звездочка (*) рядом со значением р указывает на то, что термин имеет значимое скорректированное значение р (<0,05)

Таким образом, полученные на данном этапе исследования результаты подтверждают значимость врожденного звена иммунной системы в патогенезе ХОБЛ и атеросклероза, в том числе связанного с сигнальным путем TLR4 рецептора. Полученные сведения о вовлечении некоторых иммунных и метаболических процессов могут способствовать усилению внимания к роли нарушенного липидного метаболизма в коморбидном течении рассматриваемых заболеваний. Полученные данные свидетельствуют о том, что ХОБЛ и ААНК в своем развитии тесно связаны с иммунной системой. Кроме того, усиливающееся в последние годы внимание к связям липидного метаболизма и иммунного ответа также нашло отражение в результатах проведенного анализа.

Таким образом, полученные на данном этапе сведения позволили определить цели для дальнейшего экспериментального и клинического анализа. Было установлено, что сигнальный путь TLR4 вовлечен в молекулярные механизмы развития ХОБЛ и атеросклероза. Путь Липиды и атеросклероз (hsa05417), в который вовлечен ABCA1, также был выбран для анализа. Проведенный биоинформационный анализ позволил идентифицировать классический подтип моноцитов в качестве участника патогенеза как ХОБЛ, так и атеросклероза, что позволят их рассматривать в качестве цели для экспериментального этапа исследования.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1. Оценка влияния экстракта сигаретного дыма на уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF) в моноцитах периферической крови

В соответствии с полученными на предыдущих этапах сведениями о том, что курение является ключевым фактором риска развития ХОБЛ и играет важную роль в коморбидном течении ХОБЛ и АССЗ, а также данными о том, что макрофаги/моноциты участвуют в патогенезе как ХОБЛ, так и АССЗ, за счет их активного участия в механизмах врожденной иммунной системы и способности выделять провоспалительные и противовоспалительные медиаторы, проведено экспериментальное исследование по оценке влияния экстракта сигаретного дыма на сигнальные пути врожденной иммунной системы в моноцитах периферической крови.

Существующая на сегодняшний день концепция предполагает наличие различных подмножеств моноцитов, которые демонстрируют их дифференцированную роль в поддержании иммунного гомеостаза организма. Считается, что классические CD14⁺⁺/CD16⁻ моноциты, участвуют в таких механизмах врожденной иммунной системы, как фагоцитоз, выработка активных форм кислорода и секреция провоспалительных цитокинов [126]. При этом неклассические CD14⁺/CD16⁺⁺ моноциты больше похожи на резидентные тканевые макрофаги [64, 464]. При этом сами макрофаги также различаются по своей роли в воспалении. Они существуют в двух основных состояниях поляризации: классически активированные или M1 макрофаги, которые являются провоспалительными и производят провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β и TNF, и альтернативно активированные или M2 макрофаги, которые являются противовоспалительными и производят противовоспалительные цитокины.

Учитывая эти данные в текущем исследовании из периферической крови, выделялись классические моноциты методом иммуномагнитной сепарации. В

данный этап исследования были включены 10 здоровых лиц из группы контроля средним возрастом 62,6 (95% ДИ 60,07; 65,13) лет, не курившие ранее (Таблица 46).

Было установлено, что 24-часовое воздействие экстракта сигаретного дыма на моноциты увеличивало уровни TLR4 в плазматических мембранах моноцитов здоровых лиц (fold change = 1,42, $p < 0,001$) (Рисунок 76). Также было обнаружено, что воздействие экстракта сигаретного дыма приводит к увеличению уровней TNF (fold change = 1,49, $p < 0,01$) и IL-1 β (fold change = 1,42, $p < 0,0001$) в кондиционной среде культивируемых моноцитов (Рисунок 76).

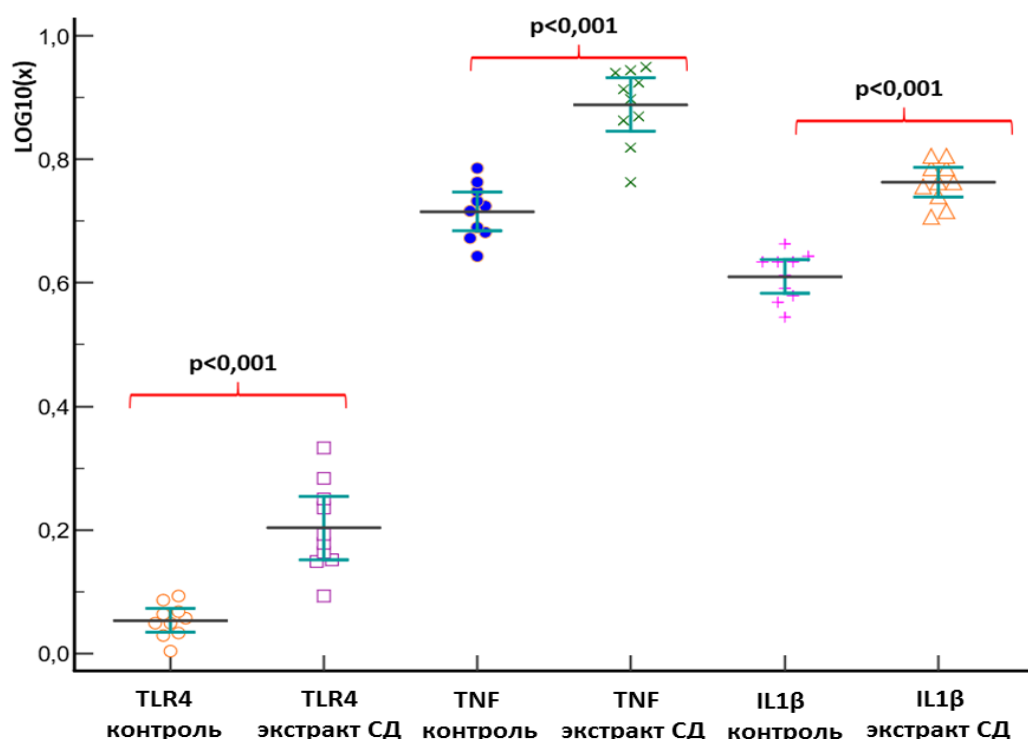


Рисунок 76 – График изменений уровней TLR4, TNF и IL-1 β до и после обработки экстрактом сигаретного дыма (СД). Данные приведены в виде $-\log_{10}$ значений

Учитывая полученные данные для уровней TLR4, TNF и IL-1 β , была построена карта сигнального пути TLR4 с использованием базы данных, полученных из Киотской энциклопедии генов и геномов (Рисунок 77). Из приведенных на Рисунке 77 сведений следует, что сигнальный путь TLR4 участвует в продукции цитокинов TNF и IL-1 β .

5.2. Исследование влияния экстракта сигаретного дыма на мембранные уровни ABCA1 и TLR4

Литературные сведения и проведенный анализ данных микрочипов показали значимую роль иммунного ответа в патогенезе ХОБЛ и атеросклероза. В соответствии с полученными данными анализа микрочипов были идентифицированы цели для экспериментального анализа перекрестных связей воспаления и клеточного липидного обмена в мембранах моноцитов периферической крови. Известно, что регуляция активности TLR4 может быть связана с изменениями содержания холестерина в плазматических мембранах макрофагов и стабильности липидных рафтов, за счет транспортной активности ABCA1. В свою очередь, активация TLR4 может ингибировать экспрессию ABCA1, что снижает отток холестерина из макрофагов. Для подтверждения данных сведений были оценены уровни ABCA1 транспортера в плазматических мембранах моноцитов периферической крови у здоровых лиц контрольной группы, после обработки этих моноцитов экстрактом сигаретного дыма и у пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ААНК.

Для реализации данного этапа исследования были сформированы 2 группы: группа контроля, включающая здоровых лиц, которая анализировалась на предыдущем этапе и группа пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ААНК. В таблице 46 приведены клинические и демографические данные пациентов, включенных в данный этап исследования.

Пациенты, включенные в обе группы, имели сопоставимый возраст. Лица, включенные в группу контроля, никогда не курили, в то время как все пациенты из группы с ХОБЛ курили на момент включения в исследования и имели индекс пачек-лет 37,6 (95% ДИ 32,1; 43,1), а их средние значения ОФВ1 от должных значений составили 44,23% (95% ДИ 34,33; 54,13) (Таблица 46).

Результаты исследования показали снижение мембранных уровней ABCA1 в моноцитах после воздействия экстракта сигаретного дыма по сравнению с контролем (fold change = -1,75, $p < 0,005$).

Таблица 46 – Клинико-демографические данные пациентов, включенных в исследование

Показатель		Здоровые (n=10)	Пациенты с ХОБЛ и ААНК (n=10)	p
Возраст		62,6 (95% ДИ 60,07;65,13)	63,4 (95% ДИ 59,32;67,48)	p>0,05
Индекс пачек-лет		0	37,6 (95% ДИ 32,1; 43,1)	p<0,05
Стадия ХОБЛ, чел	II III IV	0	3 4 3	p<0,05
ОФВ1, % от должных		98,35 (95% ДИ 96,98;99,71)	44,23 (95% ДИ 34,33;54,13)	p<0,05
Общий холестерин, ммоль/л		4,5 (95% ДИ 4,09; 4,9)	6,21 (95% ДИ 5,44; 6,98)	p<0,05
ЛПВП, ммоль/л		1,36 (95% ДИ 1,23; 1,49)	1,16 (95% ДИ 0,99; 1,32)	p<0,05
ЛПНП, ммоль/л		2,47 (95% ДИ 2,12; 2,81)	3,79 95% ДИ 3,21; 4,37)	p<0,05
ОАК, лейкоциты, *10 ⁹		6,17 (95% ДИ 5,37; 6,97)	9,0 (95% ДИ 7,27; 10,73)	p<0,05

Были также обнаружены более низкие уровни ABCA1 в плазматических мембранах моноцитов у больных ХОБЛ с фенотипом частых обострений в сочетании с ААНК в сравнении с контрольной группой (fold change = -1,85, p<0,005) (Рисунок 78). Эти данные свидетельствуют о том, что курение может влиять на уровни ABCA1 в плазматических мембранах, что может изменить его функцию и липидный транспорт. При этом фенотип ХОБЛ с частыми обострениями и ААНК также характеризуется снижением уровней ABCA1, что может иметь значение для активации нескольких провоспалительных и проатерогенных сигнальных путей. С учетом данных о том, что ключевой функцией ABCA1 является участие в экспорте холестерина и соответственно регуляция клеточного гомеостаза холестерина, снижение уровней ABCA1 в

мембранах может снижать обратный транспорт холестерина и влиять на структуру и функцию плазматических мембран. Этому соответствовали полученные данные о том, что уровни TLR4 повышались в плазматических мембранах моноцитов у больных ХОБЛ с фенотипом частых обострений в сочетании с ААНК в сравнении с группой контроля (fold change = 1,31, $p < 0,005$) (Рисунок 78).

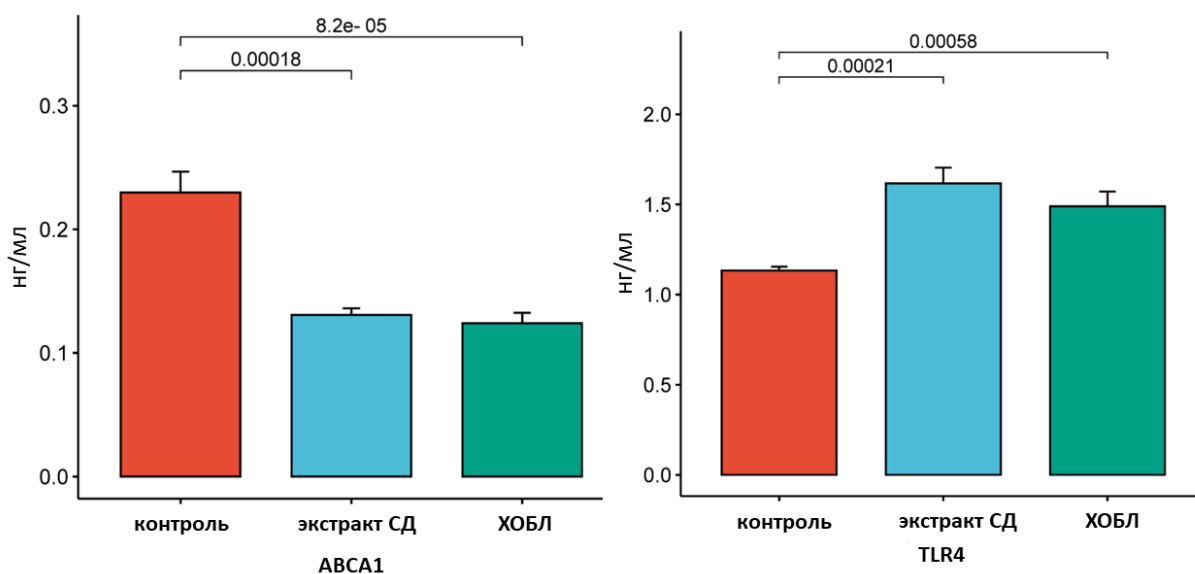


Рисунок 78 – График изменений уровней ABCA1 и TLR4 в плазматической мембране моноцитов в группах сравнения (группа контроля; группа воздействия экстракта сигаретного дыма (СД); группа с ХОБЛ и ААНК)

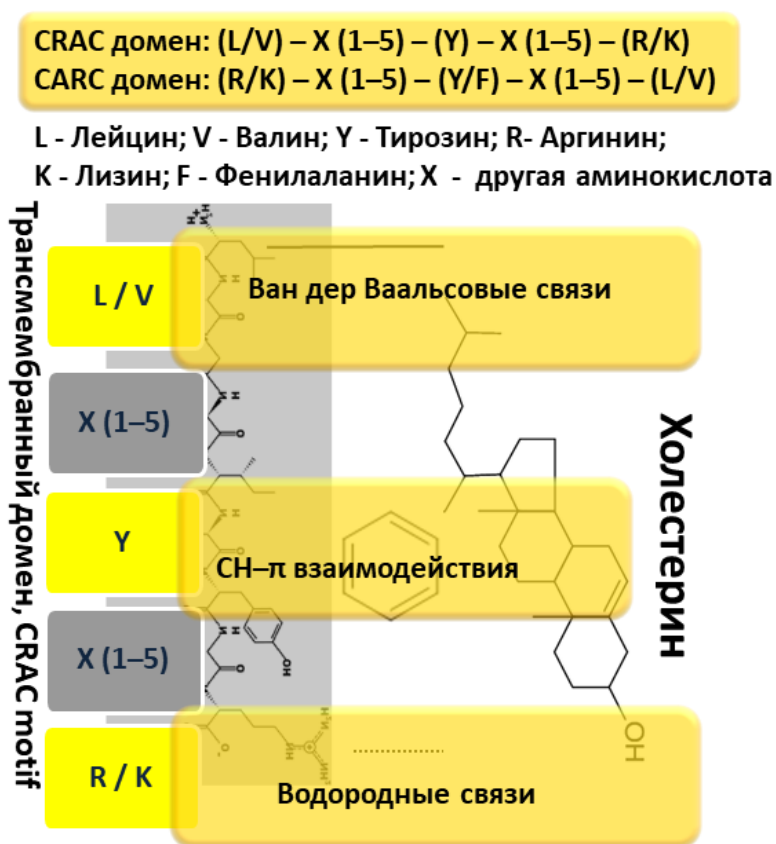
Полученные данные показывают, что уровни ABCA1 и TLR4 разнонаправленно связаны с воздействием экстракта сигаретного дыма и имеют различия при ХОБЛ в сравнении с контролем. Эти результаты соответствуют данным об их перекрестных связях с воспалением при ХОБЛ и атеросклерозе. Эти данные могут быть основаны на том, что регуляция содержания и активности TLR4 зависят от латеральной организации плазматических мембран через регуляцию содержания холестерина в них. Это связано с мембранной локализацией рецептора и роли липидных микродоменов в его функции. Снижение количества и функциональной активности ABCA1 приводит к

изменению содержания холестерина в плазматической мембране, что влияет на его связи с TLR4.

Для анализа характера связей между TLR4 с холестерином в плазматической мембране был проведен анализ структуры и аминокислотной последовательности TLR4 рецептора полученной из базы данных www.uniprot.org. Анализ позволяет выявить наличие в трансмембранном домене как CRAC, так и CARC последовательности, которые могут обеспечить связь холестерина с регуляцией сигнальной трансдукции рецептора. Аминокислотный холестерин-связывающий домен (CRAC, Cholesterol Recognition/interaction Amino acid Consensus sequence), идентифицирован в белках, которые взаимодействуют с холестерином или регулируются им. Аминокислотная последовательность CRAC, определяется следующим набором аминокислот: (L / V) – X (1–5) – (Y) – X (1–5) – (R / K), мотив CARC, обладает схожими свойствами в связывании с трансмембранными белками и имеет обратную последовательность аминокислот: (R/K) – X (1–5) – (Y/F) – X (1–5) – (L/V), где X = любая аминокислота, а тирозин может быть заменен фенилаланином (Рисунок 79).

Интересно, что домены CARC-CRAC-CARC в TLR4 расположены близко к мембране, перед доменом TIR (Рисунок 79). Это может свидетельствовать, что эта внутриклеточная область TLR4 специфически связывает холестерин. Взаимодействие трансмембранных белков, в том числе и TLR4 с холестерином возможно благодаря его структуре. Холестерин представляет собой полициклическую амфипатическую молекулу, полученную из стерана, которая имеет полярную и аполярную части. Полярная часть представлена гидроксильной группой, которая позволяет устанавливать водородные связи. Аполярная часть имеет ассиметричную структуру, включающую плоскую α поверхность и β поверхность с алифатическими группами (две метильные группы и терминальная изооктильная цепь). С α -поверхностью холестерина обычно взаимодействуют сфинголипиды, а с β -гранью трансмембранные домены белков. Считают, что боковые цепи разветвленных аминокислот, таких как валин или лейцин могут «пронизывать» эти алифатические группы и поэтому особенно подходят для

ассоциации с β поверхностью холестерина посредством многочисленных ван-дер-Ваальсовых контактов между этими остатками и холестерином.



TIIGVSVLS VLVVSVAVLVYK**FYFHLMLLAGCIKYGRGENIYDAFV**

Рисунок 79 – Анализ структуры TLR4 рецептора и связь CRAC домена с холестерином

Примечание. Домены CRAC и CARC помечены зеленым цветом

Взаимодействие между ароматической аминокислотой и холестерином опосредуется СН- π -стэкинговым связыванием между ароматическим кольцом аминокислоты (либо тирозина, либо фенилаланина) и одним из стерановых колец холестерина.

Таким образом, курение может быть вовлечено в патогенез ХОБЛ и атеросклероза, через модуляцию перекрестных связи врожденной иммунной системы и липидного транспорта, действуя через сигнальный путь TLR4 рецептора и путь ABCA1 транспортера, основного участника обратного транспорта холестерина. Учитывая полученные данные по различиям в уровнях

белков TLR4 и ABCA1 при воздействии на моноциты экстракта сигаретного дыма, а также значений соотношения уровней экспрессии для этих изменений, была построена карта сигнального пути «липидов и атеросклероза (hsa05417)» с использованием базы данных, полученной из Киотской энциклопедии генов и геномов, и инструмента KEGG pathway map pathview (Рисунок 80). Полученные данные свидетельствуют о том, что сигаретный дым может влиять на перекрестные связи липидного обмена и врожденной иммунной системы в моноцитах. При этом уровни TLR4 и ABCA1 в мембранах моноцитов демонстрируют разнонаправленную динамику под воздействием экстракта сигаретного дыма, что согласуется с известными данными.

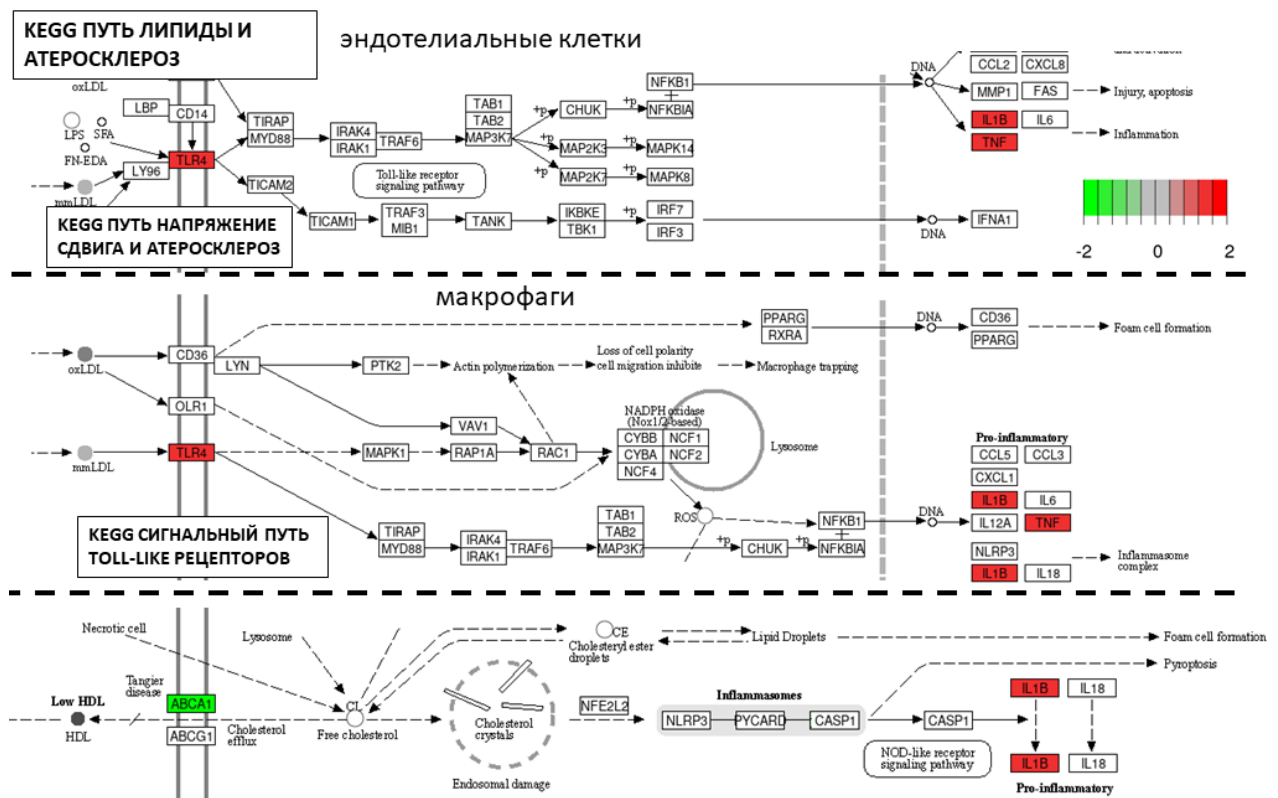


Рисунок 80 – Карта сигнального пути липидов и атеросклероза (hsa05417), полученная из базы Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG Pathway Maps), в которой визуализированы данные по fold change для TLR4, TNF, IL-1β и ABCA1

Примечание. Значения fold change визуализированы цветом в соответствии со схемой, приведенной в верхнем углу

Таким образом, моноциты и макрофаги, находящиеся на перекресте связей врожденной иммунной системы и липидного обмена, могут быть вовлечены в патогенез как ХОБЛ, так и атеросклероза. При этом тесно переплетенные нарушения связей ABCA1 - опосредованного клеточного липидного экспорта, гомеостаза мембранных липидных рафтов и воспалительной активации макрофагов могут вносить весомый вклад в патогенез ХОБЛ и атеросклероза. Это представляется особенно актуальным с учетом данных о том, что ABCA1 и обратный транспорт холестерина могут принимать участие не только в атерогенезе, но и в определении характера естественного течения ХОБЛ, в том числе ее клинической гетерогенности.

Полученные данные подтверждают полученные на предыдущих этапах исследования и доступные литературные данные о роли курения в инициализации и поддержании воспаления и возможных перекрестных связях между ХОБЛ и ААНК с участием иммунных механизмов.

ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

6.1. Исследование клинико-функциональных и лабораторных характеристик коморбидного течения ХОБЛ и ААНК

В соответствии с поставленной целью и задачами, а также данными, полученными на предыдущих этапах исследования, проведена оценка клинических, лабораторных и функциональных характеристик ХОБЛ при ее сочетании с атеросклерозом, имеющим различные клинически значимые локализации, в том числе ААНК. Для этой цели были сформированы группы сравнения, включающие:

- 1) 143 пациента с ХОБЛ без клинически манифестированных АССЗ;
- 2) 80 пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС без ААНК;
- 3) 60 пациентов с ХОБЛ и сопутствующим клинически значимым ААНК;
- 4) 20 лиц группы контроля, не имеющих ХОБЛ и АССЗ (Таблица 47).

Средний возраст пациентов в группе ХОБЛ составил 61,73 (95% ДИ 60,46; 62,99) года, в группе ХОБЛ и ИБС без ААНК средний возраст составил 64,25 (95% ДИ 62,04; 66,46) года и в группе пациентов с ХОБЛ и ААНК средний возраст составил 64,42 (95% ДИ 62,78; 66,05) года. Возраст лиц в контрольной группе составил 62,85 (95% ДИ 61,6; 64,1) лет.

Распределение пациентов в группе ХОБЛ без АССЗ по степени тяжести заболевания было следующим: I стадию имели 6 человек (4,2%), II стадию имели 70 человек (49%), III стадию – 59 (41,2%), IV стадию – 8 (5,6%). Среди больных ХОБЛ с ИБС без ААНК 1 (1,25%) пациент имел I стадию ХОБЛ, 34 (42,5%) пациента имели II стадию ХОБЛ, 37 (46,25%) – III и 8 (10%) – IV стадии. В группе ХОБЛ и ААНК 13 (21,66%) пациентов имели II стадию ХОБЛ, 39 (65%) – III стадию и 8 (13,34%) – IV стадию.

Таблица 47 – Характеристика групп сравнения

показатель	ХОБЛ без АССЗ (n=143)	ХОБЛ и ИБС без ААНК (n=80)	ХОБЛ и ААНК (n=60)	Контрольная группа (n=20)	p
	1	2	3	4	
Возраст, лет	61,73 (95% ДИ 60,46; 62,99)	64,25 (95% ДИ 62,04; 66,46)	64,42 (95% ДИ 62,78; 66,05)	62,85 (95% ДИ 61,6; 64,1)	$p^{1-2,3,4}<0,05$ $p^{1-3}<0,05$ $p^{2-3}>0,05$ $p^{2,3-4}<0,05$
Индекс пачек-лет	37,8 (95% ДИ 36,11; 39,49)	38,54 (95% ДИ 36,81; 40,26)	40,48 (95% ДИ 38,34; 42,62)	0	$p^{1-2}>0,05$ $p^{1-3}>0,05$ $p^{2-3}>0,05$
ИМТ	26,46 (95% ДИ 25,92; 27,01)	29,45 (95% ДИ 28,54; 30,35)	27,66 (95% ДИ 26,65; 28,68)	26,04 (95% ДИ 25,04; 27,05)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,05$ $p^{2-3}<0,05$ $p^{2-4}<0,001$
ИМТ>29,9, n (%)	17 (11,88%)	31 (38,75%)	18 (30%)	1 (5%)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,05$ $p^{2-3}>0,05$ $p^{1,2,3-4}<0,001$
АГ, n (%)	71 (49,65%)	67 (83,75%)	53 (88,33%)	9 (45%)	$p^{1-2,3}<0,001$ $p^{2-3}>0,05$ $p^{1,2,3-4}<0,001$
ИМ в анамнезе, n (%)	0	31 (38,75%)	31 (51,66%)	0	$p^{2-3}<0,01$
ХСН, n (%)	21 (14,68%)	33 (41,25%)	30 (50%)	0	$p^{1-2}<0,05$ $p^{1-3}<0,05$ $p^{2-3}<0,05$
ХСН (III-IV ФК), n (%)	11 (7,69%)	25 (31,25%)	28 (46,66%)	0	$p^{1-2}<0,05$ $p^{1-3}<0,05$ $p^{2-3}<0,05$
Заболевания печени и желчного пузыря, n (%)	25 (17,48%)	22 (27,5%)	20 (33,3%)	2 (10%)	$p^{1-2}<0,05$ $p^{1-3}<0,01$ $p^{2-3}>0,05$ $p^{1,2,3-4}<0,001$

В группах сравнения не было установлено статистически значимых различий по индексу пачек-лет, а ИМТ пациентов в группе ХОБЛ и ИБС без ААНК был статистически выше, чем в группе с ХОБЛ без АССЗ, что свидетельствует о вкладе избыточной массы тела и ожирения в коморбидное течение ХОБЛ.

Пациенты, включенные во все три группы, имели ряд сопутствующих заболеваний (Таблица 47). Наиболее распространенными заболеваниями являлись

артериальная гипертензия (АГ), которая встречалась у 71 (49,65%) пациентов в группе ХОБЛ, 67 (83,75%) пациентов в группе ХОБЛ и ИБС без ААНК и 53 (88,33%) пациентов с ХОБЛ в сочетании с ААНК. При этом различия между группами ХОБЛ без АССЗ и пациентами из групп с ИБС и ААНК были статистически значимы.

В группе ХОБЛ и ИБС без ААНК все пациенты имели стенокардию напряжения III-IV функционального класса (ФК), а в группе ХОБЛ и ААНК такую стенокардию имели 56 (93,33%) пациентов ($p < 0,05$), в то время как в группах ХОБЛ без АССЗ и контрольной группе пациентов с этим диагнозом не было. Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда не включались в группу больных с ХОБЛ без АССЗ, при этом их число в группе ХОБЛ и ИБС без ААНК составило 31 (38,75%), тогда как в группе с ХОБЛ и ААНК - 31 (51,66%) пациент ($p < 0,01$). Это свидетельствует о более тяжелом клиническом течении ХОБЛ у пациентов с клинически значимым ААНК. Проявления хронической сердечной недостаточности, установленные в соответствии с клиническими данными и данными обследования, были выявлены у 21 (14,68%) пациента из группы ХОБЛ, 33 (41,25%) пациентов из группы ХОБЛ и ИБС без ААНК и 30 (50%) пациентов в группе с ХОБЛ и ААНК. При этом более тяжелая ХСН (III-IV ФК) чаще встречалась в группе ХОБЛ и ААНК (28 человек, 46,66%) по сравнению с ХОБЛ и ИБС без ААНК (25 человек, 31,25%) и группой ХОБЛ без АССЗ (11 человек, 7,69%). По результатам проведенного исследования у 14 (9,7%) больных из первой группы имело место сочетание ХОБЛ и сахарного диабета 2-го типа. При этом средний возраст больных ХОБЛ, имевших сопутствующий сахарный диабет 2-го типа, и больных ХОБЛ без сахарного диабета статистически значимо ($p = 0,209$) не отличался (60,21 (95% ДИ 56,11; 64,32) и 61,89 (95% ДИ 60,55; 63,24), соответственно). Следует отметить, что, согласно литературным данным, распространенность сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ХОБЛ составляет от 2 до 16% [232, 427]. При этом распространенность сахарного диабета в группе ХОБЛ и ИБС без ААНК составила 13,75% (11 пациентов), а в группе ХОБЛ и

ААНК - 16,66% (10 пациентов), при этом различия между группами не имели статистически значимого характера.

Распространенность язвенной болезни не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$) в группах сравнения: 20 человек (13,98%) в группе ХОБЛ без АССЗ, 13 человек (16,25%) в группе ХОБЛ и ИБС без ААНК и 6 человек (10%) в группе ХОБЛ и ААНК. При этом распространенность заболеваний печени и желчного пузыря была выше в группах пациентов ХОБЛ и ААНК (20 человек, 33,3%) по сравнению с ХОБЛ и ИБС без ААНК (22 человека, 27,5%) и группой ХОБЛ без клинически манифестированного ИБС и ААНК (25 человек, 17,48%). Заболевания опорно-двигательного аппарата также не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$) в группах сравнения: 47 человек (32,86%) в группе ХОБЛ без АССЗ, 33 человека (41,25%) в группе ХОБЛ и ИБС без ААНК и 30 человек (50%) в группе ХОБЛ и ААНК. Не было установлено и статистически значимых различий ($p > 0,05$) в группах сравнения и по заболеваниям почек: 33 человека (23,07%) в группе пациентов ХОБЛ без АССЗ, 25 пациентов (31,25%) в группе ХОБЛ и ИБС без ААНК и 14 пациентов (23,33%) в группе ХОБЛ и ААНК.

Проведенный анализ клинических данных показал, что пациенты с сопутствующим атеросклерозом имели более тяжелое течение ХОБЛ, по сравнению с больными без АССЗ, что вносит дополнительный негативный вклад в прогрессирование заболевания (Таблица 48).

Анализ функции внешнего дыхания показал, что в группе пациентов с ХОБЛ и ААНК отмечаются наименьшие значения ОФВ₁ в процентах от должных значений – 44,02% (95% ДИ 40,63; 47,41), по сравнению с группами пациентов с ХОБЛ без АССЗ – 54,72% (95% ДИ 51,93; 57,51) и ХОБЛ в сочетании с ИБС без ААНК – 51,16% (95% ДИ 47,78; 54,54). При этом в группе пациентов с ХОБЛ и ИБС без ААНК значения ОФВ₁ в процентах от должных значений были ниже, чем в группе изолированной ХОБЛ. Полученные данные могут свидетельствуют о важной роли нарушенной легочной функции в усилении тяжести коморбидной патологии, такой как атеросклероз.

Кроме того, было показано, что коморбидное течение ХОБЛ ассоциировано с увеличением частоты обострений. В группе пациентов ХОБЛ без АССЗ средняя частота обострений в год составила 1,92 (95% ДИ 1,81; 2,02), в группе пациентов с ХОБЛ и ИБС без ААНК - 2,13 (95% ДИ 1,95; 2,3) и в группе пациентов с ХОБЛ и ААНК - 2,52 (95% ДИ 2,34; 2,7).

Таблица 48 – Клинико-функциональная характеристика групп сравнения

параметр	ХОБЛ без АССЗ (n=143)	ХОБЛ и ИБС без ААНК (n=80)	ХОБЛ и ААНК (n=60)	Контрольная группа (n=20)	Значимость различий
	1	2	3	4	
ОФВ1, % от должных значений	54,72 (95% ДИ 51,93; 57,51)	51,16 (95% ДИ 47,78; 54,54)	44,02 (95% ДИ 40,63; 47,41)	98,58 (95% ДИ 97,82; 99,34)	$p^{1-2}>0,05$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,01$ $p^{1,2,3-4}<0,001$
Частота обострений ХОБЛ в год	1,92 (95% ДИ 1,81; 2,02)	2,13 (95% ДИ 1,95; 2,3)	2,52 (95% ДИ 2,34; 2,7)	-	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,0001$ $p^{2-3}>0,05$
Кашель, баллов ВАШ	4,41 (95% ДИ 4,22; 4,59)	4,8 (95% ДИ 4,54; 5,06)	5,12 (95% ДИ 4,87; 5,36)	0	$p^{1-2}<0,05$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,01$ $p^{1,2,3-4}<0,001$
Наличие мокроты, n (%)	42 (29,37%)	36 (45%)	30 (50%)	0	$p^{1-2,3}<0,05$ $p^{2-3}>0,05$ $p^{1,2,3-4}<0,001$
Тяжесть одышки, mMRC	2,52 (95% ДИ 2,4; 2,65)	2,65 (95% ДИ 2,5; 2,8)	3,0 (95% ДИ 2,76; 3,24)	0,65 (95% ДИ 0,27; 1,03)	$p^{1-2}<0,05$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,05$ $p^{1,2,3-4}<0,001$
ТШХ, метров	403,73 (95% ДИ 377,53; 429,92)	305,4 (95% ДИ 269,63; 341,17)	173,23 (95% ДИ 138,99; 207,47)	618 (95% ДИ 578,56; 657,44)	$p^{1-2,3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$ $p^{1,2,3-4}<0,001$
ТШХ, балл	0,59 (95% ДИ 0,45; 0,74)	1,29 (95% ДИ 1,04; 1,53)	2,13 (95% ДИ 1,69; 2,58)	0	$p^{1-2,3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$ $p^{1,2,3-4}<0,001$
Индекс BODE	3,45 (95% ДИ 3,07; 3,82)	4,45 (95% ДИ 3,93; 4,97)	6,1 (95% ДИ 5,56; 6,64)	-	$p^{1-2}<0,01$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$
Индекс Charlson	4,81 (95% ДИ 4,5; 5,12)	6,39 (95% ДИ 5,69; 7,09)	7,6 (95% ДИ 6,71; 8,49)	1,45 (95% ДИ 0,8; 2,1)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$ $p^{1,2,3-4}<0,001$

Таким образом, сочетание ХОБЛ и ААНК соответствует более тяжелому течению ХОБЛ, которое характеризуется большей частотой обострений ((ОШ 4,44 (95% ДИ 2,54; 7,75)), $p < 0,0001$, площадь под кривой ROC (AUC) 0,72 (95% ДИ (0,66; 0,78)) в сравнении с ХОБЛ без АССЗ. Эти данные подтверждают ранее полученные сведения о роли обострений ХОБЛ в прогрессировании заболевания и коморбидной сердечно-сосудистой патологии.

Клиническая оценка показала различия в тяжести одышки в группах сравнения (Таблица 48). Было установлено, что у пациентов с ХОБЛ и ААНК наблюдалась статистически значимая более выраженная одышка по шкале mMRC в сравнении с группой ХОБЛ без АССЗ ((ОШ 2,49 (95% ДИ 1,57; 3,97), $p < 0,0001$, площадь под кривой ROC (AUC) 0,71 (95% ДИ (0,61; 0,79)). При этом у пациентов с ХОБЛ без АССЗ выраженность одышки по шкале mMRC составила 2,52 (95% ДИ 2,40; 2,64) баллов, у пациентов ХОБЛ и ИБС без ААНК - 2,65 (95% ДИ 2,5; 2,8), а при ХОБЛ и ААНК - 3,0 (95% ДИ 2,76; 3,24), все различия имели статистически значимый характер (Таблица 48). В то же время лица из группы контроля имели низкий уровень одышки - 0,65 (95% ДИ 0,27; 1,03) балла. При этом распространенность постоянной продукции мокроты также имеет статистически значимые различия между группой ХОБЛ без АССЗ (42 пациента (29,37%)) и группами пациентов ХОБЛ и ИБС без ААНК (36 пациентов (45%)) и группой ХОБЛ и ААНК (30 пациентов (50%)), что соответствует данным об усилении тяжести ХОБЛ в этих группах.

Анализ жалоб показал, что пациенты из группы ХОБЛ и ААНК имеют большую распространенность кардиореспираторных жалоб, в том числе жалобы на боли в икроножных мышцах при ходьбе, пастозность голеней и отеки нижних конечностей, похолодание нижних конечностей по сравнению с группами ХОБЛ без АССЗ и ХОБЛ в сочетании с ИБС, но без ААНК (Рисунок 81).

Кроме того, индекс BODE в группе ХОБЛ без АССЗ составил 3,45 (95% ДИ 3,07; 3,82) баллов, в группе ХОБЛ и ИБС без ААНК – 4,45 (95% ДИ 3,93; 4,97) баллов и в группе ХОБЛ и ААНК – 6,1 (95% ДИ 5,56; 6,64) баллов. Таким образом, индекс BODE был выше в группе ХОБЛ и ААНК чем в группе ХОБЛ без

АССЗ ((ОШ 1,67 (95% ДИ 1,41; 1,97), $p < 0,001$, площадь под кривой ROC (AUC)) 0,80 (95% ДИ 0,74; 0,86)).

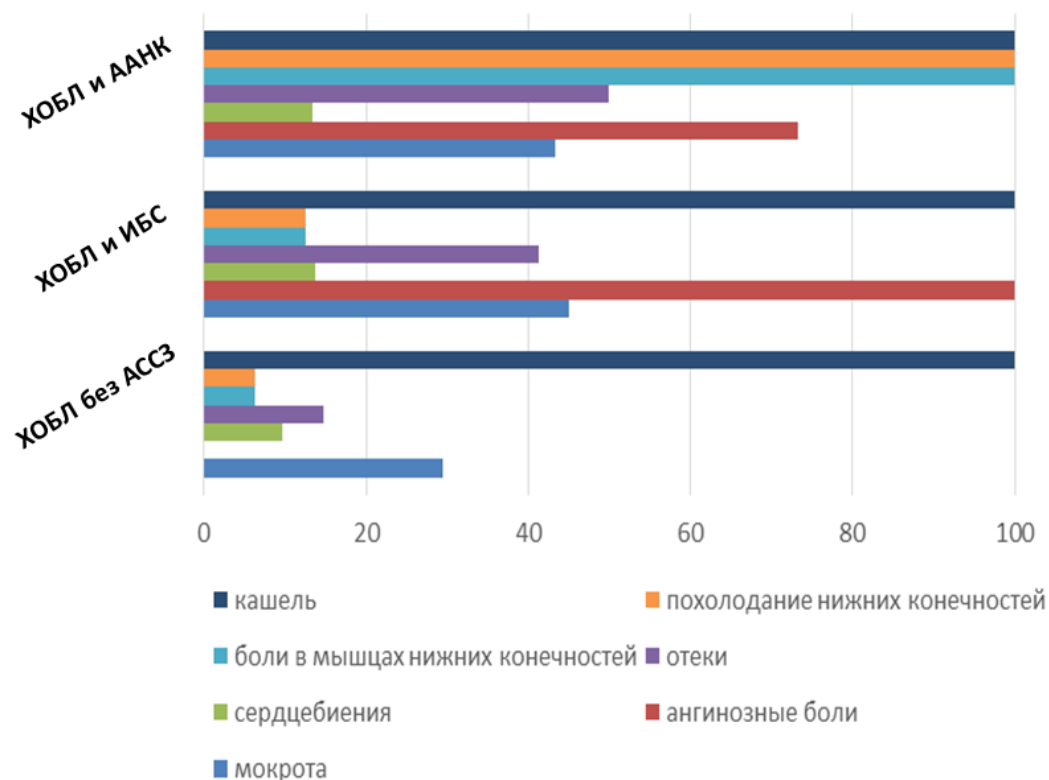


Рисунок 81 – Структурная характеристика жалоб пациентов в группах сравнения

Индекс коморбидности Charlson в группе ХОБЛ с ААНК составил 7,6 (95% ДИ 6,71; 8,49) баллов, а у пациентов с ХОБЛ без АССЗ - 4,81 (95% ДИ 4,5; 5,12) балла. Таким образом, индекс Charlson был выше в группе ХОБЛ и ААНК, чем в группе ХОБЛ без АССЗ ((ОШ 1,79 (95% ДИ 1,49; 2,14), $p < 0,001$, площадь под кривой ROC (AUC)) 0,83 (95% ДИ 0,77; 0,83)), что свидетельствует об усилении тяжести ХОБЛ при наличии АССЗ.

Таким образом, клинико-функциональные характеристики ХОБЛ в сочетании с атеросклерозом различных локализаций соответствуют более тяжелому течению заболевания, имеющему более выраженные симптомы, низкие значения ОФВ1, высокую частоту обострений и коморбидность.

Анализ лабораторных данных показал, что больные ХОБЛ с сопутствующим ААНК имели более высокие значения общего холестерина ((ОШ 1,89 (95% ДИ 1,41; 2,53), $p < 0,001$, площадь под кривой ROC (AUC) - 0,70 (95%

ДИ 0,63; 0,76)) и уровни ЛПНП ((ОШ 1,80 (95% ДИ 1,28; 2,52), $p < 0,001$, площадь под кривой ROC (AUC) - 0,72 (95% ДИ 0,63; 0,79)) и более низкие показатели ЛПВП, чем больные с ХОБЛ без АССЗ ($p < 0,01$) (Таблица 49).

Таблица 49 – Основные лабораторные показатели в группах сравнения

Показатель	ХОБЛ без АССЗ (n=143)	ХОБЛ и ИБС без ААНК (n=80)	ХОБЛ и ААНК (n=60)	Контрольная группа (n=20)	Значимость различий
	1	2	3	4	
Общий холестерин, ммоль/л	4,94 (95% ДИ 4,76; 5,12)	5,73 (95% ДИ 5,44; 6,02)	5,73 (95% ДИ 5,33; 6,14)	4,68 (95% ДИ 4,47; 4,89)	$p^{1-2,3} < 0,0001$ $p^{2-3} > 0,05$ $p^{1,2,3-4} < 0,001$
ЛПНП, ммоль/л	3,01 (95% ДИ 2,86; 3,15)	3,54 (95% ДИ 3,31; 3,78)	3,49 (95% ДИ 3,16; 3,83)	2,7 (95% ДИ 2,47; 2,93)	$p^{1-2} < 0,0001$ $p^{1-3} < 0,005$ $p^{2-3} > 0,05$ $p^{1,2,3-4} < 0,001$
ЛПВП, ммоль/л	1,22 (95% ДИ 1,17; 1,27)	1,16 (95% ДИ 1,1; 1,22)	1,14 (95% ДИ 1,07; 1,21)	1,31 (95% ДИ 1,23; 1,38)	$p^{1-2} < 0,0001$ $p^{1-3} < 0,005$ $p^{2-3} > 0,05$ $p^{1,2,3-4} < 0,001$
Триглицериды, ммоль/л	1,58 (95% ДИ 1,48; 1,67)	2,37 (95% ДИ 2,11; 2,62)	2,42 (95% ДИ 2,08; 2,76)	1,48 (95% ДИ 1,36; 1,61)	$p^{1-2} < 0,0001$ $p^{1-3} < 0,005$ $p^{2-3} > 0,05$ $p^{1,2,3-4} < 0,001$
СОЭ	13,34 (95% ДИ 11,86; 14,81)	12,38 (95% ДИ 10,67; 14,09)	14,00 (95% ДИ 10,83; 17,17)	8,1 (95% ДИ 7,04; 9,16)	$p > 0,05$ $p^{1,2,3-4} < 0,001$
лейкоциты * 10^9 /л	9,28 (95% ДИ 8,72; 9,85)	8,71 (95% ДИ 7,89; 9,53)	9,12 (95% ДИ 8,42; 9,82)	6,17 (95% ДИ 5,66; 6,68)	$p^{1-2,3} > 0,05$ $p^{2-3} > 0,05$ $p^{1,2,3-4} < 0,001$
Глюкоза капиллярная, ммоль/л	5,28 (95% ДИ 5,04; 5,52)	5,33 (95% ДИ 5,03; 5,64)	5,88 (95% ДИ 5,39; 6,37)	4,43 (95% ДИ 4,16; 4,7)	$p^{1-2} > 0,05$ $p^{1-3} < 0,05$ $p^{2-3} < 0,05$ $p^{1,2,3-4} < 0,001$

Так, средние значения общего холестерина в группе больных ХОБЛ без АССЗ составили 4,94 (95% ДИ 4,76; 5,12) ммоль/л, в группе ХОБЛ и ИБС без ААНК - 5,73 (95% ДИ 5,44; 6,02) ммоль/л и в группе ХОБЛ и ААНК - 5,73 (95% ДИ 5,33; 6,14) ммоль/л, а в контрольной группе - 4,68 (95% ДИ 4,47; 4,89) ммоль/л. При этом значения ЛПНП в группе ХОБЛ без АССЗ составили 3,01 (95%

ДИ 2,86; 3,15) ммоль/л, тогда как в группах с АССЗ были статистически значимо более высокими: 3,54 (95% ДИ 3,31; 3,78) ммоль/л в группе ХОБЛ и ИБС без ААНК и 3,49 (95% ДИ 3,16; 3,83) ммоль/л в группе ХОБЛ и ААНК. Эти данные свидетельствуют о дислипидемии, которая соответствует клинически гетерогенному течению ХОБЛ по сердечно-сосудистой коморбидности. Следует отметить, что не было установлено различий в уровнях СОЭ и числа лейкоцитов, что можно интерпретировать не специфичностью этих показателей для воспаления при ХОБЛ, так как их уровни могут повышаться при различных заболеваниях.

При анализе данных клинико-функциональных характеристик ХОБЛ, методом главных компонент были идентифицированы группы ХОБЛ в зависимости от наличия ААНК и частоты обострений ХОБЛ (Рисунок 82).

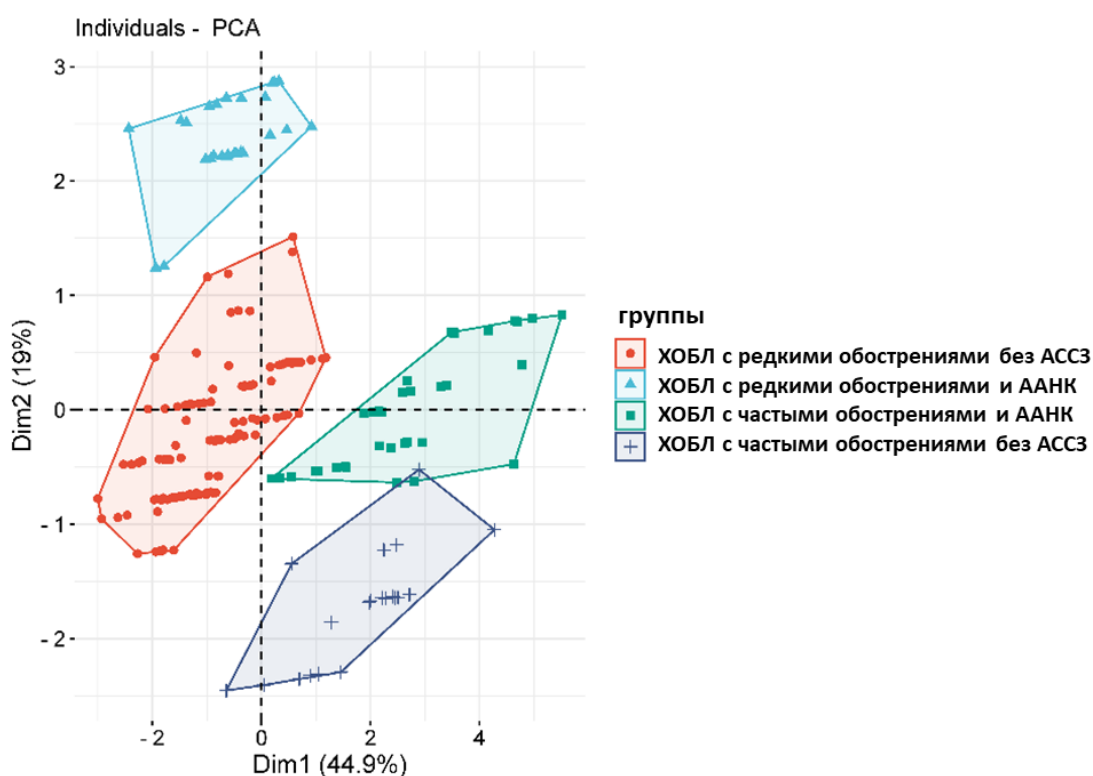


Рисунок 82 – Анализ главных компонент: идентифицированы группы пациентов с ХОБЛ с редкими обострениями без АССЗ, ХОБЛ с редкими обострениями и ААНК, ХОБЛ с частыми обострениями и ААНК, ХОБЛ с частыми обострениями без АССЗ

Учитывая полученные данные, пациенты с ХОБЛ без АССЗ и ХОБЛ с ААНК были разделены на подгруппы с частыми обострениями и редкими обострениями для оценки биомаркеров воспаления. В этих группах анализировались сывороточные уровни IL-1 β и TNF. Анализ показал повышение сывороточных уровней IL-1 β и TNF у всех пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) (Рисунок 83).

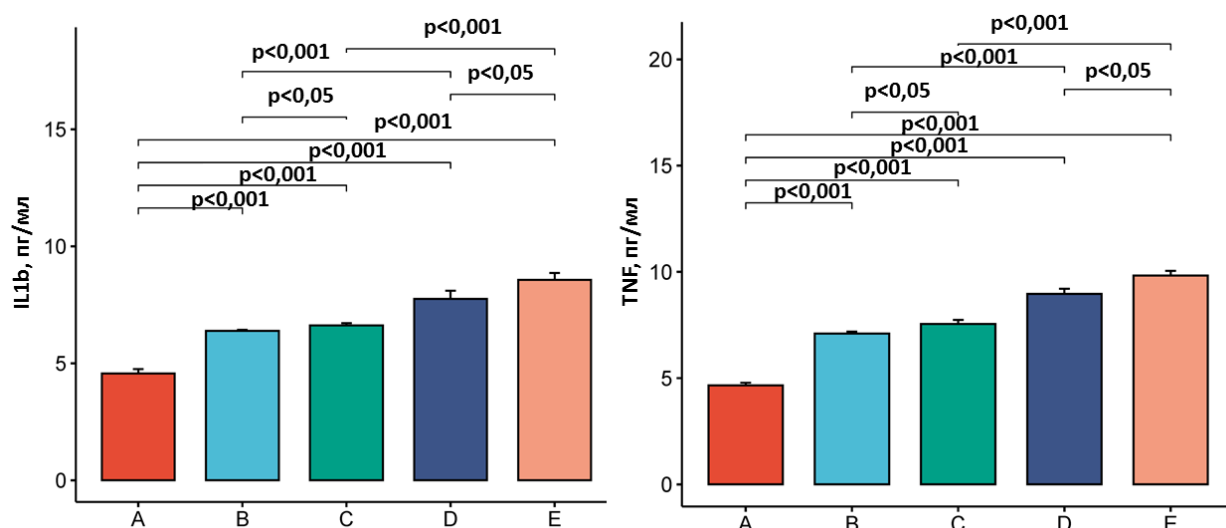


Рисунок 83 – Значения сывороточных уровней IL-1 β и TNF в группах сравнения: А – группа контроля, В - группа пациентов с редкими обострениями без АССЗ, С – группа пациентов ХОБЛ с редкими обострениями и ААНК, D - группа пациентов с частыми обострениями ХОБЛ без ААНК, Е – группа пациентов ХОБЛ с частыми обострениями и ААНК

При этом у пациентов с ХОБЛ и ААНК были более высокие средние значения биомаркеров в сравнении с группами без АССЗ. Было установлено, что у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ААНК в сравнении с ХОБЛ без АССЗ были повышены в уровни IL-1 β и TNF сыворотке крови (в 1,17 и 1,20 раза соответственно при $p < 0,0001$). Наиболее высокие уровни IL-1 β и TNF были идентифицированы в группе с ХОБЛ с частыми обострениями и ААНК, в сравнении с другими группами ($p < 0,001$) (Рисунок 83). Эти данные подтверждают сведения о роли системного воспаления при ХОБЛ и ААНК и особенно при ХОБЛ с частыми обострениями.

Повышение сывороточных уровней IL-1 β и TNF было ассоциировано с частыми обострениями ХОБЛ: площадь под ROC кривой (AUC) для TNF составила 0,89 (95% ДИ 0,81; 0,95) при $p < 0,0001$ (Рисунок 84). Площадь под ROC кривой (AUC) для IL-1 β составила 0,81 (95% ДИ 0,70; 0,89) при $p < 0,0001$ (Рисунок 84).

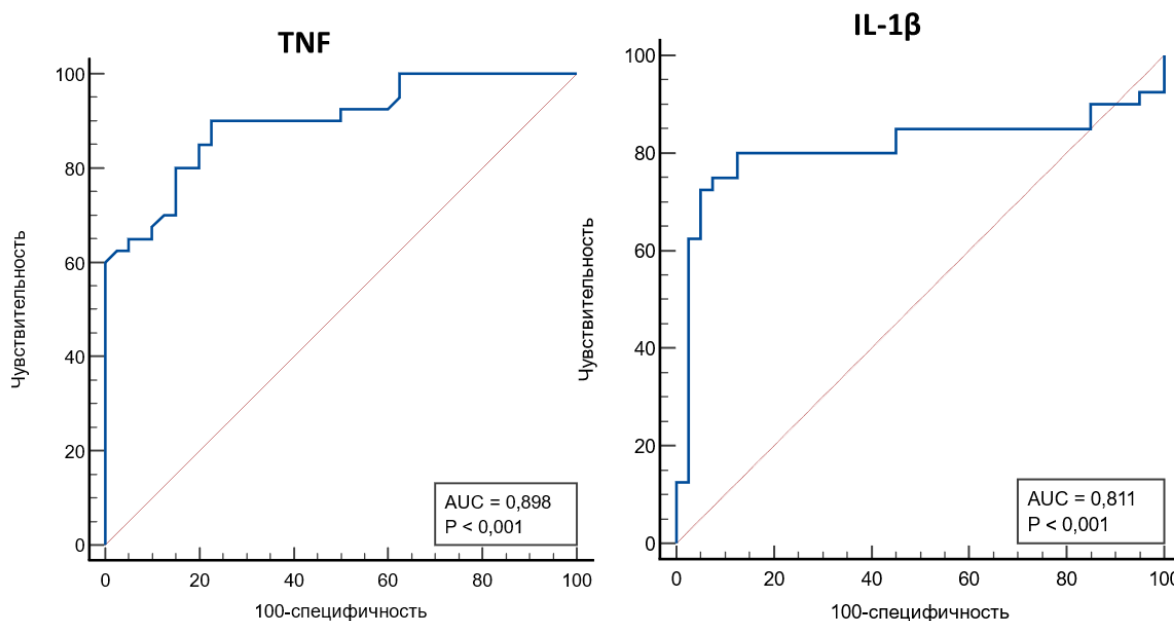


Рисунок 84 – ROC кривые для сывороточных уровней IL-1 β и TNF в качестве маркеров ХОБЛ с частыми обострениями

Проведенный дальнейший анализ показал, что уровни IL-1 β и TNF в сыворотке крови связаны с клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ. Сывороточные уровни IL-1 β показали корреляцию средней силы с индексом BODE ($r=0,61$ (95% ДИ 0,52; 0,69), при $p < 0,0001$), значениями ОФВ1 от должных значений ($r= - 0,52$ (95% ДИ - 0,62; 0,42), при $p < 0,0001$) и частотой обострений ($r=0,52$ (95% ДИ 0,41; 0,62), при $p < 0,0001$). При этом сывороточные уровни TNF также показали корреляцию средней силы с индексом BODE ($r=0,59$ (95% ДИ 0,49; 0,67), при $p < 0,0001$), значениями ОФВ1 ($r= - 0,52$ (95% ДИ - 0,61; - 0,41), при $p < 0,0001$) и частотой обострений ($r=0,56$ (95% ДИ 0,46; 0,65 при $p < 0,0001$).

Полученные результаты подтверждают связи системного воспаления, связанного с продукцией IL-1 β и TNF и клинико-функциональных характеристик

течения ХОБЛ. Эти данные свидетельствует о значимости обострений для развития системного воспаления и коморбидного течения ХОБЛ, а также показывают важность оценки биомаркеров системного воспаления при мониторинге течения ХОБЛ. При этом частые обострения ХОБЛ ассоциированы с более тяжелым и коморбидным течением заболевания, выраженностью системного воспаления.

Таким образом, ХОБЛ характеризуется гетерогенным течением, в котором сопутствующие АССЗ могут играть важную роль. Пациенты с ХОБЛ в сочетании с АССЗ имеют более тяжелое клиническое течение. При этом ХОБЛ в сочетании с ААНК характеризуются более выраженными клинико-функциональными и лабораторными показателями и высокими уровнями биомаркеров системного воспаления (IL-1 β и TNF), особенно при частых обострениях.

6.2. Исследование маркеров локального воспаления у пациентов с ХОБЛ и ААНК

6.2.1. Общая характеристика пациентов

В соответствии с поставленной целью и задачами, а также данными, полученными на предыдущих этапах исследования, проведена оценка клинико-лабораторных и функциональных характеристик ХОБЛ в сочетании с ААНК. Для этой цели из пациентов, включенных в анализ на предыдущем этапе, были сформированы группы сравнения, включающие: 1) 20 здоровых лиц из группы контроля; 2) 20 пациентов с ХОБЛ с редкими обострениями без АССЗ, 3) 20 пациентов с ХОБЛ с редкими обострениями и ААНК; 4) 20 пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и сопутствующим клинически значимым ААНК, 5) 20 пациентов ХОБЛ частыми обострениями без АССЗ.

Распределение пациентов в группе ХОБЛ с редкими обострениями без АССЗ по степени тяжести заболевания было следующим: I стадию имели 4 человека, II стадию имели 15 человек и III стадию – 1 пациент. В группе ХОБЛ с частыми обострениями без АССЗ по степени тяжести заболевания было следующим: II стадию имели 6 человек, III стадию – 11 и IV стадию – 3 пациента.

В группе ХОБЛ с редкими обострениями и ААНК по степени тяжести заболевания было следующим: II стадию имели 3 пациента и III стадию – 17 пациентов. Среди пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ААНК 5 пациентов имели II стадию ХОБЛ, 10 пациентов – III и 5 пациентов – IV стадию. В таблице 50 приведены клинические и демографические данные пациентов, включенных в данный этап исследования. Пациенты не имели статистически значимых различий по возрасту: 62,85 (95% ДИ 61,6; 64,1) лет в группе контроля, 59,85 (95% ДИ 55,49; 64,21) лет в группе пациентов с редкими обострениями ХОБЛ без АССЗ, 60,55 (95% ДИ 57,21; 63,89) лет в группе пациентов с частыми обострениями ХОБЛ без АССЗ, 62,4 (95% ДИ 59,55; 65,25) года в группе пациентов с редкими обострениями ХОБЛ и ААНК и 63,9 (95% ДИ 61,54; 66,26) лет в группе ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ААНК (Таблица 50). При этом средние значения ОФВ1 в процентах от должных значений были наименьшими в группе ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ААНК составили 44,21% (95% ДИ 38,28; 50,15), тогда как в группе ХОБЛ без АССЗ с редкими обострениями 68,66% (95% ДИ 62,06; 75,26), а в группе здоровых 98,58% (95% ДИ 97,82; 99,34). Различия во всех группах были статистически значимыми ($p < 0,01$). Этим данным соответствовало усиление тяжести ХОБЛ и выраженность одышки в группах сравнения (Таблица 50). При этом пациенты с ХОБЛ без АССЗ и ХОБЛ с ААНК отличались по частоте обострений, стадии ХОБЛ и значениям ОФВ1. Дальнейший анализ показал, что пациенты с ХОБЛ и ААНК имели более высокий индекс коморбидности Charlson в сравнении с пациентами ХОБЛ без АССЗ (Таблица 50). Кроме того, ХОБЛ без АССЗ имеет более низкий ($p < 0,001$) индекс BODE (3,23 (95% ДИ 2,41; 4,04) по сравнению с пациентами с ХОБЛ в сочетании с ААНК (6,0 (95% ДИ 5,32; 6,68)). Таким образом, коморбидное течение ХОБЛ в сочетании с ААНК характеризуется большей тяжестью и выраженностью симптомов. При этом высокой частоте обострений ХОБЛ также соответствуют более тяжелое течение ХОБЛ. Эти данные усиливают понимание значимости коморбидного течения и частоты обострений при оценке характера течения ХОБЛ.

Таблица 50 – Характеристика групп сравнения

Показатель		Группа контроля (n=20)	ХОБЛ без АССЗ		ХОБЛ и ААНК		p
			с редкими обострениями (n=20)	с частыми обострениями (n=20)	с редкими обострениями (n=20)	с частыми обострениями (n=20)	
			1	2	3	4	
Возраст, лет		62,85 (95% ДИ 61,6; 64,1)	59,85 (95% ДИ 55,49; 64,21)	60,55 (95% ДИ 57,21; 63,89)	62,4 (95% ДИ 59,55; 65,25)	63,9 (95% ДИ 61,54; 66,26)	p>0,05
Индекс пачек-лет		0	34,65 (95% ДИ 29,9; 39,4)	35,8 (95% ДИ 31,09; 40,51)	39,3 (95% ДИ 35,61; 42,99)	39,2 (95% ДИ 35,4; 43,0)	p>0,05
ОФВ1, % от должных		98,58 (95% ДИ 97,82; 99,34)	68,66 (95% ДИ 62,06; 75,26)	47,42 (95% ДИ 39,22; 55,62)	45,67 (95% ДИ 38,56; 52,77]	44,21 (95% ДИ 38,28; 50,15)	p ^{1-2,3,4} <0,001 p ^{2-3,4,5} <0,01
Стадия ХОБЛ, чел	I II III IV	нет	4 (20%) 15 (75%) 1 (5%) -	- 6 (30%) 11 (55%) 3 (15%)	- 3 (15%) 17 (85%) -	- 5 (25%) 10 (50%) 5 (25%)	p ^{2-3,4,5} <0,01
Частота обостр. ХОБЛ в год		нет	0,95 (95% ДИ 0,84; 1,06)	3,0 (95% ДИ 3,0; 3,0)	0,95 (95% ДИ 0,85; 1,05)	3,1 (95%ДИ 2,96; 3,24)	p ^{2-3,5} <0,01
Одышка, mMRC		0,65 (95% ДИ 0,27; 1,03)	2,05 (95% ДИ 1,73; 2,37)	2,75 (95% ДИ 2,35; 3,15)	2,75 (95% ДИ 2,54; 2,96)	3,15 (95% ДИ 2,77; 3,53)	p ^{1-2,3,4,5} <0,001 p ^{2-3,4,5} <0,01 p ^{3,4-5} <0,01
Индекс коморбидности Charlson		1,45 (95% ДИ 0,8; 2,1)	4,65 (95% ДИ 3,87; 5,43)	4,6 (95% ДИ 3,87; 5,33)	7,0 (95% ДИ 6,32; 7,68)	7,4 (95% ДИ 6,37; 8,43)	p ^{1-2,3,4,5} <0,001 p ^{2-4,5} <0,01 p ^{3-4,5} <0,01

6.2.2. Оценка маркеров воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ и ААНК

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования проведен анализ маркеров воспаления в КВВ у пациентов с ХОБЛ и ААНК. Исследование проводилось в сформированных группах сравнения, КВВ получался по описанной методике в одинаковых условиях. Полученные данные показали, что у пациентов с ХОБЛ во всех группах наблюдались более высокие значения IL-1 β и TNF, по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (Рисунок 85). При этом у пациентов с фенотипом частых обострений установлены более высокие значения ($p < 0,01$) обоих показателей как в сравнении с контролем, так и в сравнении с пациентами, имеющими редкие обострения в группах как без АССЗ и с ААНК (Рисунок 85)

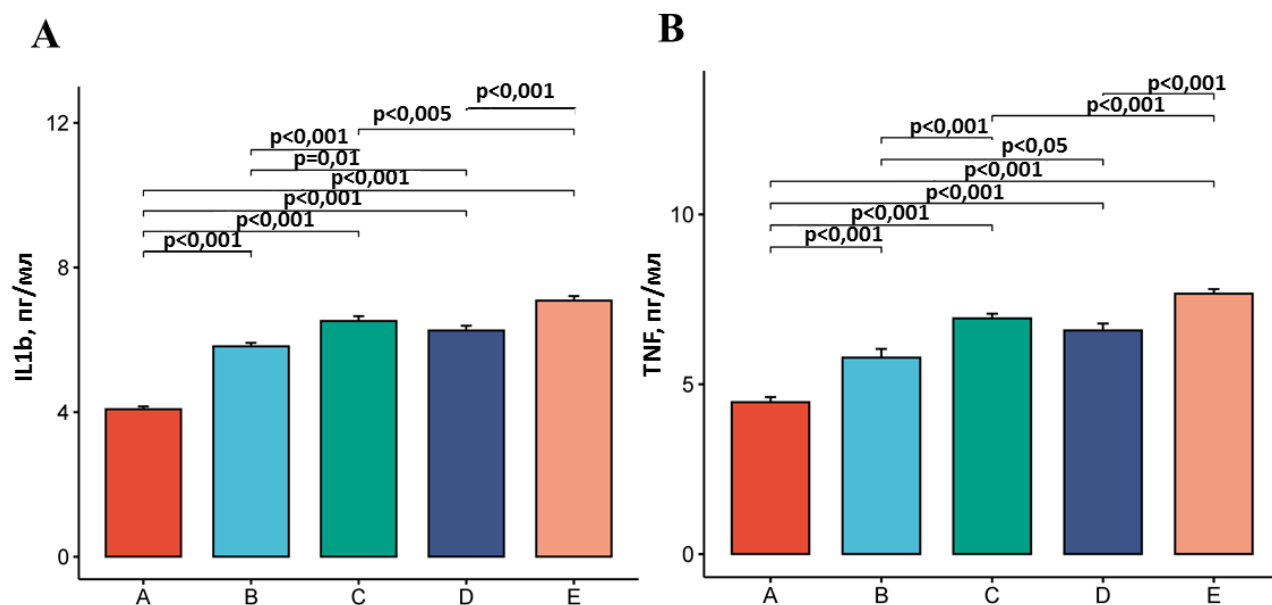


Рисунок 85 – График изменений уровней TNF и IL-1 β в КВВ в группах сравнения: А – группа контроля, В - группа пациентов с ХОБЛ с редкими обострениями без АССЗ, С – группа пациентов с ХОБЛ с редкими обострениями и ААНК, D - группа пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями без ААНК, Е – группа пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями и ААНК

Было установлено, что у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ААНК в сравнении с ХОБЛ без АССЗ были повышены уровни IL-1 β и TNF в КВВ (в 1,08 и

1,09 раза соответственно при $p < 0,0001$). Уровни IL-1 β в КВВ показали корреляцию средней силы с частотой обострений ($r = 0,61$ (95% ДИ 0,45; 0,73), при $p < 0,0001$), а также значениями ОФВ1 от должных значений ($r = -0,65$ (95% ДИ -0,76; -0,50), при $p < 0,0001$) и высокую корреляцию с индексом BODE ($r = 0,71$ (95% ДИ 0,58; 0,80), при $p < 0,0001$). При этом уровни TNF в КВВ выявили корреляцию средней силы с частотой обострений ($r = 0,55$ (95% ДИ 0,38; 0,69 при $p < 0,0001$), значениями ОФВ1 от должных значений ($r = -0,64$ (95% ДИ -0,75; -0,49), при $p < 0,0001$) и высокую корреляцию с индексом BODE ($r = 0,75$ (95% ДИ 0,64; 0,83), при $p < 0,0001$) (Рисунок 86).

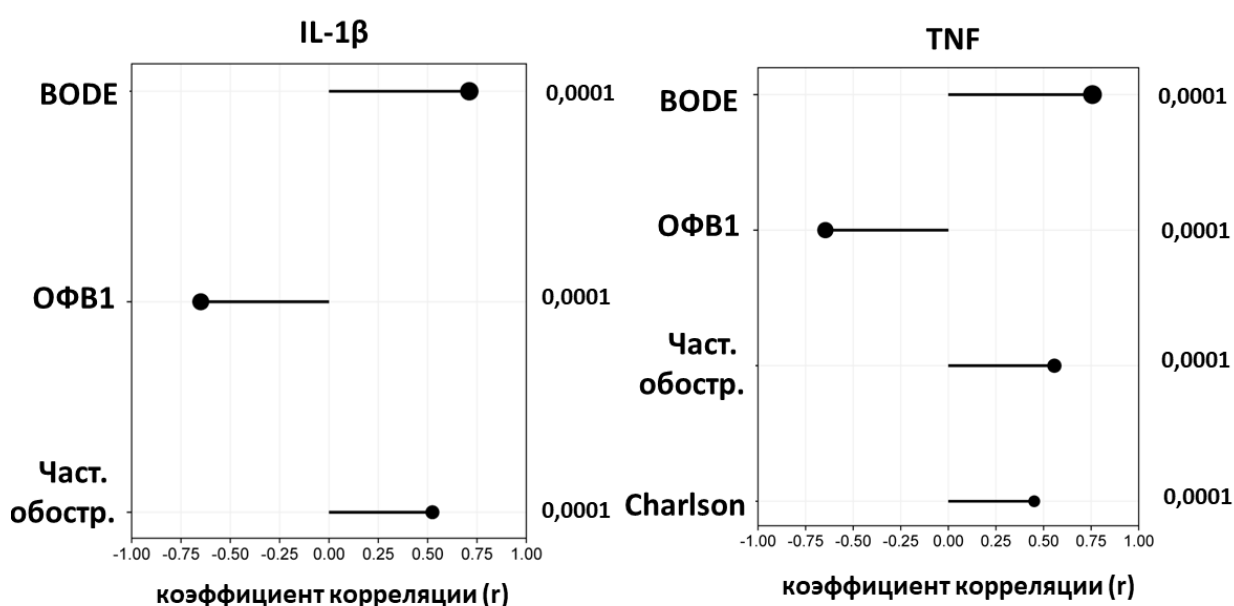


Рисунок 86 – Коэффициенты корреляции уровней IL-1 β и TNF в КВВ и клинико-функциональных характеристик ХОБЛ: индекса BODE, значений ОФВ1, частоты обострений и индекса коморбидности Charlson

Таким образом, повышение уровней IL-1 β и TNF связано с характером течения ХОБЛ и может рассматриваться в качестве маркера ХОБЛ с частыми обострениями: площадь под ROC кривой (AUC) для IL-1 β составила 0,96 (95% ДИ 0,76; 1,00) при $p < 0,0001$ (Рисунок 87). Площадь под кривой ROC (AUC) для TNF составила 0,87 (95% ДИ 0,65; 0,97) при $p < 0,0001$ (Рисунок 87).

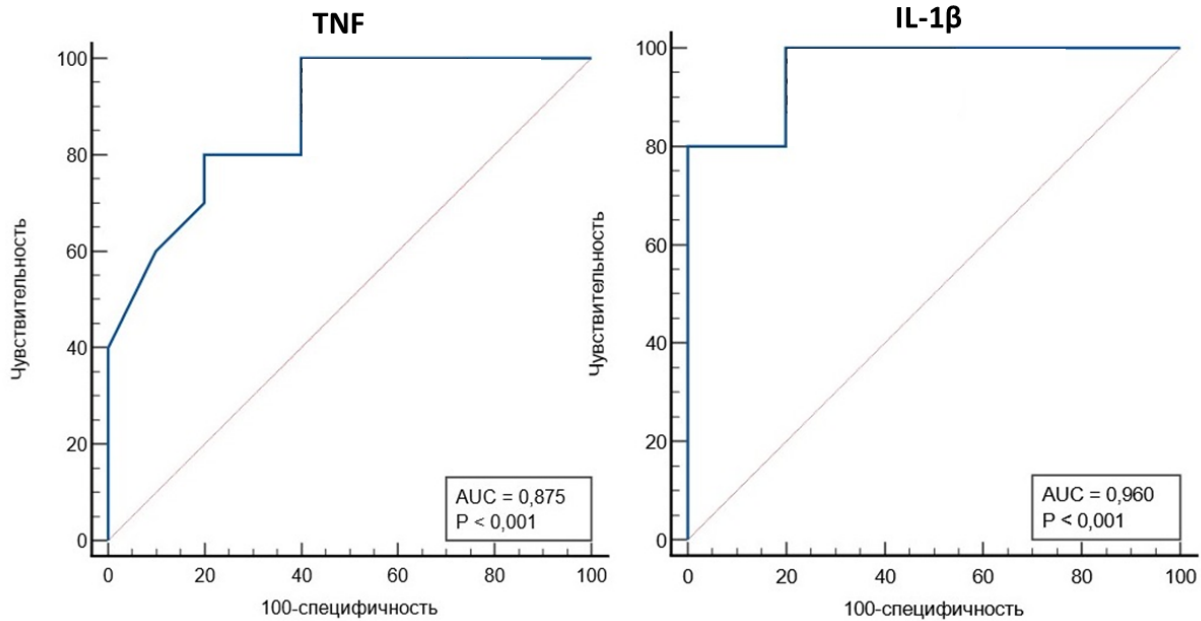


Рисунок 87 – ROC кривые для уровней TNF и IL-1 β в КВВ в качестве маркеров ХОБЛ с частыми обострениями

Таким образом, анализ маркеров воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха показал, что локальное бронхиальное воспаление играет важную роль в течении и прогрессировании ХОБЛ. Учитывая то, что конденсат выдыхаемого воздуха состоит из воды и растворенных в ней веществ и газов, имеющих преимущественно альвеолярное и бронхиальное происхождение, считается, что маркеры воспаления, обнаруженные в конденсате, отражают локальное воспаление дыхательных путей.

Сравнительная оценка уровней IL-1 β и TNF в КВВ и сыворотке крови у пациентов, включенных в данный этап исследования, показала, что у пациентов с ХОБЛ во всех группах наблюдались более высокие значения IL-1 β и TNF, по сравнению с контролем ($p < 0,001$). При этом у пациентов с фенотипом частых обострений и ААНК установлены наиболее высокие значения ($p < 0,001$) обоих показателей (Рисунок 88). Пациенты с сопутствующим ААНК имели более высокие уровни исследуемых биомаркеров, в сравнении с пациентами без АССЗ.

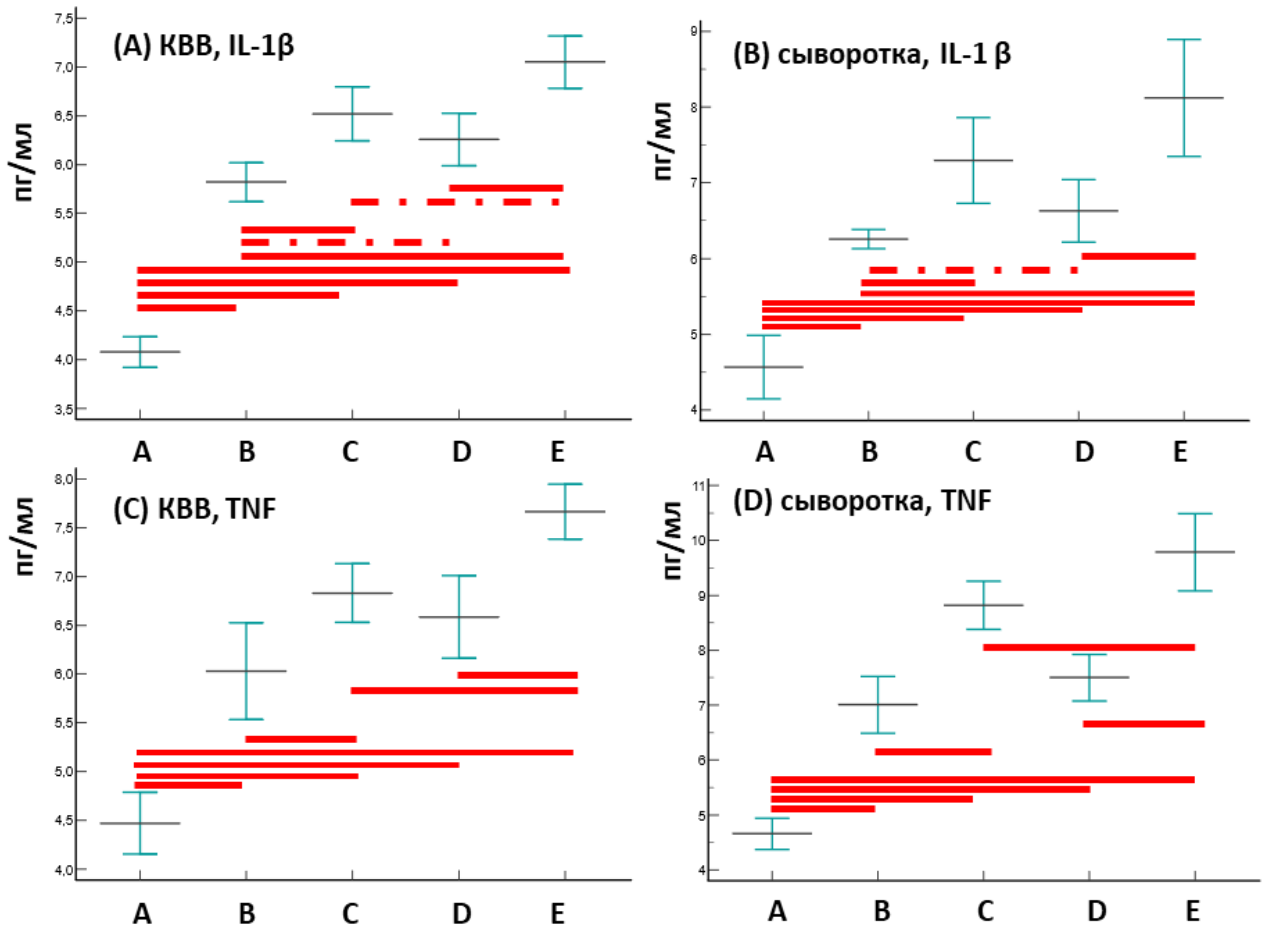


Рисунок 88 – Значения уровней IL-1β и TNF в KBB и сыворотке крови в группах сравнения

Примечание. А – группа контроля, В - группа пациентов ХОБЛ с редкими обострениями без АССЗ, С – группа пациентов ХОБЛ с редкими обострениями и ААНК, D - группа пациентов с частыми обострениями ХОБЛ без ААНК, Е – группа пациентов ХОБЛ с частыми обострениями и ААНК. Статистическая значимость различий между группами показана с помощью красных линий, где сплошная линия $p < 0,001$ и прерывистая линия $p < 0,05$

Как следует из рисунка 89, в группе пациентов с ХОБЛ и ААНК с редкими обострениями и в группе с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ААНК по сравнению с контрольной группой обнаружены более высокие показатели уровня TNF в сыворотке крови (fold change = 1,60 и 2,09 соответственно, при $p < 0,001$) и KBB (fold change = 1,47 и 1,71 соответственно, при $p < 0,001$).

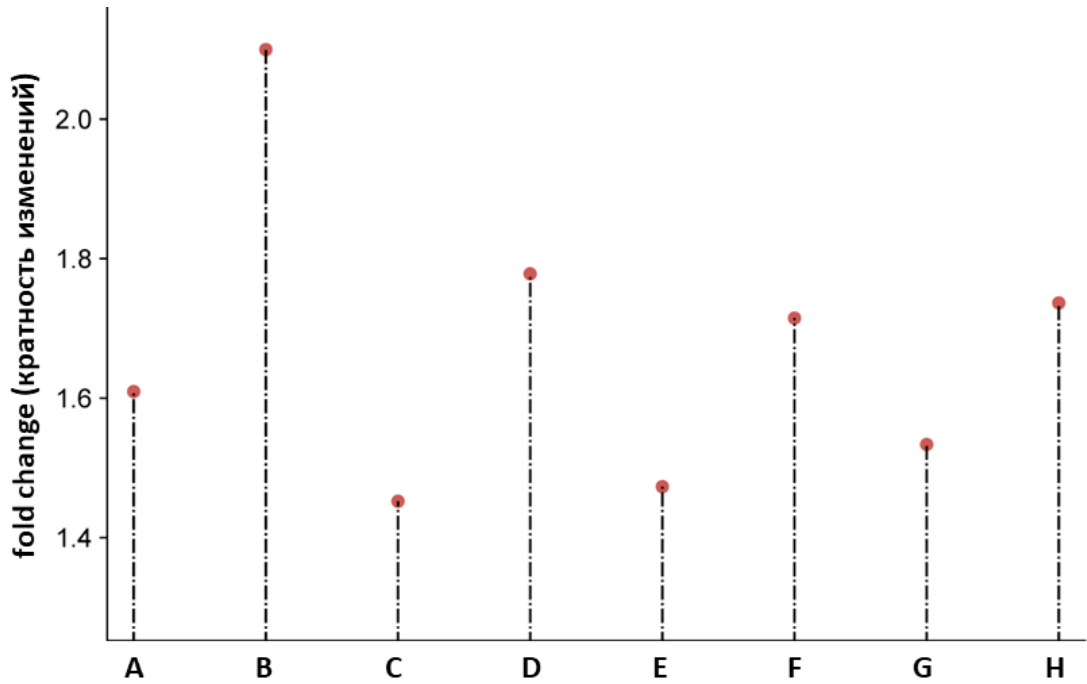


Рисунок 89 – График кратности изменений (fold change) для уровней TNF и IL-1 β в сыворотке крови и КВВ в группах с ААНК с редкими и частыми обострениями ХОБЛ в сравнении с контролем

Примечание. А – уровни TNF в сыворотке крови у пациентов с редкими обострениями, В – уровни TNF в сыворотке крови у пациентов с частыми обострениями, С – уровни IL-1 β в сыворотке крови у пациентов с редкими обострениями, D – уровни IL-1 β в сыворотке крови у пациентов с частыми обострениями, E – уровни TNF в КВВ у пациентов с редкими обострениями, F – уровни TNF в КВВ у пациентов с частыми обострениями, G – уровни IL-1 β в КВВ у пациентов с редкими обострениями, H – уровни IL-1 β в КВВ у пациентов с частыми обострениями

Кроме того, в группе пациентов с ХОБЛ и ААНК с редкими обострениями и в группе с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ААНК по сравнению с контрольной группой обнаружены более высокие уровни IL-1 β в сыворотке крови (fold change = 1,45 и 1,77 соответственно, при $p < 0,001$) и КВВ (fold change = 1,53 и 1,73 соответственно, при $p < 0,001$). Эти данные свидетельствует о выраженности системного воспаления в зависимости от характера клинического течения ХОБЛ.

Проведенный дальнейший анализ показал наличие высокой степени корреляции между уровнями IL-1 β в сыворотке и КВВ ($r=0,90$ (95% ДИ 0,81; 0,95) при $p<0,0001$) и между уровнями TNF в сыворотке и КВВ ($r=0,89$ (95% ДИ 0,74; 0,95) при $p<0,0001$). Эти данные свидетельствуют о наличии связи между выраженностью локального и системного компонентов воспаления.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о важной связи локального и системного воспаления и характера течения ХОБЛ, включая коморбидность по ААНК. Уровни биомаркеров воспаления (IL-1 β и TNF) в сыворотке крови и КВВ связаны с частотой обострений, тяжестью течения ХОБЛ, в том числе с наличием сопутствующего ААНК. Это свидетельствует о важном вкладе воспаления в коморбидное течение ХОБЛ и атеросклероза.

6.2.3. Оценка температуры выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ

В соответствии с целями настоящего исследования проведена оценка пиковых значений температуры выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений в сравнении с данными, полученными в группе контроля и в группе пациентов со стабильным течением ХОБЛ и редкими обострениями (Таблица 51).

Распределение пациентов в группе ХОБЛ с редкими обострениями по степени тяжести заболевания было следующим: I стадию имели 4 пациента (20%), II стадию имели 15 пациентов (75%), III стадию – 1 (5%). Среди больных ХОБЛ с частыми обострениями II стадию имели 6 пациентов (30%), III стадию – 8 (40%), IV стадию – 6 (20%). Термометрия в подмышечной впадине, проведенная перед каждым исследованием, выявила нормальные значения температуры тела.

Результаты исследования показали, что пиковая температура выдыхаемого воздуха различалась между группами. Было установлено, что температура выдыхаемого воздуха у некурящих лиц группы контроля составила в среднем 34,16 $^{\circ}$ C (95% ДИ 34,06; 34,26). В то же время у пациентов ХОБЛ с редкими обострениями температура выдыхаемого воздуха была ниже ($p<0,01$) и составляла 33,590 C (95% ДИ 33,4; 33,78).

Таблица 51 – Характеристика групп сравнения

Показатель	Группа контроля (n=20)	Группа ХОБЛ с редкими обострениями (n=20)	ХОБЛ с частыми обострениями (n=20)	p
	1	2	3	
Возраст, лет	62,85 (95% ДИ 61,6; 64,1)	61,25 (95% ДИ 56,58; 65,92)	62,55 (95% ДИ 60,47; 64,63)	$p^{1-2,3}>0,05$ $p^{2-3}>0,05$
Индекс пачек-лет	0	35,8 (95% ДИ 31,09; 40,51)	37,8 (95% ДИ 34,37; 41,23)	$p^{2-3}<0,001$
ОФВ1, % от должных	98,58 (95% ДИ 97,82; 99,34)	70,63 (95% ДИ 65,26; 76,0)	44,23 (95% ДИ 34,33; 54,13)	$p^{1-2,3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$
Частота обострений	0	0,97 (95% ДИ 0,92; 1,03)	3,1 (95% ДИ 2,87; 3,33)	$p^{2-3}<0,001$

При этом у пациентов ХОБЛ с частотой более 3 раз в год пиковая температура выдыхаемого воздуха была на $1,02^{\circ}\text{C}$ выше ($p<0,001$), чем у пациентов с редкими обострениями и составила $34,61^{\circ}\text{C}$ (95% ДИ 34,52; 34,70) (Рисунок 90).

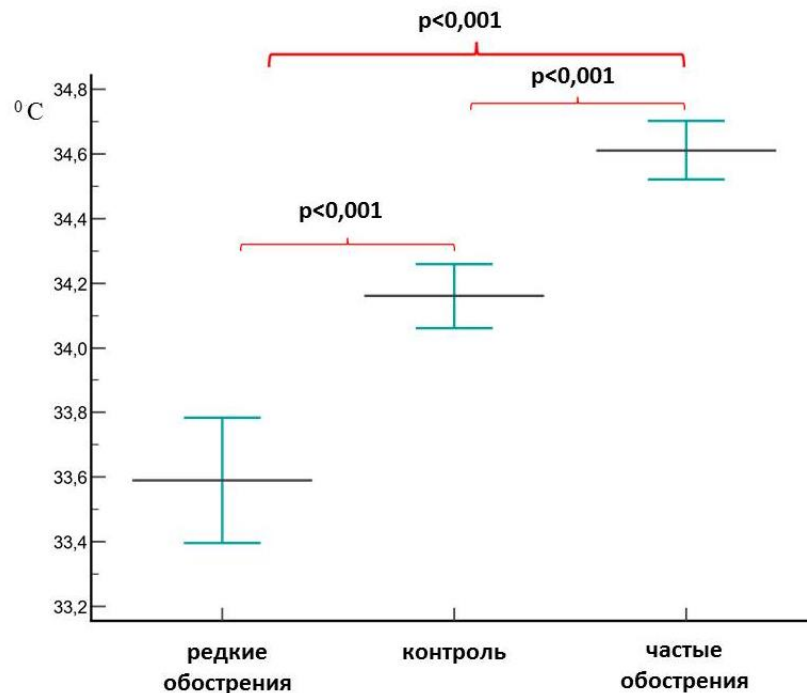


Рисунок 90 – Значения пиковой температуры выдыхаемого воздуха в группах сравнения

Полученные данные расширяют известные сведения об уровнях температуры выдыхаемого воздуха при ХОБЛ. Кроме того, графики температурной кривой имели различия в группах сравнения, что показано на рисунке 91 на примере графиков пациентов из групп сравнения.

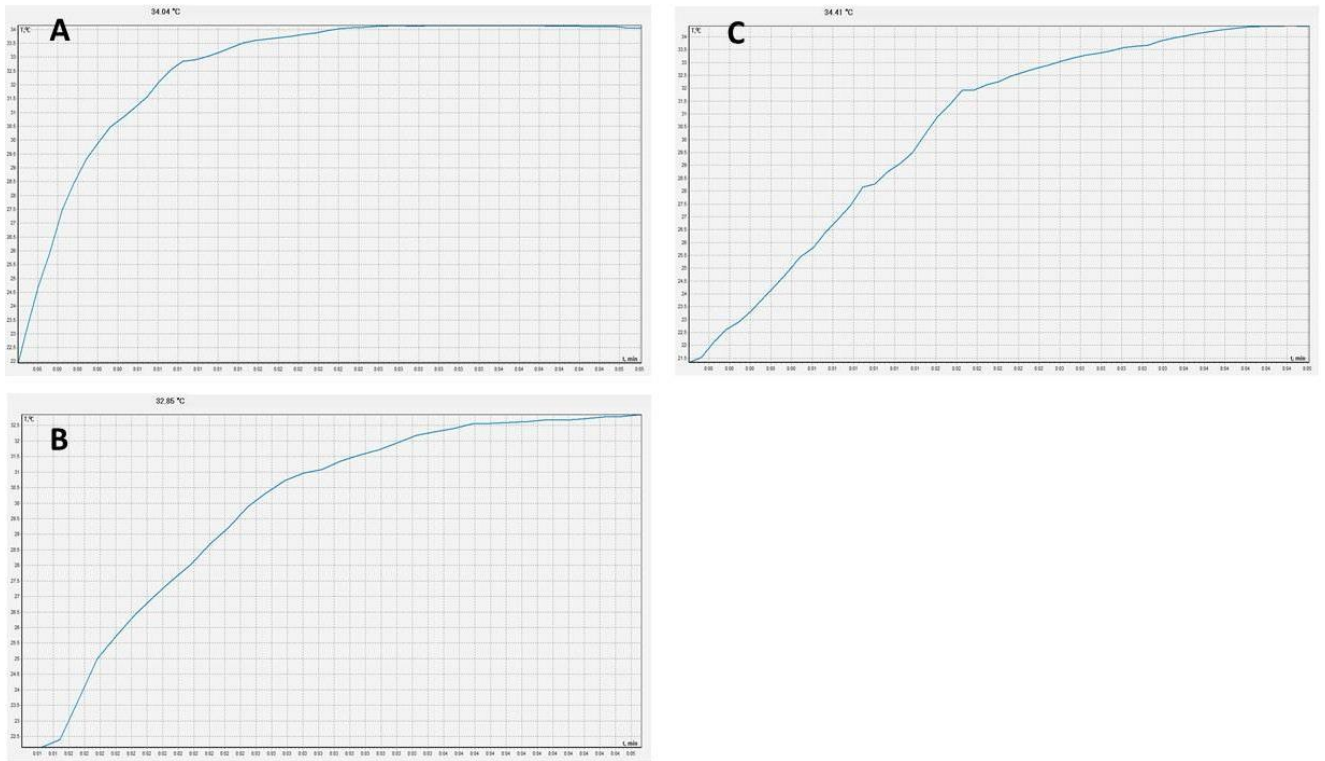


Рисунок 91 – График регистрации пиковой температуры выдыхаемого воздуха пациента из группы контроля (А), пациента с ХОБЛ с редкими обострениями (В) и пациента с ХОБЛ с фенотипом частых обострений (С)

При этом не было установлено корреляций уровней температуры выдыхаемого воздуха со спирометрическими параметрами ни в одной из групп испытуемых ($p > 0,05$). Также не было выявлено различий в аксиальной температуре тела у лиц из группы контроля ($36,1^{\circ}\text{C}$ (95% ДИ 35,98; 36,22)), пациентов с ХОБЛ с редкими обострениями ($36,17^{\circ}\text{C}$ (95% ДИ 36,06; 36,28)) и пациентов ХОБЛ с фенотипом частых обострений ($36,18$ (95% ДИ 36,06; 36,30)) (Рисунок 92). Пиковые значения температуры выдыхаемого воздуха и аксиллярная температура тела не показали взаимосвязи ни в одной из исследуемых групп (контрольная группа: $r = - 0,59$, $p = 0,12$; группа стабильной

ХОБЛ: $r = 0,11$, $p = 0,75$; группа пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ААНК: $r = -0,62$, $p = 0,13$).

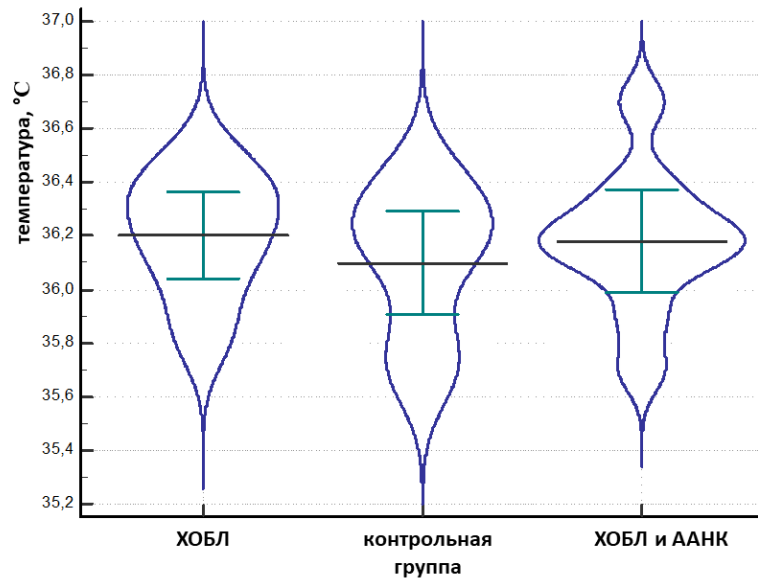


Рисунок 92 – Значения аксиальной температуры в группах сравнения

Таким образом, было установлено, что пиковая температура выдыхаемого воздуха была ниже у пациентов со стабильной ХОБЛ по сравнению с группой контроля. Эти результаты соответствуют данным о том, что у пациентов со стабильной ХОБЛ повышение температура выдыхаемого воздуха происходит медленнее, чем у здоровых людей. Это может быть связано со сниженными скоростными показателями функции внешнего дыхания. С другой стороны, фенотип частых обострений ХОБЛ ассоциируется с повышением показателей пиковой температуры выдыхаемого воздуха. Эти данные могут свидетельствовать о роли локального воспаления в патогенезе обострений ХОБЛ.

6.3. Исследование грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья

Учитывая известные данные о роли пациентов в контроле над течением заболевания, была проведена оценка грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья и навыков самоконтроля течения ХОБЛ путем структурированного интервьюирования 283 пациентов,

включенных в исследование на предыдущем этапе. Оценка включала анализ общей грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья и навыков самоконтроля течения ХОБЛ, в том числе знаний о заболевании, значении контроля над респираторными симптомами и физической активности, отказа от курения, приверженности лечению, оценке своего состояния и его изменений.

Проведенный анализ показал, что значительная часть пациентов, включенных в анализ, имели среднее и среднее профессиональное образование и проживали в условиях сельской местности. Высшее образование имели 41 пациент (14,4%), среднее профессиональное образование имели 144 пациента (51%), и 98 (34,6%) среднее общее образование (Рисунок 93). Причем доля лиц, имеющих среднее образование была выше, чем среди городских жителей. По месту проживания пациенты распределились следующим образом – 72 пациента (25,4%) проживали в городе, 103 (36,4%) в поселках и 108 (38,2%) в селах. Эти данные имели значение, так как уровень образования был связан с данными по уровням грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья и навыков самоконтроля течения ХОБЛ.

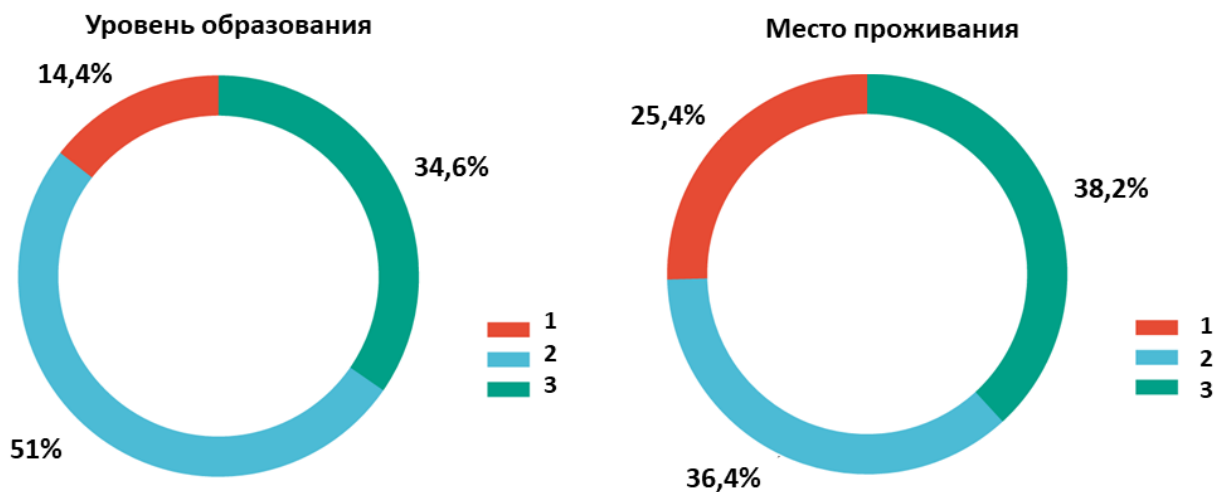


Рисунок 93 – Структура уровня образования и места проживания респондентов
Примечание. Уровень образования: 1 – высшее, 2 – среднее профессиональное, 3 – среднее общее; место проживания: 1 – в городе, 2 – в поселках, 3 – в селе

Результаты оценки грамотности пациентов в вопросах здоровья показали недостаточный уровень понимания ключевых аспектов ведения хронических заболеваний, таких как ХОБЛ (Рисунок 94).

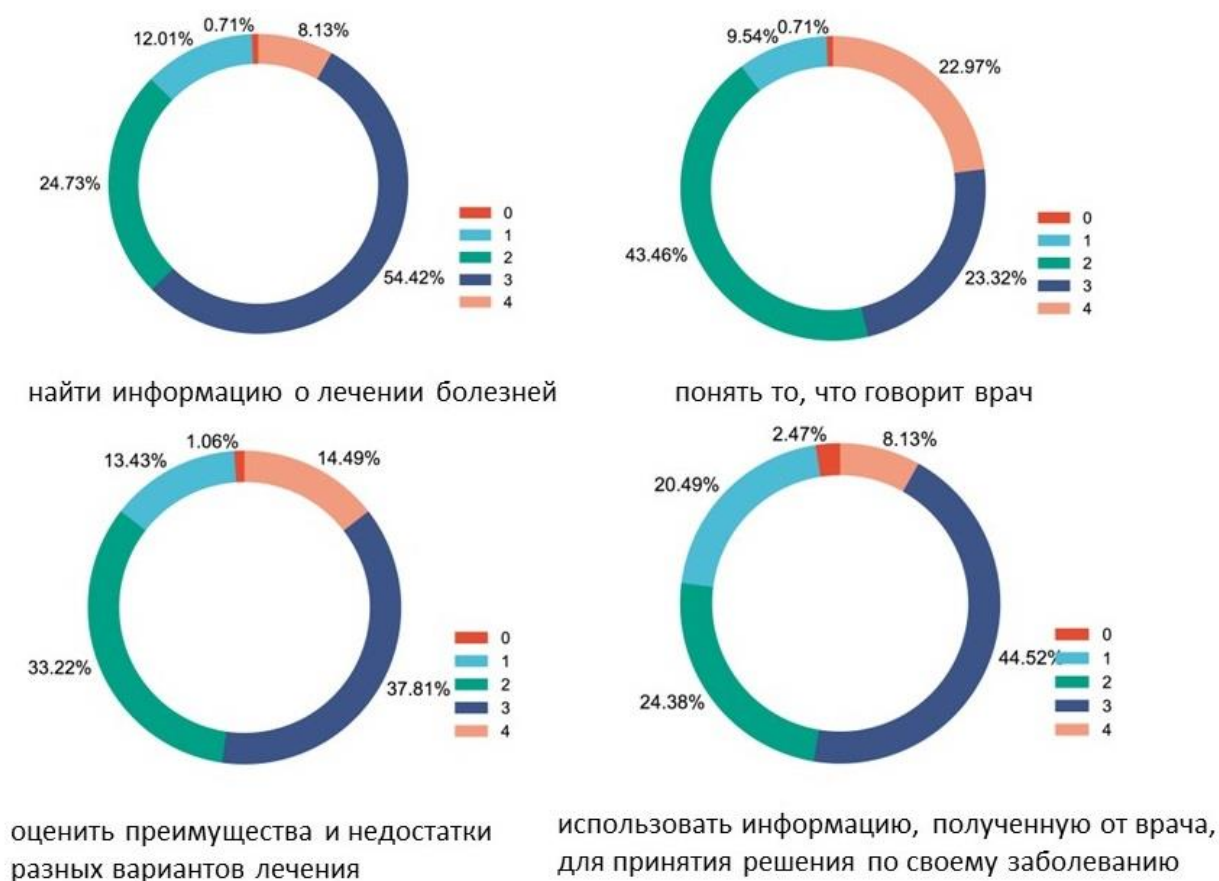


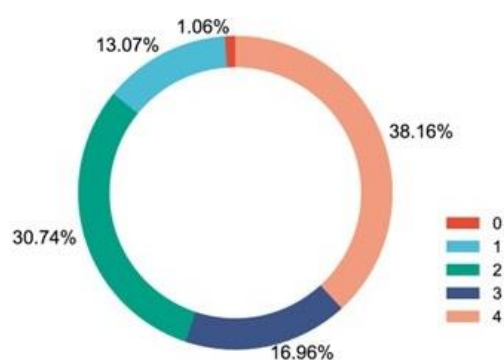
Рисунок 94 – Структура ответов на вопросы по оценке грамотности пациентов в вопросах здоровья

Примечание. 4 – очень легко, 3 – легко, 2 – трудно, 1 – очень трудно, 0 – затрудняюсь ответить

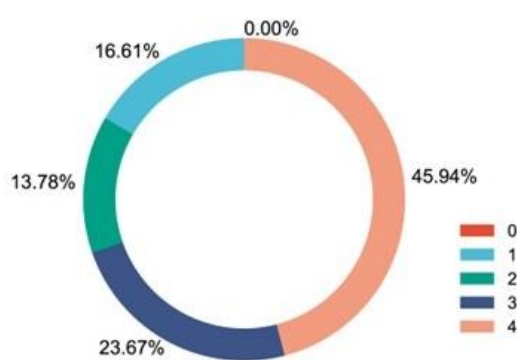
Найти информацию о лечении болезней, которые беспокоят пациента очень легко могут 8,13% пациентов, легко – 54,42%, трудно – 24,73%, очень трудно – 12,01% и затруднились ответить – 0,71%. При этом очень легко понять то, что говорит врач могут 22,97% пациентов, легко – 23,32%, трудно – 43,46%, очень трудно – 9,54% и затруднились ответить – 0,71% пациентов. Очень легко оценить преимущества и недостатки разных вариантов лечения могут 14,49% пациентов, легко – 37,81%, трудно – 33,22%, очень трудно – 13,43% и затруднились ответить

– 1,06% пациентов. Однако очень легко использовать информацию, полученную от врача, для принятия решения по своему заболеванию могут только 8,13% пациентов, легко – 44,52%, трудно – 24,38%, очень трудно – 20,49% и затруднились ответить – 2,47% пациентов.

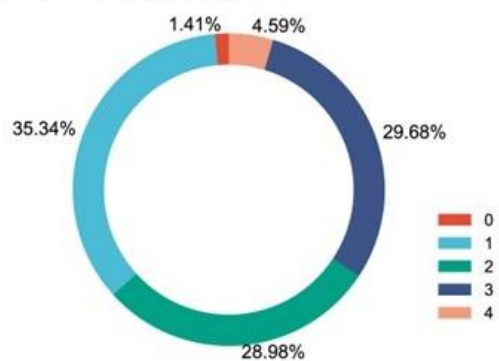
Очень легко понять инструкцию врача или фармацевта о том, как принимать выписанное лекарство могут 38,16% пациентов, легко – 16,96%, трудно – 30,74%, очень трудно – 13,07% и затруднились ответить – 1,06% пациентов (Рисунок 95).



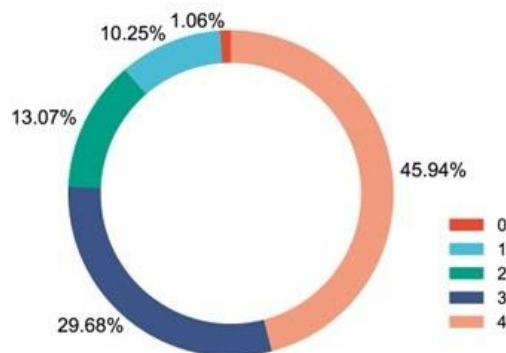
понять инструкцию вашего врача или фармацевта о том, как принимать выписанное лекарство



выполнять рекомендации врача или фармацевта



найти информацию о том, как справиться с вредными привычками



понять информацию о вредных привычках

Рисунок 95 – Структура ответов на вопросы по оценке грамотности пациентов в вопросах здоровья

Примечание. 4 – очень легко, 3 – легко, 2 – трудно, 1 – очень трудно, 0 – затрудняюсь ответить

Очень легко выполнять рекомендации врача или фармацевта могут 45,94% пациентов, легко – 23,67%, трудно – 13,78%, очень трудно – 16,61% пациентов. Очень легко найти информацию о том, как справиться с вредными привычками, такими как курение, низкая физическая активность могут 4,59% пациентов, легко – 29,68%, трудно – 28,96%, очень трудно – 35,34% и затруднились ответить – 1,41% пациентов. При этом очень легко понять информацию о таких вредных привычках, как курение, низкая физическая активность, избыточное потребление алкоголя могут 45,94% пациентов, легко – 29,68%, трудно – 13,07%, очень трудно – 10,25% и затруднились ответить – 1,06% пациентов.

Таким образом, было установлено, что пациенты с ХОБЛ испытывают сложности с поиском медицинской информации и с выполнением назначений: 36,74% пациентов отметили, что им трудно и очень трудно найти информацию о лечении болезней, которые их беспокоят, а 44,87% пациентам трудно и очень трудно использовать информацию, полученную от врача, для принятия решения по своему заболеванию. При этом возраст пациентов имел корреляционные связи с характером ответов пациентов. Так, была установлена сильная корреляция возраста с ответом на вопрос о способности понять то, что говорит врач ($r = -0,79$ (95% ДИ $-0,83; -0,74$) при $p < 0,0001$). При этом была установлена умеренная корреляция уровня образования с ответом на вопрос о способности понять то, что говорит врач ($r = 0,49$ (95% ДИ $0,39; 0,58$) при $p < 0,0001$). Также была установлена высокая корреляция возраста с ответом на вопрос о способности найти информацию о лечении болезней, которые беспокоят пациента ($r = -0,82$ (95% ДИ $-0,85; -0,77$) при $p < 0,0001$). При этом корреляция уровня образования с ответом на вопрос о способности найти информацию о лечении болезней, которые беспокоят пациента, была средней силы ($r = 0,52$ (95% ДИ $0,43; 0,61$) при $p < 0,0001$). Кроме того, была установлена высокая корреляция возраста с ответом на вопрос о способности использовать информацию, полученную от врача, для принятия решения по своему заболеванию ($r = -0,82$ (95% ДИ $-0,86; -0,78$) при $p < 0,0001$). При этом была установлена умеренная корреляция уровня образования с ответом на вопрос о способности использовать информацию, полученную от врача, для

принятия решения по своему заболеванию ($r=0,39$ (95% ДИ 0,28; 0,49) при $p<0,0001$).

Была также установлена высокая корреляция возраста с ответом на вопрос о способности понять инструкцию врача или фармацевта о том, как принимать выписанное лекарство ($r= -0,79$ (95% ДИ -0,83; -0,74)). При этом корреляция уровня образования с ответом на вопрос о способности понять инструкцию врача или фармацевта о том, как принимать выписанное лекарство показала умеренную силу ($r=0,39$ (95% ДИ 0,24; 0,45) при $p<0,0001$). Была также установлена высокая корреляция возраста с ответом на вопрос об оценке преимуществ и недостатков разных вариантов лечения ($r= -0,80$ (95% ДИ -0,84; -0,76) при $p<0,0001$). При этом корреляция уровня образования с ответом на вопрос трудности оценки преимуществ и недостатков разных вариантов лечения показала умеренную силу ($r=0,44$ (95% ДИ 0,34; 0,53) при $p<0,0001$). Кроме того, была установлена высокая корреляция возраста с ответом на вопрос о трудности выполнять рекомендации врача или фармацевта ($r= -0,84$ (95% ДИ -0,87; -0,81) при $p<0,0001$). При этом корреляция уровня образования с ответом на вопрос трудности выполнять рекомендации врача или фармацевта показала умеренную силу ($r=0,35$ (95% ДИ 0,24; 0,45) при $p<0,0001$).

Таким образом, возраст пациентов имеет большую силу корреляционной связи с ответами на вопросы по оценке грамотности пациентов в вопросах здоровья, по сравнению с уровнем образования.

Дальнейший анализ полученных данных показал, что пациенты с ХОБЛ и сопутствующим ААНК статистически значимо чаще испытывали затруднения в понимании того, что говорит им врач по сравнению с пациентами без АССЗ (2,26 и 2,80 балла соответственно, $p<0,0001$), они также испытывали сложности в поиске информации о лечении болезней, которые их беспокоят (2,36 и 2,66 баллов соответственно, $p<0,01$), испытывали трудности при оценке преимущества и недостатков разных вариантов лечения (2,23 и 2,67 баллов соответственно, $p<0,0001$), в понимании инструкции врача или фармацевта о том, как принимать выписанное лекарство (2,56 и 2,91 баллов соответственно, $p<0,05$), испытывали

трудности в использовании информации, полученной от врача, для принятия решения по своему заболеванию (2,03 и 2,51 баллов соответственно, $p < 0,001$), а также затруднялись выполнять рекомендации врача или фармацевта (2,83 и 3,16 баллов соответственно, $p < 0,05$). Очень трудно было выполнить рекомендации врача или фармацевта 16,6% пациентов с ХОБЛ и ААНК и 9,79% пациентов с ХОБЛ без АССЗ ($p < 0,05$). При этом не было обнаружено статистически значимой разницы в вопросе о способности найти информацию о том, как предотвратить или управлять такими состояниями, как избыточный вес, высокое артериальное давление или высокий уровень холестерина (2,63 и 2,61 балла соответственно, $p > 0,05$).

Это свидетельствует о недостаточном понимании пациентами обеих групп методов контроля этих факторов риска, в том числе среди пациентов, не имеющих ААНК. Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты, имеющие ХОБЛ с сопутствующим ААНК должны проходить более подробное консультирование с учетом их возраста и уровня образования.

Оценка понимания ключевых характеристик течения ХОБЛ и владения навыками, способствующему самоуправлению ХОБЛ показала недостаточные уровни обученности пациентов. Было установлено, что критерии обострения ХОБЛ были понятны 54,6% больных, тогда как методы мониторинга течения ХОБЛ известны 41,8% пациентам (Рисунок 96).

Результаты исследования показали, что 19,3% пациентов знали методы оценки симптомов, при этом навыкам управления симптомами (управления одышкой, методам отхождения мокроты, действиям при физической слабости) полностью или частично были обучены только 14,6% пациентов. Полученные данные свидетельствуют о недостаточном внимании пациентов к симптомам, что соответствует данным, полученным из других исследований, а также информации о том, что пациенты с ХОБЛ могут долгое время не обращаться за медицинской помощью при наличии хронических симптомов, считая их закономерным проявлением курения или возрастными изменениями. Эти данные свидетельствуют о том, что пациенты имеют хронические респираторные и

общесоматические симптомы, но не уделяют им должного внимания, так как не могут их интерпретировать и управлять ими.

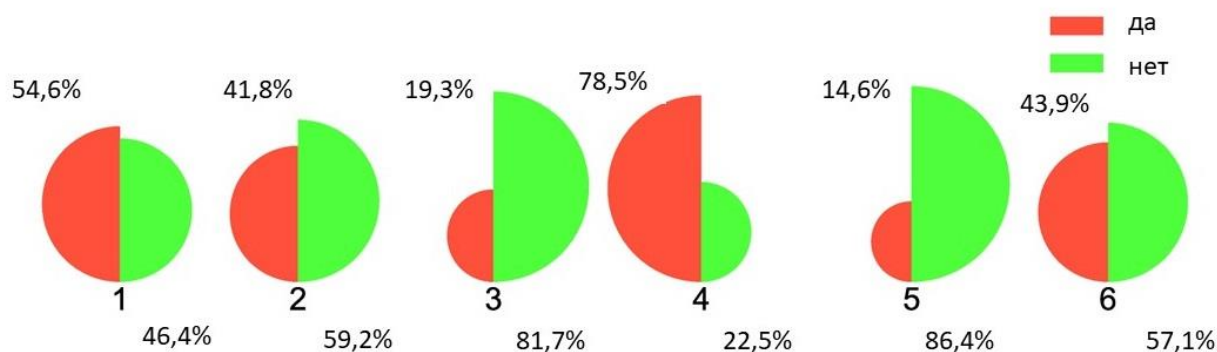


Рисунок 96 – Структура ответов на вопросы по оценке грамотности пациентов в вопросах респираторного здоровья и навыков самоконтроля течения ХОБЛ

Примечание. Вопросы: 1 – понятны ли критерии обострения ХОБЛ, 2 – известны ли методы оценки течения болезни, 3 – известны ли методы оценки симптомов ХОБЛ, 4 – известны ли признаки ухудшения течения заболевания, 5 – обучен ли пациент навыкам управления симптомами, 6 – обучен ли пациент навыкам контроля за течением сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний

При этом было установлено, что 43,9% пациентов обучены навыкам контроля за течением сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего измерению артериального давления и подсчета пульса. В тоже время признаки ухудшения течения ХОБЛ известны 78,5% пациентов, что является недостаточным уровнем. Среди пациентов, включенных в исследование, распространенность артериальной гипертензии составила 67,49%, стенокардию напряжения III-IV ФК имели 48,05%, причем 21,9% пациентов имели инфаркт миокарда в анамнезе. ХСН III-IV ФК имели 22,61%. Индекс коморбидности Charlson составил в среднем 5,84 (95% ДИ 5,53; 6,15) балла. При этом пациенты, имеющие среднее образование и проживающие в сельской местности чаще ($p < 0,001$) не знали критерии обострения ХОБЛ, не владели навыкам управления симптомами, имели сложности с поиском информации о лечении болезней,

которые беспокоят пациента, по сравнению с пациентами имевшими высшее образование и проживавшими в городе.

Для оценки навыков самоконтроля над течением заболевания проведена оценка правильности использования пациентами дозированных ингаляторов (ДАИ), ингаляторов с мягким туманом (Респимат) и ингаляторов с сухим порошком (ДПИ). Если у пациента было несколько ингаляторов одного типа, таких как ДАИ, содержащий флутиказона пропионат/сальметерол, и ДАИ, содержащий салбутамол, то анализировалось использование только одного репрезентативного устройства. Если пациент использовал несколько типов ингаляторов, таких как Респимат и ДПИ, то пациенты демонстрировали технику использования обоих устройств отдельно. Техника использования ингалятора считалась неудовлетворительной, если пациентами допускались какие-либо ошибки, которые могли привести к потере дозы или уменьшению доставки препарата в легкие. Хорошей техникой считалась использование ингалятора в случае полностью корректного выполнения процедуры.

Результаты исследования показали, что частота преимущественного применения ДАИ доминировала в выборке с 85,86%, за которыми следуют пользователи ДПИ и Респимат с 12,72% и 27,56% соответственно. Доля пациентов с хорошей техникой использования ингалятора составила в среднем 54,06%, при этом в группах ДАИ, Респимат и ДПИ хорошая техника составила в среднем 48,57%, 61,11% и 67,94% соответственно. Этапами, вызывающими наибольшее число ошибок при использовании устройств, являлись вдох, сопровождающийся ингаляцией препарата (среднем в 44,25% и 41,56%, 39,55% и 26,92% случаев ДАИ, Респимат и ДПИ, соответственно), глубокий выдох и задержка дыхания с последующим выдохом (Рисунок 97).

Пациенты с частыми обострениями и более высокими значениями индекса BODE чаще демонстрировали неправильную технику использования ингалятора ($p < 0,05$). Между тем, у пациентов с одышкой $mMRC \geq 3$ была более высокая вероятность владения хорошей техникой использования ингалятора (ОШ 4,14 (95% ДИ 2,49; 6,88)).

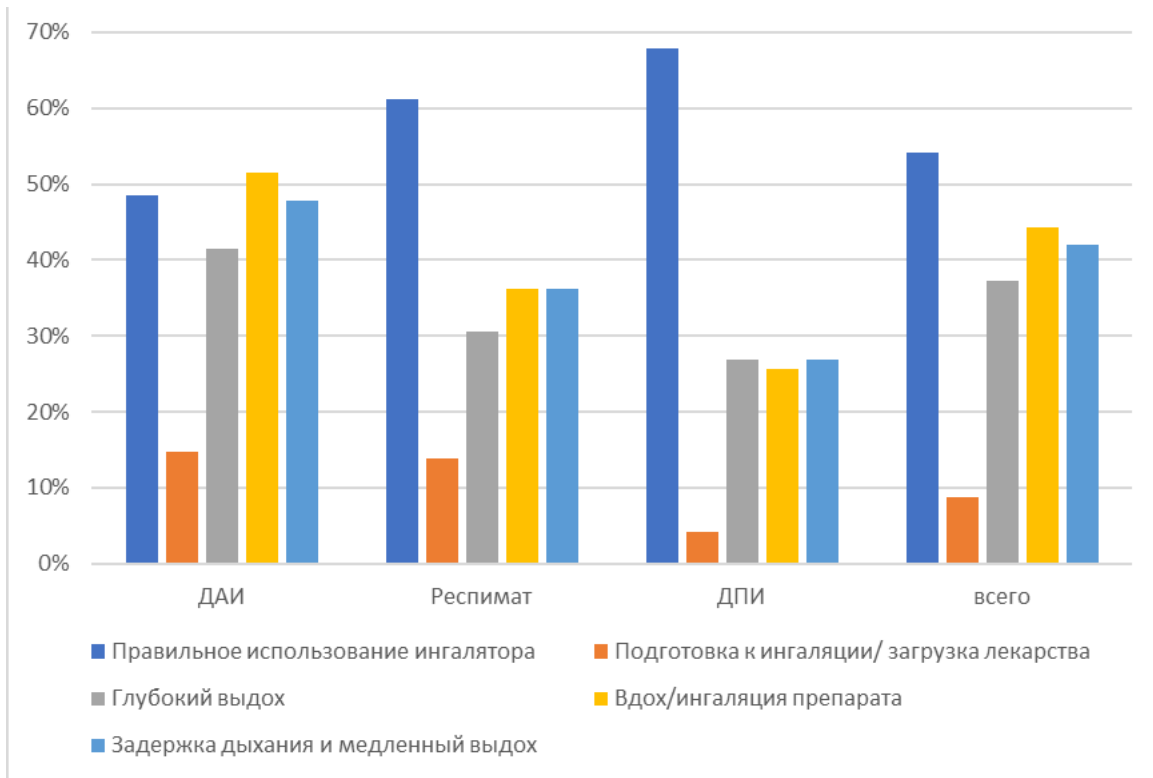


Рисунок 97 – Оценка правильности использования карманного ингалятора

Примечание. На диаграмме представлены правильное использование ингалятора (столбец темно-синего цвета) и частота ошибок при выполнении ингаляции по этапам (столбцы оранжевого, серого, желтого и светло-синего цвета)

Таким образом, оценка грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья и навыков самоконтроля течения ХОБЛ показала, что пациенты с ХОБЛ имеют различный уровень понимания клинических характеристик заболевания и подходов к его ведению. Были установлено недостаточное понимание характера течения ХОБЛ, признаков ухудшения течения заболевания, методов оценки выраженности симптомов и их значения. Пациенты продемонстрировали недостаточное владение навыками управления симптомами, методами повышения физической активности и методами контроля за течением сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Лучшие показатели продемонстрировали пациенты, имеющие высшее образование, тогда как наиболее низкие показатели имели лица старших возрастных групп, преимущественно проживающие в сельской местности и имеющие среднее

образование. Пациенты с ХОБЛ и сопутствующим ААНК также показали недостаточный уровень грамотности, в сравнении с пациентами с ХОБЛ без АССЗ, что может быть связано с возрастом пациентов, а также сложностями в понимании влияния на течение заболеваний их сочетания. Таким образом, проведенная оценка показала, что пациенты с ХОБЛ имели недостаточные уровни грамотности в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья и владения навыками самоконтроля течения ХОБЛ, что может затруднять эффективность амбулаторного ведения пациентов из-за недостаточного понимания роли самого пациента в самоконтроле течения заболеваний и необходимости обращения за медицинской помощью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких является широко распространенным социально значимым заболеванием, которое является одним из лидеров по показателям временной и стойкой нетрудоспособности и смертности. Ранняя диагностика и эффективное своевременное лечение ХОБЛ остаются на сегодня не решенными задачами. Важной особенностью заболевания является гетерогенность клинической картины, что диктует необходимость тщательного учета всех ее составляющих для формирования полного понимания индивидуальной траектории естественного течения и прогноза выживаемости. Существующие на сегодняшний день представления о характере естественного течения ХОБЛ базируются в первую очередь на оценке функции внешнего дыхания, что имеет исторические причины. В подтверждение данного аргумента следует отметить, что ежегодное снижение $ОФВ_1$ является характерным признаком заболевания. Однако динамика снижения показателя у разных пациентов может иметь значительные отличия, которые во многом определяют характер течения заболевания, качество и прогноз выживаемости. Представленные в классической работе С. Fletcher и R. Peto данные отражают характер естественного течения ХОБЛ с позиции легочной функции. Однако, учитывая значимость других клинических проявлений заболевания, для оценки течения ХОБЛ и выбора тактики ведения больных было предложено ориентироваться также и на клинические характеристики заболевания, а именно выраженность симптомов и характер обострений.

Полученные результаты свидетельствуют о значимом вкладе хронических респираторных симптомов в клиническую картину ХОБЛ. Прогрессирование заболевания ассоциировано с хронизацией и усилением выраженности симптомов. Это соответствует данным о том, что большая тяжесть симптомов, в том числе хроническая продукция мокроты, ассоциируются с более высоким риском ускоренного снижения функции легких, обострений и госпитализаций [426]. И хотя все симптомы ХОБЛ могут предсказать долгосрочный ответ на лечение, одышка является одним из лучших его предикторов. Было установлено,

что одышка является ключевым симптомом ХОБЛ, который вносит существенный вклад в тяжесть течения заболевания. Степень ее выраженности тесно связана с риском обострения, госпитализации и смертности; поэтому тяжесть одышки, объективизированная в баллах, может быть значимым предиктором смертности. Было установлено, что тяжесть одышки $mMRC \geq 3$ имеет важное прогностическое значение и влияет на течение заболевания. Известно, что плохой контроль симптомов ассоциирован с большей частотой и тяжестью обострений ХОБЛ. При этом обострения ухудшают течение заболевания и сокращают продолжительность жизни. Физическая слабость является еще одним многомерным симптомом, клиническое значение которого только начинает пониматься. Было показано, что физическая слабость ассоциирована с худшими показателями выживаемости, в связи с чем она должна чаще оцениваться и учитываться при ведении больных ХОБЛ.

Полученные результаты позволяют представить характер снижения $ОФВ_1$ как индивидуальную траекторию для каждого пациента, которая модулируется комплексным воздействием множества факторов. К их числу относятся как продолжающееся курение, так и возраст вовлечения в него, частота обострений и коморбидность (Рисунок 98).

Известно, что раннее начало курения ассоциировано с ускоренным прогрессированием снижения легочной функции, что отражает характер воздействия данного фактора риска на развивающиеся легкие. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости учета индекса пачек-лет и возраста вовлечения в курение при оценке индивидуального риска.

Учитывая инфекционный характер обострений, увеличение их частоты может отражать выраженность системного воспаления, которое опосредует внелегочные проявления ХОБЛ. В соответствии с современными представлениями, внелегочные проявления ХОБЛ являются неотъемлемой частью клиники заболевания. Наличие сопутствующих заболеваний модулирует прогрессирование ХОБЛ, формируя индивидуальные траектории естественного течения. Полученные данные также свидетельствуют о том, что индекс

коморбидности Charlson является важным клиническим показателем, который может учитываться для оценки прогноза выживаемости при ХОБЛ. Увеличение индекса коморбидности Charlson ассоциировано с негативным прогнозом выживаемости.

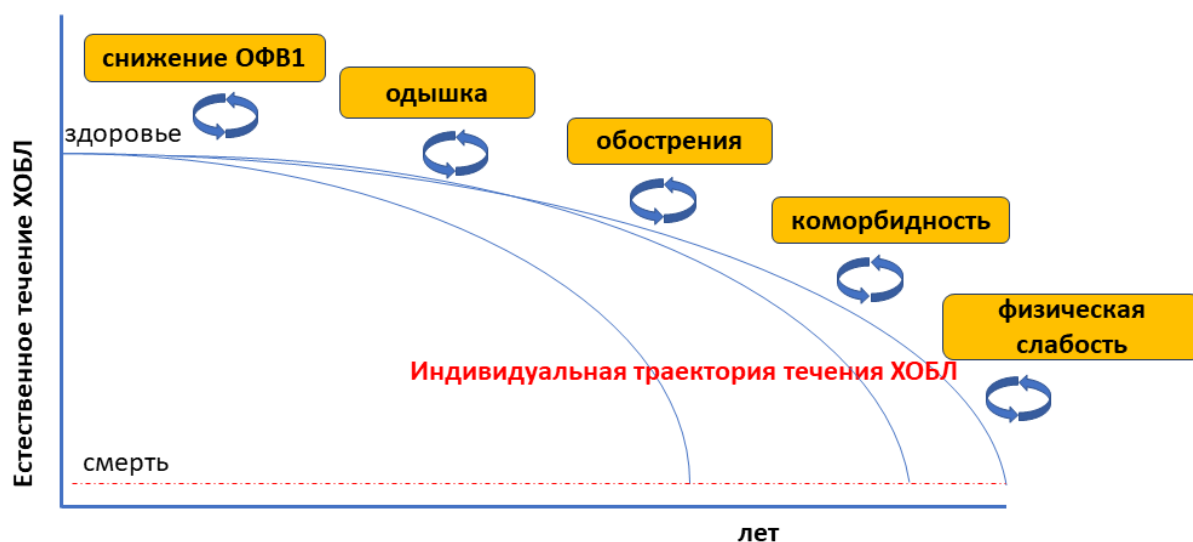


Рисунок 98 – Естественное течение ХОБЛ

Результаты исследования продемонстрировали значимую роль коморбидных АССЗ в течении ХОБЛ. АССЗ являются основной причиной смерти больных с ХОБЛ, причем факторы негативного прогноза выживаемости ХОБЛ являются общими как для изолированного течения, так и для коморбидного течения с атеросклерозом. К их числу относятся высокая частота обострений ХОБЛ и быстрое снижение ОФВ₁.

Особенный интерес представляют связи ХОБЛ и ААНК, так как этой локализации атеросклеротических поражений нередко уделяется меньше внимания как со стороны пациентов, так и врачей первичного звена, нацеленных прежде всего на атеросклероз коронарных и сонных артерий. В текущем исследовании было установлено, что распространенность ААНК среди пациентов с ХОБЛ не равномерна, а связана с демографическими и клинико-анамнестическими данными пациентов. Показано, что распространенность ААНК была выше среди пациентов старших возрастных групп, особенно старше 60 лет

(ОШ 5,24 (95% ДИ 2,46; 9,76)). Эти данные усиливают понимание необходимости более детального обследования пациентов этого возраста. Кроме того, было установлено, что большой ИПЛ (> 37) также увеличивал вероятность наличия ААНК у пациентов с ХОБЛ (ОШ 5,49 (95% ДИ 2,53; 9,67)). При этом наличие ААНК у пациентов с таким стажем курения влияло на 5-летнюю выживаемость в сравнении с пациентами без ААНК.

Оценка прогностического значения другого фактора риска развития ХОБЛ - работы в условиях пылевого загрязнения, показала наличие связей этого фактора с более высокой вероятностью наличия тяжелой одышки, большей коморбидностью и распространенностью ААНК. Это может быть связано с более тяжелым течением ХОБЛ у этой группы больных, что свидетельствует о необходимости более точного учета факторов риска. Сведения о том, что прекращение курения до 60 лет может улучшить прогноз выживаемости, усиливают понимание значимости антисмокинг-программ среди пациентов с ХОБЛ и ААНК.

В результате долгосрочного мониторинга было установлено, что хронические респираторные симптомы не только связаны с тяжестью течения ХОБЛ, но распространенностью ААНК. Продолжительность постоянных кашля и мокроты соответствует тяжести ХОБЛ и увеличивает вероятность наличия сопутствующего ААНК. Кашлевой стаж больше 15 лет и стаж постоянной продукции мокроты более 10 лет были выше у пациентов с сопутствующим ААНК (ОШ 2,53 (95% ДИ 1,45; 4,40)), $p < 0,0001$). Пациенты с пылевым загрязнением в анамнезе чаще имели такой стаж хронических респираторных симптомов (ОШ 2,95 (95% ДИ 1,39; 6,25) при $p < 0,0001$). Одышка, которая оценивалась с помощью шкалы mMRC показала наибольшую диагностическую и прогностическую ценность среди респираторных симптомов, так как тяжесть одышки была связана с характером течения ХОБЛ и прогнозом выживаемости. Тяжелая одышка (более 3 баллов по шкале mMRC), чаще встречалась у пациентов с ХОБЛ и сопутствующим ААНК. Усиление одышки между первой второй контрольной точками также чаще встречалось у пациентов с ХОБЛ и

сопутствующим ААНК в сравнении с пациентами, тяжесть одышки у которых не изменилась ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о необходимости более тщательного анализа тяжести и динамики симптомов в оценке коморбидного течения ХОБЛ.

Было также показано, что среди пациентов с физической слабостью распространенность ААНК была выше, что свидетельствует о необходимости учета физической слабости как одного из маркеров коморбидного по ААНК течения ХОБЛ (ОШ 5,32 (95% ДИ 2,67; 10,58)). Кроме того, наличие ААНК у пациентов с физической слабостью влияет на прогноз 5-летней выживаемости, что усиливает понимание значимости ранней диагностики ААНК у пациентов с ХОБЛ.

Распространенность ААНК была также выше среди пациентов с $ОФВ1 \leq 35\%$, в сравнении с пациентами с $ОФВ1 > 65\%$. При этом быстрое снижение $ОФВ1$ у пациентов с ХОБЛ с одышкой $mMRC \geq 3$ показало значимость в качестве маркера коморбидного по ААНК течению заболевания (площадь под кривой ROC (AUC) – 0,78 (95% ДИ 0,73; 0,86), $p < 0,001$).

Частые обострения у пациентов с ХОБЛ были еще одним фактором, повышающим вероятность более высокой распространенности ААНК в сравнении с пациентами с редкими обострениями (ОШ 7,64 (95% ДИ 2,73; 21,36)), $p < 0,001$). Полученные данные могут свидетельствовать о роли системного воспаления в патогенезе ХОБЛ и ААНК при их совместном течении.

Таким образом, пациенты с ХОБЛ, имеющие тяжелую одышку ($mMRC \geq 3$ балла), физическую слабость, частые обострения ХОБЛ и быстрое снижение $ОФВ1$ в трехлетней динамике, должны проходить обследование на наличие сопутствующего ААНК.

Проведенный кластерный анализ показал гетерогенность клинико-функциональных показателей ХОБЛ, имеющих прогностическое значение. ААНК неравномерно распределен среди пациентов с ХОБЛ, а чаще встречается в группе пациентов с высокой частотой обострений, высокой распространенностью физической слабости, выраженной одышкой и сниженной легочной функцией.

Эти пациенты более отягощены коморбидной патологией и имеют худший прогноз выживаемости.

Предложенные для оценки течения и прогноза выживаемости ХОБЛ различные многомерные индексы, включая индекс BODE, BODEX, eBODE, CODEX и ADO, которые учитывают ключевые клинико-функциональные характеристики заболевания, такие как тяжесть одышки, значения ОФВ₁, индекс массы тела, толерантность к физической нагрузке, частоту обострений и коморбидность, показали свою прогностическую значимость в долгосрочном периоде. В текущем исследовании было показано, что пациенты с ХОБЛ с сопутствующим ААНК имели более высокие средние значения этих многомерных индексов, что свидетельствует о более тяжелом и прогностически неблагоприятном течении такой коморбидности.

Резюмируя часть исследования, посвященную оценке течения ХОБЛ в пятнадцатилетнем наблюдении, необходимо отметить, что динамика снижения ОФВ₁, частота обострений и наличие сопутствующего ААНК являются ключевыми факторами, определяющими характер естественного течения ХОБЛ и прогноз выживаемости. ХОБЛ в сочетании с ААНК характеризуется более тяжелым течением и худшим прогнозом выживаемости, что усиливает понимание значимости оценки механизмов такой коморбидности.

Оценка молекулярных механизмов, участвующих в развитии и прогрессировании ХОБЛ подтвердила важную роль системного воспаления. Учитывая установленную в долгосрочном исследовании связь курения с течением ХОБЛ и ААНК и прогнозом выживаемости, был проведен биоинформационный анализ данных с целью оценки молекулярных механизмов влияния сигаретного дыма. Было установлено, что действие сигаретного дыма связано с активацией путей воспаления с участием IL-1 β , сигнального пути TNF, а также сигнального пути рецептора TLR4. Идентифицированные пути были связаны с классическими моноцитами, клетками, которые мигрируя из периферического кровотока могут дифференцироваться в макрофаги и участвуют в развитии как ХОБЛ, так и ААНК. Биоинформационный анализ показал также, что курение в

эндотелиальных клетках может способствовать изменению в экспрессии генов, связанных с развитием атеросклероза через регуляцию врожденного иммунного ответа, в том числе сигнальный путь TNF, сигнальный путь Toll-like рецепторов, сигнальный путь NF-каппа В, цитокиновые сигнальные пути, а также регуляцию клеточной смерти. Таким образом были установлены связи сигаретного дыма в качестве важного участника активации врожденной иммунной системы, что имеет значение для развития ХОБЛ и ААНК. Биоинформационный анализ показал также, что курение сигарет связано с дифференцированными паттернами экспрессии гена ABCA1 в альвеолярных макрофагах. Это представляет интерес, учитывая роль транспортера в обеспечении холестерина гомеостаза в макрофагах, что имеет значение как для ХОБЛ, так и для ААНК. Проведенный биоинформационный анализ показал наличие общих сигнальных путей, связанных с системными иммунными и метаболическими механизмами в патогенезе ХОБЛ и атеросклероза. Кроме того, полученные в настоящем исследовании данные по результатам множественного анализа микрочипов подтверждают значимость врожденного звена иммунной системы, в том числе связанного с сигнальным путем Toll-like рецепторов в патогенезе ХОБЛ и атеросклероза. Эти сведения о вовлечении некоторых иммунных и метаболических процессов могут способствовать усилению внимания к роли нарушенного липидного обмена в коморбидном течении рассматриваемых заболеваний. Полученные данные позволили идентифицировать белковые продукты генов IL1B, TNF, ABCA1, TLR4 в качестве предикторов ААНК и ХОБЛ и, соответственно, в качестве цели для последующего исследования в качестве общих биомаркеров заболеваний.

Данные, полученные в экспериментальном исследовании, соответствуют результатам биоинформационного анализа в том, что сигаретный дым участвует в активации провоспалительных сигнальных путей, способствуя продукции цитокинов IL-1 β и TNF, а также разнонаправленно влияет на мембранные уровни белков TLR4 и ABCA1 транспортера в моноцитах. Известно, что уменьшенный отток холестерина приводит к образованию макрофагов, нагруженных липидами,

и это имеет значение в активации воспаления. Действительно, клеточный обмен холестерина играет важную роль в функции врожденной иммунной системы. Известно, что активация сигнального пути TLR4 в моноцитах связана с латеральной организацией липидов в плазматической мембране. Полученные карты сигнальных путей из Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG), показали наличие перекрестных связей между путями врожденной иммунной системы и липидным транспортом, что имеет значение как для прогрессирования ХОБЛ, так и атеросклероза.

Проведенный анализ клинико-функциональных и иммунных характеристик пациентов с ХОБЛ и ААНК показал, что локальное и системное воспаление играют важную роль в такой коморбидности. Было установлено повышение сывороточных уровней IL-1 β и TNF у пациентов из всех групп ХОБЛ по сравнению с группой здорового контроля ($p < 0,001$). Кроме того, было установлено, что у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ААНК в сравнении с ХОБЛ без АССЗ были повышены в уровни IL-1 β и TNF сыворотке крови (в 1,17 и 1,20 раза соответственно при $p < 0,0001$). При этом у пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ААНК были обнаружены самые высокие показатели уровней IL-1 β и TNF, в сравнении с другими группами ($p < 0,001$). Эти данные подтверждают сведения о роли системного воспаления при ХОБЛ и особенно при ХОБЛ с частыми обострениями в коморбидном по ААНК течении заболевания. Ключевыми факторами, ассоциированными с повышением уровней сывороточных маркеров воспаления, является высокая частота обострений, низкие показатели функции внешнего дыхания (и соответственно степень тяжести заболевания), высокий индекс BODE, наличие сопутствующего ААНК.

Оценка маркеров воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха показала, что продукция провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF усиливается при ХОБЛ и еще более значительно усиливается при обострении ХОБЛ. Было установлено, что у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ААНК в сравнении с изолированной ХОБЛ были повышены в уровни IL-1 β и TNF в КВВ (в 1,08 и 1,09 раза соответственно при $p < 0,0001$). При этом уровни IL-1 β и TNF в КВВ показали

корреляцию с частотой обострений, значениями ОФВ1 от должных значений и индексом BODE. Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о важной связи системного и локального воспаления и характера течения ХОБЛ и ААНК. Эти данные, а также данные, полученные на этапе оценки характера естественного течения ХОБЛ, показали, что обострения ХОБЛ являются важным маркером, характеризующим течение ХОБЛ. При этом КВВ является неинвазивным инструментом для оценки маркеров респираторного воспаления.

Этим данным соответствовали клиничко-функциональные и биохимические характеристики пациентов с ХОБЛ в сочетании с ААНК. Было показано усиление выраженности одышки, частоты других респираторных симптомов, физической слабости и увеличение индекса BODE, а также увеличение числа обострений ХОБЛ в этой группе пациентов. Анализ лабораторных данных показал, что больные ХОБЛ с сопутствующим ААНК имели существенно более высокие показатели общего холестерина, ЛПНП и более низкие показатели ЛПВП, чем больные изолированной ХОБЛ.

Оценка температуры выдыхаемого воздуха может дополнительно усиливать значимость полученных данных о выраженности локального воспаления при обострении ХОБЛ у пациентов ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ААНК. При этом у пациентов со стабильной ХОБЛ повышение температура выдыхаемого воздуха происходит медленнее, чем у здоровых людей, что может быть связано со сниженными скоростными показателями функции внешнего дыхания.

Таким образом, полученные в клинической части исследования сведения показали, что ХОБЛ в сочетании с ААНК является типом течения заболевания, которому соответствуют более тяжелые клиничко-функциональные и иммунологические показатели, связанные с активностью локального и системного воспаления, которые выступают в качестве важного связующего звена в этой коморбидности. В данной связи оценка клиничко-функциональных и иммунных маркеров может помочь в идентификации пациентов с тяжелым и

коморбидным течением с целью коррекции факторов, определяющих течение и прогноз выживаемости.

Проведенная в соответствии с поставленными целью и задачами исследования оценка грамотности пациентов в отношении респираторного и сердечно-сосудистого здоровья и способности участвовать в контроле над течением заболевания показала, что пациенты недостаточно владеют необходимыми навыками и не знают, и не могут найти важную для здоровья медицинскую информацию. Было установлено, что пациенты с ХОБЛ из числа лиц старших возрастных групп, имеющих среднее образование и проживающих в сельской местности имеют недостаточные знания в области самооценки состояния своего респираторного и сердечно-сосудистого здоровья. Это выражается в недостаточном понимании значения и интерпретации ключевых клинических, функциональных и лабораторных маркеров, отражающих характер течения ХОБЛ, в том числе полученных от врача. Кроме того, эти пациенты испытывают сложности в поиске и анализе информации о факторах риска, методах их коррекции и современных подходах к повышению медицинской грамотности населения в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья. При этом пациенты с ХОБЛ и сопутствующим ААНК статистически значимо чаще испытывали затруднения в понимании того, что говорит им врач по сравнению с пациентами без АССЗ, испытывали сложности в поиске информации о лечении болезней, которые их беспокоят, испытывали трудности при оценке преимущества и недостатков разных вариантов лечения, что свидетельствует о необходимости более детального обучения пациентов этой группы.

Проведенная оценка способности пациентов качественно получать лечение показала, что доля пациентов с хорошей техникой использования ингалятора составила в среднем 54,06%. Эти данные подтверждают недостаточную способность пациентов участвовать в самоконтроле над течением заболевания. При этом тяжесть одышки ($mMRC \geq 3$) повышала вероятность владения хорошей техникой использования ингалятора (ОШ 4,14 (95% ДИ 2,49; 6,88)), что

объективно связано с наличием обратной связи тяжести симптомов и качества лечения.

Таким образом, ХОБЛ — это гетерогенно протекающее хроническое заболевание, в модуляции характера естественного течения которого принимают участие частота обострений, снижение скоростных показателей функции внешнего дыхания и коморбидные АССЗ, в основе которых лежат иммунные механизмы. ХОБЛ в сочетании с ААНК характеризуются более тяжелым течением, которое включает более выраженные клинические характеристики, такие как респираторные симптомы, включая одышку, а также физическую слабость, частоту обострений, быстрое снижение ОФВ1 и соответствующие им данные о выраженности локального респираторного и системного воспаления. Биомаркеры локального и системного воспаления характеризуют гетерогенное и коморбидное по ААНК течение ХОБЛ.

Таким образом, ХОБЛ и ААНК имеют множественные пересекающиеся анамнестические, клинические, функциональные и иммунные связи, в основе которых лежат общность некоторых молекулярно-генетических механизмов, которые должны учитываться в программах по мониторингу течения ХОБЛ и оценке прогноза выживаемости больных.

ВЫВОДЫ

1. Проспективное исследование, проведенное в Рязанской области, позволило установить высокую распространенность факторов риска среди пациентов с ХОБЛ: активное курение (все пациенты в анамнезе), работа в условиях пылевого загрязнения (19,6%) и раннее начало курения (до 16 лет) – 64,8% пациентов. Увеличение индекса пачек лет повышало вероятность наличия сопутствующего ААНК (ОШ 1,06 (95%ДИ 1,01; 1,13)) и 15-летний риск смерти от АССЗ (ОР 1,08 (95%ДИ 1,04; 1,10)), а раннее начало курения (до 16 лет) увеличивало 15-летний риск смерти от всех причин (ОР 1,51 (95% ДИ 1,04; 2,20)),

2. Ключевыми факторами, определяющими естественное течение ХОБЛ и прогноз выживаемости, являются скорость снижения ОФВ1 более 100 мл в год, наличие частых обострений ХОБЛ и сопутствующего ААНК. Пятилетняя выживаемость пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ с ААНК составила соответственно 91,76% и 77,77%, десятилетняя выживаемость - 54,70% и 5,55% и пятнадцатилетняя выживаемость – 31,38% и 0%. В долгосрочном наблюдении при многофакторном анализе более высокий 10-летний риск смерти от всех причин был ассоциирован с быстрым снижением ОФВ1 (ОР 3,68 (95% ДИ 2,49; 5,44)), частыми обострениями ХОБЛ (ОР 2,16 (95% ДИ 1,40; 3,33)) и наличием сопутствующего ААНК (ОР 2,55 (95% ДИ 1,48; 4,37)).

3. Выявлена высокая (9,57%) распространенность ААНК у пациентов с ХОБЛ. Вероятность ААНК была выше у пациентов с ХОБЛ, имеющих одышку $mMRC \geq 3$ балла (ОШ 5,19 (95% ДИ 2,95; 9,14)), физическую слабость (ОШ 5,32 (95% ДИ 2,67; 10,58)), большой стаж респираторных симптомов (ОШ 2,53 (95% ДИ 1,45; 4,40)), высокую частоту обострений (ОШ 7,64 (95% ДИ 2,73; 21,36)) и возраст старше 60 лет (ОШ 5,24 (95% ДИ 2,46; 9,76)).

4. Многомерные индексы BODE, eBODE, BODEX, CODEX и ADO характеризуют тяжесть течения ХОБЛ и имеют хорошую прогностическую значимость как для 5-летней, так и 10-летней выживаемости ($p < 0,001$). Пациенты с ХОБЛ и сопутствующим ААНК имели более высокие средние значения многомерных индексов ($p < 0,001$), которые повышали вероятность наличия ААНК

у пациентов с ХОБЛ, в том числе индекс eBODE (ОШ 1,56 (95% ДИ 1,30; 1,88)), индекс BODE (ОШ 1,62 (95% ДИ 1,32; 1,98)), индекс ADO (ОШ 1,87 (95% ДИ 1,45; 2,42)) и индекс BODEX (ОШ 1,92 (95% ДИ 1,49; 2,46)).

5. С помощью современных инструментов биоинформационного анализа клинических данных было обнаружено, что нарушения иммунной регуляции и активация воспалительного ответа вовлечены в механизмы развития ХОБЛ и атеросклероза, при этом уровни экспрессии генов IL1B, TNF, TLR4 и ABCA1 показали значимость в качестве предикторов ХОБЛ и ААНК ($p < 0,001$).

6. Экстракт сигаретного дыма обладает провоспалительным действием, усиливая высвобождение провоспалительных цитокинов TNF (в 1,49 раза, $p < 0,01$) и IL-1 β (в 1,42 раза, $p < 0,0001$) из моноцитов периферической крови, а также приводит к снижению уровня ABCA1 (в 1,75 раза, $p < 0,005$) и повышению уровня TLR4 в плазматических мембранах моноцитов периферической крови (в 1,42 раза, $p < 0,001$) в сравнении с контролем.

7. Клинико-функциональными особенностями течения ХОБЛ в сочетании с ААНК является более высокая частота обострений (ОШ 4,44 (95% ДИ 2,54; 7,75)), большая тяжесть одышки по шкале mMRC (ОШ 2,49 (95% ДИ 1,57; 3,97)), более высокие значения индексов BODE (ОШ 1,67 (95% ДИ 1,41; 1,97)) и Charlson (ОШ 1,79 (95% ДИ 1,49; 2,14)), а также более высокие уровни общего холестерина (ОШ 1,89 (95% ДИ 1,41; 2,53)) и ЛПНП в крови (ОШ 1,80 (95% ДИ 1,28; 2,52)) в сравнении с пациентами с ХОБЛ без АССЗ.

8. Пациенты с ХОБЛ в сочетании с ААНК в сравнении с изолированным течением ХОБЛ имеют более выраженное локальное бронхиальное и системное воспаление, которым соответствует повышение уровней IL-1 β и TNF в конденсате выдыхаемого воздуха (в 1,08 и 1,09 раз соответственно при $p < 0,0001$) и сыворотке крови (в 1,17 и 1,20 раз соответственно при $p < 0,0001$). При этом уровни IL-1 β и TNF в конденсате выдыхаемого воздуха и сыворотке крови связаны с клинико-функциональными характеристиками течения ХОБЛ: индексом BODE, частотой обострений и значениями ОФВ1 ($p < 0,001$). Пациенты с частыми обострениями ХОБЛ имеют более высокие значения пиковой температуры выдыхаемого

воздуха, в сравнении с пациентами, имеющими редкие обострения ($p < 0,001$).

9. Пациенты с ХОБЛ имеют недостаточную грамотность в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья: 36,7% пациентов отметили, что им трудно и очень трудно найти информацию о лечении болезней, которые их беспокоят, а 44,8% пациентам трудно и очень трудно использовать информацию, полученную от врача, для принятия решения по своему заболеванию. Пациенты с ХОБЛ и сопутствующим ААНК чаще ($p < 0,05$) имели недостаточную грамотность в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья в сравнении с пациентами без АССЗ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с ХОБЛ с ранним началом курения (до 16 лет), высоким индексом пачек-лет, скоростью снижения ОФВ1 более 100 мл в год, с частыми обострениями и имеющие коморбидные АССЗ, включая ААНК, должны входить в группу риска неблагоприятного прогноза долгосрочной выживаемости с целью углубленного мониторинга и коррекции лечения.

2. Для улучшения ранней диагностики ААНК у пациентов с ХОБЛ в алгоритм скрининга больных необходимо включать анализ тяжести одышки ($mMRC \geq 3$ балла), наличия физической слабости, большого стажа респираторных симптомов, частых обострений ХОБЛ, а также учитывать возраст пациентов (старше 60 лет) и высокий индекс пачек-лет.

3. Для оценки течения ХОБЛ и прогноза 5-летней и 10-летней выживаемости рекомендуется использование многомерных индексов CODEX, BODEX, BODE, eBODE и ADO. Многомерные индексы BODEX, BODE, eBODE и ADO рекомендуется применять для скрининга пациентов с ХОБЛ и сопутствующим ААНК с целью их углубленного обследования.

4. В программу обследования пациентов ХОБЛ с изолированным и сочетанным с ААНК течением рекомендуется включить анализ биомаркеров воспаления (IL-1 β и TNF) в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха с целью оценки активности воспаления для коррекции лечения обострений ХОБЛ. Для анализа биомаркеров воспаления (IL-1 β и TNF) у пациентов с ХОБЛ рекомендуется использовать конденсат выдыхаемого воздуха в качестве информативного и неинвазивного инструмента.

5. Обучение пациентов с ХОБЛ должно быть персонифицированным и учитывать такие разделы как значение симптомов и методы их оценки и управления. Пациентов рекомендуется также обучать навыкам поиска и интерпретации клинически значимой для самоконтроля над течением заболевания медицинской информации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ADO (Age, Dyspnea, and airflow Obstruction) – индекс, учитывающий возраст, одышку и обструкцию дыхательных путей)

BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity) – индекс, учитывающий индекс массы тела, обструкцию дыхательных путей, одышку и физическую нагрузку)

BODEX (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity) – индекс, учитывающий индекс массы тела, обструкцию дыхательных путей, одышку и физическую нагрузку)

CODEX (Comorbidity, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exacerbations) – индекс, учитывающий коморбидность, обструкцию дыхательных путей, одышку и частоту обострений)

eBODE (Exacerbations, Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity) – индекс, учитывающий частоту обострений, индекс массы тела, обструкцию дыхательных путей, одышку и физическую нагрузку)

GEO (Gene Expression Omnibus) – База данных экспрессии генов

GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких

HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа

IL – интерлейкин

NF- κ B – ядерный фактор κ B

RRR – паттерн-распознающие рецепторы

TLR – Toll-like receptor

TNF – фактор некроза опухоли

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

ААНК – атеросклероз артерий нижних конечностей

АГ – артериальная гипертензия

АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

ДИ – доверительный интервал

ДЭГ – дифференциально экспрессируемые гены

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИПЛ – индекс пачек-лет

КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха

ЛПС – липополисахарид

ОАК – общий анализ крови

ОР – относительный риск

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОШ – отношение шансов

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФК – функциональный класс

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Патофизиология обострений хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев. – Текст : непосредственный // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 75-82.
2. Алексенцева, А. В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний сельских жителей алтайского края (по результатам исследования Эссе-РФ) / А. В. Алексенцева, И. В. Осипова, Т. В. Репкина. – Текст : непосредственный // Российский Кардиологический Журнал. – 2021. – Т. 26, № 5. – С. 60-66.
3. Анализ вероятности неблагоприятных исходов у больных хронической обструктивной болезнью легких с избыточной массой тела или ожирением / Е. С. Овсянников, Е. С. Дробышева, М. М. Шаповалова, А. В. Перцев. – Текст : непосредственный // Профилактическая Медицина. – 2020. – Т. 23, № 5-2. – С. 60.
4. Анемии при хронической обструктивной болезни легких / А. В. Будневский, И. Э. Есауленко, Е. С. Овсянников, Ю. Г. Жусина – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 3. – С. 96-99.
5. Атеросклероз сонных артерий и артерий нижних конечностей у пациентов 40-64 лет с различным статусом сердечно-сосудистого риска / В. В. Генкель, А. С. Кузнецова, Е. В. Лебедев [и др.]. – Текст : непосредственный // Профилактическая Медицина. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 34-42.
6. Бондаренко, В.М. Роль инфекционного фактора в патогенезе атеросклероза / В.М. Бондаренко, А.Л. Гинцбург, В.Г. Лиходед. – Текст : непосредственный // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 7-11.
7. Бондарь, В. Г. Особенности периферической микроциркуляции, сатурации и температуры выдыхаемого воздуха у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких в сравнении с курящими лицами и влияние базисной терапии на изучаемые параметры: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / В. Г. Бондарь. – Хабаровск, 2017. – 23 с. – Текст : непосредственный.

8. Будневский, А.В. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности / А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, Н.Б. Лабжания. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 1. – С. 123-127.

9. Взаимосвязь состояния сосудистой стенки, состава микробиоты кишечника и питания у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний / Д.А. Каштанова, О.Н. Ткачева, Л.В. Егшатын [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая практика. – 2016. – Т. 7, № 3. – С. 62-72.

10. Голощапов-Аксенов, Р.С. Исследование приверженности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями старших возрастных групп хирургическому лечению и оценка клинической эффективности рентгенэндоваскулярного лечения / Р.С. Голощапов-Аксенов, О.В. Рукодачный, П.С. Волков. – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 1. – С. 35-43.

11. Кардиометаболический синдром и хроническая обструктивная болезнь легких: факторы риска и механизмы коморбидности (обзор) / Е. В. Макарова, Г. Н. Варварина, В. А. Вахламов [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский Альманах. – 2020. – № 4 (65). – С. 6-2012. Кароли Н. А. Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, А. В. Бородкин, А. П. Ребров. – Текст : непосредственный // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 5 (57). – С. 18-25.

13. Кароли Н. А. Обострение ХОБЛ и факторы риска внезапной смерти пациентов / Н. А. Кароли, А. П. Ребров. – Текст : непосредственный // Дневник Казанской Медицинской Школы. – 2021. – Т. 33, № 3. – С. 9-14.

14. Кароли, Н.А. Маркеры дисфункции эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца / Н.А. Кароли, А.П. Ребров. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 3. – С. 22-26.

15. Кашель: эволюция взглядов и современные подходы к объективной оценке / А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, Я.С. Шкатова, Н.В. Резова. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 3. – С. 71-75.

16. Кобзева, Н. Д. Современная модель прогностической оценки развития фатальных случаев инфаркта миокарда у пациентов с периферическим атеросклерозом / Н. Д. Кобзева, А. И. Мартынов. – Текст : непосредственный // Медицинская Наука И Образование Урала. – 2022. – Т. 23, № 3 (111). – С. 138-141.

17. Коморбидная патология при хронической обструктивной болезни легких / О.М. Урясьев, Ю.А. Панфилов, М.А. Гранаткин, А.А. Пыко. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 174-177.

18. Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких как инструмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной клинической практике / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 89-95.

19. Лагутчев, В. В. Прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / В. В. Лагутчев. – Текст : непосредственный // Вестник Витебского Государственного Медицинского Университета. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 62.

20. Лазаренко, В.А. Взаимоотношения маркеров провоспалительной активации эндотелия и системы фибринолиза у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после оперативных вмешательств / В.А. Лазаренко, Е.А. Бобровская, А.В. Мезенцева. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 50-53.

21. Личностная тревожность и отношение к своему здоровью, информированность о факторах риска и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: популяционное исследование среди молодого населения / К. А.

Стригалева, Е. А. Громова, И. В. Гагулин [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапия. – 2023. – Т. 9, № S3 (65). – С. 391-392.

22. Маркёры повреждения сосудистой стенки в ранней диагностике сердечно-сосудистой патологии / А.А. Тарасов, Е.А. Резникова, О.А. Захарьина [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 135-139.

23. Милютин, М. Ю. Влияние курения на жесткость сосудистой стенки у мужчин трудоспособного возраста / М. Ю. Милютин, Е. В. Макарова, С. В. Мартынов. – Текст : электронный. – Медиаль, 2021. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47354316> (дата обращения: 04.09.2023).

24. Мнение лиц старших возрастных групп о медико-социальной и гериатрической помощи / Ю.В. Линниченко, А.Б. Зудин, О.Е. Коновалов, М.Д. Васильев. – Текст : непосредственный // – Т. 9, № 1. – С. 44-50.

25. 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. – Т. 92. – № 3. – С. 13-18.

26. Овсянников, Е. С. Высокий индекс массы тела как предиктор более благоприятных исходов хронической обструктивной болезни легких / Е. С. Овсянников. – Текст : непосредственный // Терапия. – 2023. – Т. 9, № S3 (65). – С. 321-322.

27. Овсянников, Е. С. Исследование влияния тревоги и депрессии на субъективную оценку кашля у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. С. Овсянников, Е. С. Дробышева. – Текст : непосредственный // Профилактическая Медицина. – 2023. – Т. 26, № 5-2. – С. 12.

28. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких в зависимости от продолжительности курения и состояния иммунного ответа пациентов / Н. А. Любавина, Е. В. Макарова, Н. В. Меньков [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 52-55.

29. Ошибки при использовании различных видов ингаляционных устройств в реальной клинической практике / Н.В. Трушенко, А.А. Столяревич,

Б.Г. Андрюков [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 3. – С. 210-216.

30. Пациент, перенесший инфаркт миокарда, на амбулаторном приеме у терапевта / А.Л. Верткин, А.В. Носова, Н.О. Ховасова [и др.]. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15, № 10. – С. 150-159.

31. Показатели жесткости сосудистой стенки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией / М. Ю. Милютин, Е. В. Макарова, В. Д. Федотов [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая Медицина. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 692-697.

32. Полянцев, А.А. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (клиника, диагностика, методы хирургического лечения) / А.А. Полянцев, П.В. Мозговой, Д.В. Фролов. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2009. – Т. 6, № 1. – С. 6-10.

33. Предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / А. Н. Сумин, Ю. Д. Медведева, А. В. Щеглова, Л. С. Барбараш. – Текст : непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 41-47.

34. Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов / С.Н. Авдеев, А.В. Емельянов, З.Р. Айсанов [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 4. – С. 524-529.

35. Роль тучных клеток в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / А. В. Будневский, С. Н. Авдеев, Е. С. Овсянников [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2022. – С. 3504.

36. Связь сердечно-сосудистой патологии и микробиома кишечника: потенциальные мишени фармакотерапии / Ю. А. Сорокина, Н. А. Петунина, С. Д. Синюшкина [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский Совет. – 2023. – Т. 17, № 9. – С. 137-143.

37. Скворцова Е.С., Лушкина Н.П. Основные тенденции табакокурения среди российских подростков за 20 лет XXI века / Е.С. Скворцова, Н.П. Лушкина. – Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15. – № 1. – С. 76-87.

38. Сравнительное исследование результатов трехлетнего наблюдения у кардиологов и хирургов пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей / Л. С. Барбараш, А. Н. Сумин, Ю. Д. Медведева, Е. В. Корок. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 5. – С. 690-696.

39. Таютина Т. В. Хроническая обструктивная болезнь легких в структуре пульмонологической патологии в Ростовской области / Т. В. Таютина, А. Д. Багмет, Н. Г. Недашковская. – Текст : непосредственный // Клиническая Медицина. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 56-60.

40. Токмачев Р. Е. Коморбидная патология: оценка функционального статуса и цитокинового профиля пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / Р. Е. Токмачев, Е. С. Дробышева, Е. С. Овсянников. – Текст : непосредственный // Кардиологический Вестник. – 2021. – Т. 16, № 2-2. – С. 145-146.

41. Урясьев, О.М. Оксид азота и регуляторы его синтеза при хронической обструктивной болезни легких / О.М. Урясьев, А.В. Шаханов, Ж.К. Канатбекова. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2021. – Т. 29, № 3. – С. 427-434.

42. Физическая тренировка — универсальный метод легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.Н. Мещерякова, А.С. Белевский, А.В. Черняк [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 3. – С. 17-21.

43. Хазова, Е. В. Остаточный риск у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями / Е. В. Хазова, О. В. Булашова. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 94-104.

44. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 356-392.

45. Чаулин, А. М. Роль Толл-подобных рецепторов (tlr) в патогенезе атеросклероза / А. М. Чаулин, Ю. В. Григорьева, Д. В. Дупляков. – Текст : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 9. – С. 54-58.

46. Шахпаронова, Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: алгоритм диагностики и лечения / Н.В. Шахпаронова, А.С. Кадыков. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 104-109.

47. Щепихин, Е.И. Заболевания органов дыхания и ожирение: особый фенотип или независимые события / Е.И. Щепихин, Е.И. Шмелев, А.С. Зайцева. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 3. – С. 442-447.

48. A large lung gene expression study identifying IL1B as a novel player in airway inflammation in COPD airway epithelial cells / G. Yi, M. Liang, M. Li [et al.]. – Text : visual // Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]. – 2018. – V. 67, № 6. – P. 539-551.

49. A novel community driven software for functional enrichment analysis of extracellular vesicles data / M. Pathan, S. Keerthikumar, D. Chisanga [et al.]. – Text : visual // Journal of Extracellular Vesicles. – 2017. – V. 6, № 1. – P. 1321455.

50. A study on particles and some microbial markers in waterpipe tobacco smoke / P. Markowicz, J. Löndahl, A. Wierzbicka [et al.]. – Text : visual // Science of The Total Environment. – 2014. – V. 499. – P. 107-113.

51. Abbate, A. Blocking interleukin-1 as a novel therapeutic strategy for secondary prevention of cardiovascular events / A. Abbate, B. W. Van Tassel, G. G. L. Biondi-Zoccai. – Text : visual // BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy. – 2012. – V. 26, № 4. – P. 217-233.

52. ABCA1 and ABCG1 Protect Against Oxidative Stress–Induced Macrophage Apoptosis During Efferocytosis / L. Yvan-Charvet, T. A. Pagler, T. A. Seimon [et al.]. – Text : visual // *Circulation research*. – 2010. – V. 106, № 12. – P. 1861-1869.

53. Abnormal M1/M2 macrophage phenotype profiles in the small airway wall and lumen in smokers and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / M. S. Eapen, P. M. Hansbro, K. McAlinden [et al.]. – Text : visual // *Scientific Reports*. – 2017. – V. 7, № 1. – P. 13392.

54. Accelerated FEV₁ decline and risk of cardiovascular disease and mortality in a primary care population of COPD patients / H. R. Whittaker, C. Bloom, A. Morgan [et al.]. – Text : visual // *European Respiratory Journal*. – 2021. – V. 57, № 3. – P. 2000918.

55. Adamson, S. Phenotypic modulation of macrophages in response to plaque lipids / S. Adamson, N. Leitinger. – Text : visual // *Current opinion in lipidology*. – 2011. – V. 22, № 5. – P. 335-342.

56. Adaptation of the Health Literacy Survey Questionnaire (HLS19-Q) for Russian-Speaking Populations-International Collaboration across Germany, Israel, Kazakhstan, Russia, and the USA / M. Lopatina, E.-M. Berens, J. Klinger [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – V. 19, № 6. – P. 3572.

57. Adjudication of cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: SUMMIT trial / R. A. Wise, J. A. Anderson, P. Amarenco [et al.]. – Text : visual // *Clinical Trials (London, England)*. – 2020. – V. 17, № 4. – P. 430-436.

58. Agudelo, C. W. Alveolar lipids in pulmonary disease. A review / C. W. Agudelo, G. Samaha, I. Garcia-Arcos. – Text : visual // *Lipids in Health and Disease*. – 2020. – V. 19. – P. 122.

59. Agustí, A. Natural history of COPD: gaps and opportunities / A. Agustí, B. Celli. – Text : visual // *ERJ open research*. – 2017. – V. 3, № 4. – P. 00117-02017.

60. Airflow Limitation and Endothelial Dysfunction. Unrelated and Independent Predictors of Atherosclerosis / D. Chandra, A. Gupta, P. J. Strollo [et al.]. –

Text : visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2016. – V. 194, № 1. – P. 38-47.

61. Airway Epithelial Innate Immunity / S. L. Johnston, D. L. Goldblatt, S. E. Evans [et al.]. – Text : visual // Frontiers in Physiology. – 2021. – V. 12. – P. 749077.

62. Airway gene expression of IL-1 pathway mediators predicts exacerbation risk in obstructive airway disease / K. J. Baines, J. Fu, V. M. McDonald, P. G. Gibson. – Text : visual // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2017. – V. 12. – P. 541-550.

63. Aitken, S. Peripheral artery disease in the lower limbs: The importance of secondary risk prevention for improved long-term prognosis / S. Aitken. – Text : visual // Australian Journal for General Practitioners. – 2020. – V. 49. – P. 239-244.

64. Alteration of immunophenotype of human macrophages and monocytes after exposure to cigarette smoke / C. O. da Silva, T. Gicquel, Y. Daniel [et al.]. – Text : visual // Scientific Reports. – 2020. – V. 10. – P. 12796.

65. Alveolar macrophage transcriptomic profiling in COPD shows major lipid metabolism changes / W. Fujii, T. S. Kapellos, K. Baßler [et al.]. – Text : visual // ERJ Open Research. – 2021. – V. 7, № 3. – P. 00915-02020.

66. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells / S. Hodge, G. Hodge, R. Scicchitano [et al.]. – Text : visual // Immunology and Cell Biology. – 2003. – V. 81, № 4. – P. 289-296.

67. Ambrosino, N. Dyspnoea and its measurement / N. Ambrosino, G. Scano. – Text : visual // Breathe. – 2004. – V. 1, № 2. – P. 100.

68. An unequal social distribution of peripheral arterial disease and the possible explanations: results from a population-based study / K. Kröger, N. Dragano, A. Stang [et al.]. – Text : visual // Vascular Medicine (London, England). – 2009. – V. 14, № 4. – P. 289-296.

69. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group / A. B.

Newman, D. S. Siscovick, T. A. Manolio [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 1993. – V. 88, № 3. – P. 837-845.

70. Apoptotic Cells Induce a Phosphatidylserine-Dependent Homeostatic Response from Phagocytes / R. S. Kiss, M. R. Elliott, Z. Ma [et al.]. – Text : visual // *Current Biology*. – 2006. – V. 16, № 22. – P. 2252-2258.

71. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee / L. P. McGarvey, M. John, J. A. Anderson [et al.]. – Text : visual // *Thorax*. – 2007. – V. 62, № 5. – P. 411-415.

72. Association between Cigarette Smoking and Sarcopenia according to Obesity in the Middle-Aged and Elderly Korean Population: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2008–2011) / Y. Jo, J. A. Linton, J. Choi [et al.]. – Text : visual // *Korean Journal of Family Medicine*. – 2019. – V. 40, № 2. – P. 87-92.

73. Association between Cigarette Smoking Status and Composition of Gut Microbiota: Population-Based Cross-Sectional Study / S. H. Lee, Y. Yun, S. J. Kim [et al.]. – Text : visual // *Journal of Clinical Medicine*. – 2018. – V. 7, № 9. – P. 282..

74. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study / J. R. Ruiz, X. Sui, F. Lobelo [et al.]. – Text : visual // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2008. – V. 337, № 7661. – P. a439.

75. Association of Body Mass Index With Peripheral Arterial Disease in Older Adults / J. H. Ix, M. L. Biggs, J. R. Kizer [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Epidemiology*. – 2011. – V. 174, № 9. – P. 1036-1043.

76. ATP-binding cassette transporters A1 and G1, HDL metabolism, cholesterol efflux, and inflammation: important targets for the treatment of atherosclerosis / D. Ye, B. Lammers, Y. Zhao [et al.]. – Text : visual // *Current Drug Targets*. – 2011. – V. 12, № 5. – P. 647-660.

77. Atsou, K. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review / K. Atsou, C. Chouaid, G. Hejblum. – Text : visual // *BMC Medicine*. – 2011. – V. 9. – P. 7.

78. Attitudes toward health care providers, collecting information about patients' race, ethnicity, and language / D. W. Baker, R. Hasnain-Wynia, N. R. Kandula [et al.]. – Text : visual // *Medical Care*. – 2007. – V. 45, № 11. – P. 1034-1042.
79. Awareness of chronic obstructive pulmonary disease in current smokers: a nationwide survey / S. Y. Mun, Y. I. Hwang, J. H. Kim [et al.]. – Text : visual // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2015. – V. 30, № 2. – P. 191-197.
80. Bacteria and sputum inflammatory cell counts; a COPD cohort analysis / A. S. Beech, S. Lea, U. Kolsum [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2020. – V. 21. – P. 289.
81. Bader, G. D. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks / G. D. Bader, C. W. V. Hogue. – Text : visual // *BMC bioinformatics*. – 2003. – V. 4. – P. 2.
82. Bakke, P. S. Educational level and obstructive lung disease given smoking habits and occupational airborne exposure: a Norwegian community study / P. S. Bakke, R. Hanao, A. Gulsvik. – Text : visual // *American Journal of Epidemiology*. – 1995. – V. 141, № 11. – P. 1080-1088.
83. Barnes, P. J. Alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / P. J. Barnes. – Text : visual // *Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France)*. – 2004. – V. 50. – P. OL627-637.
84. Barnes, P. J. Inflammatory endotypes in COPD / P. J. Barnes. – Text : visual // *Allergy*. – 2019. – V. 74, № 7. – P. 1249-1256.
85. Barrecheguren, M. COPD heterogeneity: implications for management / M. Barrecheguren, M. Miravittles. – Text : visual // *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. – 2016. – V. 11, № 1. – P. 14.
86. Barrett, T. J. Macrophages in Atherosclerosis Regression / T. J. Barrett. – Text : visual // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2020. – V. 40, № 1. – P. 20-33.
87. Batty, M. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis / M. Batty, M. R. Bennett, E. Yu. – Text : visual // *Cells*. – 2022. – V. 11, № 23. – P. 3843.

88. Bioinformatic Analysis Revealed the Essential Regulatory Genes and Pathways of Early and Advanced Atherosclerotic Plaque in Humans / L. He, A. Palos-Jasso, Y. Yi [et al.]. – Text : visual // *Cells*. – 2022. – V. 11, № 24. – P. 3976.
89. Biologic Phenotyping of the Human Small Airway Epithelial Response to Cigarette Smoking / A. E. Tilley, T. P. O'Connor, N. R. Hackett [et al.]. – Text : visual // *PLoS ONE*. – 2011. – V. 6, № 7. – P. e22798.
90. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / A. M. Schols, R. Broekhuizen, C. A. Weling-Scheepers, E. F. Wouters. – Text : visual // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2005. – V. 82, № 1. – P. 53-59.
91. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / C. Cao, R. Wang, J. Wang [et al.]. – Text : visual // *PloS One*. – 2012. – V. 7, № 8. – P. e43892.
92. Body mass index and peripheral artery disease / S. P. Heffron, A. Dwivedi, C. B. Rockman [et al.]. – Text : visual // *Atherosclerosis*. – 2020. – V. 292. – P. 31-36.
93. Body mass index in male patients with COPD: correlation with low attenuation areas on CT / E. Ogawa, Y. Nakano, T. Ohara [et al.]. – Text : visual // *Thorax*. – 2009. – V. 64, № 1. – P. 20-25.
94. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research / Z. Wu, D. Yang, Z. Ge [et al.]. – Text : visual // *Journal of Thoracic Disease*. – 2018. – V. 10, № 8. – P. 5086-5099.
95. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox / F. Spelta, A. M. Fratta Pasini, L. Cazzoletti, M. Ferrari. – Text : visual // *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. – 2018. – V. 23, № 1. – P. 15-22.
96. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial / D. O. Wilson, R. M. Rogers, E. C. Wright, N. R. Anthonisen. – Text : visual // *The American Review of Respiratory Disease*. – 1989. – V. 139, № 6. – P. 1435-1438.

97. Boiko, O. O. The effect of smoking on nutritional status, severity of the disease and the development of systemic effects in patients with chronic obstructive pulmonary disease / O. O. Boiko, V. V. Rodionova. – Text : visual // *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960). – 2021. – V. 74, № 1. – P. 52-56
98. Bronchial inflammation and bacterial load in stable COPD is associated with TLR4 overexpression / A. Di Stefano, F. L. M. Ricciardolo, G. Caramori [et al.]. – Text : visual // *The European Respiratory Journal*. – 2017. – V. 49, № 5. – P. 1602006.
99. Buchmann, K. Evolution of Innate Immunity: Clues from Invertebrates via Fish to Mammals / K. Buchmann. – Text : visual // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – V. 5. – P. 459.
100. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 / S. Safiri, K. Carson-Chahhoud, M. Noori [et al.]. – Text : visual // *BMJ*. – 2022. – V. 378.
101. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review / R. Bauersachs, U. Zeymer, J.-B. Brière [et al.]. – Text : visual // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2019. – V. 2019. – P. 8295054.
102. Burden of Peripheral Artery Disease and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories From 1990 to 2019 / J. Lin, Y. Chen, N. Jiang [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – V. 9. – P. 868370.
103. Butyrate: Connecting the gut-lung axis to the management of pulmonary disorders / R. O. Corrêa, P. R. Castro, R. Moser [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – V. 9. – P. 1011732.
104. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)—Current Considerations for Clinical Practice / F. Trinkmann, J. Saur, M. Borggrefe, I. Akin. – Text : visual // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – V. 8, № 1. – P. 69.
105. Cardiovascular predictors of mortality and exacerbations in patients with COPD / P. Alter, T. Lucke, H. Watz [et al.]. – Text : visual // *Scientific Reports*. – 2022. – V. 12, № 1. – P. 21882.

106. Cause of death among patients with peripheral artery disease / A. Kochar, H. Mulder, F. W. Rockhold [et al.]. – Text : visual // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2020. – V. 13, № 11. – P. e006550.
107. Celli, B. R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper / B. R. Celli, W. MacNee, ATS/ERS Task Force. – Text : visual // *The European Respiratory Journal*. – 2004. – V. 23, № 6. – P. 932-946.
108. Chai, A. B. Examining the role of ABC lipid transporters in pulmonary lipid homeostasis and inflammation / A. B. Chai, A. J. Ammit, I. C. Gelissen. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2017. – V. 18. – P. 41.
109. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics / K. Brassington, S. Selemidis, S. Bozinovski, R. Vlahos. – Text : visual // *Clinical Science*. – 2022. – V. 136, № 6. – P. 405-423.
110. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). – URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (дата обращения: 09.06.2023). – Text : electronic.
110. Cigarette smoke alters plasma membrane fluidity of rat alveolar macrophages / S. E. Hannan, J. O. Harris, N. P. Sheridan, J. M. Patel. – Text : visual // *The American Review of Respiratory Disease*. – 1989. – V. 140, № 6. – P. 1668-1673.
112. Cigarette smoke condensate affects monocyte interaction with endothelium / I. Giunzioni, A. Bonomo, E. Bishop [et al.]. – Text : visual // *Atherosclerosis*. – 2014. – V. 234, № 2. – P. 383-390.
113. Cigarette smoke condensate-induced adhesion molecule expression and transendothelial migration of monocytes / Y. Shen, V. Rattan, C. Sultana, V. K. Kalra. – Text : visual // *The American Journal of Physiology*. – 1996. – V. 270, № 5 (Pt 2). – P. H1624-1633.
114. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease / S. T. Lugg, A. Scott, D. Parekh [et al.]. – Text : visual // *Thorax*. – 2022. – V. 77, № 1. – P. 94.

115. Cigarette smoke extract profoundly suppresses TNF α -mediated proinflammatory gene expression through upregulation of ATF3 in human coronary artery endothelial cells / J. E. Teasdale, G. G. J. Hazell, A. M. G. Peachey [et al.]. – Text : visual // *Scientific Reports*. – 2017. – V. 7, № 1. – P. 39945.

116. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases / N. Ding, Y. Sang, J. Chen [et al.]. – Text : visual // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – V. 74, № 4. – P. 498-507.

117. Cigarette smoking-induced low-density lipoprotein (LDL) dysfunction is partially reversible after smoking cessation / L. Chen, S.-C. Li, C. Yang [et al.]. – Text : visual // 2018. – V. 11, № 11. – P. 11732-11742.

118. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease / A. Valipour, M. Schreder, M. Wolzt [et al.]. – Text : visual // *Clinical Science (London, England: 1979)*. – 2008. – V. 115, № 7. – P. 225-232.

119. Clinical metabolomics of exhaled breath condensate in chronic respiratory diseases / M. Maniscalco, S. Fuschillo, D. Paris [et al.]. – Text : visual // *Advances in Clinical Chemistry*. – 2019. – V. 88. – P. 121-149.

120. Clinical phenotypes of COPD and health-related quality of life: a cross-sectional study / C.-S. Chai, C.-K. Liam, Y.-K. Pang [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2019. – V. 14. – P. 565-573.

121. ClueGO: a Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks / G. Bindea, B. Mlecnik, H. Hackl [et al.]. – Text : visual // *Bioinformatics (Oxford, England)*. – 2009. – V. 25, № 8. – P. 1091-1093.

122. Combined deficiency of ABCA1 and ABCG1 promotes foam cell accumulation and accelerates atherosclerosis in mice / L. Yvan-Charvet, M. Ranalletta, N. Wang [et al.]. – Text : visual // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2007. – V. 117, № 12. – P. 3900-3908.

123. Comorbid Heart Disease in Patients with COPD is Associated with Increased Hospitalization and Mortality - A 15-Year Follow-Up / M. Giezevan, J. Sundh, Å. Athlin [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2023. – V. 18. – P. 11-21.

124. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort / C. Raheison, E.-H. Ouaalaya, A. Bernady [et al.]. – Text : visual // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2018. – V. 18, № 1. – P. 117.

125. Comorbidities of COPD / A. Cavallès, G. Brinchault-Rabin, A. Dixmier [et al.]. – Text : visual // *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*. – 2013. – V. 22, № 130. – P. 454-475.

126. Comparative analysis of the morphological, cytochemical, immunophenotypical, and functional characteristics of normal human peripheral blood lineage(-)/CD16(+)/HLA-DR(+)/CD14(-/lo) cells, CD14(+) monocytes, and CD16(-) dendritic cells / J. Almeida, C. Bueno, M. C. Alguero [et al.]. – Text : visual // *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. – 2001. – V. 100, № 3. – P. 325-338.

127. Comparative Toxicogenomics Database (CTD): update 2023 / A.P. Davis, T.C. Wieggers, R.J. Johnson [et al.]. – Text : visual // *Nucleic Acids Res.* – 2023. – V. 51, № D1. – P. D1257-D1262.

128. Complex chronic comorbidities of COPD / L. M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghé, K. F. Rabe. – Text : visual // *The European Respiratory Journal*. – 2008. – V. 31, № 1. – P. 204-212.

129. Comprehensive Assessment of Cardiometabolic Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obesity / E. S. Ovsyannikov, A. V. Budnevsky, L. A. Titova [et al.]. – Text : visual // *International journal of biomedicine*. – 2023. – V. 13, № 1. – P. 31-36.

130. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics” / M. Muscaritoli, S. D. Anker, J. Argilés [et al.]. – Text : visual // *Clinical Nutrition*. – 2010. – V. 29, № 2. – P. 154-159.

131. Contradictory roles of lipid metabolism in immune response within the tumor microenvironment / W. Yu, Q. Lei, L. Yang [et al.]. – Text : visual // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2021. – V. 14, № 1. – P. 187.
132. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program / S. Sidney, M. Sorel, C. P. Quesenberry [et al.]. – Text : visual // *Chest*. – 2005. – V. 128, № 4. – P. 2068-2075.
133. COPD exacerbation phenotypes in a five year hospitalisation cohort / Simon Brill, Timothy Jones, Jan Brown [et al.]. – Text : visual // *European Respiratory Journal*. – 2018. – V. 52 (Suppl 62). – P. PA3863.
134. COPD is associated with an increased risk of peripheral artery disease and mortality / N. Terzikhan, L. Lahousse, K. M. C. Verhamme [et al.]. – Text : visual // *ERJ Open Research*. – 2018. – V. 4, № 4. – P. 00086-02018.
135. Correlation of BMI and oxygen saturation in stable COPD in Northern India / S. S. Gupta, D. Gothi, G. Narula, J. Sircar. – Text : visual // *Lung India*. – 2014. – V. 31, № 1. – P. 29-34.
136. Croft, J. B. Urban-Rural County and State Differences in Chronic Obstructive Pulmonary Disease — United States, 2015 / J. B. Croft. – Text : visual // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2018. – V. 67, № 7 – P. 205-211.
137. Crosstalk between LXR and toll-like receptor signaling mediates bacterial and viral antagonism of cholesterol metabolism / A. Castrillo, S. B. Joseph, S. A. Vaidya [et al.]. – Text : visual // *Molecular Cell*. – 2003. – V. 12, № 4. – P. 805-816.
138. Cumulative socioeconomic status across the life course and subclinical atherosclerosis / A. P. Carson, K. M. Rose, D. J. Catellier [et al.]. – Text : visual // *Annals of Epidemiology*. – 2007. – V. 17, № 4. – P. 296-303.
139. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome / C.-H. Chin, S.-H. Chen, H.-H. Wu [et al.]. – Text : visual // *BMC Systems Biology*. – 2014. – V. 8, № 4. – P. S11.
140. Cytokine and chemokine expression in cigarette smoke-induced lung injury in guinea pigs / S. Kubo, M. Kobayashi, Y. Masunaga [et al.]. – Text : visual // *European Respiratory Journal*. – 2005. – V. 26, № 6. – P. 993.

141. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks / P. Shannon, A. Markiel, O. Ozier [et al.]. – Text : visual // *Genome Research*. – 2003. – V. 13, № 11. – P. 2498-2504.
142. Dai, X. Evolution of the global smoking epidemic over the past half century: strengthening the evidence base for policy action / X. Dai, E. Gakidou, A. D. Lopez. – Text : visual // *Tobacco Control*. – 2022. – V. 31, № 2. – P. 129.
143. Dailah, H. G. Therapeutic Potential of Small Molecules Targeting Oxidative Stress in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Comprehensive Review / H. G. Dailah. – Text : visual // *Molecules*. – 2022. – V. 27, № 17. – P. 5542.
144. De Paoli, F. Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis / F. De Paoli, B. Staels, G. Chinetti-Gbaguidi. – Text : visual // *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. – 2014. – V. 78, № 8. – P. 1775-1781.
145. Decreased COPD prevalence in Sweden after decades of decrease in smoking / H. Backman, L. Vanfleteren, A. Lindberg [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2020. – V. 21, № 1. – P. 283.
146. Decreased surfactant lipids correlate with lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / C. W. Agudelo, B. K. Kumley, E. Area-Gomez [et al.]. – Text : visual // *PLoS ONE*. – 2020. – V. 15, № 2. – P. e0228279.
147. Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD / A. E. Taylor, T. K. Finney-Hayward, J. K. Quint [et al.]. – Text : visual // *The European Respiratory Journal*. – 2010. – V. 35, № 5. – P. 1039-1047.
148. Defective monocyte-derived macrophage phagocytosis is associated with exacerbation frequency in COPD / R. Singh, K. B. R. Belchamber, P. S. Fenwick [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2021. – V. 22. – P. 113.
149. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement / L. M. Donini, L. Busetto, S. C. Bischoff [et al.]. – Text : visual // *Obesity Facts*. – 2022. – V. 15, № 3. – P. 321-335.

150. Degens, H. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: from evidence to mechanisms / H. Degens, G. Gayan-Ramirez, H. W. H. van Hees. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015. – V. 191, № 6. – P. 620-625.
151. Degens, H. The role of systemic inflammation in age-related muscle weakness and wasting / H. Degens. – Text : visual // *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. – 2010. – V. 20, № 1. – P. 28-38.
152. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities / C. Tálamo, M. M. de Oca, R. Halbert [et al.]. – Text : visual // *Chest*. – 2007. – V. 131, № 1. – P. 60-67.
153. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / V. M. Keatings, P. D. Collins, D. M. Scott, P. J. Barnes. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1996. – V. 153, № 2. – P. 530-534.
154. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis / R. Mueller, P. Chanez, A. M. Campbell [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Medicine*. – 1996. – V. 90, № 2. – P. 79-85.
155. Differential diagnosis between newly diagnosed asthma and COPD using exhaled breath condensate metabolomics: a pilot study / M. Maniscalco, D. Paris, D. J. Melck [et al.]. – Text : visual // *The European Respiratory Journal*. – 2018. – V. 51, № 3. – P. 1701825.
156. Disease awareness in patients with COPD: measurement and extent / I. Baiardini, P. Rogliani, P. Santus [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2018. – V. 14. – P. 1-11.
157. Diseño, validación y aplicación clínica de un cuestionario de conocimiento (ConocEAP) de los pacientes con enfermedad arterial periférica / L. G. Martínez, R. Fernández-Samos Gutiérrez, A. G. Gallego [et al.]. – Text : visual // *Angiología*. – 2017. – V. 69, № 1. – P. 4-11.
158. Disruption of pulmonary lipid homeostasis drives cigarette smoke-induced lung inflammation in mice / M. C. Morissette, P. Shen, D. Thayaparan, M. R. Stämpfli.

– Text : visual // *The European Respiratory Journal*. – 2015. – V. 46, № 5. – P. 1451-1460.

159. Down-regulation of the notch pathway in human airway epithelium in association with smoking and chronic obstructive pulmonary disease / A. E. Tilley, B.-G. Harvey, A. Heguy [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2009. – V. 179, № 6. – P. 457-466.

160. Droomers, M. Educational level and decreases in leisure time physical activity: predictors from the longitudinal GLOBE study / M. Droomers, C. T. Schrijvers, J. P. Mackenbach. – Text : visual // *Journal of Epidemiology and Community Health*. – 2001. – V. 55, № 8. – P. 562-568.

161. Dynamic differences in dietary polyunsaturated fatty acid metabolism in sputum of COPD patients and controls / A. M. van der Does, M. Heijink, O. A. Mayboroda [et al.]. – Text : visual // *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids*. – 2019. – V. 1864, № 3. – P. 224-233.

162. Dynamics of exhaled breath temperature after smoking a cigarette and its association with lung function changes predictive of COPD risk in smokers: a cross-sectional study / I. H. Šipoš, S. Labor, I. Jurić [et al.]. – Text : visual // *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju*. – 2019. – V. 70, № 2. – P. 123-129.

163. Dyspnea in elderly family practice patients. Occurrence, severity, quality of life and mortality over an 8-year period / B. Huijnen, F. van der Horst, L. van Amelsvoort [et al.]. – Text : visual // *Family Practice*. – 2006. – V. 23, № 1. – P. 34-39.

164. Early emphysema in patients with anorexia nervosa / H. O. Coxson, I. H. T. Chan, J. R. Mayo [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2004. – V. 170, № 7. – P. 748-752.

165. Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Literature Review / I. Iheanacho, S. Zhang, D. King [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2020. – V. 15. – P. 439-460.

166. Educational level, marital status and sex as social gender discharge determinants in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a time-to-event analysis / O. V. Giannico, I. Ambrosino, F. Patano [et al.]. – Text : visual // *Monaldi Archives for Chest Disease = Archivio Monaldi Per Le Malattie Del Torace*. – 2019. – V. 89, № 2.

167. Effect of tobacco smoke on ROS production and inflammation in rats of different age / P. Lykhatskyi, L. Fira, N. Lisnychuk, M. Kulitska. – Text : visual // *Georgian Medical News*. – 2018. – P. 150-157.

168. Effect of weight gain on pulmonary function after smoking cessation in the Lung Health Study / R. A. Wise, P. L. Enright, J. E. Connett [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1998. – V. 157, № 3 (Pt 1). – P. 866-872.

169. Effectiveness of Energy Conservation Techniques in Patients with COPD / A. S. L. Wingårdh, C. Göransson, S. Larsson [et al.]. – Text : visual // *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*. – 2020. – V. 99, № 5. – P. 409-416.

170. Effects of chronic obstructive pulmonary disease on coronary atherosclerosis / R. Topsakal, N. Kalay, I. Ozdogru [et al.]. – Text : visual // *Heart and Vessels*. – 2009. – V. 24, № 3. – P. 164-168.

171. Effects of Cigarette Smoke Exposure on the Gut Microbiota and Liver Transcriptome in Mice Reveal Gut–Liver Interactions / L. Meng, M. Xu, Y. Xing [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – V. 23, № 19. – P. 11008.

172. Efraimsson, E. O. Effects of COPD self-care management education at a nurse-led primary health care clinic / E. O. Efraimsson, C. Hillervik, A. Ehrenberg. – Text : visual // *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. – 2008. – V. 22, № 2. – P. 178-185.

173. Emami Ardestani, M. Role of Serum Interleukin 6, Albumin and C-Reactive Protein in COPD Patients / M. Emami Ardestani, O. Zaerin. – Text : visual // *Tanaffos*. – 2015. – V. 14, № 2. – P. 134-140.

174. Endotype-driven prediction of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (EndAECOPD): protocol for a prospective cohort study / Wei Xiao, Long-yi Du, Bing Mao [et al.]. – Text : visual // *BMJ Open*. – 2019. – V. 9, № 11. – P. e034592.

175. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review / C. E. Rycroft, A. Heyes, L. Lanza, K. Becker. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2012. – V. 7. – P. 457-494.

176. Epithelial expression of TLR4 is modulated in COPD and by steroids, salmeterol and cigarette smoke / R. E. MacRedmond, C. M. Greene, D. R. Dorscheid [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2007. – V. 8, № 1. – P. 84.

177. Evaluation of Cytotoxic, Oxidative, and Pro-Inflammatory Effects of Aqueous Cigarette Smoke Extract on Human Monocytes: A Potential Model System for Assessment of Next-Generation Tobacco and Nicotine Products / C. Brunssen, S. Giebe, A. Hofmann [et al.]. – Text : visual // *Applied In Vitro Toxicology*. – 2017. – V. 3, № 1. – P. 121-130.

178. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. M. Schols, W. A. Buurman, A. J. Staal van den Brekel [et al.]. – Text : visual // *Thorax*. – 1996. – V. 51, № 8. – P. 819-824.

179. 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.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2018. – V. 198, № 1. – P. 51-57.

180. Exhaled breath condensate as bioanalyte: from collection considerations to biomarker sensing / S. Szunerits, H. Dörfler, Q. Pagneux [et al.]. – Text : visual // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2023. – V. 415, № 1. – P. 27-34.

181. Exhaled Breath Temperature and Systemic Biomarkers for Assessment of Airway Inflammation in Asthmatics / B. S. Yadav, G. Bade, R. Guleria, A. Talwar. – Text : visual // *The Journal of the Association of Physicians of India*. – 2021. – V. 69, № 7. – P. 11-12.

182. Exhaled breath temperature in patients with stable and exacerbated COPD / Z. Lázár, A. Bikov, F. Martinovszky [et al.]. – Text : visual // *Journal of Breath Research*. – 2014. – V. 8, № 4. – P. 046002.

183. Exploring health literacy needs in Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Associations between demographic, clinical variables, psychological well-being and health literacy / A. K. Wahl, R. H. Osborne, M. H. Larsen [et al.]. – Text : visual // *Heart & Lung*. – 2021. – V. 50, № 3. – P. 417-424.

184. Exploring the Relationship between Disease Awareness and Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / I. Baiardini, M. Contoli, A. G. Corsico [et al.]. – Text : visual // *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*. – 2021. – V. 100, № 4. – P. 291-297.

185. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation / K. Edfeldt, J. Swedenborg, G. K. Hansson, Z. Yan. – Text : visual // *Circulation*. – 2002. – V. 105, № 10. – P. 1158-1161.

186. Fahy, J. V. Airway Mucus Function and Dysfunction / J. V. Fahy, B. F. Dickey. – Text : visual // *The New England journal of medicine*. – 2010. – V. 363, № 23. – P. 2233-2247.

187. Ferguson, G. T. Screening and early intervention for COPD / G. T. Ferguson, T. L. Petty. – Text : visual // *Hospital Practice (1995)*. – 1998. – V. 33, № 4. – P. 67-72; 79-80; 83.

188. FEV1 is a stronger mortality predictor than FVC in patients with moderate COPD and with an increased risk for cardiovascular disease / A. Bikov, P. Lange, J. A. Anderson [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2020. – V. 15. – P. 1135-1142.

189. Filozof, C. Smoking cessation and weight gain / C. Filozof, M. C. Fernández Pinilla, A. Fernández-Cruz. – Text : visual // *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. – 2004. – V. 5, № 2. – P. 95-103.

190. Finkelstein, J. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity / J. Finkelstein, E. Cha, S. M. Scharf. – Text :

visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2009. – V. 4. – P. 337-349.

191. Fletcher, C. The natural history of chronic airflow obstruction. / C. Fletcher, R. Peto. – Text : visual // *British Medical Journal*. – 1977. – V. 1, № 6077. – P. 1645-1648.

192. Four different frailty models predict health outcomes in older patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / D. Zhang, W. Tang, L.-Y. Dou [et al.] Text : visual // *BMC Geriatrics*. – 2022. – V. 22, № 1. – P. 57.

193. Fractional exhaled breath temperature in patients with asthma, chronic obstructive pulmonary disease, or systemic sclerosis compared to healthy controls / E. Tufvesson, E. Nilsson, T. A. Popov [et al.]. – Text : visual // *European Clinical Respiratory Journal*. – V. 7, № 1. – P. 1747014.

194. Frailty in COPD: an analysis of prevalence and clinical impact using UK Biobank / P. Hanlon, J. Lewsey, J. K. Quint [et al.]. – Text : visual // *BMJ Open Respiratory Research*. – 2022. – V. 9, № 1. – P. e001314.

195. Froom, P. Smoking cessation and weight gain / P. Froom, S. Melamed, J. Benbassat. – Text : visual // *The Journal of Family Practice*. – 1998. – V. 46, № 6. – P. 460-464.

196. Functional decline in peripheral arterial disease: associations with the ankle brachial index and leg symptoms / M. M. McDermott, K. Liu, P. Greenland [et al.]. – Text : visual // *JAMA*. – 2004. – V. 292, № 4. – P. 453-461.

197. Garudadri, S. Targeting Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes, Endotypes, and Biomarkers / S. Garudadri, P. G. Woodruff. – Text : visual // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2018. – V. 15 (Suppl 4). – P. S234-S238.

198. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. – Text : visual // *Lancet (London, England)*. – 2017. – V. 390, № 10100. – P. 1260-1344.

199. Ge, S. X. ShinyGO: a graphical gene-set enrichment tool for animals and plants / S. X. Ge, D. Jung, R. Yao. – Text : visual // *Bioinformatics*. – 2020. – V. 36, № 8. – P. 2628-2629.
200. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium / M. Ashburner, C. A. Ball, J. A. Blake [et al.]. – Text : visual // *Nature Genetics*. – 2000. – V. 25, № 1. – P. 25-29.
201. Genetic predictors of an unfavorable course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries / R. E. Kalinin, I. A. Suchkov, A. A. Chobanyan [et al.]. – Text : visual // *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. – 2021. – V. 29, № 2. – P. 251-256.
202. GEO2Enrichr: browser extension and server app to extract gene sets from GEO and analyze them for biological functions / G. W. Gundersen, M. R. Jones, A. D. Rouillard [et al.]. – Text : visual // *Bioinformatics (Oxford, England)*. – 2015. – V. 31, № 18. – P. 3060-3062.
203. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study / V. S. Peña, M. Miravittles, R. Gabriel [et al.]. – Text : visual // *Chest*. – 2000. – V. 118, № 4. – P. 981-989.
204. Ginhoux, F. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis / F. Ginhoux, S. Jung. – Text : visual // *Nature Reviews. Immunology*. – 2014. – V. 14, № 6. – P. 392-404.
205. Global, regional, and national burden of chronic obstructive pulmonary disease from 1990 to 2019 / H. Wang, X. Ye, Y. Zhang, S. Ling. – Text : visual // *Frontiers in Physiology*. – 2022. – V. 13. – P. 925132.
206. g:Profiler: a web server for functional enrichment analysis and conversions of gene lists (2019 update) / U. Raudvere, L. Kolberg, I. Kuzmin [et al.]. – Text : visual // *Nucleic Acids Research*. – 2019. – V. 47, № W1. – P. W191-W198.
207. Groenewegen, K. H. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbations of COPD / K. H. Groenewegen, M. A. Dentener, E. F. M. Wouters. – Text : visual // *Respiratory Medicine*. – 2007. – V. 101, № 11. – P. 2409-2415.

208. Gut microbiota modulates COPD pathogenesis: role of anti-inflammatory *Parabacteroides goldsteinii* lipopolysaccharide / H.-C. Lai, T.-L. Lin, T.-W. Chen [et al.]. – Text : visual // Gut. – 2022. – V. 71, № 2. – P. 309.

209. Halpern, M. T. The burden of COPD in the U.S.A.: results from the confronting COPD survey / M. T. Halpern, R. H. Stanford, R. Borker. – Text : visual // The economic impact of COPD in North America and Europe Analysis of the Confronting COPD survey. – 2003. – V. 97. – P. S81-S89.

210. Halpin, D. M. G. Lung Health for All: Chronic Obstructive Lung Disease and World Lung Day 2022 / D. M. G. Halpin, C. F. Vogelmeier, A. Agusti. – Text : visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – V. 206, № 6. – P. 669-671.

211. Hany Assal, H. Body mass index and its relation to GOLD stage in chronic obstructive pulmonary disease patients / H. Hany Assal, E. Kamal. – Text : visual // Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. – 2016. – V. 65, № 2. – P. 411-414.

212. Health literacy and health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease / L. Puente-Maestu, M. Calle, J. L. Rodríguez-Hermosa [et al.]. – Text : visual // Respiratory Medicine. – 2016. – V. 115. – P. 78-82.

213. Health Literacy and Health Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: An Explorative Study / D. Azkan Ture, S. Bhattacharya, H. Demirci, T. Yildiz. – Text : visual // Frontiers in Public Health. – 2022. – V. 10. – P. 846768.

214. Health Literacy and Physical Activity: A Systematic Review / A. Buja, A. Rabensteiner, M. Sperotto [et al.]. – Text : visual // Journal of Physical Activity and Health. – 2020. – V. 17, № 12. – P. 1259-1274.

215. Health literacy in patients with intermittent claudication in relation to clinical characteristics, demographics, self-efficacy and quality of life – A cross-sectional study / R. Striberger, M. Axelsson, C. Kumlien, M. Zarrouk. – Text : visual // Journal of Vascular Nursing. – 2022. – V. 40, № 3. – P. 121-127.

216. Healthy lifestyle behaviors among individuals with chronic obstructive pulmonary disease in urban and rural communities in China: a large community-based

epidemiological study / R. Yan, Y. Wang, J. Bo, W. Li. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2017. – V. 12. – P. 3311-3321.

217. Hetlevik, Ø. GP utilisation by education level among adults with COPD or asthma: a cross-sectional register-based study / Ø. Hetlevik, H. Melbye, S. Gjesdal. – Text : visual // *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. – 2016. – V. 26. – P. 16027.

218. High prevalence of COPD in atherosclerosis patients / I. Tuleta, T. Farrag, L. Busse [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2017. – V. 12. – P. 3047-3053.

219. High risk of subclinical atherosclerosis in COPD exacerbator phenotype / A. Domenech, A. Muñoz-Montiel, N. García-Casares [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Medicine*. – 2018. – V. 141. – P. 165-171.

220. Horváth I. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions / I. Horváth, J. Hunt, P. J. Barnes. – Text : visual // *European Respiratory Journal*. – 2005. – V. 26, № 3. – P. 523.

221. HSP60 regulates the cigarette smoke-induced activation of TLR4-NF- κ B-MyD88 signalling pathway and NLRP3 inflammasome / G. Ou, M. Zhu, Y. Huang [et al.]. – Text : visual // *International Immunopharmacology*. – 2022. – V. 103. – P. 108445.

222. Huang, D. W. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources / D. W. Huang, B. T. Sherman, R. A. Lempicki. – Text : visual // *Nature Protocols*. – 2009. – V. 4, № 1. – P. 44-57.

223. Hugli, O. The daily energy expenditure in stable chronic obstructive pulmonary disease / O. Hugli, Y. Schutz, J. W. Fitting. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1996. – V. 153, № 1. – P. 294-300.

224. Huiart, L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa. – Text : visual // *Chest*. – 2005. – V. 128, № 4. – P. 2640-2646.

225. Identification of genomic differences among peripheral arterial beds in atherosclerotic and healthy arteries / M. Steenman, O. Espitia, B. Maurel [et al.]. – Text : visual // *Scientific Reports*. – 2018. – V. 8. – P. 3940.

226. Identification of Hub Genes Associated with COPD Through Integrated Bioinformatics Analysis / L. Chen, D. Zhu, J. Huang [et al.]. – Text : visual // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2022. – V. 17. – P. 439-456.

227. Identification of potential diagnostic biomarkers of atherosclerosis based on bioinformatics strategy / Z. Zheng, D. Yuan, C. Shen [et al.]. – Text : visual // BMC Medical Genomics. – 2023. – V. 16. – № 1. – P. 100.

228. Identification of Potential Key Genes in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through Bioinformatics Analysis / Q. Guan, Y. Tian, Z. Zhang [et al.]. – Text : visual // Frontiers in Genetics. – 2021. – T. 12. – P. 754569

229. Illness perception, health literacy, self-efficacy, adherence and quality of life in patients with intermittent claudication – a longitudinal cohort study / R. Striberger, M. Zarrouk, C. Kumlien, M. Axelsson. – Text : visual // BMC Nursing. – 2023. – V. 22, № 1. – P. 167.

230. Impact of Education on COPD Severity and All-Cause Mortality in Lifetime Never-Smokers and Longtime Ex-Smokers: Results of the COSYCONET Cohort / J. I. Lutter, R. A. Jörres, T. Welte [et al.]. – Text : visual // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2020. – V. 15. – P. 2787-2798.

231. Inadequate Health Literacy in Patients with Arterial Vascular Disease / R. M. Strijbos, J.-W. Hinnen, R. F. F. van den Haak [et al.]. – Text : visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery. – 2018. – V. 56, № 2. – P. 239-245.

232. Incidence of type II diabetes in chronic obstructive pulmonary disease: a nested case–control study / A. Gayle, S. Dickinson, C. Poole [et al.]. – Text : visual // NPJ Primary Care Respiratory Medicine. – 2019. – V. 29, № 1. – P. 28.

233. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute dynamic registry / J. R. Enriquez, S. V. Parikh, F. Selzer [et al.]. – Text : visual // Chest. – 2011. – V. 140, № 3. – P. 604-610.

234. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / G. C. Donaldson, J. R. Hurst, C. J. Smith [et al.]. – Text : visual // *Chest*. – 2010. – V. 137, № 5. – P. 1091-1097.
235. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations / K. H. Groenewegen, D. S. Postma, W. C. J. Hop [et al.]. – Text : visual // *Chest*. – 2008. – V. 133, № 2. – P. 350-357.
236. Individualized prediction of lung-function decline in chronic obstructive pulmonary disease / Z. Zafari, D. D. Sin, D. S. Postma [et al.]. – Text : visual // *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*. – 2016. – V. 188, № 14. – P. 1004-1011.
237. Inflammatory Biomarkers in Exhaled Breath Condensate: A Systematic Review / F. Ghelli, M. Panizzolo, G. Garzaro [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – V. 23, № 17. – P. 9820.
238. Inflammatory Endotype-Associated Airway Resistome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Yi Xinzhu, Li Yanjun, Liu Haiyue [et al.]. – Text : visual // *Microbiology Spectrum*. – 2022. – V. 10, № 2. – P. e02593-21.
239. *Innate Immunity* / B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis [et al.]. – Text : visual // *Molecular Biology of the Cell*. – 4th edition. – Garland Science, 2002. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26846/> (дата обращения: 04.07.2023).
240. Interaction between Physical Activity and Smoking on Lung, Muscle, and Bone in Mice / N. Cielen, K. Maes, N. Heulens [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2016. – V. 54, № 5. – P. 674-682.
241. Is age-related decline in lean mass and physical function accelerated by obstructive lung disease or smoking? / B. van den Borst, A. Koster, B. Yu [et al.]. – Text : visual // *Thorax*. – 2011. – V. 66, № 11. – P. 961-969.
242. Is Atherosclerotic Heart Disease in COPD a Distinct Phenotype? / S. F. P. Man, J. A. Leipsic, J. P. Man, D. D. Sin. – Text : visual // *CHEST*. – 2011. – V. 140, № 3. – P. 569-571.
243. It's more than low BMI: prevalence of cachexia and associated mortality in COPD / M.-L. N. McDonald, E. F. M. Wouters, E. Rutten [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2019. – V. 20, № 1. – P. 100.

244. Jubrail, J. Macrophage phagocytosis cracking the defect code in COPD / J. Jubrail, N. Kurian, F. Niedergang. – Text : visual // *Biomedical Journal*. – 2017. – V. 40, № 6. – P. 305-312.
245. Kanehisa, M. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes / M. Kanehisa, S. Goto. – Text : visual // *Nucleic Acids Research*. – 2000. – V. 28, № 1. – P. 27-30.
246. Katanoda, K. Mortality Attributable to Tobacco by Selected Countries Based on the WHO Global Report / K. Katanoda, H. Yako-Suketomo. – Text : visual // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – V. 42, № 6. – P. 561-562.
247. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes / M. Kanehisa, M. Furumichi, Y. Sato [et al.]. – Text : visual // *Nucleic Acids Research*. – 2023. – V. 51, № D1. – P. D587-D592.
248. Kim, V. The Chronic Bronchitis Phenotype in COPD: Features and Implications / V. Kim, G. J. Criner. – Text : visual // *Current opinion in pulmonary medicine*. – 2015. – V. 21, № 2. – P. 133-141.
249. Kim, W. D. Lung mucus: a clinician's view / W. D. Kim. – Text : visual // *The European Respiratory Journal*. – 1997. – V. 10, № 8. – P. 1914-1917.
250. Knowledge of peripheral arterial disease: Results of an intervention to measure and improve PAD knowledge in Toronto / C. El Morr, M. AlHamzah, P. Ng [et al.]. – Text : visual // *Vascular*. – 2017. – V. 25, № 5. – P. 479-487.
251. Konradt, C. Pathogen interactions with endothelial cells and the induction of innate and adaptive immunity / C. Konradt, C. A. Hunter. – Text : visual // *European Journal of Immunology*. – 2018. – V. 48, № 10. – P. 1607-1620.
252. Kopp, W. Pathogenesis of (smoking-related) non-communicable diseases—Evidence for a common underlying pathophysiological pattern / W. Kopp. – Text : visual // *Frontiers in Physiology*. – 2022. – V. 13. – P. 1037750.
253. Kotlyarov, S. Analysis of differentially expressed genes and signaling pathways involved in atherosclerosis and chronic obstructive pulmonary disease / S. Kotlyarov. – Text : visual // *Biomolecular Concepts*. – 2022. – V. 13, № 1. – P. 34-54.

254. Kotlyarov, S. Lipid Metabolism Disorders in the Comorbid Course of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Kotlyarov, A. Bulgakov. – Text : visual // Cells. – 2021. – V. 10, № 11. – P. 2978.

255. Kotlyarov, S. Immune Function of Endothelial Cells: Evolutionary Aspects, Molecular Biology and Role in Atherogenesis / S. Kotlyarov. – Text : visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – V. 23. – Immune Function of Endothelial Cells. – № 17. – P. 9770.

256. Kotlyarov, S. Involvement of the Innate Immune System in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Kotlyarov. – Text : visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – V. 23, № 2. – P. 985.

257. Kotlyarov, S. Bioinformatic Analysis of ABCA1 Gene Expression in Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // Membranes. – 2021. – V. 11, № 9. – P. 674.

258. Kotlyarov, S. Molecular Mechanisms of Lipid Metabolism Disorders in Infectious Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – V. 22, № 14. – P. 7634.

259. Lange, P. Risk factors for death and hospitalization from pneumonia. A prospective study of a general population / P. Lange, J. Vestbo, J. Nyboe. – Text : visual // The European Respiratory Journal. – 1995. – V. 8, № 10. – P. 1694-1698.

260. Lee, J.-H. Pathogenesis of COPD / J.-H. Lee. – Text : visual // COPD: Heterogeneity and Personalized Treatment / ed. S.-D. Lee. – Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2017. – P. 35-54.

261. Lee, P. N. Systematic review of the evidence relating FEV1 decline to giving up smoking / P. N. Lee, J. S. Fry. – Text : visual // BMC medicine. – 2010. – V. 8. – P. 84.

262. Leg Symptom Categories and Rates of Mobility Decline in Peripheral Arterial Disease / M. M. McDermott, L. Ferrucci, K. Liu [et al.]. – Text : visual // Journal of the American Geriatrics Society. – 2010. – V. 58, № 7. – P. 1256-1262.

263. Li, X.-F. Analysis of pathogenesis and drug treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicated with cardiovascular disease / X.-F. Li, C.-Q. Wan, Y.-M. Mao. – Text : visual // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – V. 9. – P. 979959.
264. Libby, P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: The Biological Basis of CANTOS and Beyond / P. Libby. – Text : visual // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – V. 70, № 18. – P. 2278-2289.
265. Libby, P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson. – Text : visual // *Nature*. – 2011. – V. 473, № 7347. – P. 317-325.
266. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies / M. E. Ritchie, B. Phipson, D. Wu [et al.]. – Text : visual // *Nucleic Acids Research*. – 2015. – V. 43, № 7. – P. e47-e47.
267. Lipid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease / H. Chen, Z. Li, L. Dong [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2019. – V. 14. – P. 1009-1018.
268. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes and coronary atherosclerosis / V. V. Tertov, A. N. Orekhov, A. G. Kacharava [et al.]. – Text : visual // *Experimental and Molecular Pathology*. – 1990. – V. 52, № 3. – P. 300-308.
269. Low Health Literacy and Health Outcomes: An Updated Systematic Review / N. D. Berkman, S. L. Sheridan, K. E. Donahue [et al.]. – Text : visual // *Annals of Internal Medicine*. – 2011. – V. 155, № 2. – P. 97-107.
270. Lower Extremity Peripheral Artery Disease and Quality of Life Among Older Individuals in the Community / A. Wu, J. Coresh, E. Selvin [et al.]. – Text : visual // *Journal of the American Heart Association*. – V. 6, № 1. – P. e004519.
271. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association / M. H. Criqui, K. Matsushita, V. Aboyans [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2021. – V. 144, № 9. – P. e171-e191.

272. Lower Health Literacy is Associated with Poorer Health Status and Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / T. A. Omachi, U. Sarkar, E. H. Yelin [et al.]. – Text : visual // *Journal of General Internal Medicine*. – 2013. – V. 28, № 1. – P. 74-81.

273. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm / C. D. Mills, K. Kincaid, J. M. Alt [et al.]. – Text : visual // *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. – 2000. – V. 164, № 12. – P. 6166-6173.

274. Maclay, J. D. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms / J. D. Maclay, W. MacNee. – Text : visual // *Chest*. – 2013. – V. 143, № 3. – P. 798-807.

275. MacMicking, J. Nitric oxide and macrophage function / J. MacMicking, Q. W. Xie, C. Nathan. – Text : visual // *Annual Review of Immunology*. – 1997. – V. 15. – P. 323-350.

276. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis / Y. V. Bobryshev, E. A. Ivanova, D. A. Chistiakov [et al.]. – Text : visual // *BioMed Research International*. – 2016. – V. 2016. – P. 9582430.

277. Mai, W. Targeting IL-1 β in the Treatment of Atherosclerosis / W. Mai, Y. Liao. – Text : visual // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – V. 11. – P. 589654.

278. Mannino, D. M. COPD: Epidemiology, Prevalence, Morbidity and Mortality, and Disease Heterogeneity / D. M. Mannino. – Text : visual // *Chest*. – 2002. – V. 121, – № 5 (Supplement). – P. 121S-126S.

279. Mannino, D. M. Lung function decline and outcomes in an elderly population / D. M. Mannino, K. J. Davis. – Text : visual // *Thorax*. – 2006. – V. 61, № 6. – P. 472-477.

280. Marrett, E. Burden of peripheral arterial disease in Europe and the United States: a patient survey / E. Marrett, M. daCosta DiBonaventura, Q. Zhang. – Text : visual // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2013. – V. 11. – P. 175.

281. Martí i Líndez, A.-A. Arginine-dependent immune responses / A.-A. Martí i Líndez, W. Reith. – Text : visual // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2021. – V. 78, № 13. – P. 5303-5324.

282. May, S. M. Burden of chronic obstructive pulmonary disease: Healthcare costs and beyond / S. M. May, J. T. C. Li. – Text : visual // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2015. – V. 36, № 1. – P. 4-10.

283. Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes to cultured endothelial cells / V. K. Kalra, Y. Ying, K. Deemer [et al.]. – Text : visual // *Journal of Cellular Physiology*. – 1994. – V. 160, № 1. – P. 154-162.

284. Messner, B. Smoking and Cardiovascular Disease / B. Messner, D. Bernhard. – Text : visual // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2014. – V. 34, № 3. – P. 509-515.

285. Metabolic reprogramming in macrophage responses / Y. Liu, R. Xu, H. Gu [et al.]. – Text : visual // *Biomarker Research*. – 2021. – V. 9, № 1. – P. 1.

286. Metabolism via Arginase or Nitric Oxide Synthase: Two Competing Arginine Pathways in Macrophages / M. Rath, I. Müller, P. Kropf [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – V. 5. – P. 532.

287. Microbial burden and viral exacerbations in a longitudinal multicenter COPD cohort / J. Bouquet, D. E. Tabor, J. S. Silver [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2020. – V. 21. – P. 77.

288. Microbiological components in mainstream and sidestream cigarette smoke / L. Larsson, C. Pehrson, T. Dechen, M. Crane-Godreau. – Text : visual // *Tobacco Induced Diseases*. – 2012. – V. 10, № 1. – P. 13.

289. Miravittles, M. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines / M. Miravittles, M. Calle, J. J. Soler-Cataluña. – Text : visual // *Archivos De Bronconeumologia*. – 2012. – V. 48, № 3. – P. 86-98.

290. Mirza, S. COPD Phenotypes - implications for care / S. Mirza, R. Benzo. – Text : visual // *Mayo Clinic proceedings*. – 2017. – V. 92, № 7. – P. 1104-1112.

291. Mogensen, T. H. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses / T. H. Mogensen. – Text : visual // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2009. – V. 22, № 2. – P. 240-273.

292. Molecular and clinical disease of comorbidities in exacerbated COPD patients / R. Faner, A. Gutiérrez-Sacristán, A. Castro-Acosta [et al.]. – Text : visual // *The European Respiratory Journal*. – 2015. – V. 46, № 4. – P. 1001-1010.
293. Moore, K. J. The Cellular Biology of Macrophages in Atherosclerosis / K. J. Moore, I. Tabas. – Text : visual // *Cell*. – 2011. – V. 145, № 3. – P. 341-355.
294. Moore, K. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance / K. Moore, F. Sheedy, E. Fisher. – Text : visual // *Nature reviews. Immunology*. – 2013. – V. 13, № 10. – P. 709-721.
295. Morgan, A. D. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? / A. D. Morgan, R. Zakeri, J. K. Quint. – Text : visual // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2018. – V. 12. – P. 1753465817750524.
296. Mortality in COPD: Role of comorbidities / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agustí. – Text : visual // *The European Respiratory Journal*. – 2006. – V. 28, № 6. – P. 1245-1257.
297. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors / R. Doll, R. Peto, J. Boreham, I. Sutherland. – Text : visual // *BMJ: British Medical Journal*. – 2004. – V. 328, № 7455. – P. 1519.
298. Mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide populationbased cohort study / S. C. Park, D. W. Kim, E. C. Park [et al.]. – Text : visual // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2019. – V. 34, № 6. – P. 1272-1278.
299. Multidimensional Dyspnea Profile: an instrument for clinical and laboratory research / R. B. Banzett, C. R. O'Donnell, T. E. Guilfoyle [et al.]. – Text : visual // *The European Respiratory Journal*. – 2015. – V. 45, № 6. – P. 1681-1691.
300. Narsale, A. A. Role of interleukin-6 in cachexia: therapeutic implications / A. A. Narsale, J. A. Carson. – Text : visual // *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. – 2014. – V. 8, № 4. – P. 321-327.

301. National and subnational estimation of the prevalence of peripheral artery disease (PAD) in China: a systematic review and meta-analysis / P. Song, D. Rudan, M. Wang [et al.]. – Text : visual // *Journal of Global Health*. – V. 9, № 1. – P. 010601.

302. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease / K. Brassington, S. Selemidis, S. Bozinovski, R. Vlahos. – Text : visual // *Clinical Science*. – 2019. – V. 133, № 7. – P. 885-904.

303. New Insights on the Role of Lipid Metabolism in the Metabolic Reprogramming of Macrophages / A. Batista-Gonzalez, R. Vidal, A. Criollo, L. J. Carreño. – Text : visual // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – V. 10. – P. 2993.

304. Nishimura, K. Clinical course and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Nishimura, M. Tsukino. – Text : visual // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2000. – V. 6, № 2. – P. 127-132.

305. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis / J.-Y. Chen, Z.-X. Ye, X.-F. Wang [et al.]. – Text : visual // *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*. – 2018. – V. 97. – P. 423-428.

306. NLRP3 inflammasome activity is upregulated in an in-vitro model of COPD exacerbation / N. Nachmias, S. Langier, R. Y. Brzezinski [et al.]. – Text : visual // *PLoS ONE*. – 2019. – V. 14, № 5. – P. e0214622.

307. Novel cardiovascular risk factors do not completely explain the higher prevalence of peripheral arterial disease among African Americans. The San Diego Population Study / J. H. Ix, M. A. Allison, J. O. Denenberg [et al.]. – Text : visual // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – V. 51, № 24. – P. 2347-2354.

308. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. – Text : visual // *World Health Organization Technical Report Series*. – 2000. – V. 894. – P. i-xii 1-253.

309. Obstructive lung diseases and inhaler treatment: results from a national public pragmatic survey / F. Braido, I. Baiardini, M. Sumberesi [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2013. – V. 14, № 1. – P. 94.

310. Olin, J. W. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management / J. W. Olin, B. A. Sealove. – Text : visual // Mayo Clinic Proceedings. – 2010. – V. 85, № 7. – P. 678-692.
311. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis / P. G. Steg, D. L. Bhatt, P. W. F. Wilson [et al.]. – Text : visual // JAMA. – 2007. – V. 297, № 11. – P. 1197-1206.
312. Ong K.-C. Does the multidimensional grading system (BODE) correspond to differences in health status of patients with COPD? / K.-C. Ong, S.-J. Lu, C. S.-C. Soh. – Text : visual // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2006. – V. 1, № 1. – P. 91-96.
313. Ouriel, K. Peripheral arterial disease / K. Ouriel. – Text : visual // Lancet (London, England). – 2001. – V. 358, № 9289. – P. 1257-1264.
314. Overweight is a predictor of long-term survival in hospitalised patients with exacerbations of COPD / P. Stoll, S. Foerster, J. C. Virchow, M. Lommatzsch. – Text : visual // Respiratory Medicine. – 2016. – V. 116. – P. 59-62.
315. Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis: Mechanisms and Therapies / X. Yang, Y. Li, Y. Li [et al.]. – Text : visual // Frontiers in Physiology. – 2017. – V. 8. – P. 600.
316. Oxidized LDL triggers changes in oxidative stress and inflammatory biomarkers in human macrophages / O. J. Lara-Guzmán, Á. Gil-Izquierdo, S. Medina [et al.]. – Text : visual // Redox Biology. – 2018. – V. 15. – P. 1-11.
317. Pande, R. L. Socioeconomic Inequality and Peripheral Artery Disease Prevalence in US Adults / R. L. Pande, M. A. Creager. – Text : visual // Circulation. Cardiovascular quality and outcomes. – 2014. – V. 7, № 4. – P. 532-539.
318. PANTHER: Making genome-scale phylogenetics accessible to all / P. D. Thomas, D. Ebert, A. Muruganujan [et al.]. – Text : visual // Protein Science: A Publication of the Protein Society. – 2022. – V. 31, № 1. – P. 8-22.
319. PANTHER version 14: more genomes, a new PANTHER GO-slim and improvements in enrichment analysis tools / H. Mi, A. Muruganujan, D. Ebert [et al.]. – Text : visual // Nucleic Acids Research. – 2019. – V. 47, № D1. – P. D419-D426.

320. Paradoxical association between body mass index and in-hospital mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan / Y. Yamauchi, W. Hasegawa, H. Yasunaga [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2014. – V. 9. – P. 1337-1346.

321. Patel, H. J. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications / H. J. Patel, B. M. Patel. – Text : visual // *Life Sciences*. – 2017. – V. 170. – P. 56-63.

322. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / A. Papi, F. Luppi, F. Franco, L. M. Fabbri. – Text : visual // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2006. – V. 3, № 3. – P. 245-251.

323. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study / R. Kessler, E. Ståhl, C. Vogelmeier [et al.]. – Text : visual // *Chest*. – 2006. – V. 130, № 1. – P. 133-142.

324. Patterns and management of chronic obstructive pulmonary disease in urban and rural China: a community-based survey of 25 000 adults across 10 regions / O. P. Kurmi, K. J. Davis, K. B. Hubert Lam [et al.]. – Text : visual // *BMJ open respiratory research*. – 2018. – V. 5, № 1. – P. e000267.

325. Peripheral arterial disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease / R. Pecci, J. De La Fuente Aguado, A. B. Sanjurjo Rivo [et al.]. – Text : visual // *International Angiology: A Journal of the International Union of Angiology*. – 2012. – V. 31, № 5. – P. 444-453.

326. Peripheral Artery Disease: A Comprehensive Updated Review / G. R. Shamaki, F. Markson, D. Soji-Ayoade [et al.]. – Text : visual // *Current Problems in Cardiology*. – 2022. – V. 47, № 11. – P. 101082.

327. 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.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2017. – V. 195, № 2. – P. 189-197.

328. Peripheral artery disease patients are poorly aware of their disease / I. U. Builyte, T. Baltrunas, E. Butkute [et al.]. – Text : visual // Scandinavian cardiovascular journal: SCJ. – 2019. – V. 53, № 6. – P. 373-378.

329. Petrescu, F. Tumor necrosis factor- α serum levels in healthy smokers and nonsmokers / F. Petrescu, S. C. Voican, I. Silosi. – Text : visual // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2010. – V. 5. – P. 217-222.

330. Phagocytic Dysfunction of Human Alveolar Macrophages and Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / C. S. Berenson, R. L. Kruzel, E. Eberhardt, S. Sethi. – Text : visual // The Journal of Infectious Diseases. – 2013. – V. 208, № 12. – P. 2036-2045.

331. Physical Frailty in COPD Patients with Chronic Respiratory Failure / S. Gephine, P. Mucci, J.-M. Grosbois [et al.]. – Text : visual // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2021. – V. 16. – P. 1381-1392.

332. Phytochemicals as modulators of M1-M2 macrophages in inflammation / U. Saqib, S. Sarkar, K. Suk [et al.]. – Text : visual // Oncotarget. – 2018. – V. 9, № 25. – P. 17937-17950.

333. Pomaznoy, M. GOnet: a tool for interactive Gene Ontology analysis / M. Pomaznoy, B. Ha, B. Peters. – Text : visual // BMC Bioinformatics. – 2018. – V. 19, № 1. – P. 470.

334. Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome, and Prognosis of Ischemic Peripheral Arterial Events / D. P. J. Howard, A. Banerjee, J. F. Fairhead [et al.]. – Text : visual // Circulation. – 2015. – V. 132, № 19. – P. 1805-1815.

335. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population / P. Lange, J. L. Marott, J. Vestbo [et al.]. – Text : visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2012. – V. 186, № 10. – P. 975-981.

336. Prevalence and clinical characteristics of peripheral arterial disease in the study population Hermex / F. J. Félix-Redondo, D. Fernández-Bergés, M. Grau [et al.].

– Text : visual // *Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.)*. – 2012. – V. 65, № 8. – P. 726-733.

337. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project / M. Makdisse, A. da C. Pereira, D. de P. Brasil [et al.]. – Text : visual // *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*. – 2008. – V. 91, № 6. – P. 370-382.

338. Prevalence and Risk Factors of Asymptomatic Peripheral Arterial Disease in Patients with COPD in Taiwan / M.-S. Lin, K.-Y. Hsu, Y.-J. Chen [et al.]. – Text : visual // *PLOS ONE*. – 2013. – V. 8, № 5. – P. e64714.

339. 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.]. – Text : visual // *Lancet (London, England)*. – 2018. – V. 391, № 10131. – P. 1706-1717.

340. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease / G. Camiciottoli, F. Bigazzi, C. Magni [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2016. – V. 11. – P. 2229-2236.

341. Prevalence of undiagnosed airflow obstruction among people with a history of smoking in a primary care setting / S. N. Fu, W. C. Yu, C. K.-H. Wong, M. C.-H. Lam. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2016. – V. 11. – P. 2391-2399.

342. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting / M. Bednarek, J. Maciejewski, M. Wozniak [et al.]. – Text : visual // *Thorax*. – 2008. – V. 63, № 5. – P. 402-407.

343. Prognosis of COPD depends on severity of exacerbation history: A population-based analysis / Y. Çolak, S. Afzal, J. L. Marott [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Medicine*. – 2019. – V. 155. – P. 141-147.

344. Pryor, W. A. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite / W. A. Pryor, K. Stone. – Text : visual // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1993. – V. 686. – P. 12-27; discussion 27-28.

345. PTPLAD2 and USP49 Involved in the Pathogenesis of Smoke-Induced COPD by Integrative Bioinformatics Analysis / Q. Zhang, W. Song, N. Ayidaerhan, Z. He. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2020. – V. 15. – P. 2515-2526.
346. Quaderi, S. A. The unmet global burden of COPD / S. A. Quaderi, J. R. Hurst. – Text : visual // *Global Health, Epidemiology and Genomics*. – 2018. – V. 3. – P. e4.
347. Rabe, K. F. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? / K. F. Rabe, J. R. Hurst, S. Suissa. – Text : visual // *European Respiratory Review*. – 2018. – V. 27, № 149. – P. 180057.
348. Rahman, I. The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD: implications for therapy / I. Rahman. – Text : visual // *Treatments in Respiratory Medicine*. – 2005. – V. 4, № 3. – P. 175-200.
349. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine / C.-A. Brandsma, M. Van den Berge, T.-L. Hackett [et al.]. – Text : visual // *The Journal of Pathology*. – 2020. – V. 250, № 5. – P. 624-635.
350. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention / J. Bourbeau, M. Julien, F. Maltais [et al.]. – Text : visual // *Archives of Internal Medicine*. – 2003. – V. 163, № 5. – P. 585-591.
351. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations / A. Bhowmik, T. Seemungal, R. Sapsford, J. Wedzicha. – Text : visual // *Thorax*. – 2000. – V. 55, № 2. – P. 114-120.
352. Relationship Between Forced Vital Capacity and Framingham Cardiovascular Risk Score Beyond the Presence of Metabolic Syndrome / H. K. Kang, H. Y. Park, B.-H. Jeong [et al.]. – Text : visual // *Medicine*. – 2015. – V. 94, № 47. – P. e2089.
353. Relationship between gut microbiota and lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 1-year follow-up study / Y.-C. Chiu, S.-

W. Lee, C.-W. Liu [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2022. – V. 23, № 1. – P. 10.

354. Relationship between smoking and the incidence of sarcopenia: The SarcoPhAge cohort / M. Locquet, O. Bruyère, L. Lengelé [et al.]. – Text : visual // *Public Health*. – 2021. – V. 193. – P. 101-108.

355. Relative and absolute lung function change in a general population aged 60–102 years / J. Luoto, M. Pihlsgård, P. Wollmer, S. Elmståhl. – Text : visual // *The European Respiratory Journal*. – 2019. – V. 53, № 3. – P. 1701812.

356. Remmerie, A. Macrophages and lipid metabolism / A. Remmerie, C. L. Scott. – Text : visual // *Cellular Immunology*. – 2018. – V. 330. – P. 27-42.

357. Risk factors for the development of adverse outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. N. A. Karoli, B. A. V. Borodkin, R. A. P. Rebrov; V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. – Text : visual // *Therapy*. – 2022. – V. 5. – P. 18-25.

358. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations / S.-P. Hogeia, E. Tudorache, A. P. Fildan [et al.]. – Text : visual // *The Clinical Respiratory Journal*. – 2020. – V. 14, № 3. – P. 183-197.

359. Risk Factors of Rapid FEV1 Decline in a Real-World Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort / H. W. Lee, J.-K. Lee, M. G. Lee [et al.]. – Text : visual // *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*. – 2022. – V. 101, № 12. – P. 1078-1087.

360. Roberts, N. J. Health literacy in COPD / N. J. Roberts, R. Ghiassi, M. R. Partridge. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2008. – V. 3, № 4. – P. 499-507.

361. Role of the inflammasome in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / C. Colarusso, M. Terlizzi, A. Molino [et al.]. – Text : visual // *Oncotarget*. – 2017. – V. 8, № 47. – P. 81813-81824.

362. Roshan, M. H. K. The Role of TLR2, TLR4, and TLR9 in the Pathogenesis of Atherosclerosis / M. H. K. Roshan, A. Tambo, N. P. Pace. – Text : visual // *International Journal of Inflammation*. – 2016. – V. 2016. – P. 1532832.

363. Rural Residence and Poverty Are Independent Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the United States / S. Raju, C. A. Keet, L. M. Paulin [et al.]. – Text : visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2019. – V. 199, № 8. – P. 961-969.

364. Ruvuna, L. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / L. Ruvuna, A. Sood. – Text : visual // Clinics in Chest Medicine. – 2020. – V. 41, № 3. – P. 315-327.

365. Ruyschaert, J.-M. Role of lipid microdomains in TLR-mediated signalling / J.-M. Ruyschaert, C. Lonz. – Text : visual // Biochimica Et Biophysica Acta. – 2015. – V. 1848, № 9. – P. 1860-1867.

366. Sarcopenia is associated with cardiovascular risk in men with COPD, independent of adiposity / A. Y. Leem, Y. S. Kim, K. S. Chung [et al.]. – Text : visual // Respiratory Research. – 2022. – V. 23, № 1. – P. 185.

367. Self-management interventions for people with chronic obstructive pulmonary disease / J. Schrijver, A. Lenferink, M. Brusse-Keizer [et al.]. – Text : visual // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2022. – V. 1, № 1. – P. CD002990.

368. Selvin, E. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000 / E. Selvin, T. P. Erlinger. – Text : visual // Circulation. – 2004. – V. 110, № 6. – P. 738-743.

369. Serum IL-1 β and IL-17 levels in patients with COPD: associations with clinical parameters / Y. Zou, X. Chen, J. Liu [et al.]. – Text : visual // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2017. – V. 12. – P. 1247-1254.

370. Serum interleukin-6 in chronic obstructive pulmonary disease patients and its relation to severity and acute exacerbation / F. G. M. Hussein, R. S. Mohammed, R. A. Khattab, L. A. Al-Sharawy. – Text : visual // The Egyptian Journal of Bronchology. – 2022. – V. 16, № 1. – P. 10.

371. Sethi, S. Is It the Heart or the Lung? Sometimes It Is Both / S. Sethi. – Text : visual // Journal of the American Heart Association. – 2022. – V. 11, № 18. – P. e027112.

372. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers / A. Di Stefano, A. Capelli, M. Lusuardi [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1998. – V. 158, № 4. – P. 1277-1285.

373. Shapiro, S. D. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease / S. D. Shapiro. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1999. – V. 160, № 5 (Pt 2). – P. S29-32.

374. Short Assessment of Health Literacy—Spanish and English: A Comparable Test of Health Literacy for Spanish and English Speakers / S.-Y. D. Lee, B. D. Stucky, J. Y. Lee [et al.]. – Text : visual // *Health Services Research*. – 2010. – V. 45, № 4. – P. 1105-1120.

375. Simons, K. Lipid rafts and signal transduction / K. Simons, D. Toomre. – Text : visual // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2000. – V. 1, № 1. – P. 31-39.

376. Sin, D. D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality / D. D. Sin, S. F. P. Man. – Text : visual // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2005. – V. 2, № 1. – P. 8-11.

377. Smith, G. D. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study / G. D. Smith, M. J. Shipley, G. Rose. – Text : visual // *Circulation*. – 1990. – V. 82, № 6. – P. 1925-1931.

378. Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota / J. L. Benjamin, C. R. H. Hedin, A. Koutsoumpas [et al.]. – Text : visual // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2012. – V. 18, № 6. – P. 1092-1100.

379. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in chronic obstructive pulmonary disease / S. Hodge, G. Hodge, J. Ahern [et al.]. – Text : visual // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2007. – V. 37, № 6. – P. 748-755.

380. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches / G. Siasos, V. Tsigkou, E. Kokkou [et al.]. – Text : visual // *Current Medicinal Chemistry*. – 2014. – V. 21, № 34. – P. 3936-3948.

381. Smoking and COPD exacerbations / E. Badaran, E. Ortega, C. Bujalance [et al.]. – Text : visual // *European Respiratory Journal*. – 2012. – V. 40 (Suppl 56). – P. P1055.

382. Smoking cessation affects the natural history of COPD / J.-W. Bai, X. Chen, S. Liu [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2017. – V. 12. – P. 3323-3328.

383. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study / P. D. Scanlon, J. E. Connett, L. A. Waller [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2000. – V. 161, № 2 (Pt 1). – P. 381-390.

384. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: a 30 year follow up study among the Finnish cohorts of the Seven Countries Study / M. Pelkonen, I. L. Notkola, H. Tukiainen [et al.]. – Text : visual // *Thorax*. – 2001. – V. 56, № 9. – P. 703-707.

385. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years / S. P. Bhatt, Y. Kim, K. F. Harrington [et al.]. – Text : visual // *Thorax*. – 2018. – V. 73, № 5. – P. 414-421.

386. Smoking impairs muscle protein synthesis and increases the expression of myostatin and MAFbx in muscle / A. M. W. Petersen, F. Magkos, P. Atherton [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – V. 293, № 3. – P. E843-848.

387. Smoking Is Associated with Shortened Airway Cilia / P. L. Leopold, M. J. O'Mahony, X. J. Lian [et al.]. – Text : visual // *PLoS ONE*. – 2009. – V. 4, № 12. – P. e8157.

388. Smoking status affects clinical characteristics and disease course of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A prospectively observational

study / X. Li, Z. Wu, M. Xue, W. Du. – Text : visual // *Chronic Respiratory Disease*. – 2020. – V. 17. – P. 1479973120916184.

389. Song, Q. The role of cigarette smoke-induced pulmonary vascular endothelial cell apoptosis in COPD / Q. Song, P. Chen, X.-M. Liu. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2021. – V. 22, № 1. – P. 39.

390. Soriano, J. B. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease / J. B. Soriano, J. Zielinski, D. Price. – Text : visual // *Lancet* (London, England). – 2009. – V. 374, № 9691. – P. 721-732.

391. Sridhar, M. K. Why do patients with emphysema lose weight? / M. K. Sridhar. – Text : visual // *Lancet* (London, England). – 1995. – V. 345, № 8959. – P. 1190-1191.

392. Stem Cell-Derived Endothelial Cell Model that Responds to Tobacco Smoke Like Primary Endothelial Cells / P.-H. Chu, G. Chen, D. Kuo [et al.]. – Text : visual // *Chemical Research in Toxicology*. – 2020. – V. 33, № 3. – P. 751-763.

393. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets / D. Szklarczyk, A. L. Gable, D. Lyon [et al.]. – Text : visual // *Nucleic Acids Research*. – 2019. – V. 47, № D1. – P. D607-D613.

394. Suissa, S. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality / S. Suissa, S. Dell’Aniello, P. Ernst. – Text : visual // *Thorax*. – 2012. – V. 67, № 11. – P. 957.

395. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Fisk, C. M. McEniery, N. Gale [et al.]. – Text : visual // *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979). – 2018. – V. 71, № 3. – P. 499-506.

396. Survival and cause of death among elderly chronic obstructive pulmonary disease patients after first admission to hospital / S. Vilkinan, T. Keistinen, T. Tuuponen, S. L. Kivelä. – Text : visual // *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*. – 1997. – V. 64, № 4. – P. 281-284.

397. Systemic Immuno-metabolic alterations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / A. R. Agarwal, S. Kadam, A. Brahme [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2019. – V. 20. – P. 171.

398. Systemic Inflammation and Early Atheroma Formation: Are They Related? / S. Balanescu, L. Calmac, D. Constantinescu [et al.]. – Text : visual // *Mædica*. – 2010. – V. 5, № 4. – P. 292-301.

399. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis / S. I. van Leuven, R. Franssen, J. J. Kastelein [et al.]. – Text : visual // *Rheumatology*. – 2008. – V. 47, № 1. – P. 3-7.

400. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study / F. Garcia-Rio, M. Miravittles, J. B. Soriano [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2010. – V. 11, № 1. – P. 63.

401. Systemic inflammation induced by exacerbation of COPD or pneumonia in patients with COPD induces cardiac troponin elevation / V. Søyseth, N. Kononova, A. Neukamm [et al.]. – Text : visual // *BMJ Open Respiratory Research*. – 2021. – V. 8, № 1. – P. e000997.

402. Tang, K. TNF-alpha-mediated reduction in PGC-1alpha may impair skeletal muscle function after cigarette smoke exposure / K. Tang, P. D. Wagner, E. C. Breen. – Text : visual // *Journal of Cellular Physiology*. – 2010. – V. 222, № 2. – P. 320-327.

403. Tantucci, C. Lung function decline in COPD / C. Tantucci, D. Modina. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2012. – V. 7. – P. 95-99.

404. Ten Year Mortality in Different Peripheral Arterial Disease Stages: A Population Based Observational Study on Outcome / F. Sartipy, B. Sigvant, F. Lundin, E. Wahlberg. – Text : visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*. – 2018. – V. 55, № 4. – P. 529-536.

405. Teshima, A. Burden of current and past smoking across 28 European countries in 2017: A cross-sectional analysis / A. Teshima, A. A. Lavery, F. T. Filippidis. – Text : visual // Tobacco Induced Diseases. – 2022. – V. 20. – P. 56.

406. The association of down-regulated toll-like receptor 4 expression with airflow limitation and emphysema in smokers / S. W. Lee, D. R. Kim, T. J. Kim [et al.]. – Text : visual // Respiratory Research. – 2012. – V. 13, № 1. – P. 106.

407. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease / B. R. Celli, C. G. Cote, J. M. Marin [et al.]. – Text : visual // The New England Journal of Medicine. – 2004. – V. 350, № 10. – P. 1005-1012.

408. The burden of illness in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease in Canada / M. R. Maleki-Yazdi, S. M. Kelly, S. Y. Lam [et al.]. – Text : visual // Canadian Respiratory Journal. – 2012. – V. 19, № 5. – P. 319-324.

409. The Burden of Rural Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Analyses from the National Health and Nutrition Examination Survey / S. Raju, E. P. Brigham, L. M. Paulin [et al.]. – Text : visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2020. – V. 201, № 4. – P. 488-491.

410. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as «common soil» of heart and lung disease / C. Ukena, F. Mahfoud, M. Kindermann [et al.]. – Text : visual // International Journal of Cardiology. – 2010. – V. 145, № 2. – P. 172-176.

411. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population / B. Burrows, J. W. Bloom, G. A. Traver, M. G. Cline. – Text : visual // The New England Journal of Medicine. – 1987. – V. 317, № 21. – P. 1309-1314.

412. The Effect of Smoking Cessation on Body Weight and Other Metabolic Parameters with Focus on People with Type 2 Diabetes Mellitus / S. Driva, A. Korkontzelou, S. Tonstad [et al.]. – Text : visual // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – V. 19, № 20. – P. 13222.

413. The Effects of Smoking Cessation on the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations / D. H. Au, C. L. Bryson, J. W. Chien [et al.]. – Text : visual // *Journal of General Internal Medicine*. – 2009. – V. 24, № 4. – P. 457-463.

414. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease / S. Ehteshami-Afshar, J. M. FitzGerald, M. M. Doyle-Waters, M. Sadatsafavi. – Text : visual // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. – 2016. – V. 20, № 1. – P. 11-23.

415. The heterogeneity in COPD phenotypes / N. Tanabe, C. K. Rhee, H. Y. Park, M. Suzuki. – Text : visual // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – V. 9. – P.

416. The Heterogeneity of COPD Patients in a Community-Based Practice and the Inadequacy of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Criteria: A Real-World Experience / F. O. Alabi, H. A. Alkhateeb, K. M. DeBarros [et al.]. – Text : visual // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. – V. 8, № 3. – P. 396-407.

417. The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS) Program / J. G. Regensteiner, W. R. Hiatt, J. R. Coll [et al.]. – Text : visual // *Vascular Medicine (London, England)*. – 2008. – V. 13, № 1. – P. 15-24.

418. The implication of cigarette smoking and cessation on macrophage cholesterol efflux in coronary artery disease patients[S] / W. Song, W. Wang, L.-Y. Dou [et al.]. – Text : visual // *Journal of Lipid Research*. – 2015. – V. 56, № 3. – P. 682-691.

419. The Inflammatory Marker HSCRP as a Predictor of Increased Insulin Resistance in Type 2 Diabetics without Atherosclerotic Manifestations / E.-D. Grigorescu, V. Sorodoc, M. Floria [et al.]. – Text : visual // *Revista de Chimie*. – 2019. – V. 70, № 5. – P. 1791-1794.

420. The Influence of Radiographic Phenotype and Smoking Status on Peripheral Blood Biomarker Patterns in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J. M. Bon, J. K. Leader, J. L. Weissfeld [et al.]. – Text : visual // *PLoS ONE*. – 2009. – V. 4, № 8. – P. e6865.

421. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes / D. A. Mahler, D. H. Weinberg, C. K. Wells, A. R. Feinstein. – Text : visual // *Chest*. – 1984. – V. 85, № 6. – P. 751-758.

422. The Metabolic Signature of Macrophage Responses / A. Viola, F. Munari, R. Sánchez-Rodríguez [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – V. 10. – P. 1462.

423. The morbidity and mortality following a diagnosis of peripheral arterial disease: Long-term follow-up of a large database / J. Caro, K. Migliaccio-Walle, K. J. Ishak, I. Proskorovsky. – Text : visual // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2005. – V. 5. – P. 14.

424. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort / R. Kohansal, P. Martinez-Camblor, A. Agustí [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2009. – V. 180, № 1. – P. 3-10.

425. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease / D. M. Mannino, G. Watt, D. Hole [et al.]. – Text : visual // *European Respiratory Journal*. – 2006. – V. 27, № 3. – P. 627.

426. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development / J. P. Allinson, R. Hardy, G. C. Donaldson [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2016. – V. 193, № 6. – P. 662-672.

427. The Prevalence of Diabetes Mellitus in COPD Patients with Severe and Very Severe Stage of the Disease / J. Stojkovicj, B. Zafirova-Ivanovska, B. Kaeva [et al.]. – Text : visual // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2016. – V. 4, № 2. – P. 253-258.

428. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease / N. Takabatake, H. Nakamura, S. Abe [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2000. – V. 161, № 4 Pt 1. – P. 1179-1184.

429. The role of interleukin-1beta in murine cigarette smoke-induced emphysema and small airway remodeling / A. Churg, S. Zhou, X. Wang [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2009. – V. 40, № 4. – P. 482-490.

430. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis / M. F. Linton, P. G. Yancey, S. S. Davies[et al.]. – MDText.com, Inc., 2019. – Text : electronic. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/> (дата обращения: 15.02.2023).

431. The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Cigarette Smoke-induced Emphysema / J. J. Atkinson, B. A. Lutey, Y. Suzuki [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2011. – V. 183, № 7. – P. 876-884.

432. Tkacova, R. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: May Adipose Tissue Play a Role? Review of the Literature and Future Perspectives / R. Tkacova. – Text : visual // *Mediators of Inflammation*. – 2010. – V. 2010. – P. 585989.

433. TLR4-mediated inflammatory activation of human coronary artery endothelial cells by LPS / S. Zeuke, A. J. Ulmer, S. Kusumoto [et al.]. – Text : visual // *Cardiovascular Research*. – 2002. – V. 56, № 1. – P. 126-134.

434. TNF alpha receptor genotype influences smoking-induced muscle-fibre-type shift and atrophy in mice / B. De Paepe, G. G. Brusselle, T. Maes [et al.]. – Text : visual // *Acta Neuropathologica*. – 2008. – V. 115, № 6. – P. 675-681.

435. TNF α induces ABCA1 through NF- κ B in macrophages and in phagocytes ingesting apoptotic cells / M.-C. Gerbod-Giannone, Y. Li, A. Holleboom [et al.]. – Text : visual // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2006. – V. 103, № 9. – P. 3112-3117.

436. Tobacco. – Text : electronic. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> (дата обращения: 12.02.2023).

437. Toll-like receptor 4 deficiency causes pulmonary emphysema / X. Zhang, P. Shan, G. Jiang [et al.]. – Text : visual // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2006. – V. 116, № 11. – P. 3050-3059.

438. Toll-like receptor 4 functions intracellularly in human coronary artery endothelial cells: roles of LBP and sCD14 in mediating LPS responses / S. Dunzendorfer, H.-K. Lee, K. Soldau, P. S. Tobias. – Text : visual // *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. – 2004. – V. 18, № 10. – P. 1117-1119.

439. Toll-like receptor 4 mediates oxidized LDL-induced macrophage differentiation to foam cells / K. W. Howell, X. Meng, D. A. Fullerton [et al.]. – Text : visual // *The Journal of Surgical Research*. – 2011. – V. 171, № 1. – P. e27-31.

440. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL / X. H. Xu, P. K. Shah, E. Faure [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2001. – V. 104, № 25. – P. 3103-3108.

441. Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages / K. Karimi, H. Sarir, E. Mortaz [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2006. – V. 7, № 1. – P. 66.

442. Treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease as practised in a defined Hong Kong community: a cross-sectional pilot survey / W. C. Yu, E. L. Tai, S. N. Fu [et al.]. – Text : visual // *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi*. – 2011. – V. 17, № 4. – P. 306-314.

443. Tumor necrosis factor-alpha drives 70% of cigarette smoke-induced emphysema in the mouse / A. Churg, R. D. Wang, H. Tai [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2004. – V. 170, № 5. – P. 492-498.

444. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation / P. H. Brekke, T. Omland, P. Smith, V. Søyseth. – Text : visual // *Respiratory Medicine*. – 2008. – V. 102, № 9. – P. 1243-1247.

445. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach / E. Fragoso, S. André, J. P. Boleo-Tomé [et al.]. – Text : visual //

Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition). – 2016. – V. 22, № 2. – P. 101-111.

446. Untargeted lipidomic analysis in chronic obstructive pulmonary disease. Uncovering sphingolipids / E. D. Telenga, R. F. Hoffmann, null Ruben t'Kindt [et al.]. – Text : visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2014. – V. 190, № 2. – P. 155-164.

447. Update on the Etiology, Assessment, and Management of COPD Cachexia: Considerations for the Clinician / J. De Brandt, R. J. H. C. G. Beijers, J. Chiles [et al.]. – Text : visual // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2022. – V. 17. – P. 2957-2976.

448. Up-regulation of expression of the ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 gene in human airway epithelium of cigarette smokers / B. J. Carolan, A. Heguy, B.-G. Harvey [et al.]. – Text : visual // Cancer Research. – 2006. – V. 66, № 22. – P. 10729-10740.

449. Van den Bossche, J. Macrophage Immunometabolism: Where Are We (Going)? / J. Van den Bossche, L. A. O'Neill, D. Menon. – Text : visual // Trends in Immunology. – 2017. – V. 38, № 6. – P. 395-406.

450. Vandivier, R. W. Burying the dead: the impact of failed apoptotic cell removal (efferocytosis) on chronic inflammatory lung disease / R. W. Vandivier, P. M. Henson, I. S. Douglas. – Text : visual // Chest. – 2006. – V. 129, № 6. – P. 1673-1682.

451. Vestbo, J. COPD: definition and phenotypes / J. Vestbo. – Text : visual // Clinics in Chest Medicine. – 2014. – V. 35, № 1. – P. 1-6.

452. Vestbo, J. The value of mucus hypersecretion as a predictor of mortality and hospitalization. An 11-year register based follow-up study of a random population sample of 876 men / J. Vestbo, K. M. Knudsen, F. V. Rasmussen. – Text : visual // Respiratory Medicine. – 1989. – V. 83, № 3. – P. 207-211.

453. Vestbo, J. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group / J. Vestbo, E. Prescott, P. Lange. – Text : visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1996. – V. 153, № 5. – P. 1530-1535.

454. Viniol, C. Exacerbations of COPD / C. Viniol, C. F. Vogelmeier. – Text : visual // *European Respiratory Review*. – 2018. – V. 27, № 147. – P. 170103.

455. Vlahos, R. Role of Alveolar Macrophages in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / R. Vlahos, S. Bozinovski. – Text : visual // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – V. 5. – P. 435.

456. Wang, N. Molecular Mechanisms That Influence the Macrophage M1–M2 Polarization Balance / N. Wang, H. Liang, K. Zen. – Text : visual // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – V. 5. – P. 614.

457. Warner, J. S. The Effect of Rurality and Poverty on COPD Outcomes in New Hampshire: An Analysis of Statewide Hospital Discharge Data / J. S. Warner, J. M. Bryan, L. M. Paulin. – Text : visual // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (Miami, Fla.)*. – 2022. – V. 9, № 4. – P. 500-509.

458. Wolf, D. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis / D. Wolf, K. Ley. – Text : visual // *Circulation Research*. – 2019. – V. 124, № 2. – P. 315-327.

459. Wolf, M. S. Health literacy and functional health status among older adults / M. S. Wolf, J. A. Gazmararian, D. W. Baker. – Text : visual // *Archives of Internal Medicine*. – 2005. – V. 165, № 17. – P. 1946-1952.

460. Wong, C. K. Correlates of disease-specific knowledge in Chinese patients with COPD / C. K. Wong, W. C. Yu. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2016. – V. 11. – P. 2221-2227.

461. Yang, Z. Functions of Arginase Isoforms in Macrophage Inflammatory Responses: Impact on Cardiovascular Diseases and Metabolic Disorders / Z. Yang, X.-F. Ming. – Text : visual // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – V. 5. – P. 533.

462. Yuyun, M. F. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? / M. F. Yuyun, L. L. Ng, G. A. Ng. – Text : visual // *Microvascular Research*. – 2018. – V. 119. – P. 7-12.

463. Yvan-Charvet, L. The role of HDL, ABCA1 and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses / L. Yvan-Charvet, N. Wang, A. R. Tall. –

Text : visual // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2010. – V. 30, № 2. – P. 139-143.

464. Ziegler-Heitbrock, L. Blood Monocytes and Their Subsets: Established Features and Open Questions / L. Ziegler-Heitbrock. – Text : visual // Frontiers in Immunology. – 2015. – V. 6. – P. 423.

465. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025. – Third edition. – Text : electronic. – URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-global-report-on-trends-in-prevalence-of-tobacco-use-2000-2025-third-edition> (date accessed: 12.02.2023). – Text : electronic.

466. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations / T. Motegi, R. C. Jones, T. Ishii. [et al.]. – Text : visual // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2013. – V. 8. – P. 259-271.

467. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Divo, C. Cote, J. P. de Torres. [et al.]. – Text : visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2012. – V. 186, № 2. – P. 155-161.

468. Multidimensional indices in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease / A. Corlateanu, A. Plahotniuc, O. Corlateanu [et al.]. – Text : visual // Respiratory Medicine. – 2021. – V. 185. – P. 1065-19.

469. Multidimensional indices in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease / A. Corlateanu, A. Plahotniuc, O. Corlateanu [et al.]. – Text : visual // Respiratory Medicine. – 2021. – V. 185. – P. 1065-19.

470. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients / J. J. Soler-Cataluña, M. A. Martínez-García, L. S. Sánchez [et al.]. – Text : visual // Respiratory Medicine. – 2009. – V. 103, № 5. – P. 692-699.

471. Short- and Medium-term Prognosis in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: The CODEX Index / P. Almagro, J. B. Soriano, F. J. Cabrera [et al.]. – Text : visual // CHEST. – 2014. – V. 145, № 5. – P. 972-980.