

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Урясьев Олег Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор **Сучков Игорь Александрович**

Официальные оппоненты:

Кароли Нина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии

Овсянников Евгений Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской терапии

Аракелян Валерий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделом хирургии артериальной патологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.060.01, созданного на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д.34) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 20__ года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

О.Д. Песков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных и социально значимых респираторных заболеваний, а также входит в число ключевых причин госпитализаций, нетрудоспособности и смертности (Чучалин А.Г., 2022; Авдеев С.Н., 2020; Safiri S., 2022). ХОБЛ имеет гетерогенное течение, которое характеризуется индивидуальной вариабельностью выраженности респираторных симптомов, скорости снижения легочной функции, частоты и тяжести обострений и наличием коморбидных заболеваний, среди которых наиболее важное место занимают атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) (Brassington K., 2022; Trinkmann F., 2019; Cavaillès A., 2013). Атеросклероз артерий нижних конечностей (ААНК) является третьей по значимости причиной атеросклеротического поражения сосудов после ишемической болезни сердца и инсульта и несет не менее тяжелое социальное и экономическое бремя (Сумин А.Н., 2020; Калинин Р.Е., 2019; Барбараш Л.С., 2019; Lin J., 2022; Bauersachs R., 2019). Однако, по сравнению с многочисленными исследованиями ишемической болезни сердца и инсульта, ААНК все еще относительно игнорируется с точки зрения исследовательского внимания. При этом, сочетание ХОБЛ и ААНК может значительно влиять на течение обоих заболеваний, увеличивая тяжесть клинических проявлений, частоту госпитализаций и ухудшать прогноз (Brassington K., 2022; Terzikhan N., 2018; Houben-Wilke S., 2017). В этой связи растущий интерес представляет анализ естественного течения ХОБЛ, предполагающий оценку непрерывного прогрессирования заболевания и факторов, влияющих на характер течения и на прогноз выживаемости (Mannino D.M., 2006; Agustí A., 2017; Lange P., 2021).

Результаты исследований, проведенных за последние десятилетия, значительно улучшили понимание связей между ХОБЛ и ААНК. Курение считается важнейшим общим фактором риска, хотя и не является единственной причиной связи между заболеваниями (Brassington K., 2022; Siasos G., 2014).

Считается, что ХОБЛ и ААНК связаны через системное воспаление, активность которого зависит от частоты обострений ХОБЛ (Кароли Н.А., 2021; Овсянников Е.С., 2022; Terzikhan N., 2018). При этом многие ключевые механизмы и клинические характеристики такой коморбидности все еще не известны клиницистам и исследователям. Лучшее понимание молекулярных и генетических механизмов, значения факторов риска, роли системного воспаления и его биомаркеров, а также клинических аспектов коморбидного течения ХОБЛ в сочетании с ААНК, позволят улучшить эффективность профилактики, качество диагностики и ведения заболеваний.

Настоящая работа посвящена изучению молекулярно-иммунологических механизмов и клинико-функциональных характеристик ХОБЛ в сочетании с ААНК. Данные по характеру течения ХОБЛ в пятнадцатилетнем наблюдении стали основанием для осуществления оценки грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья в реальной клинической практике.

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 клиничко-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 работы

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 клиничко-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 было показано участие перекрестных связей врожденной иммунной системы и липидтранспортных механизмов 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 (интерлейкина-1 β (IL-1 β) и фактора некроза опухоли (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 и практическая 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. 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. 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.

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.

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.

Таким образом, полученные результаты позволят на научной основе обосновать концептуальные основы оптимизации профилактики, ранней диагностики и мониторинга течения ХОБЛ в сочетании с ААНК.

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.

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 кафедрах факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша; сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

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.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проводилось на клинических базах ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, включая ГБУ РО ОКБ, а также ГБОУ РО Скопинская МРБ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и зарегистрировано на платформе Clinicaltrials.gov, идентификатор NCT04474717. Исследование включало пять этапов, в том числе клиническое и экспериментальное исследования и биоинформационный анализ данных.

Первый этап исследования включал изучение характера естественного течения ХОБЛ в 15-летнем наблюдении, в том числе анализ факторов риска, хронических симптомов и функции внешнего дыхания, а также анализ клинических характеристик коморбидного по ААНК течения ХОБЛ. Этот этап исследования включал получение и анализ данных в трех временных точках:

- 1) первая часть исследования проведена в 2007 г. и предполагала оценку распространенности факторов риска, наличия респираторных симптомов, наличия сопутствующих заболеваний, включая ААНК, клиническое обследование, в том числе проведение спирометрии;
- 2) вторая часть исследования проведена через три года и включала повторное клиническое обследование пациентов, проведение спирометрии и оценку течения ХОБЛ за истекший период;
- 3) третья часть включала оценку течения ХОБЛ и выживаемость пациентов за период 2007-2022 гг.

Таким образом, обследование пациентов проводили в исходном состоянии, а также в динамике через три года с последующим наблюдением в течение 12 лет. ХОБЛ диагностировалась на основании критериев, установленных программой «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease–GOLD). Критериями исключения были наличие у пациента других хронических респираторных заболеваний, в том числе бронхиальной астмы,

известные онкологические заболевания любой локализации; ВИЧ-инфекция и другие иммунодефицитные состояния; наличие заболеваний, исключающих возможность долгосрочного (более 12 месяцев) наблюдения. Оценивались наличие факторов риска в анамнезе, респираторные симптомы, результаты объективного клинического обследования. Учитывались динамика спирометрических данных между первой и второй контрольной точками. Анализировались индексы BODE, e-BODE, BODEX, ADO и CODEX, коморбидность оценивалась с помощью индексов коморбидности Charlson и COTE. Выживаемость больных отслеживалась по информации о перенесенных событиях, дате и причине смерти каждого пациента, устанавливаемых путем изучения медицинских документов.

Второй этап исследования включал анализ роли курения и изучение молекулярных механизмов ХОБЛ и атеросклероза по результатам множественного анализа микрочипов. Анализ проводился с использованием наборов данных, полученных из The Gene Expression Omnibus (GEO), The National Center for Biotechnology Information (NCBI). Для оценки дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) проведен биоинформационный анализ в группах сравнения с использованием пакета limma в R (v. 4.0.2) и Phantsus. Сети белок-белковых взаимодействий строились с помощью Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes database (STRING) v. 11.5 и анализировались с помощью Cytoscape v. 3.9.1. Анализ функционального обогащения ДЭГ проведен с использованием инструментов ShinyGO и Enrichr.

Третий этап исследования включал изучение влияния экстракта сигаретного дыма на уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF) и мембранных белков (TLR4 и ABCA1) в CD14⁺CD16⁻ классических моноцитах периферической крови (рисунок 1). В первой части этого этапа проводилась оценка уровней цитокинов IL-1 β и TNF в кондиционной среде моноцитов периферической крови и уровней мембранных белков TLR4 и ABCA1 после 24-часовой инкубации клеток с 4% экстрактом сигаретного дыма. Вторая часть исследования выполнена на моноцитах периферической крови пациентов

ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ААНК. Классические моноциты выделяли из периферической крови пациентов методом бесколоночной иммуномагнитной сепарации по протоколу EasySep, STEMCELL Technologies Inc, Канада. Экстракт сигаретного дыма готовился непосредственно перед экспериментом. Оценка уровней TLR4, TNF, IL-1 β и ABCA1 определялась методом ИФА.

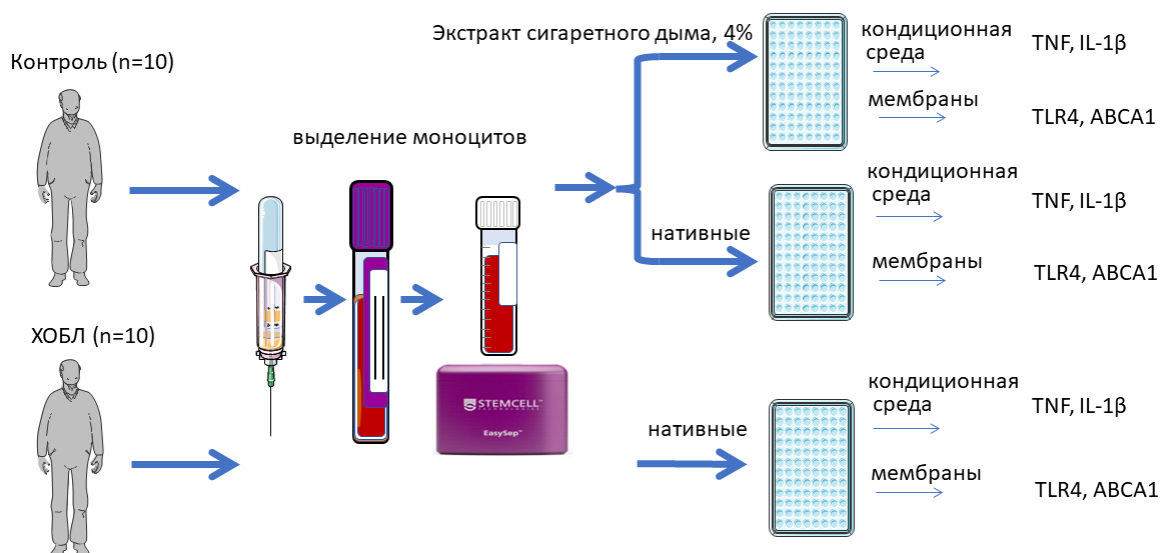


Рисунок 1 – Дизайн экспериментального этапа

Четвертый и пятый этапы исследования включали анализ коморбидного течения ХОБЛ и ААНК, включая исследование клинико-лабораторных и функциональных характеристик ХОБЛ с сопутствующим ААНК и оценку биомаркеров воспаления в КВВ и сыворотке крови, а также исследование грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья и навыков самоконтроля течения ХОБЛ (рисунок 2). Для проведения данного этапа исследования были сформированы группы сравнения, включающие: 1) 143 пациента с ХОБЛ без АССЗ; 2) 80 пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС без ААНК; 3) 60 пациентов с ХОБЛ и сопутствующим клинически значимым ААНК и 4) 20 лиц группы контроля. В группе пациентов с ХОБЛ и сопутствующим клинически значимым ААНК у 48 пациентов (80%) имела место IIБ стадия ААНК и у 12 пациентов (20%) IА стадия ААНК стадия по Фонтейну-Покровскому. Более тяжелые стадии ААНК не включались в

исследование из-за выраженной модификации клинико-функционального состояния пациентов.

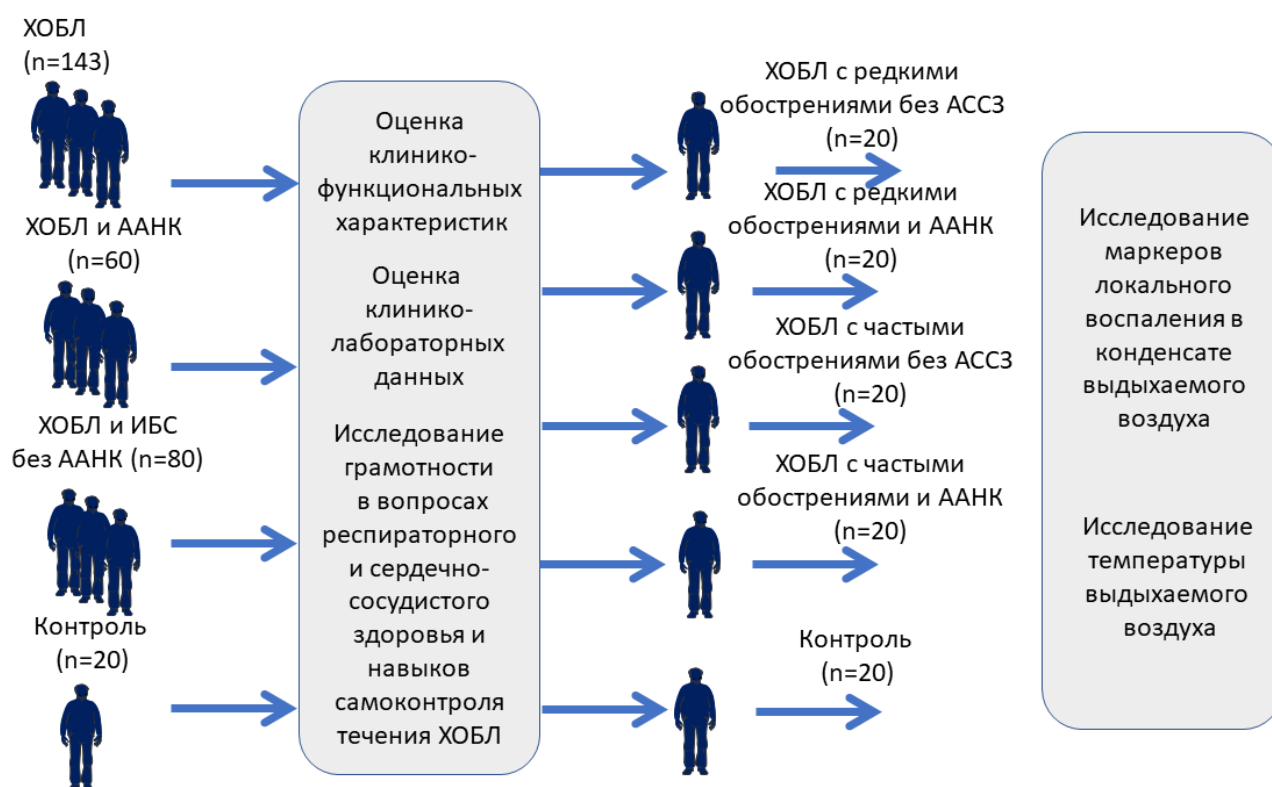


Рисунок 2 – Дизайн клинического этапа исследования

Обследование пациентов проводилось с использованием общеклинических инструментов и оборудования. Спирометрия проводилась спирометром MIR SPIROLAB I. ААНК был подтверждён данными клинического и ультразвукового исследования (на аппарате Accuvix V10 (Medison, Южная Корея)). Оценка температуры выдыхаемого воздуха производилась с помощью устройства X-halo (Delmedica, Сингапур), а сбор КВВ с помощью устройства R-Tube (Respiratory Research, США). Исследования проводили всем пациентам вне периода обострения ХОБЛ.

Для оценки грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья и самоконтроля течения ХОБЛ у всех пациентов, включенных в данный этап проведено структурированное интервью для сбора информации по следующим областям: (1) общая оценка грамотности в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья; (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 над течением сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний; (5) оценка правильности использования пациентами карманных ингаляторов.

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*. Полученные результаты выражались в форме: М (среднее), 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего. Критический уровень значимости p принимали равным 0,05. Анализ выживаемости рассчитывался методом Каплана–Майера и метода многофакторного регрессионного анализа – пропорциональной модели рисков Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-функциональная характеристика естественного и коморбидного течения ХОБЛ и анализ прогноза выживаемости

В данный этап исследования были включены 188 пациентов, в том числе 170 мужчин и 18 женщин с ХОБЛ, возраст которых составил в среднем 60,11 (95% ДИ 58,89; 61,34) лет. При включении в исследование 61 пациент (32,45%) имел I стадию ХОБЛ (GOLD 1), 111 пациентов (59,05%) – II стадию (GOLD2), и 16 пациентов (8,5%) – III стадию (GOLD3). На момент включения в исследование курили все пациенты, а средний индекс пачек-лет (ИПЛ) составил 36,33 (95% ДИ 35,00; 37,66). Средний возраст вовлечения в курение составил 14,93 (95% ДИ 14,14; 15,72) лет. Работали в условиях пылевого загрязнения 37 (19,68%) пациентов. Оценка функции внешнего дыхания показала, что средние значения ОФВ1 при включении в исследование составили 71,98% (95% ДИ 69,91; 74,04) от должных значений. На момент начала исследования 98 (52,12%) пациентов имели сопутствующие АССЗ, в том числе ААНК имели 18 (9,57%) пациентов. За период исследования 15 лет умерло 129 пациентов, а выживаемость, таким образом, составила 31,38%.

Проведенный анализ показал, что 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)) и увеличивал риск общей смертности от всех причин (ОР 2,56 (95% ДИ 1,77; 3,72)). Таким образом, пациенты этой возрастной группы должны входить в группу мониторинга течения и скрининга ААНК.

Дальнейший анализ показал клиническое значение ИПЛ. Увеличение ИПЛ повышало вероятность наличия сопутствующего ААНК (ОШ 1,06 (95%ДИ 1,01; 1,13)), риск смерти от всех причин (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)). При этом высокий ИПЛ (> 30) увеличивал 15-летний риск смерти от всех причин (ОР 2,62 (95% ДИ 1,81; 3,80)). Вероятность наличия сопутствующего ААНК была выше у пациентов с 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), $p < 0,05$).

Кроме того, раннее начало курения (до 16 лет), которое отметили 64,8% пациентов, было ассоциировано с худшим прогнозом выживаемости в 15-летнем наблюдении (ОР 1,51 (95% ДИ 1,04; 2,20), $p < 0,01$). При этом раннее начало курения не влияло на вероятность наличия ААНК ($p > 0,05$). Распространенность курения во второй контрольной точке составила 81,38%, так как 35 пациента прекратили курить. Прекращение курения пациентами в возрасте до 60 лет статистически значимо снижало риск смерти за период наблюдения 12 лет со второй контрольной точки (ОР 0,41 (95% ДИ 0,14 до 0,82)), что свидетельствует о необходимости раннего прекращения курения.

Таким образом, высокий ИПЛ и раннее начало курения (до 16 лет) являются факторами более тяжелого течения ХОБЛ и неблагоприятного прогноза и должны учитываться в мониторинге больных. Пациенты с ХОБЛ, имеющие ИПЛ > 37 должны находиться в группе по скринингу ААНК.

Анализ клинического значения симптомов и функции внешнего дыхания

Проведенный анализ показал, что пациенты, умершие в течение 5 и 10 лет со второй контрольной точки имели большую тяжесть респираторных симптомов и более высокие средние значения многомерных индексов в сравнении с аналогичными группами выживших пациентов (Таблица 1).

Таблица 1 – Структура респираторных симптомов и многомерных индексов в группах сравнения

Параметр	5 лет со второй точки		10 лет со второй точки		p
	Умершие (n=68)	Выжившие (n=120)	Умершие (n=121)	Выжившие (n=67)	
	1	2	3	4	
Стаж кашля, 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)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{3-4}<0,001$
Стаж мокроты, 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)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{3-4}<0,001$

Большой стаж респираторных симптомов был связан с тяжестью клинического течения ХОБЛ (таблица 2). Пациенты, чей кашлевой стаж составлял более 15 лет и стаж продукции мокроты более 10 лет, имели более тяжелую одышку и высокие значения многомерных индексов во второй контрольной точке (Таблица 2), а также частые обострения ХОБЛ (ОШ 6,23 (95% ДИ 2,86; 13,57), $p < 0,0001$), высокую вероятность наличия 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 2 – 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

Было установлено, что наличие и тяжесть одышки влияли на течение ХОБЛ и прогноз выживаемости, особенно одышка mMRC \geq 3 (Рисунок 3).

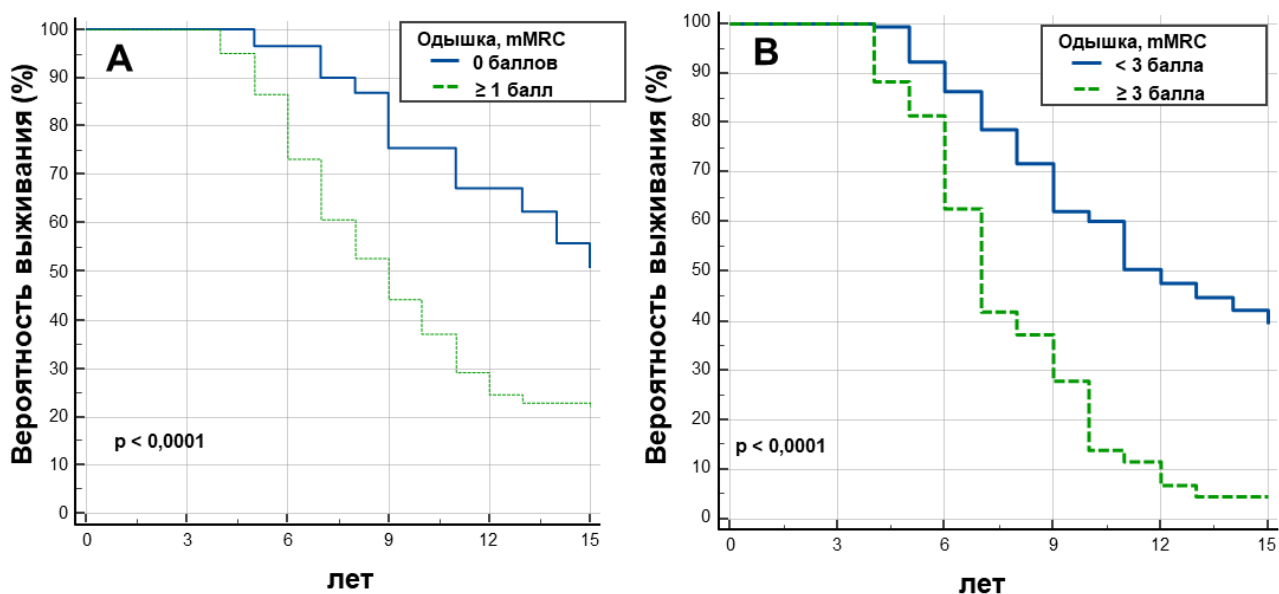


Рисунок 3 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от наличия одышки (А) и выраженности одышки (В)

Таким образом, выраженность одышки, объективизированная в баллах mMRC, представляет клинический интерес. Было установлено, что тяжесть одышки была связана с ИПЛ, частотой обострений и индексом коморбидности Charlson (Таблица 3). При этом тяжесть одышки, 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). Тяжесть одышки во второй временной точке была выше у больных с 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 ($p < 0,001$).

Таблица 3 – Выраженность одышки в различных клинических ситуациях

Показатель		Одышка, в баллах mMRC	Значимость различий
ИПЛ	ИПЛ \leq 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, баллы	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)	$p^{1-3} < 0,001$
	\geq 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. Среди пациентов с одышкой по шкале mMRC ≥ 3 баллов вероятность ААНК была выше, чем среди пациентов с одышкой mMRC < 3 баллов (ОШ 5,19 (95% ДИ 2,95; 9,14), $p < 0,001$). 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 ≥ 3 и без ААНК (ОР 2,93 (95% ДИ 1,14; 7,55), $p < 0,05$).

В модели логистической регрессии вероятность одышки mMRC ≥ 3 повышали 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)). Таким образом, тяжелая одышка (mMRC ≥ 3) характеризует тяжесть течения ХОБЛ, а пациенты,

имеющие тяжелую одышку, должны входить в группу углубленного обследования по АССЗ.

Другим важным симптомом, является физическая слабость, включающая повседневную физическую активность в виде ограничения кроватным, прикроватным, комнатным и квартирным пространством. Установлено, что пациенты с физической слабостью имеют более высокий 5-летний риск смерти (ОР 3,97 (95% ДИ 2,12; 7,43), $p < 0,0001$). 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) 0,76 (95% ДИ 0,69; 0,83) при $p < 0,01$. Учитывая полученные данные, пациенты с ХОБЛ, которые имеют физическую слабость, должны проходить обследование для исключения ААНК.

Последующий анализ показал, что низкие значения ОФВ₁ были ассоциированы с более тяжелым течением ХОБЛ (Таблица 4). Распространенность ААНК среди пациентов с ОФВ₁ ≤ 35% от должных составила 46,66%, а у пациентов с ОФВ₁ > 65 % от должных – 3,26% ($p < 0,005$).

За первые 3 года наблюдения у пациентов было отмечено снижение значений ОФВ₁. Скорость относительного снижения ОФВ₁ составила в среднем 4,61% (95% ДИ 4,1; 5,12). 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 ($p < 0,001$). Проведенная оценка показала, что быстрое снижение ОФВ₁ являлось фактором негативного пятилетнего прогноза (ОР 4,82 (95% ДИ 2,83; 8,20)), $p < 0,001$). Вероятность быстрого снижения ОФВ₁ (более 100 мл в год) была выше у пациентов с сопутствующими АССЗ (ОШ 1,15 (95% ДИ 1,05; 1,26)). Проведенный ROC анализ показал сочетание быстрого снижения ОФВ₁ и одышки mMRC ≥ 3 у пациентов с ХОБЛ в качестве маркера коморбидного по ААНК течения заболевания (площадь под кривой ROC (AUC) – 0,78 (95% ДИ 0,73; 0,86), $p < 0,001$).

Таблица 4– Клиническая характеристика ХОБЛ в группах сравнения во второй контрольной точке

Показатель	Значения ОФВ1 в % от должных				p
	> 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)	$p^{1-2,3,4} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$

Таким образом, хронические симптомы, включая кашель, продукцию мокроты, одышку и физическую слабость, а также динамика снижения ОФВ1 являются важными клиническими характеристиками естественного, в том числе коморбидного по ААНК течения ХОБЛ и предикторами неблагоприятного прогноза выживаемости.

Значение обострений ХОБЛ и коморбидности

Было установлено, что высокая частота обострений (более двух в год) является предиктором неблагоприятного исхода. Относительный 12-летний риск неблагоприятного исхода для частых обострений в однофакторном анализе составил 3,74 (95% ДИ 2,53; 5,54), $p < 0,0001$ (рисунок 4). Кроме того, среди пациентов с частыми обострениями отмечается более высокая распространенность ААНК (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 (AUC = 0,72 (95% ДИ 0,65; 0,78), $p < 0,0001$). Было показано, что высокая частота обострений связана с более высокими значениями индекса коморбидности Charlson в сравнении с пациентами с меньшей частотой обострений (6,2 (95% ДИ 5,57; 6,83) и 4,31 (95% ДИ 3,98; 4,63) соответственно при $p < 0,001$). Эти данные усиливают

понимание значимости частоты обострений в оценке коморбидного течения ХОБЛ.

Индекс коморбидности Charlson во второй контрольной точке составил в среднем 5,01 (95% ДИ 4,73; 5,28) балла. 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 – 3,75 (95% ДИ 3,45; 4,04) балла ($p < 0,001$). Проведенный анализ выживаемости показал, что увеличение индекса коморбидности Charlson характеризуется худшим прогнозом ($p < 0,0001$). Пациенты с суммой баллов выше 7 имели более плохой прогноз в сравнении с теми, кто имел 1-4 балла (ОР 3,82 (95% ДИ 2,25; 6,49)) (Рисунок 4).

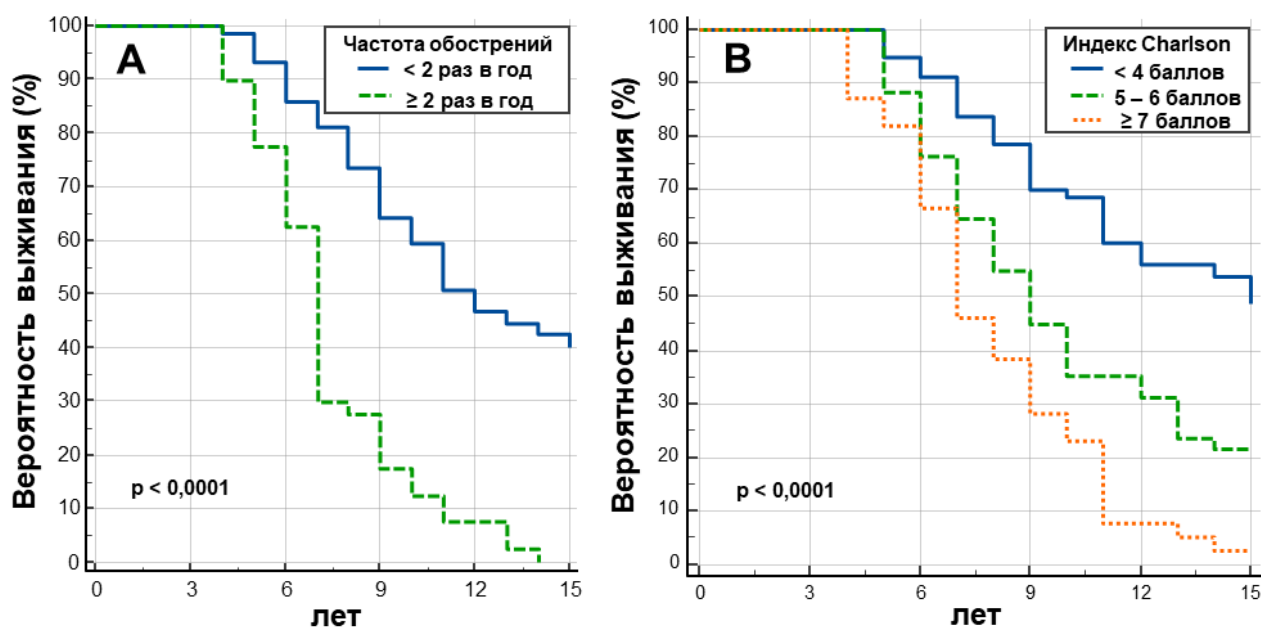


Рисунок 4 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от частоты обострений (А) и индекса коморбидности Charlson (В)

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%). Таким образом, наиболее частой причиной смерти пациентов с ХОБЛ были АССЗ. Наличие АССЗ, включая ААНК, было связано с худшими

показателями выживаемости (Рисунок 5). В однофакторном анализе 15-летний риск смерти был выше при наличии ААНК (ОР 3,54 (95% ДИ 2,11; 5,93)).

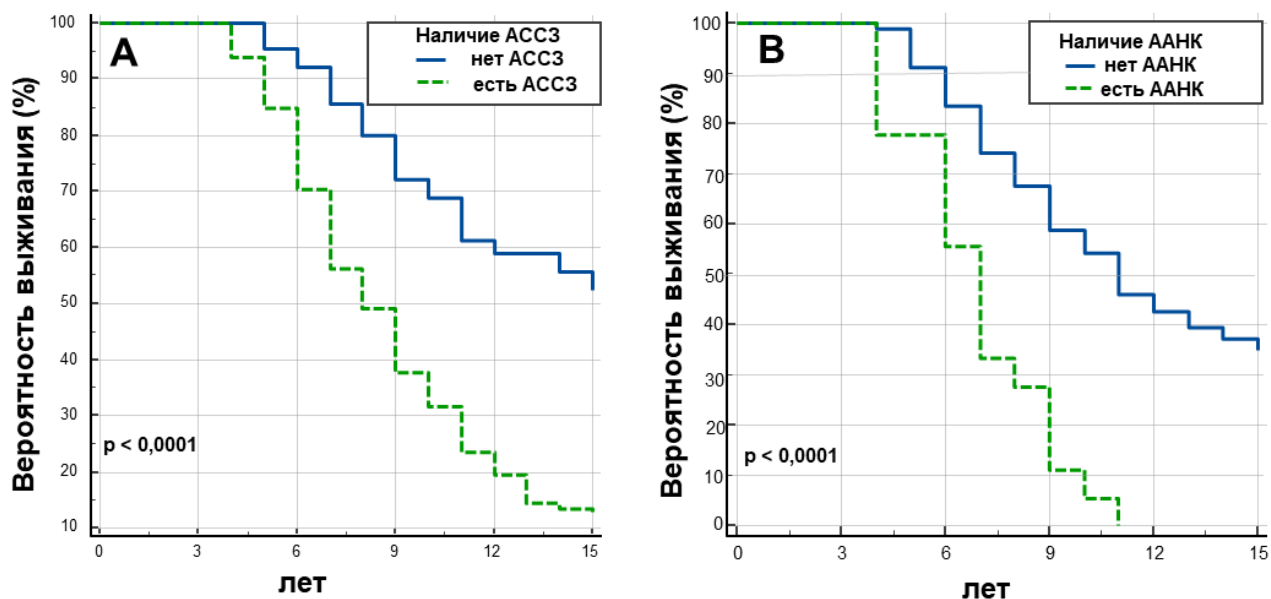


Рисунок 5 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от наличия сопутствующих ACC3 (А) и ААНК (В)

Проведенный анализ показал, что риск смерти от ACC3 был выше у пациентов старше 60 лет (ОР 3,05 (95% ДИ 1,67; 5,54)), с быстрым снижением ОФВ1 (ОР 4,28 (95% ДИ 2,30; 7,95)), с частыми обострениями (ОР 3,10 (95% ДИ 1,70; 5,63)) и при ИПЛ>30 (ОР 2,69 (95% ДИ 1,42; 5,08)). При этом риск смерти до 60 лет был выше у пациентов, имеющих ACC3 (ОР 2,81 (95% ДИ 1,56; 6,83)).

Таким образом, сопутствующие ACC3 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.

Значение многомерных индексов в оценке коморбидного течения ХОБЛ и прогноза выживаемости

Результаты, представленные в Таблицах 5 и 6, показали, что значения многомерных индексов BODE, eBODE, BODEX, CODEX, ADO и индексов коморбидности Charlson и COTE были связаны с прогнозом выживаемости.

Таблица 5 – Результаты ROC анализа многомерных индексов для 5-ти и 10-летней выживаемости со второй контрольной точки

Индекс	Площадь под ROC кривой для 5-летней выживаемости	Площадь под ROC кривой для 10-летней выживаемости
Индекс CODEX	0,82 (95% ДИ 0,75;0,87)	0,85 (95% ДИ 0,79;0,89)
Индекс ADO	0,81 (95% ДИ 0,74;0,86)	0,82 (95% ДИ 0,76;0,88)
Индекс eBODE	0,81 (95% ДИ 0,75;0,86)	0,84 (95% ДИ 0,78;0,89)
Индекс BODEX	0,80 (95% ДИ 0,74;0,85)	0,83 (95% ДИ 0,77;0,88)
Индекс BODE	0,79 (95% ДИ 0,72;0,84)	0,81 (95% ДИ 0,75;0,87)

Таблица 6 – Коэффициенты риска для многомерных показателей в модели пропорционального риска Кокса

Индекс	Отношение рисков (ОР) (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

При этом среди пациентов с ХОБЛ и сопутствующим ААНК отмечались более высокие средние значения многомерных индексов (таблица 7).

Таблица 7 – Клинико-функциональные характеристики 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

Наибольшие значения площади под ROC-кривой были установлены у индекса BODEX, который учитывает индекс массы тела, тяжесть одышки, тяжесть бронхиальной обструкции и частоту обострений ХОБЛ (Таблица 8). Проведенный ROC анализ показал, что высокие значения многомерных индексов увеличивают вероятность наличия ААНК у пациентов с ХОБЛ.

Таблица 8 – Результаты ROC анализа многомерных индексов в качестве предикторов коморбидного ААНК

Индекс	AUC (95% ДИ)	p	Точка отсеч- ния, балл	Чувствитель- ность (%)	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 $p < 0,001$).

Результаты оптимизированной регрессионной модели Кокса показывают, что наиболее значимыми предикторами неблагоприятного прогноза 5-ти и 10-летней выживаемости у пациентов с ХОБЛ при многофакторном анализе являлись: высокая частота обострений, быстрое снижение ОФВ₁ и наличие ААНК. В многофакторном анализе в модели регрессии Кокса 10-летний риск летального исхода увеличивает наличие ААНК (ОР 2,55 (95% ДИ 1,48; 4,37)), высокая частота обострений (ОР 2,16 (95% ДИ 1,40; 3,33)) и быстрое снижение ОФВ₁ за 3 года (ОР 3,68 (95% ДИ 2,49; 5,44)). Полученные данные подтверждают значимость быстрого снижения ОФВ₁, высокой частоты обострений и наличия ААНК в качестве важных показателей, влияющих на характер естественного течения ХОБЛ.

Проведенный анализ показал, что пациенты с коморбидным по ААНК течением имеют более старший возраст, более тяжелое течение ХОБЛ, которое характеризуется более низкими значениями ОФВ1 и более высокой скоростью его снижения (Таблица 9).

Таблица 9 –Характеристика пациентов с ХОБЛ и 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
ИПЛ	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
Физическая слабость, чел	7 (38,88%)	9 (5,29%)	p<0,05
ОФВ1, %	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
Выживаемость	5-летняя	77,77%	91,76%
	10-летняя	5,55%	54,70%
	15-летняя	0%	31,38%

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

Таким образом, ХОБЛ и атеросклероз могут иметь общие факторы, определяющие характер течения, такие как частота обострений и негативная динамика ОФВ1. При этом АССЗ, являются основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ.

Анализ дифференциально экспрессируемых генов при курении

Полученные из базы данных Comparative Toxicogenomics Database (CTD), гены, которые связаны с табачным дымом (D014028) были проанализированы с помощью инструментов STRING и Cytoscape v. 3.9.1. Идентифицированные

наиболее значимые гены были вовлечены в следующие KEGG пути: сигнальный путь Toll-like рецепторов (hsa04620); сигнальный путь TNF (hsa04668); сигнальный путь NF-kappa B (hsa04064); напряжение сдвига жидкости и атеросклероз (hsa05418); липиды и атеросклероз (hsa05417); взаимодействие цитокинов и цитокиновых рецепторов (hsa04060).

Анализ набора данных GSE141136, полученного при воздействии экстракта сигаретного дыма на эндотелиальные клетки позволил идентифицировать наиболее значимые дифференциально экспрессируемые гены (ДЭГ) с повышенной экспрессией, которые были вовлечены в такие KEGG пути как сигнальный путь TNF (hsa04668); сигнальный путь Toll-like рецепторов (hsa04620); сигнальный путь NF-kappa B (hsa04064). 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.

Изучение молекулярных механизмов ХОБЛ и атеросклероза по данным множественного анализа микрочипов

Проведенный анализ показал наличие общих ДЭГ в изучаемых наборах данных при ХОБЛ (GSE5058, GSE11906, GSE11784) и атеросклерозе (GSE100927). Были идентифицированы 12 общих ДЭГ с повышенной экспрессией и 3 общих ДЭГ с пониженной экспрессией. Для общих ДЭГ с повышенной экспрессией была построена сеть белок-белковых взаимодействий с использованием онлайн-базы данных STRING. С помощью Cytoscape были идентифицированы 9 наиболее значимых общих ДЭГ (Рисунок 6).

Анализ функционального обогащения наиболее значимых общих ДЭГ с повышенной экспрессией при ХОБЛ и атеросклерозе был в основном связан 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) (Рисунок 7).

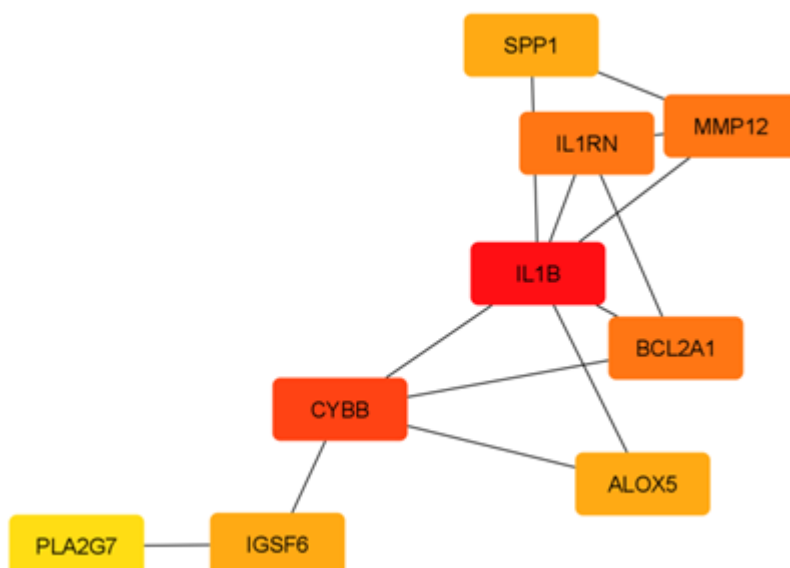


Рисунок 6 – Наиболее значимые общие ДЭГ с повышенной экспрессией при ХОБЛ и атеросклерозе

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



Рисунок 7 – Анализ функционального обогащения наиболее значимых ДЭГ 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 цветом в соответствии со значениями $\log_{10}(FDR)$. Более крупные точки указывают на большее количество вовлеченных генов

Наиболее значимым молекулярными функциями, в которые вовлечены общие наиболее значимые ДЭГ были связаны с активностью цитокинов (Рисунок 7). Дальнейший анализ показал, что общие наиболее значимые ДЭГ 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 7). 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 ДЭГ в качестве предикторов ААНК (набор GSE100927). Для гена IL1B площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,84 (95% ДИ 0,75; 0,90), чувствительность 71,43 %, специфичность 85,29%. Для гена TNF площадь под ROC кривой составила 0,95 (95% ДИ 0,90; 0,98), чувствительность 95,65%, специфичность 88,57%. Для гена TLR4 площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,83 (95% ДИ 0,74; 0,89), чувствительность 78,57%, специфичность 79,41%. Для гена ABCA1 площадь под ROC кривой составила 0,71 (95% ДИ 0,61; 0,79), чувствительность 74,29 %, специфичность 67,65%. Дальнейший анализ показал значимость идентифицированных ДЭГ в качестве предикторов ХОБЛ (набор GSE130927). Для гена IL1B площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,76 (95% ДИ 0,66; 0,83), чувствительность 88,64 %, специфичность 68,33%. Для гена TNF площадь под ROC кривой составила 0,70 (95% ДИ 0,55; 0,82), чувствительность 50,00%, специфичность 87,50%. Для гена TLR4 площадь под ROC кривой составила 0,78 (95% ДИ 0,63; 0,88), чувствительность 77,27 %, специфичность 70,83%. Для гена ABCA1 площадь под ROC кривой составила 0,85 (95% ДИ 0,71; 0,93), чувствительность 81,82 %, специфичность 75,00%. Таким образом, гены IL1B, TNF, TLR4 и ABCA1 и их

белковые продукты связаны с развитием ХОБЛ и атеросклероза, а их экспрессия может анализироваться в качестве предикторов этих заболеваний.

Дальнейший анализ по базам ARCHS4 Tissues и Human Gene Atlas показал, что общие наиболее значимые ДЭГ были связаны с макрофагами, в том числе альвеолярными макрофагами, клетками периферической крови, в том числе CD14+ моноцитами, что свидетельствует о вовлеченности этих клеток в патогенез заболеваний.

Таким образом, полученные на данном этапе исследования результаты подтверждают, что врожденное звено иммунной системы (в том числе, связанное с сигнальным путем TLR4 рецептора) вовлечено в патогенез и ХОБЛ и атеросклероза.

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

Для реализации данного этапа исследования были сформированы 2 группы: группа контроля, включающая здоровых лиц и группа пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ААНК (Таблица 10).

Таблица 10 – Клинико-демографические данные пациентов, включенных в исследование

Показатель	Здоровые (n=10)	Пациенты с ХОБЛ и ААНК (n=10)	p
Возраст, лет	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
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
Лейкоциты крови, *10 ⁹	6,17 (95% ДИ 5,37; 6,97)	9,0 (95% ДИ 7,27; 10,73)	p<0,05

Было обнаружено, что воздействие экстракта сигаретного дыма приводит к высвобождению TNF (fold change = 1,49, p<0,001) и IL-1 β (fold change = 1,42, p< 0,001) из моноцитов, определенных в кондиционной среде клеток (Рисунок

8). Кроме того, воздействие экстракта сигаретного дыма увеличивало уровни TLR4 в плазматических мембранах моноцитов здоровых лиц (fold change = 1,42, $p < 0,001$) (Рисунок 9).

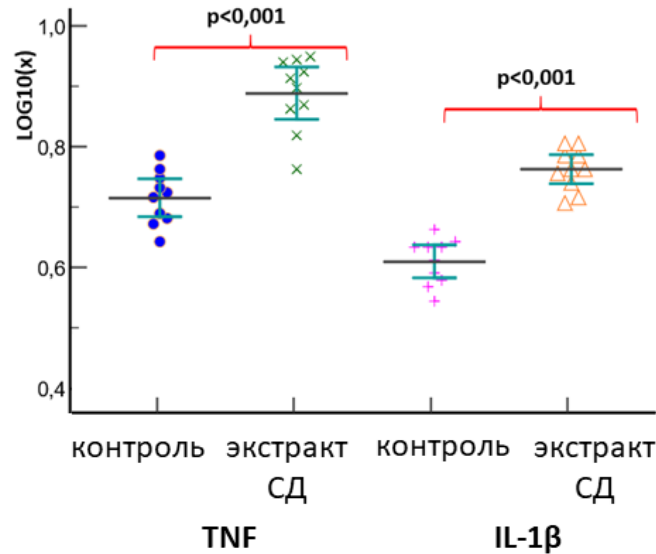


Рисунок 8 – График изменений уровней TNF и IL-1β до и после обработки экстрактом сигаретного дыма (СД) (данные приведены в виде $-\log_{10}$ значений)

При этом 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 9).

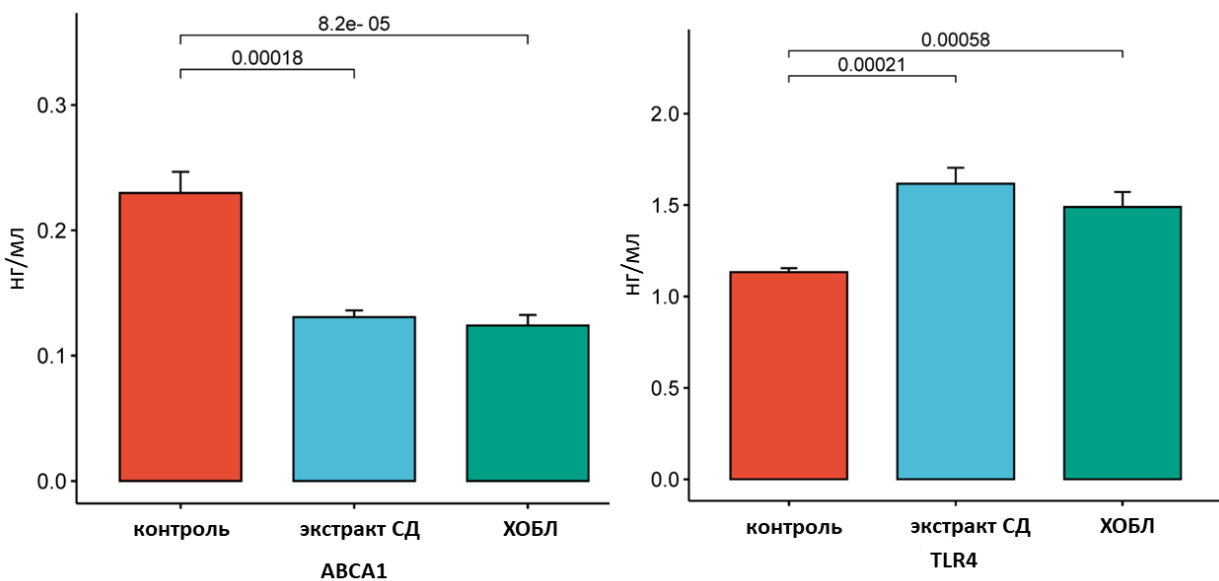


Рисунок 9 – График изменений уровней ABCA1 и TLR4 в плазматической мембране моноцитов в группах сравнения

Результаты исследования также показали снижение мембранных уровней ABCA1 в моноцитах после обработки экстрактом сигаретного дыма по сравнению с контролем (fold change = $-1,75$, $p < 0,005$). 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 9). Эти данные свидетельствуют о том, что курение может влиять на уровни ABCA1 в плазматических мембранах. При этом фенотип ХОБЛ с частыми обострениями и ААНК также характеризуется снижением уровней ABCA1, что может иметь значение для обеспечения холестеринового гомеостаза моноцитов и участия холестерина в регуляции функции плазматических мембран и мембранных белков, таких как TLR4.

Таким образом, полученные данные подтверждают участие сигаретного дыма в провоспалительных механизмах с участием рецептора TLR4 и цитокинов TNF и IL-1 β , имеющих значение как для ХОБЛ, так и для атеросклероза.

Эти результаты соответствуют данным о перекрестных связях липидного обмена с воспалением при ХОБЛ и атеросклерозе. 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

Клинико-функциональная и иммунологическая характеристика ХОБЛ в сочетании с атеросклерозом

В соответствии с поставленной целью и задачами, 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 (Таблица 11).

Таблица 11 – 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)	$p^{1-2,3,4} < 0,05$ $p^{2-3} > 0,05$ $p^{2,3-4} < 0,05$
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	$p^{1-2} > 0,05$ $p^{1-3} > 0,05$ $p^{2-3} > 0,05$
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	1,92 (95% ДИ 1,81; 2,02)	2,13 (95% ДИ 1,95; 2,3)	2,52 (95% ДИ 2,34; 2,7)	-	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} < 0,0001$ $p^{2-3} = 0,1436$
Одышка, 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)	$p^{1-2} < 0,05$ $p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,05$ $p^{1,2,3-4} < 0,001$
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)	$p^{1-2,3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$ $p^{1,2,3-4} < 0,001$
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)	$p^{1-2,3} < 0,005$ $p^{2-3} > 0,05$ $p^{1,2,3-4} < 0,001$

Проведенный анализ данных показал, что сопутствующий ААНК встречается у пациентов с более тяжелым течением ХОБЛ с более выраженными симптомами, низкими значениями ОФВ1, высокой частотой обострений и коморбидностью, а также более высокими уровнями общего холестерина и ЛПНП, чем больные ХОБЛ без АССЗ.

Было показано, что коморбидное течение ХОБЛ ассоциировано с увеличением частоты обострений. Сочетание ХОБЛ и ААНК соответствует более тяжелому течению ХОБЛ, которое характеризуется большей частотой обострений (ОШ 4,44 (95% ДИ 2,54; 7,75), $p < 0,0001$). 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), $p < 0,0001$). Индекс BODE был выше в группе ХОБЛ и ААНК чем в группе ХОБЛ без АССЗ (ОШ 1,67 (95% ДИ 1,41; 1,97), $p < 0,001$). Индекс Charlson был выше в группе ХОБЛ и ААНК, чем в группе ХОБЛ без АССЗ (ОШ 1,79 (95% ДИ 1,49; 2,14), $p < 0,001$). 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), $p < 0,001$) и уровни ЛПНП (ОШ 1,80 (95% ДИ 1,28; 2,52), $p < 0,001$).

При анализе клинико-функциональных характеристик ХОБЛ, методом главных компонент были идентифицированы группы ХОБЛ в зависимости от наличия ААНК и частоты обострений ХОБЛ, в которых анализировались сывороточные уровни IL-1 β и TNF. Анализ показал повышение сывороточных уровней IL-1 β и TNF у пациентов с ХОБЛ из всех групп по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) (Рисунок 10).

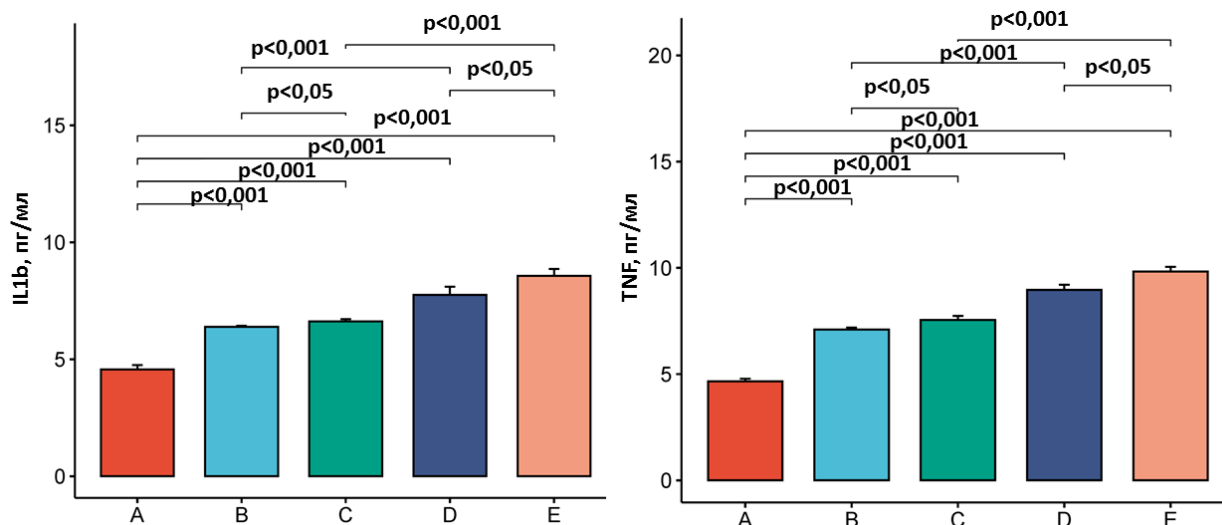


Рисунок 10 – Значения сывороточных уровней IL-1 β и TNF в группах сравнения: А – группа контроля, В - группа пациентов с редкими обострениями без АССЗ, С – группа пациентов с редкими обострениями и ААНК, D - группа пациентов с частыми обострениями без ААНК, Е – группа пациентов с частыми обострениями и ААНК

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 ($p < 0,001$) (Рисунок 10). Эти данные подтверждают сведения о роли системного воспаления при ХОБЛ и особенно при ХОБЛ с частыми обострениями.

Было установлено, что у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ААНК в сравнении с изолированной ХОБЛ были повышены уровни IL-1 β и TNF в сыворотке крови (в 1,17 и 1,20 раза соответственно при $p < 0,0001$). 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 и TNF показали корреляцию средней силы с индексом BODE ($r = 0,61$ (95% ДИ 0,52; 0,69) и $r = 0,59$ (95% ДИ 0,49; 0,67) соответственно, при $p < 0,0001$), значениями ОФВ1 от должных значений ($r = -0,52$ (95% ДИ - 0,62; 0,42) и $r = -0,52$ (95% ДИ - 0,61; - 0,41) соответственно, при $p < 0,0001$) и частотой обострений ($r = 0,52$ (95% ДИ 0,41; 0,62) и $r = 0,56$ (95% ДИ 0,46; 0,65) соответственно, при $p < 0,0001$).

Таким образом, ХОБЛ характеризуется гетерогенным коморбидным течением, в котором сопутствующие АССЗ могут играть важную роль. Пациенты с ХОБЛ в сочетании с ААНК имеют более тяжелое течение. При этом ХОБЛ в сочетании с ААНК характеризуется более выраженными клинико-функциональными и лабораторными показателями и высокими уровнями биомаркеров системного воспаления (IL-1 β и TNF), особенно при частых обострениях.

Оценка маркеров воспаления в КВВ у пациентов с ХОБЛ и ААНК

Для исследования маркеров воспаления в КВВ 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. 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 11).

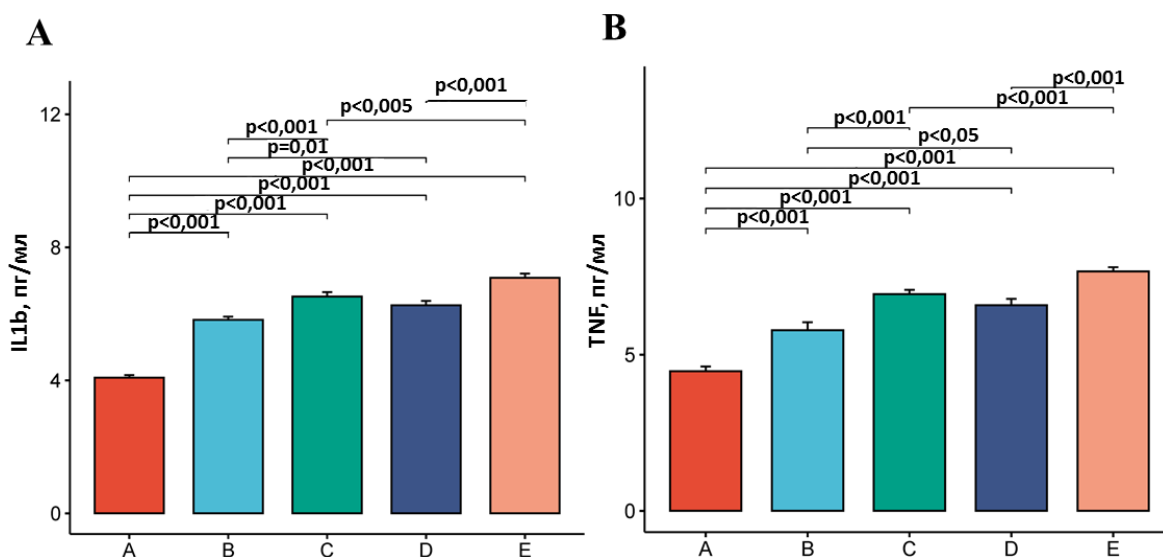


Рисунок 11 – График изменений уровней TNF и IL-1 β в КВВ в группах сравнения: А – группа контроля, В - группа пациентов с редкими обострениями без ААСЗ, С – группа пациентов с редкими обострениями и ААНК, D – группа пациентов с частыми обострениями без ААНК, E – группа пациентов с частыми обострениями и ААНК

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 (рисунок 11). Было установлено, что у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ААНК в сравнении с изолированной ХОБЛ 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 и TNF в КВВ показали корреляцию средней силы с частотой обострений ($r = 0,61$ (95% ДИ 0,45; 0,73) и $r = 0,55$ (95% ДИ 0,38; 0,69) соответственно при $p < 0,0001$), а также значениями ОФВ1 от должных значений ($r = -0,65$ (95% ДИ -0,76; -0,50) и $r = -0,64$ (95% ДИ -0,75; -0,49) соответственно при $p < 0,0001$) и высокую корреляцию с индексом VODE ($r = 0,71$ (95% ДИ 0,58; 0,80) и $r = 0,75$ (95% ДИ 0,64; 0,83) соответственно при $p < 0,0001$). 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 и сопутствующего 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.

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 12). Термометрия в подмышечной впадине, проведенная перед каждым исследованием, выявила нормальные значения температуры тела.

Таблица 12 – 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

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 34,16⁰ С (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 $33,59^{\circ}\text{C}$ (95% ДИ 33,4; 33,78). 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). Таким образом, фенотип частых обострений ХОБЛ ассоциируется с повышением показателей пиковой температуры выдыхаемого воздуха. Эти данные могут свидетельствовать о роли локального воспаления в патогенезе обострений ХОБЛ.

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

Оценка грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья и навыков самоконтроля течения ХОБЛ проведена путем структурированного интервьюирования 283 пациентов, включенных в исследование на предыдущем этапе. Высшее образование имели 41 пациент (14,4%), среднее профессиональное образование 144 пациента (51%) и 98 (34,6%) среднее общее образование. При этом 72 пациента (25,4%) проживали в городе, 103 (36,4%) в поселках и 108 (38,2%) в селах.

Результаты оценки грамотности пациентов в вопросах здоровья показали недостаточный уровень понимания ключевых аспектов ведения хронических заболеваний. Пациенты испытывали трудности в поиске информации о лечении болезней; понимании информации от врача; в оценке преимуществ и недостатков разных вариантов лечения; использовании информации, полученной от врача, для принятия решения по своему заболеванию. Пациенты также испытывали трудности в понимании инструкции врача или фармацевта о том, как принимать выписанное лекарство; в выполнении рекомендации врача или фармацевта. При этом возраст пациентов имеет большую силу корреляционной связи с ответами на вопросы по оценке грамотности пациентов в вопросах здоровья, по сравнению с уровнем образования (Рисунок 12). Дальнейший анализ полученных данных показал, что пациенты с ХОБЛ и сопутствующим ААНК статистически значимо чаще, чем пациенты с

изолированной ХОБЛ испытывали затруднения в поиске информации, ее понимании и применении (Рисунок 12).

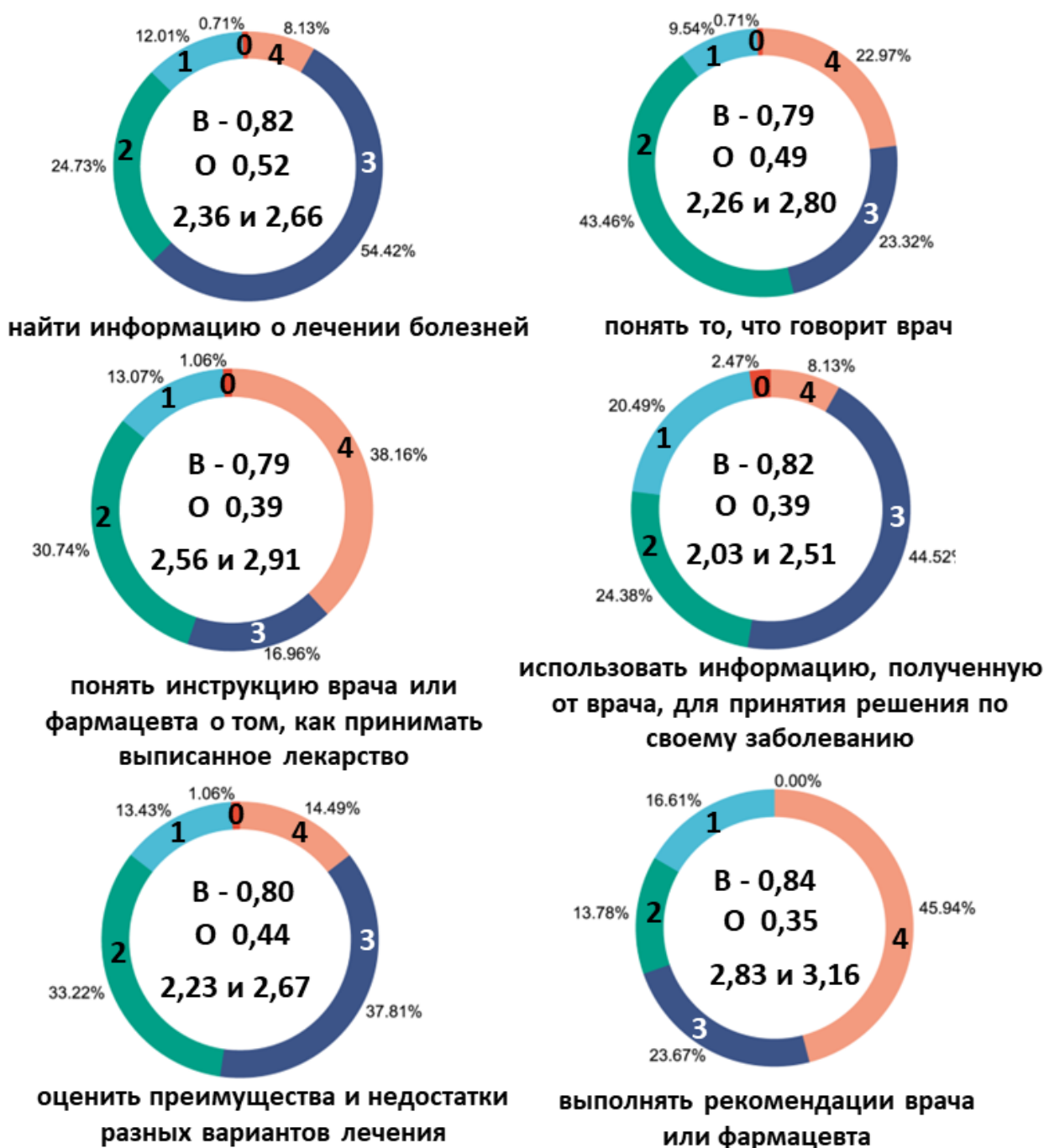


Рисунок 12 – Структура ответов на вопросы по оценке грамотности в вопросах здоровья

Примечание – 4 – очень легко, 3 – легко, 2 – трудно, 1 – очень трудно, 0 – затрудняюсь ответить. Корреляция с возрастом (В) и уровнем образования (О) показаны на диаграмме в верхней и средней строке, сравнение суммы баллов при ответе на вопрос пациентами без АССЗ и ААНК показаны в нижней строке

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. Дальнейший анализ показал, что доля пациентов с хорошей техникой использования ингалятора составила в среднем 54,06%. Этапами, вызывающими наибольшее число ошибок при использовании ингаляторов, являлись вдох, сопровождающийся ингаляцией препарата (среднем в 44,25%), глубокий выдох и задержка дыхания с последующим выдохом.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Котляров, С.Н.** Нарушения регуляции легочного липидного обмена при курении и ХОБЛ / С.Н. Котляров. – Текст: непосредственный // Гены и Клетки. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 83-84.

2. **Котляров, С.Н.** Патофизиологические механизмы коморбидного течения ХОБЛ / С.Н. Котляров. – Текст : непосредственный // Материалы межрегиональной научной конференции «Актуальные вопросы клинической патофизиологии дыхания» / ред. кол.: Ю.Ю. Бяловский, С.И. Глотов; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань, 2019. – С. 55-59.

3. **Kotlyarov, S.** Cholesterol involvement in the mechanisms of innate immune response / S. Kotlyarov, A. Bulgakov. – Text : visual // The International Journal of Artificial Organs. – 2019. – Vol. 42, № 1 (Suppl.). – P. 26

4. **Kotlyarov, S.** Gender differences in the prevalence of dyspnea / S. Kotlyarov, A. Bulgakov. – Text : visual // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54 (Suppl. 63). – PA2804.

5. **Kotlyarov, S.** Regulation disorders of pulmonary lipid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease / S. Kotlyarov, A. Bulgakov. – Text : visual // *European Respiratory Journal*. – 2019. – Vol. 54 (Suppl. 63). – PA4279.

6. **Котляров, С.Н.** Участие ABC-транспортеров в липидном обмене и патогенезе атеросклероза / С.Н. Котляров, А.А. Котлярова. – Текст : непосредственный // *Гены и Клетки*. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 22-28.

7. **Котляров, С.Н.** Участие ABCA1 транспортёра в развитии хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Котляров, А.А. Котлярова. – Текст : непосредственный // *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. – 2020. – Т. 28, №3. – С. 360-370.

8. **Котляров, С.Н.** Физическая слабость как фенотип ХОБЛ / С.Н. Котляров, К.А. Мотынга. – Текст : непосредственный // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. – 2020. – Т. 8, №4. – С. 599-608.

9. **Kotlyarov, S.** Disruption of cholesterol reverse transport during smoking in the regulation of the immune response in COPD / S. Kotlyarov. – Text : visual // *Society For Research On Nicotine and Tobacco (SRNT) 26th Annual meeting*. – New Orleans, United States, 2020. – P. 197.

10. **Котляров, С.Н.** Биоинформационный анализ фенотипов хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Котляров. – Текст : непосредственный // Боткинские чтения: Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 144-145.

11. Патент № 2756025 Российская Федерация, МПК А61В 5/08(2006.01). Способ прогнозирования выживаемости при хронической обструктивной болезни легких : №2021103455 : заявл. 2021.02.12 : опубл. 2021.09.24 / **Котляров С.Н., Урясьев О.М., Котлярова А.А.**; патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – Текст : непосредственный.

12. **Kotlyarov, S.** Analysis of ABC Transporter Gene Expression in Atherosclerosis / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // *Cardiogenetics*. – 2021. – Vol. 11, №4. – P. 204-218.

13. **Kotlyarov, S.** Anti-inflammatory function of fatty acids and involvement of their metabolites in the resolution of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 23. – P. 12803.

14. **Kotlyarov, S.** Atherosclerosis as a risk factor in the prognosis of the survival of patients with COPD / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. – 2021. – Vol. 10 (Suppl. 1). – ZUAB020.223.

15. **Kotlyarov, S.** Bioinformatic analysis of ABCA1 gene expression in smoking and chronic obstructive pulmonary disease / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // *Membranes*. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. 674.

16. **Kotlyarov, S.N.** Clinical and functional characteristics of the natural course of COPD / S. Kotlyarov. – Text : visual // *European Respiratory Journal*. – 2021. – Vol. 58 (Suppl. S65). – P. PA2222.

17. **Kotlyarov, S.** Diversity of lipid function in atherogenesis: a focus on endothelial mechanobiology / S. Kotlyarov. – Text : visual // **International Journal of Molecular Sciences.** – 2021. – Vol. 22, № 21. – P. 11545.

18. **Kotlyarov, S.** Early smoking initiation as a risk factor for COPD progression / S. Kotlyarov. – Text : visual // Society For Research On Nicotine and Tobacco (SRNT) 27th annual meeting abstracts. – Madison, United States, 2021. – P. 129.

19. **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. – Vol. 10, № 1. – P. 2978.

20. **Kotlyarov, S.** Markov model of pharmaco-economic assessment of the burden of atherosclerosis in a comorbid course with COPD / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // Cardiovascular Innovations and Applications. – 2021. – Vol. 6 (Suppl. 1). – P. e1744.

21. **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. – Vol. 22, № 14. – P. 7634.

22. **Kotlyarov, S.** Participation of ABCA1 Transporter in Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // **International Journal of Molecular Sciences.** – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. 3334.

23. **Kotlyarov, S.** The Role of ABC transporters in lipid metabolism and the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // **International Journal of Molecular Sciences.** – 2021. – Vol. 22, № 13. – P. 6711.

24. **Котляров, С.Н.** Проблема коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и периферического атеросклероза / С.Н. Котляров, И.А. Сучков, О.М. Урясьев. – Текст : непосредственный // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 342-346.

25. **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. – Vol. 13, № 1. – P. 34-54.

26. **Kotlyarov, S.** Association of smoking intensity and age of smoking initiation with premature mortality of COPD patients / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // Society For Research On Nicotine and Tobacco (SRNT) 28th Annual meeting. – Baltimore, United States, 2022. – P. 73-74.

27. **Kotlyarov, S.** Clinical significance of lipid transport function of ABC transporters in the innate immune system / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // **Membranes.** – 2022. – Vol. 12, № 11. – P. 1083.

28. **Kotlyarov, S.** Genetic and epigenetic regulation of lipoxygenase pathways and reverse cholesterol transport in atherogenesis / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // **Genes.** – 2022. – Vol. 13, № 8. – P. 1474.

29. **Kotlyarov, S.** High-Density Lipoproteins: A Role in Inflammation in COPD / S. Kotlyarov. – Text : visual // **International Journal of Molecular Sciences.** – 2022. – Vol. 23, № 15. – P. 8128.

30. **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. – Vol. 23, № 17. – P. 9770.

31. **Kotlyarov, S.** Involvement of fatty acids and their metabolites in the development of inflammation in atherosclerosis / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // **International Journal of Molecular Sciences.** – 2022. – Vol. 23, № 3– P. 1308.

32. **Kotlyarov, S.** Involvement of the Innate Immune System in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // **International Journal of Molecular Sciences.** – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 985.

33. **Kotlyarov, S.** Molecular pharmacology of inflammation resolution in atherosclerosis / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // **International Journal of Molecular Sciences.** – 2022. – Vol. 23, № 9. – P. 4808.

34. **Kotlyarov, S.** The Importance of the Plasma Membrane in Atherogenesis / S. Kotlyarov, A. Kotlyarova. – Text : visual // **Membranes.** – 2022. – Vol. 12, № 11. – P. 1036.

35. Анализ биомаркеров воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ в сочетании с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / **С.Н. Котляров, И.А. Сучков, О.М. Урясьев, А.А. Котлярова.** – Текст : непосредственный // **Архивъ внутренней медицины.** – 2023. – Т.13, №3. – С. 213-223.

36. Анализ влияния сигаретного дыма на сигнальные пути врожденной иммунной системы в моноцитах периферической крови / **С.Н. Котляров, И.А. Сучков, О.М. Урясьев [и др.].** – Текст : непосредственный // **Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.** – 2023. – Т. 31, № 3. – С. 391–404. – (Соавт: Е.Н. Якушева, А.В. Щулькин, А.А. Котлярова).

37. **Котляров, С.Н.** Клинические и иммунологические характеристики хронической обструктивной болезни лёгких с частыми обострениями в сочетании с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / **С.Н. Котляров, И.А. Сучков, О.М. Урясьев.** – Текст : непосредственный // **Качественная клиническая практика.** – 2023. – №3. – С. 38–43.

38. **Котляров, С.Н.** Роль осведомленности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья и навыков самоконтроля течения хронической обструктивной болезни легких / **С.Н. Котляров, И.А. Сучков, О.М. Урясьев.** – Текст : непосредственный // **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.** – 2023. – Т. 18, №1. – С. 105-111.

39. Оценка температуры выдыхаемого воздуха у пациентов с различным течением хронической обструктивной болезни легких / **С.Н. Котляров, И.А. Сучков, О.М. Урясьев, Е.А. Максимцева.** – Текст : непосредственный // **Наука молодых (Eruditio Juvenium).** – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 336–344.

40. **Kotlyarov, S.** Analysis of the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease / S. Kotlyarov. – Text : visual // **Journal of Personalized**

Medicine. – 2023. – Vol. 13, № 7. – P. 1179.

41. **Kotlyarov, S.** Effects of atherogenic factors on endothelial cells: bioinformatics analysis of differentially expressed genes and signaling pathways / S. Kotlyarov. – Text : visual // **Biomedicines.** – 2023. – Vol. 11, № 4. – P. 1216.

42. **Kotlyarov, S.** Identification of Important Genes Associated with the Development of Atherosclerosis / S. Kotlyarov. – Text : visual // **Curr Gene Ther.** – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 29-45

43. **Kotlyarov, S.** The role of multidimensional indices for mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease / S. Kotlyarov. – Text : visual // **Diagnostics.** – 2023. – Vol. 13, № 7. – P. 1344.

44. **Kotlyarov, S.** The Role of Smoking in the Mechanisms of Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Atherosclerosis / S. Kotlyarov. – Text : visual // **International Journal of Molecular Sciences.** – 2023. – Vol. 24, № 10. – P. 8725.

45. **Kotlyarov, S.** The significance of systemic inflammation in the pathogenesis of the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease / S. Kotlyarov. – Text : visual // *Advances in Health and Disease.* – New York (United States): NOVA Science Publishers, 2023. – Vol. 70. – P. 33 – 58.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ADO – индекс, учитывающий возраст, одышку и бронхиальную обструкцию

BODE – индекс, учитывающий индекс массы тела, бронхиальную обструкцию, одышку и физическую нагрузку

BODEX – индекс, учитывающий индекс массы тела, бронхиальную обструкцию, одышку и частоту обострений

CODEX – индекс, учитывающий коморбидность, бронхиальную обструкцию, одышку и частоту обострений

eBODE – индекс, учитывающий частоту обострений, индекс массы тела, бронхиальную обструкцию, одышку и физическую нагрузку

GEO (Gene Expression Omnibus) – База данных экспрессии генов

GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких

IL – интерлейкин

TLR – Toll-like receptor

TNF– фактор некроза опухоли

ААНК – атеросклероз артерий нижних конечностей

АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

ДИ – доверительный интервал

ДЭГ – дифференциально экспрессируемые гены

ИПЛ – индекс пачек-лет

КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха

ОР – относительный риск

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОШ – отношение шансов

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких