

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования

«Московский государственный медико-стоматологический университет

имени А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**ДОЛБИН СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ**

**Совершенствование методологии выявления и ведения хронической  
обструктивной болезни легких в амбулаторно-поликлинических условиях**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Адашева Татьяна Владимировна

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>10</b>
1.1 ХОБЛ – медико-социальная проблема .....	10
1.2 ХОБЛ – состояние высокого сердечно-сосудистого риска .....	14
1.3 Проблемы диагностики ХОБЛ .....	20
1.4 Стратификация сердечно-сосудистых рисков у больных ХОБЛ.....	25
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....</b>	<b>32</b>
2.1. Дизайн исследования.....	32
2.2. Методы исследования.....	34
2.2.1 Клинико-инструментальное обследование .....	34
2.2.2 Лабораторное исследование .....	41
2.3 Статистический анализ.....	41
<b>ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ХОБЛ В АМБУЛАТОРНО ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ .....</b>	<b>43</b>
3.1 Результаты скрининга распространенности ХОБЛ.....	43
3.2 Оценка предсказательной способности опросников САТ и CDQ .....	53
<b>ГЛАВА 4. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ И РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ .....</b>	<b>58</b>
4.1 Связь данных анкетирования клинических данных и функциональных характеристик ХОБЛ .....	58
4.2 Связь клинико-функциональных характеристик ХОБЛ и маркеров системного воспаления.....	60
<b>ГЛАВА 5. СТРАТИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ.....</b>	<b>63</b>
5.1 Клиническая характеристика лиц с ХОБЛ и курящих без ХОБЛ .....	63
5.2 Сравнительная характеристика пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени ограничения скорости воздушного потока.....	65

5.3 Анализ индекса коморбидности Charlson в исследуемых группах .....	68
5.4 Анализ стратегий первичной и вторичной профилактики в группах ХОБЛ и без ХОБЛ.....	70
<b>ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>73</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>83</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>85</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>86</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>88</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой. Отмечается рост показателей заболеваемости населения хроническими заболеваниями легких. ХОБЛ имеет важное социально-экономическое значение для общества и государства, прогрессирующее течение заболевания ежегодно приводит к развитию новых случаев инвалидности и преждевременной смертности [19, 74].

По результатам исследования GARD, которое было проведено в России по инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21.8%, а среди общей популяции – 15.3% или 21 986 100 человек. Полученный результат более чем в 9,3 раза больше статистических данных - 1,6 % (2 355 275,6 человек) [24, 44].

По данным анализа «Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2019 году» МЗ РФ ХОБЛ зарегистрирована у 1,2% женщин старше 55 лет и мужчин старше 60 лет, показатель «хронический бронхит неуточненный и эмфизема» составил 2,1% [5].

На сегодняшний день выявляемость ХОБЛ на ранних стадиях в Российской Федерации остается низкой в связи с отсутствием четких алгоритмов оценки рисков развития ХОБЛ и скрининговых программ диагностики заболевания. По данным журнала Lancet опубликованные данные в 2020 г. «Глобальное бремя 369 болезней и травм в 204 странах и территориях 1990-2019» ХОБЛ является 6-й лидирующей причиной смертности в мире среди всех возрастных групп и 4-й причиной в возрастной группе от 50 до 74 лет, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2.8 млн человек, что составляет 4.8% всех причин смерти [69, 76].

Известно, что около 50-80% больных с ХОБЛ умирают от респираторных причин - во время обострений ХОБЛ или от опухолей легких, от 20 % до 28 % больных ХОБЛ умирают от сердечно-сосудистых причин. Не вызывает сомнения,

что коморбидные состояния увеличивают риски неблагоприятных исходов ХОБЛ [4, 19].

Вопросам ранней диагностики ХОБЛ и обсуждению проблемы снижения смертности у больных ХОБЛ посвящены работы отечественных и зарубежных авторов [4, 13, 44, 56, 57, 76, 79, 107, 110]. Однако в России данные исследования не носили углубленного характера и не содержат обоснованный алгоритма ранней диагностики ХОБЛ на амбулаторном этапе с выделением групп пациентов, нуждающихся в дополнительном обследовании. Также в отечественной литературе отсутствуют данные, обосновывающие подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных ХОБЛ и внедрению ранних профилактических стратегий.

В связи с увеличением распространенности ХОБЛ и отсутствием четко сформулированной методологии оценки рисков и выявления заболевания особо актуальным является вопрос о необходимости введения обязательных методов стратификации рисков и ранней диагностики ХОБЛ, учитывая высокую смертность и частоту коморбидной патологии у больных ХОБЛ (сердечно-сосудистые заболевания, метаболические расстройства, остеопороз). Раннее выявление, адекватное ведение больных ХОБЛ на этапах диспансерного наблюдения приведет к замедлению прогрессирования заболевания, улучшению качества жизни пациентов, уменьшению госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, снижению смертности. В связи с этим необходимо разработать программы скрининга для ранней диагностики ХОБЛ и оптимизации диспансерного наблюдения.

### **Цель исследования**

Разработать методологию выявления риска развития ХОБЛ и алгоритм диагностики ХОБЛ в амбулаторно-поликлинической практике, оценить структуру факторов сердечно-сосудистого риска и коморбидной патологии у пациентов с впервые выявленной ХОБЛ.

## **Задачи исследования**

1. Оценить распространенность и выявляемость ХОБЛ при проведении активного скрининга в амбулаторно-поликлинических условиях.
2. Изучить эффективность определения риска развития ХОБЛ с помощью различных методов (шкалы и опросники).
3. Изучить распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и другой коморбидной патологии у больных ХОБЛ в сравнении с контрольной группой с коррекцией по полу и возрасту.
4. Провести стратификацию сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ в сравнении с контрольной группой и определить особенности его коррекции.
5. Сформулировать предложения по совершенствованию выявления ХОБЛ в амбулаторно-поликлинических условиях для внедрения в реальную медицинскую практику.

## **Научная новизна**

Впервые разработан алгоритм диагностики ХОБЛ в амбулаторно-поликлинической практике, основанный на ранней скрининговой оценке стандартных шкал и установлены пороговое значение опросников - САТ-теста 7,5 баллов, вопросника CDQ (COPD diagnostic questionnaire) - 10,5 баллов, что является основанием для выделения пациентов высокого риска развития ХОБЛ и дальнейшего их направления для проведения диагностической спирометрии.

У лиц с впервые диагностированной ХОБЛ проведена комплексная оценка сердечно-сосудистого риска с помощью различных шкал и получены показатели по шкале SCORE 7,1, шкале Рейнольдса 17,4 баллов, указывающие на высокий сердечно-сосудистый риск. Изучена распространенность коморбидной патологии у больных ХОБЛ при использовании индекса Charlson (от 2,51 до 5,1 баллов), проанализирована эффективность применяемых профилактических стратегий.

Впервые осуществлен комплексный сравнительный корреляционный анализ взаимосвязи клинических и функциональных показателей у больных ХОБЛ и выявлены высокие корреляционные связи между основными клиническими симптомами по опроснику САТ-теста с ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,839$ ), по вопроснику CDQ с ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,658$ ), по индексу коморбидности Charlson и ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,502$ ).

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

Применение опросника (САТ) для оценки влияния ХОБЛ на жизнь пациента, вопросника (CDQ) для диагностики ХОБЛ позволит оценить встречаемость ключевых респираторных симптомов в разных возрастных и социальных группах, определить группы лиц с высоким риском развития заболевания, а также лиц, которым необходимо дальнейшее углубленное обследование для диагностики ХОБЛ. Предложенный алгоритм ранней диагностики ХОБЛ будет способствовать повышению выявляемости ХОБЛ в амбулаторной практике, приведет к внедрению ранних терапевтических, профилактических стратегий, снижению темпов прогрессирования болезни и улучшению прогноза у этой категории пациентов.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование выполнено в несколько этапов. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблематике. Всего было проанализировано 161 источников, из них отечественных – 24, зарубежных – 137.

На втором этапе были обследованы 972 человека прикрепленного контингента амбулаторного учреждения ведомственного подчинения без диагноза ХОБЛ в период с 03.2018 по 10.2018 года, участвующих в первичном скрининге к общепринятому алгоритму обследования (физикальное, лабораторно-инструментальное обследование) дополнительно было включено использование диагностической спирометрии с проведением бронходилатационного теста с

короткодействующим  $\beta_2$  агонистом (сальбутамолом 400 мкг через дозированный аэрозольный ингалятор), в ходе которого была выявлена группа в количестве 41 пациента с впервые установленным диагнозом ХОБЛ. В исследование также была включена контрольная группа (пациенты сопоставимые по полу, возрасту, индексу пачко-лет, но не страдающие ХОБЛ по инструментальным данным) – 41 человек.

На третьем этапе диссертационного исследования был проведен комплексный статистический анализ полученных данных общеклинического, лабораторного, данных диагностической спирометрии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Для ранней диагностики ХОБЛ в рутинной клинической практике целесообразно использовать САТ-тест и CDQ-опросник для определения группы пациентов с риском развития ХОБЛ, нуждающихся в проведении спирометрии. Значение САТ-теста 7,5 баллов и/или опросника CDQ (COPD diagnostic questionnaire) 10,5 баллов является показанием для проведения дальнейшего обследования с целью диагностики ХОБЛ.
2. ХОБЛ – состояние высокого сердечно-сосудистого риска, однако это заболевание не включено в существующие шкалы оценки сердечно-сосудистого риска. В рутинной клинической практике целесообразно определять сердечно-сосудистый риск с помощью различных шкал (SCORE, Рейнольдс) для раннего внедрения профилактических стратегий у больных ХОБЛ.

### **Степень достоверности полученных данных и апробация результатов**

Основные положения диссертации доложены на XLIII Итоговой научной конференции общества молодых учёных МГМСУ им. А.И. Евдокимова.



Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры поликлинической терапии, кафедры пульмонологии и фтизиатрии, кафедры паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава Российской Федерации (протокол № 9 от 20 апреля 2022 года).

### **Публикации**

По теме диссертации общее количество публикаций 8 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий рекомендуемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

### **Личный вклад диссертанта**

Автором самостоятельно проведено планирование работы, поиск и анализ отечественных и зарубежных источников по изучаемой проблеме.

Весь материал, представленный в диссертационной работе, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован автором лично.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста. Состоит из введения, пяти глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы, включающий 161 источник, из них 24 отечественных и 137 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 11 рисунками, 18 таблицами и 3 клиническими примерами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 ХОБЛ – медико-социальная проблема

По данным ВОЗ в 2016 г. распространенность больных с ХОБЛ во всем мире составляла около 251 млн. случаев [74]. Результаты анализа глобального бремени болезней во всем мире, опубликованного в журнале Lancet, показали, что в 2015 году распространенность ХОБЛ составляла около 174 млн человек [67]. Продолжает неуклонно расти смертность от ХОБЛ, по данным ВОЗ, в проведенном анализе, опубликованном в 2020 году, смертность от 369 заболеваний и травм во всех возрастных группах в период с 1990 г по 2019 год ХОБЛ поднялась с 11-го места на 6-ое в списке причин смертности [68]. По имеющимся данным в год от ХОБЛ умирает около 3 миллионов человек, что составляет около 6 % от смертности во всем мире [73]. Официальные эпидемиологические данные распространенности ХОБЛ отличаются вариабельностью в мире. В странах Европы - 7,4 %, в США - 4,6 %, в странах Юго-Восточной Азии – 11,4 %, в Индии 7,4 %, в Бразилии 17 %, в Чили свыше 20 %, в Российской Федерации по различным регистрам данный показатель варьирует от 1,2 % – до 1,6 % [5, 24, 36, 44, 52, 54]. В настоящее время после проведенного анализа средняя распространенность во всем мире составляет 13,1 % [31].

ХОБЛ представляет собой медико-социальное заболевание, основными проблемами которого являются высокий уровень распространенности, инвалидизации, неуклонный рост заболеваемости в связи со старением населения в развитых странах и увеличивающимся количеством курильщиков в развивающихся странах, а также низкий уровень выявляемости.

Заболевание затрагивает большую часть лиц трудоспособного возраста. Риск развития ХОБЛ увеличивается с возрастом - в пять раз выше для лиц старше 65 лет по сравнению с группой моложе 40 лет [38, 52]. Распространенность ХОБЛ в возрастной группе от 31-40 лет составляет 8,9 %, 41-50 лет – 15,5%, 51-60 лет – 23,9%, 61-70 лет – 33,2 %, 71-80 лет – 38,7 % [79]. Различия по половому признаку

в настоящее время предоставлены следующими данными - мужчины в общей популяции 15,70% (13,80–18,59 %), женщины - 9,93% (8,73–11,13 %) [151]. Отмечается рост заболеваемости и смертности у женщин. Необходимо отметить, что у женщин ХОБЛ развивается в более молодом возрасте, в сравнении с мужчинами, что вероятно обусловлено увеличением распространенности табакокурения среди женщин в последние десятилетия и генетической предрасположенностью, также женщины имеют больше сопутствующих заболеваний, согласно индексу коморбидности Charlson. Показано, что у женщин изначально имеется более высокий уровень ИЛ-8, чем у мужчин. Табакокурение дополнительно повышает уровень данного цитокина, что способствует активации нейтрофильного воспаления и, как следствие, приводит к более быстрому прогрессированию ХОБЛ в женской популяции в сравнении с мужчинами [78, 146].

В настоящее время в связи со снижением распространённости активного курения в развитых странах отмечается снижение уровня смертности среди мужского населения. По данным исследований NHANES I и NHANES III в США, снижение отмечено уровня смертности на 17,8 % среди мужчин, а среди женщин этот показатель уменьшился лишь на 3,0 % [78, 80, 95]. Полученные данные по анализу смертности у больных ХОБЛ за период с 1995 г. по 2017 г. в 24 странах (6 стран Латинской Америки, Карибского бассейна, 2 страны Северной Америки, страны Азии, Океании, 12 стран Европы), указывают, на увеличение смертности почти вдвое [101]. При рассмотрении отдельных стран показатели смертности увеличиваются среди женщин: на Кубе +1,5 % в год, в Австралии +2,4 % с 2009 г., в Австрии + 2 % в год, в Чехии и Венгрии более 4 % в год. У мужчин этот показатель снижался, за исключением Чехии и Хорватии. Важным фактором, влияющим на возрастающий уровень смертности, является показатель социально-экономического развития населения. Так при сравнении показателей Кыргызстана, где распространённость табакокурения среди женщин составляет 3% согласно официальным данным на 2012 г., показатель смертности соответствует Великобритании, где распространённость курения среди женщин составляет 20 %. С другой стороны, одинаковые показатели обусловлены разными уровнями

доступности диагностической и лечебно-профилактической помощи [115]. В данный анализ не вошли страны с некачественной регистрацией смертности (Индия, Китай). Российская Федерация была исключена из анализа, в связи с регистрацией смертности ХОБЛ и бронхиальной астмы в одном регистре [115].

Экономические затраты на лечение ХОБЛ составляют значительную часть бюджета здравоохранения многих стран. Так, в США по прогнозам в 2020 году затраты должны составить 49 млрд. долларов, из них около 75 % будет приходиться на лечение обострений [65]. В странах Европейского союза на 2011 год прямые затраты на лечение составили 23,3 млрд. евро, а потери от отсутствия людей на рабочих местах, связанных с болезнью, для экономики Европейского Союза составили 25,1 млрд. евро, что больше прямых трат на лечение. В США потери, подсчитанные за 2010 г., из-за отсутствия людей на рабочих местах составили 3,9 млрд. долларов и по прогнозам данный показатель будет возрастать в будущем [31, 99]. В Российской Федерации экономические затраты в 2012 году составили 61,6 млрд. рублей, 77 % которых приходилось на лечение обострений в условиях стационара [12]. Данные затраты имеют тенденцию возрастать прямо пропорционально в зависимости от степени тяжести заболевания. Так подсчитанные затраты направленные на лечение в 2011 г. в Великобритании в зависимости от стадии заболевания составили: для GOLD II – £2012–£2087, GOLD III – £2092–£2290, GOLD IV - £2258–£2639. Дополнительно затраты на лечение увеличиваются при наличии обострений у пациента и подсчитано, что самая низкая средняя стоимость лечения обострения госпитализированного больного с ХОБЛ была в Италии и составила \$3164 в 2013 г., самая высокая средняя стоимость лечения была зарегистрирована в США в 2011 г. и составила \$18 120 [89, 101].

Достаточно важным компонентом у лиц с ХОБЛ является социально-экономический статус (СЭС). СЭС представляет собой социальное, экономическое положение индивидуума в обществе с определенной социальной мерой жизни его или его семьи [92]. Факторы риска развития заболевания напрямую зависят от СЭС - курение, сжигание биотоплива, профессиональные вредности, частые детские инфекции и другие [84].

Whittemore и коллеги в своем исследовании показали, что распространенность ХОБЛ выше в популяции с низким СЭС. Имеется значительная обратная зависимость между уровнем дохода и частотой встречаемости ХОБЛ как среди мужчин, так и женщин [136]. Дополнительно было продемонстрировано, что СЭС влияет на степень тяжести ХОБЛ, в социально незащищенных группах наблюдается сильная зависимость от табакокурения, что в совокупности с другими факторами риска ведет к более тяжелому течению заболевания [84]. Vroms и коллегами было замечено, что с увеличением СЭС повышается уровень отказа от курения, что не наблюдается в группах лиц с низким социальным уровнем [35]. В группах с низким СЭС помимо более высокой распространенности заболевания увеличивается показатель смертности от ХОБЛ на 28 %, в сравнении с группами с высоким СЭС [72]. Интересным аспектом СЭС и ХОБЛ является показатель госпитализации, так в группах с низким социальным уровнем этот показатель выше в 3 раза, это дополнительно указывает на комплайнс пациентов, возможность получения медицинской помощи и распространенностью коморбидной патологии. Анализ качества жизни проведенного по уровню образования, имеет прямую связь - чем ниже уровень образования, тем ниже качество жизни у больных с респираторной патологией [133].

В настоящее время наиболее остро стоит проблема ранней диагностики ХОБЛ, которая может повлиять на течение болезни, уменьшить риск обострений, облегчить симптомы и улучшить качество жизни, что дополнительно приведет к снижению затрат, связанных с лечением обострений и госпитализацией. Особую роль в заболевании занимает СЭС, который влияет на прогноз заболевания.

Таким образом, ХОБЛ является серьезной многогранной проблемой, не только медицинской, но и важной социально - экономической проблемой современного общества, поскольку затраты здравоохранения во всем мире сталкиваются с растущим финансовым бременем. Дальнейшее изучение ХОБЛ имеет важное значение для поиска новых эффективных методов лечения и профилактических стратегий, в первую очередь, у лиц трудоспособного возраста с

целью снижения ранней инвалидизации и смертности, что позволит снизить экономическое бремя ХОБЛ во всем мире.

## 1.2 ХОБЛ – состояние высокого сердечно-сосудистого риска

В настоящее время ХОБЛ представляется заболеванием, которое проявляется персистирующими респираторными симптомами с прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока, в основе которого лежит местная воспалительная реакция, которая может привести к деструкции легочной паренхимы и снизить естественные защитные механизмы, препятствующие развитию фиброза мелких бронхов [74]. Определение ХОБЛ отражает основные проявления этого заболевания, связанные с бронхолегочными проявлениями, однако учитывая, что возраст и курение являются не только факторами риска развития ХОБЛ, а также еще и ряда других заболеваний. На сегодняшний день ХОБЛ представляется как системное заболевание с внелегочными проявлениями, в первую очередь заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Установлено, что эти заболевания не только широко распространены в популяции, но дополнительно имеют общие этиопатогенетические, патофизиологические механизмы. Основные патогенетические взаимосвязи ХОБЛ и ССЗ показаны на Рисунке 1.



Рисунок 1. Патогенетические взаимосвязи ХОБЛ и ССЗ

Патогенетические особенности ХОБЛ представлены внелегочными проявлениями - ССЗ (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), аритмии, заболевания периферических артерий), на долю которых, по некоторым данным, приходится около 62 % смертельных случаев у больных ХОБЛ [2, 3, 15]. Также к коморбидной патологии при ХОБЛ относятся метаболические нарушения, остеопороз, болезни опорно-двигательного аппарата, заболевания желудочно-кишечного тракта, тревожно-депрессивные расстройства, когнитивные нарушения [1, 38, 83, 149]. Проблема коморбидности в последнее время заняла значимое место в связи с увеличением продолжительности жизни населения, так средний возраст пациента с ХОБЛ составляет около 55-70 лет [148]. У 97,7 % пациентов с ХОБЛ имеются сопутствующие заболевания, а у 54 % больных с ХОБЛ диагностируются не менее 4 сопутствующих заболевания [149].

Наиболее часто встречающаяся коморбидная патология при ХОБЛ — это ССЗ. Так лица с диагностированным заболеванием имеют в 2-3 раза более высокий ССР. В данной группе необходимо проведение стратификации ССР [41, 152]. Сопутствующие ССЗ часто встречаются у больных с любой степенью тяжести ХОБЛ, несвоевременная диагностика приводит к отсутствию ранней адекватной терапии. В ряде исследований показано, что у 40 % больных ХОБЛ легкой и умеренной степени ограничения скорости воздушного потока причиной смерти являются ССЗ, что в 8-10 раз чаще, чем респираторные причины [150].

С другой стороны, у лиц, имеющих ССЗ, чаще диагностируют ХОБЛ. У лиц с ИБС, ХОБЛ встречается примерно в 1/3 случаев, у пациентов с аритмией в 10-20 % [1, 132]. Это связано с наличием общих факторов риска ССЗ и ХОБЛ - табакокурение (или бывшие курильщики), гиподинамия, системное воспаление.

ИБС следует подозревать у всех курящих пациентов с ХОБЛ, как и наоборот [118]. Риск развития ИБС у больных с ХОБЛ в 1,24 раза выше, чем у лиц без ХОБЛ [154]. Цереброваскулярные заболевания, в основном это острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у лиц с ХОБЛ встречается на 20 % чаще, чем в общей популяции [41, 116]. Во время обострения ХОБЛ риск ОНМК

увеличивается в 7 раз в сравнении со стабильным течением ХОБЛ. Снижение уровня объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ), повышает риск развития как ишемического, так и геморрагического инсульта, и не зависит от уровня статуса курения [28]. Нарушения сердечного ритма часто сопровождают ХОБЛ. Фибрилляция предсердий (ФП) имеет зависимость от  $ОФВ_1$ . ФП может возникать во время обострения ХОБЛ, так и наоборот служить триггером для обострения. ХОБЛ в настоящее время рассматривается как независимый фактор внезапной сердечной смерти [115].

Курение является основным фактором развития ХОБЛ, атеросклероза, ИБС, заболеваний периферических артерий, сердечной недостаточности (СН) [27]. Малоподвижный образ жизни является одним из факторов риска развития ССЗ и ХОБЛ, который способствует метаболическим, психоэмоциональным нарушениям [134].

Старение представляет собой физиологический процесс, при котором происходит ряд изменений в органах и системах, которые способствуют развитию коморбидности. Среди механизмов, связанных со старением при ХОБЛ и ССЗ, разные авторы отмечают оксидативный стресс, системное воспаление, укорочение теломер, генетическую предрасположенность. При ХОБЛ происходят изменения схожие с физиологическим старением легких, т.е. ХОБЛ ускоряет старение легких и приводит к развитию коморбидности [23, 25].

Сочетание ХОБЛ и СН часто встречаются в клинической практике. Так в США распространенность пациентов с ХОБЛ и наличием СН варьирует от 11 % до 52 %, в Европе данный показатель колеблется от 9 % до 41 %, в мире - от 10 % до 32 %. Представленные различия связаны с возрастной структурой населения и воздействиями факторов риска, прежде всего табакокурения. Распространенность систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ХОБЛ колеблется от 10% до 46% [25, 129].

Риск развития СН у больных ХОБЛ в 4,5 раза выше, чем у лиц без ХОБЛ [52]. Другие ССЗ встречаются у 14-33 % лиц с ХОБЛ [26].



Еще одним независимым фактором кардиоваскулярного риска у лиц с ХОБЛ является прогрессирующее снижение функции легких. Так снижение  $ОФВ_1$  увеличивает общую смертность на 14 %, смертность от ССЗ на 28 %, риск развития ИБС на 20 % [13, 42, 142].

Среди патогенетических механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ обсуждаются системное воспаление, оксидативный стресс, гипоксемия, гиперинфляция, активация нейрогуморальных систем и т.д.

Важным связующим фактором ХОБЛ и ССЗ является гиперинфляция. Гиперинфляция, вызывает ограничение скорости воздушного потока и может являться причиной развития легочной гипертензии, дисфункции правого желудочка (ПЖ), как следствие уменьшается наполнение ЛЖ с последующим развитием диастолической дисфункции и снижением сердечного выброса. Такой механизм является ключевым фактором риска развития ССЗ у лиц с эмфизематозным типом ХОБЛ. В действительности у лиц с тяжелой и крайне тяжелой степенью ХОБЛ на фоне легочной гипертензии происходит развитие правожелудочковой недостаточности, в следствии которой происходит дистрофия и гибель кардиомиоцитов. В дальнейшем в процессе ремоделирования миокарда развивается левожелудочковая СН [125].

Еще одним механизмом, приводящим к повреждению ССС является гипоксемия, которая развивается у лиц с ХОБЛ на фоне постоянного ограничения скорости воздушного потока и эмфиземы и может усугубляться на фоне физических нагрузок и нарушениях дыхания во сне [90]. Гипоксемия приводит к легочной вазоконстрикции, ремоделированию сосудов, и как следствие возникновение дисфункция ПЖ. Кроме того, на фоне гипоксемии, возможно нарушение процессов реполяризации, что приводит к желудочковым аритмиям и риску возникновения внезапной сердечной смерти [139, 159].

Развитие гипоксии при течении ХОБЛ приводит к вазодилатации системных артерий и к вазоконстрикции легочных сосудов. Хроническая гипоксия оказывает эффекты на легочные сосуды, через тоническую вазоконстрикцию и связанное с

последующим ремоделированием сосудов и миоинтимальной гиперплазией в сосудистом русле. Различная степень гипоксии, гиперинфляции, вторичного эритроцитоза и потеря сосудистой площади легких приводят к неизбежной ассоциации с ССЗ и разной степенью легочной гипертензии [66].

На фоне легочной гипертензии происходит увеличения давления в ПЖ и повышение внутригрудного давления. Что может приводить к увеличению частоты возникновения наджелудочковых аритмий [75].

В настоящее время исследованы механизмы прямого миокардиального повреждения и формирования диастолической и систолической дисфункции ЛЖ с развитием симптомокомплекса СН. В результате воздействия гипоксии, воспаления, оксидативного стресса, активации нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатoadреналовая система (САС)) осуществляются прямые и опосредованные механизмы миокардиального повреждения: апоптоз, ишемия в результате микрососудистой дисфункции, перегрузка кальцием (нарушение транспорта внутриклеточного кальция), что приводит к структурно-функциональному повреждению (гипертрофия, диастолическая и систолическая дисфункция, фиброз) и электрическому ремоделированию ПЖ и ЛЖ (аритмии, внезапная смерть)) с формированием СН [13].

Достаточно большое количество исследований указывает на патогенетические взаимодействия между ХОБЛ и ССЗ, связанные с хроническим персистирующим системным воспалением. Наличие признаков системного воспаления у лиц с умеренной степенью ограничения воздушного потока (ОФВ<sub>1</sub> от 50 %-80 %) увеличивает ССР в 2-3 раза [59]. Повышенный уровень С - реактивного белка (СРБ) ассоциирован с ускоренным снижением ОФВ<sub>1</sub> и увеличивает риск развития ИБС в 2 раза [1, 105, 140, 145]. Отмечается, что у 16 % больных ХОБЛ имеет место выраженное системное воспаление, которое увеличивает риск преждевременной смерти в 6 раз, в сравнении группой с низким уровнем системного воспаления [43, 150]. Процессы системного воспаления может усиливать хроническая гипоксия [98]. В свою очередь это приводит к

прогрессированию атеросклероза, ремоделированию сосудов – утолщению комплекса интима-медиа (КИМ). Маркеры системного воспаления такие как СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, фибриноген повышены при сочетании ХОБЛ и ССЗ, в сравнении с пациентами без ССЗ [1, 109]. СРБ является потенциальным биомаркером развития атеросклероза при ХОБЛ. Снижение соотношения ОФВ<sub>1</sub>/форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), либо снижение ОФВ<sub>1</sub> коррелирует с повышением уровня вч-СРБ и как следствие повышается выработка провоспалительных цитокинов, тканевых факторов, увеличивается поглощение ЛПНП макрофагами, что приводит к эндотелиальному повреждению и ускорению процессов атерогенеза [141, 145]. Системное воспаления у больных ХОБЛ увеличивает риски развития ИБС, в особенности у лиц с тяжелой степенью ограничения скорости воздушного потока (ОФВ<sub>1</sub> менее 50 %) [55, 73]. При обострениях ХОБЛ повышается уровень ИЛ – 6 и фибриногена, маркеры, которые увеличивают активацию тромбоцитов и повышают артериальную жесткость и как следствие отвечают за развитие острых сердечно-сосудистых событий и тромбоза во время обострений. Важным моментом следует отметить снижение уровня клеток CD 34 +, которые участвуют в восстановлении сосудистой стенки [91, 100].

В настоящее время использование таких биомаркеров как brain natriuretic peptide (BNP) и N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) используется в качестве ранних и чувствительных маркеров в диагностике СН. Натрийуретические пептиды у больных ХОБЛ повышаются у лиц с дисфункцией ПЖ, легочной гипертензией пропорционально степени тяжести этих изменений. Уровень BNP ассоциирован у лиц с ХОБЛ с более высоким риском смертности [39, 73, 93].

У части больных ХОБЛ, госпитализированных во время обострения, определялся повышенный уровень тропонина. Этот белок встречался у 18-27 % госпитализированных и является независимым предиктором преждевременной смертности как во время обострения, так и в период стабильного течения заболевания [33].

В настоящее время еще остается не до конца изученным вопрос о причинно-следственных связях воздействия системного воспаления на развитие и прогрессирование ССЗ. Но многие патофизиологические механизмы, лежащие в основе ХОБЛ, могут увеличивать риск развития ССЗ и наоборот.

Таким образом, учитывая общие факторы риска, патогенетические, патофизиологические механизмы связи ХОБЛ с ССЗ, ХОБЛ в настоящее время принято определять как заболевание, являющееся независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и преждевременной смертности.

*Поэтому особую значимость приобретают проблемы ранней диагностики ХОБЛ, стратификации ССР у больных ХОБЛ, своевременной диагностики ССЗ с разработкой профилактических стратегий для уменьшения инвалидизации и смертности в этой группе пациентов.*

### **1.3 Проблемы диагностики ХОБЛ**

Несмотря на увеличение заболеваемости и смертности от ХОБЛ во всем мире, развитие концепции коморбидности при ХОБЛ с пониманием влияния коморбидных заболеваний на инвалидизацию и смертность у больных ХОБЛ, остаются нерешенными вопросы ранней диагностики ХОБЛ (отсутствуют четкие диагностические стратегии, алгоритмы скрининга).

На сегодняшний день алгоритм диагностики ХОБЛ построен на сочетании клинической оценки респираторных симптомов и данных спирометрии (обструкция по  $ОФВ_1$ , воздушная ловушка по  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ) [19, 74].

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям и GOLD 2019, ХОБЛ следует заподозрить у лиц с хроническим кашлем, с мокротой, одышкой и наличием в анамнезе характерных факторов риска развития заболевания. Основным фактором риска, увеличивающим вероятность развития ХОБЛ, является табакокурение (увеличение риска развития в 5 раз), но также при планировании скрининга не стоит исключать пациентов без анамнеза курения.

Распространённость ХОБЛ в популяции у лиц без курения составляет около 4 %, что обусловлено другими факторами риска (профессиональные вредности, продукты сжигания биотоплива, пассивное курение и др.) [126].

У лиц с подозрением на наличие заболевания необходимо провести спирометрическое исследование, с целью оценки обструктивных нарушений. При выявлении бронхообструктивных нарушений при снижении  $ОФВ_1$  менее 100%, рекомендовано выполнение спирометрии с короткодействующими бета<sub>2</sub>-агонистами для определения наличия функциональных нарушений. В соответствии с GOLD, критерием используемым для диагностики ХОБЛ является отношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ . Наличие пост-бронходилатационного соотношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$  подтверждает наличие воздушной ловушки и самого заболевания. Снижение пост-бронходилатационного  $ОФВ_1$  в процентах от должного является критерием степени тяжести функциональных нарушений при ХОБЛ [4, 74]. Данный фиксированный предел был впервые представлен в рекомендациях GOLD в 2001 году, в связи с необходимостью стандартизировать и упростить подход к диагностике ХОБЛ.

Важным, недостаточно обсуждаемым вопросом является проблема гипердиагностики ХОБЛ. Это может быть связано с диагностикой только на основании оценки характерных симптомов для ХОБЛ (одышка, продуктивный кашель) и при неправильной интерпретации результатов спирометрического исследования. Пациенты с гипердиагностикой ХОБЛ часто не имеют характерных факторов риска, это либо лица молодого возраста, либо не курящие старшей возрастной группы с коморбидной патологией (СН) или лица с анамнезом бронхиальной астмой (БА) [70]. Распространенность таких пациентов с ХОБЛ колеблется от 24 % до 65 % [55, 127].

Schermer с соавт. в своем исследовании показали, насколько важной является проблема гипердиагностики ХОБЛ, при использовании стандартного отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  (Таблица 1) [135].

Таблица 1. Использование фиксированного отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ , в разных возрастных группах

Возраст (годы)	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	> 81
Ложные результаты	8,9 %	15,5 %	23,9 %	33,2 %	38,7 %	42,3 %

Как видно из представленных данных наибольшая опасность гипердиагностики ХОБЛ отмечается у пожилых пациентов, с учетом отсутствия коррекции спирометрических критериев ХОБЛ по возрасту [120]. Это связано как с чувствительностью спирометрического теста, так и с возрастной инволюцией лёгких (например, у лиц старше 70 лет) [111]. Американская и Европейская респираторные ассоциации (The American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS)) в своих рекомендациях предлагают использовать нижний предел нормального значения (lower limit of normal (LLN))  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , который отражает возрастные и половые критерии. Использование данного критерия подтверждено в исследованиях, которые доказывают снижение показателя  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  с возрастом [49]. В рекомендациях ATS/ERS указывается, что при диагностике ХОБЛ с использованием стандартизированных критериев GOLD, приводит к гипердиагностике бронхиальной обструкции у лиц пожилого возраста, отсутствия в анамнезе табакокурения и других факторов риска развития ХОБЛ [49]. Следует отметить, что критерий LLN имеет некоторые ограничения: низкая чувствительность на ранних стадиях и отсутствие исследований, указывающих на преимущество использования данного критерия, перед валидированными критериями GOLD [120, 153].

Steinfcher с коллегами (2012) провели сравнение валидированного критерия GOLD ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ ) для диагностики ХОБЛ и критерия LLN рекомендованного ATS/ERS у лиц с СН. Целью обследования данной когорты являлось подтверждение ХОБЛ. В обследуемой группе с СН с симптомами задержки жидкости, критериям необратимых обструктивных нарушения соответствовали 24,7% при использовании LLN (ATS/ERS) и 43,8% критериям GOLD. У 25,4 % пациентов была ошибочно диагностирована ХОБЛ, при использовании стандартных критериев диагностики по GOLD. Преобладающее

количество имели легкую степень обструктивных нарушений ( $ОФВ_1 \geq 80\%$ ) и количество лиц было гораздо меньше среди истинно положительных (76,5% vs 31,8%) [144].

Открытым остается вопрос разработки алгоритма выявления пациентов с ХОБЛ в первичном звене. Основная проблема диагностики ХОБЛ – выделение группы пациентов для дальнейшего диагностического скрининга (проведение спирометрии). Диагностический скрининг лиц с факторами риска, но без наличия респираторных симптомов не показан, в связи с отсутствием доказательной базы по выявляемости в общей популяции [74]. В связи с этим дополнительной диагностической сложностью является необходимость индивидуального, взвешенного подхода к диагностике ХОБЛ, а не использование четких разработанных алгоритмов

В соответствии с приказом Минздрава России от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» на втором этапе диспансеризации с целью дополнительного обследования и уточнения диагноза заболевания (состояния) показана спирометрия (для граждан с подозрением на хроническое бронхолегочное заболевание, курящих граждан, выявленных по результатам анкетирования) по назначению врача-терапевта [17].

Таким образом, четко не определены показания для проведения спирометрии в рамках диспансеризации населения для своевременного выявления ХОБЛ.

Поздняя диагностика является проблемой ХОБЛ. Учитывая факт, что основная часть лиц с симптомами характерными для ХОБЛ (одышка, кашель, выделение мокроты) обращается в учреждения амбулаторно-поликлинической помощи, основной акцент должен быть сделан именно на первичное звено. Врачи частично игнорируют симптомы ХОБЛ, пытаясь оправдать их другими причинами, заболеваниями, что приводит к поздней диагностике и, как следствие, к задержке назначения патогенетической терапии, способной замедлить прогрессирование заболевания [56]. Исследование, направленное на изучение распространенности заболевания в 27 странах, выявило ХОБЛ у 9,7 % лиц в популяции, причем у 81,4

% ранее не был установлен диагноз ХОБЛ [28]. В Испании ХОБЛ диагностирована у 10,2 % в популяции, в 73 % диагноз был поставлен впервые. Причем было отмечено, что только 60 % лиц с респираторными симптомами обращались к врачу и 45 % из них направлялись на диагностическую спирометрию [110]. Распространённость ХОБЛ в США в 2011 году составила 6,5 % согласно официальным данным [57], ранее проведенный метаанализ в США в период с 1990 г.- 2004 г. в 26 штатах выявил распространённость ХОБЛ на уровне 9,8 %, согласно рекомендациям GOLD [64]. В другом исследовании по оценке распространенности ХОБЛ в США – показатель составил 11,2 %, до исследования диагноз был подтвержден только у 28 % обследуемых [108]. В Канаде распространённость ХОБЛ составила 17,4 %, у 79,2 % до проведения скрининга диагноз не был установлен [70]. В Китае в проведенном популяционном исследовании, включавшим в себя более 20 тысяч лиц, распространённость ХОБЛ составила 8,5 % из них только 35 % имели ранее установленный диагноз [59, 161]. Проблема несвоевременной диагностики является общемировой в системе здравоохранения и такие неутешительные результаты установлены не только в странах Евросоюза, Северной Америки, Китая.

В проведенном исследовании в Израиле направленном на выявляемость ХОБЛ у лиц молодого возраста с анамнезом табакокурения, распространённость в ходе активного скрининга составила 18 % [131].

В Российской Федерации этот показатель по данным анализа «Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2019 году» МЗ РФ ХОБЛ составляет 1,2% женщин старше 55 лет и мужчин старше 60 лет, показатель «хронический бронхит неуточненный и эмфизема» составил 2,1% [5].

В опубликованном поперечном популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD), и включавшем 7164 человека (средний возраст 43.4 года), распространённость ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21.8%, а в общей популяции – 15.3%, что больше чем в 9 раз официальных данных [5, 19, 44]. Недавно



опубликованные данные совместного исследования Российской Федерации с Норвегией распространенность по полу составила у лиц мужского пола 11,0 % и 6,8 % соответственно у лиц женского пола [48].

Низкий уровень выявляемости обусловлен не только недооценкой симптомов врачом первичного звена, но и недостаточным оснащением диагностическим оборудованием в медицинских учреждениях, отсутствием должной квалификации у медицинского работника, проводящего спирометрию, а также неправильной интерпретацией результатов спирометрии, которая составляет по некоторым данным 31-47 % случаев [6, 56].

Таким образом, с учетом данных литературы наиболее важными проблемами диагностики ХОБЛ являются:

1. Низкая выявляемость ХОБЛ в возрастных группах 40 - 55 лет с факторами риска.
2. Длительное игнорирование симптомов ХОБЛ среди не диагностированных лиц.
3. Недостаточное использование рекомендаций GOLD на амбулаторно-поликлиническом этапе.
4. Гипердиагностика у лиц без факторов риска и в старшей возрастной группе.

Таким образом, показания для проведения спирометрии в рамках диспансеризации населения с целью своевременного выявления ХОБЛ четко не определены. В связи с этим необходима разработка алгоритмов ранней диагностики заболевания в первично-амбулаторном этапе оказания медицинской помощи с использованием дополнительных программ. Кроме того, разрабатываемые скрининговые программы должны быть просты, стандартизированы для повседневного использования и экономичны.

#### **1.4 Стратификация сердечно-сосудистых рисков у больных ХОБЛ**

В настоящее время определение ХОБЛ отражает основные проявления этого заболевания, связанные с бронхолегочными проявлениями. Но это представляет собой лишь «верхушку айсберга», так как ХОБЛ является системным заболеванием с различными внелегочными проявлениями. И основная группа представлена заболеваниями ССС и связь между этими заболеваниями представляет необычайный интерес.

Следует отметить, ХОБЛ признается как состояние высокого ССР, но в тоже время, ХОБЛ нет ни в одной схеме по стратификации ССР [130]. Учитывая это, всем лицам с ХОБЛ необходима калькуляция рисков по общепризнанным шкалам расчета сердечно-сосудистого, с дальнейшим назначением ранней гиполипидемической терапии.

По данным различных исследований, большая часть лиц с ХОБЛ без манифестирующей сердечно - сосудистой патологии, имеющих умеренную дислипидемию и незначительное повышение уровня АД, при расчете рисков относились к категориям высокого и очень высокого риска и здесь основную роль играли пол, возраст, курение [18, 19, 129]. Согласно полученным данным, пациенты с ХОБЛ имели высокий и очень высокий ССР - 10,0 [8,0-18,0], рассчитанный по шкале SCORE [9, 20].

Практический интерес представляют результаты исследования ERICA, в котором на основании общепризнанных факторов оценки ССР, были дополнительно включены следующие показатели для прогностической оценки: уровень физической активности (оценка проводилась с помощью теста с 6-ти минутной ходьбой), СРБ, уровень фибриногена, толщина комплекса интима медиа и др. Показано, что у лиц со стабильным течением ХОБЛ II-IV степени, согласно классификации GOLD, лица, имеющие низкую ФА, заболевание ХОБЛ и включение системных маркеров воспаления, увеличивало риски госпитализаций и смертности, вне зависимости от традиционных факторов риска. Так при расчете с использованием традиционных факторов риска модель показала максимум 0,681, а при добавлении дополнительных факторов увеличилась до 0,731, что указывает на необходимость включения дополнительных факторов риска у лиц с ХОБЛ. Следует

отметить, что смертность в данной когорте за 4,6 года наблюдений составила 55 % от легочных причин, 13 % от заболеваний ССС, 24 % от злокачественных новообразований [63]. Так по данным американской ассоциации сердца (АНА) при оценке ССР уровень вч-СРБ менее 1,0 мг/л расценивают как низкий, 1-3 мг/л – как средний, более 3 мг/л указывает на высокий риск развития ССЗ [119].

Общеизвестным фактом у пациентов страдающих ХОБЛ выявляется в крови повышенный уровень маркеров воспаления СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли и другие медиаторы воспаления, которые вместе приводят к развитию оксидативного стресса [129]. Дополнительно эти медиаторы воспаления определяются в бронхоальвеолярном лаваже, мокроте. На основании этого P.J. Barnes, B.R. Celli в 2009 г. была высказана гипотеза "spill over" (перетекания) медиаторов воспаления из легких и с попаданием их в системный кровоток, с последующим развитием системного воспаления [29]. Данная гипотеза - эффекта распространения местного легочного воспаления на системный уровень была впервые доказана в работе Саморуковой Е.И. [20]. Дополнительно были доказаны плейотропные действия статинов, снижающие уровень системного воспаления.

Общеизвестным фактом является снижение ССР при использовании статинов [61]. Но и в дополнении к своим липидоснижающим свойствам, статины также обладают широким спектром плейотропных эффектов, в том числе противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [61]. Лечение статинами снижает риски обострений ХОБЛ. Так в проведенном популяционном исследовании Lin С.М. с коллегами, включавшем в себя более 1,5 млн человек с диагнозом ХОБЛ, установили, что применение статинов снижает риски госпитализаций по поводу частых обострений ХОБЛ. Показано, что обострения снижаются в когорте с имеющимися ССЗ. Следует отметить, что применение статинов наиболее оправдано у лиц с наличием ХОБЛ и ССЗ, так как при отсутствии сердечно-сосудистой патологии, полученные результаты не указывали на снижение обострений [97].

Дополнительно применение статинов уменьшает риск преждевременной смертности от респираторных причин [157]. В исследовании STATCOPE было

опровергнуто снижение смертности от применения статинов у больных ХОБЛ, но при разборе данного исследования было видно, что была подобрана рафинированная группа, и эти данные нельзя интерпретировать на общую популяцию. В дополнении доза статина (симвастатина 40 мг) была рекомендована для приема всем пациентам, без учета их ССР и действующих рекомендаций по целевым уровням липидного спектра [51, 106, 158]. Общепопуляционное исследование, проведенное в Канаде, показало эффективность применения статинов - снижение смертности на 20 % [128]. Предполагаемый механизм снижения частых обострений и смертности при терапии статинами у больных ХОБЛ, возможно обусловлен их способностью уменьшать уровень системного воспаления. Так в ряде исследований действительно было показано, что статины достоверно снижают системное воспаление и смертность [107, 113]. В проведенном исследовании Rotterdam, направленном на изучение смертности пациентов с ХОБЛ на фоне терапии статинами, показано, что в когорте пациентов, имевших уровень вч-СРБ  $\geq 3$  ммоль/л, риск преждевременной смерти снизился на 78 %, а группе, где вч-СРБ был менее 3 ммоль/л, смертность снизилась на 21 %, что указывает не только на положительные эффекты в отношении снижения смертности, но и на снижения уровня системного воспаления [94]. По данным систематического обзора по изучению эффективности статинов у больных ХОБЛ в период 2008-2019 года были получены следующие результаты - увеличение физической нагрузки, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и ЛПВП. Кроме того, значительно снизились уровни СРБ, ИЛ-6, показатель САТ [156].

Общеизвестным является механизмы действия статинов - ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) редуктазы, ингибируют синтез холестерина в печени, оказывая тем самым гиполипидемический эффект. Статины обладают не только гиполипидемическим эффектом, но также еще и рядом дополнительных (плейотропных) эффектов [104].

Доказаны следующие плейотропные эффекты статинов у больных ХОБЛ: противовоспалительный эффект - снижение уровня СРБ, эндотелий протективные, антиоксидантные, а также клинические эффекты в виде уменьшения количества

обострений, уменьшение одышки, повышение толерантности к физической нагрузке, торможения темпов снижения легочной функции [104, 156].

В ряде исследований было продемонстрировано, что при приеме статинов, происходило одновременное снижение ХС-ЛПНП и СРБ, что снизило риски: инфаркта миокарда на 54 %, на 48 % снижение инсульта и снижение смертности от всех причин на 20 % [22].

Неотъемлемой частью профилактических стратегий направленных на снижение ССР являются следующие универсальные мероприятия.

В первую очередь это адекватная физическая активность (ФА), направленная на снижения избыточной массы тела, учитывая тот факт, что распространенность ожирения и метаболического синдрома у пациентов с ХОБЛ составляет 23 %, что почти вдвое превышает распространенность в общей популяции (13 %) по данным ВОЗ [53, 149]. Обычный, регулярный уровень ФА имеет ряд положительных физиологических моментов: уменьшение эндотелиальной дисфункции, системного воспаления, снижение массы тела, уменьшения инсулинорезистентности, улучшения показателей липидного спектра и повышение уровня защиты клеток миокарда к ишемии [67]. У пациентов с ХОБЛ установлено, что низкий уровень физической активности является независимым фактором риска преждевременной смертности и также фактором риска предстоящих госпитализаций, в связи с повышенным риском развития обострений [155].

Более того низкий уровень ФА служит фактором риска развития ХОБЛ [32, 67]. В соответствии с современными рекомендациями, адекватным уровнем физической активности считается умеренная аэробная физическая нагрузка не менее 30 минут в день и не менее 5 дней в неделю [67].

Табакокурение является неотъемлемым доказанным фактором риска развития ХОБЛ. В Российской Федерации распространенность среди населения, занимает лидирующее положение согласно ВОЗ, в 2008 г. по итогам опроса GADS, распространенность составила 39,1 % от общего населения, что составляет около 44 млн. человек [16]. В среднем, курение сокращает продолжительность жизни примерно на 10 лет [84, 115]. При направленной образовательной программе отказ

от табакокурения приводит к снижению распространенности ХОБЛ с 24 % до 16 % [76]. В случае отказа от курения наблюдается улучшения прогноза по течению хронических неинфекционных заболеваний на 25 % и уменьшается общая смертность на 45 %, а от сердечно-сосудистых причин на 65 % [27, 35].

Однако в настоящее время ХОБЛ не входит в шкалы стратификации ССР. В связи с чем необходима разработка ранних профилактических стратегий, направленных в первую очередь на изменение образа жизни с коррекцией факторов риска, назначения пациентам с ХОБЛ адекватной гиполипидемической терапии согласно клиническим рекомендациям по кардиопрофилактике и лечению дислипидемий, которая направлена не только на предупреждение осложнений ССЗ, но и на снижение системного воспаления.

### **Заключение**

Таким образом, на сегодняшний день известно, что большинство случаев ХОБЛ диагностируется уже на поздней стадии заболевания, либо не диагностируется вовсе. Этот вывод побуждает к поиску простых диагностических методик с возможностью использования их для выявления групп высокого риска развития заболевания. С другой стороны, многочисленные данные, указывают, что ХОБЛ представляется состоянием высокого ССР, и своевременная диагностика, способствует раннему началу терапии, что может предотвращать прогрессирование ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии.

На современном этапе идеального инструмента для выделения группы высокого риска развития ХОБЛ, который был бы прост, экономичен, учитывал возможность прогнозирования заболевания в клинической практике не существует. Каждый из имеющихся опросников для диагностики в полной мере не дает возможности для выявления групп риска. Таким образом, все существующие анкеты, опросники не имеют нижнего порога для направления пациента на диагностическую спирометрию. Необходимо проводить исследования для валидации методов для выявления групп высокого риска в зависимости от пола,

возраста, статуса курения, профессиональных вредностей, коморбидной патологии. Также, следует изучить вопрос, насколько у лиц с ХОБЛ без манифестирующих ССЗ адекватно стратифицируются ССР и будет ли это актуально для проведения профилактических мероприятий. В целом, экономические траты, направленные на профилактику, значительно меньше затрат, которые идут на лечение обострений ХОБЛ, осложнений со стороны ССЗ. Перечисленные факты показывает, как актуален вопрос своевременной диагностики ХОБЛ и насколько важно разработать адекватные диагностические подходы для увеличения выявляемости заболевания.

Следует отметить, что ведущая роль в диагностике ХОБЛ принадлежит врачам амбулаторно-поликлинического звена – терапевтам, врачам общей практики.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа выполнена на кафедре поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский Государственный Медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Протокол исследования одобрен Межвузовским Комитетом по этике (выписка из протокола №05-18). Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)). Все участники исследования подписывали форму информированного согласия.

### 2.1. Дизайн исследования

В исследование было включено 1000 человек прикрепленного контингента амбулаторного учреждения ведомственного подчинения г. Москвы, в качестве случайного отбора были взяты два терапевтических участка в количестве по 600 человек, в возрасте от 40 до 75 лет. Представляло собой клиническое одноцентровое исследование, состоящее из двух этапов: первый этап – кросс-секционное исследование, второй этап - исследование «случай – контроль».

Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.



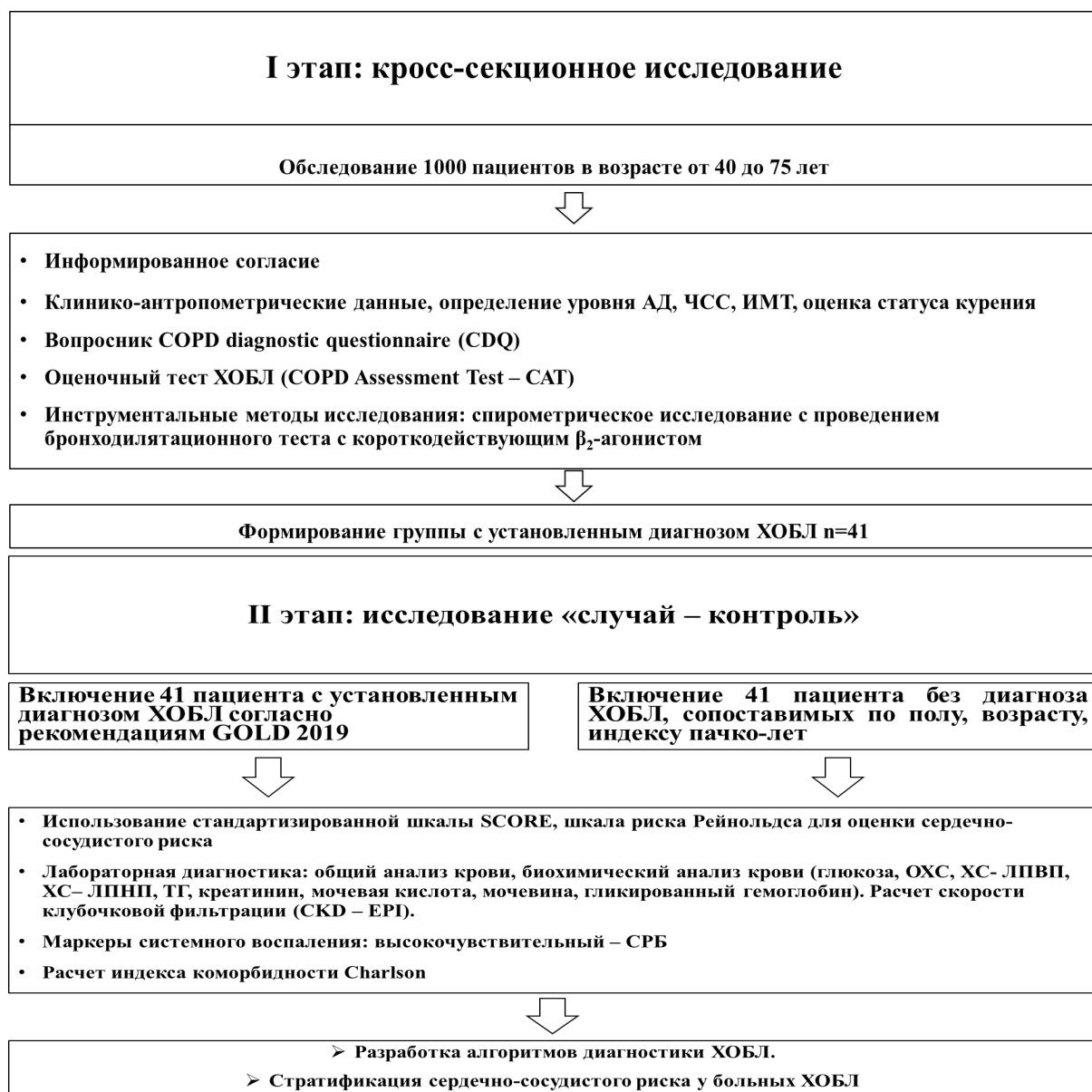


Рисунок 2. Дизайн исследования

### Критерии включения в исследование

✓ Случайным отбором были взяты два терапевтических участка в количестве по 600 человек, в возрасте от 40 до 75 лет, прикрепленного населения амбулаторного учреждения ведомственного подчинения. Перед началом обследования из данной группы было исключено 28 человек, не удовлетворяющим условиям включения (у 2 человек ранее диагностирована ХОБЛ, 2 человека в анамнезе имели рак легких, 3 человека имели в анамнезе туберкулез легких, 21 человек отказался от обследования).

### **Критерии невключения в исследование**

- Наличие тяжелых, декомпенсированных заболеваний печени и почек, сердечно-сосудистой системы;
- Наличие тяжелых, декомпенсированных эндокринных заболеваний, включая сахарный диабет;
- Аутоиммунные заболевания;
- Онкологические заболевания;
- Нежелание участвовать в исследовании;
- Беременность;
- Состояния алкоголизма и наркомании;
- Острые или хронические психиатрические заболевания;
- Терминальные состояния;
- Участие пациента в любом другом исследовании в течение последних 30 дней перед отбором в данное исследование.

7 пациентов были исключены из исследования на этапе набора в связи с их несоответствием критериям включения и/или наличием критериев невключения. 21 пациент отказался от участия в исследовании и отозвал свое информированное согласие аргументируя своим нежеланием участвовать в исследовании.

В результате проведенного первого этапа исследования была сформирована группа с впервые диагностированной ХОБЛ.

Учитывая, что одной из задач исследования была оценка сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ, потребовалось формирование группы контроля. Группу контроля составили лица из когорты первичного скрининга в количестве 41 человек, сопоставимые по полу, возрасту и индексу пачко/лет с основной группой.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1 Клинико-инструментальное обследование**

### Опрос

На каждого, включенного в обследование, заполнялась информация с основными данными: ФИО; дата рождения; статус курения; данные о перенесенных, сопутствующих заболеваниях, факторах сердечно-сосудистого риска; наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям; употребление алкоголя и наркотических веществ, а также получаемой терапии.

### Антропометрические данные

Проводилось измерение роста, массы тела и измерение окружности талии. Расчет индекса массы тела (ИМТ) был произведен по следующей формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса(кг)}}{\text{рост}^2(\text{м}^2)}$$

Измерение артериального давления производилось механическим сфигмоманометром, двукратно с 2-х минутным интервалом в положении сидя на правой руке после 5-ти минутного отдыха. Систолическое артериальное давление (САД) фиксировали при появлении I тона Короткова (I фаза), диастолическое артериальное давление (ДАД) - при исчезновении тонов (V фаза). Для анализа регистрировали среднюю величину из двух измерений.

### Оценка статуса курения

Определение индекса курения (ИК) производилось по следующей формуле:

$$\text{ИК} = \frac{\text{кол. — во сигарет в день} * \text{стаж в годах}}{20}$$

Заполнение стандартизированного вопросника COPD diagnostic questionnaire (CDQ), включенный в качестве диагностического инструмента в «Федеральных клинических рекомендациях по ХОБЛ» (2018) и клинических рекомендациях МЗ РФ «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2021) [11, 19]. Данный опросник направлен на выявление хронических заболеваний легких, представлен в Таблице 2.

Таблица 2. Вопросник CDQ

Вопрос	Варианты ответа	Баллы
1. Ваш возраст	40 - 49 лет	0
	50 - 59 лет	4
	60 - 69 лет	8
	70 лет и старше	10
2. Сколько сигарет Вы обычно выкуриваете ежедневно (если Вы бросили курить, то сколько Вы курили каждый день)? Сколько всего лет Вы курите сигареты? Пачка-день = кол-во сигарет, выкуриваемых в день / 20 Пачка-лет = пачка-день X стаж курения	0 - 14 пачка-лет	0
	15 - 24 пачка-лет	2
	25 - 49 пачка-лет	3
	50 и более	7
3. Ваш вес в килограммах? Ваш рост в метрах? ИМТ = вес в кг / (рост в м) <sup>2</sup>	ИМТ < 25,4	5
	ИМТ 25,4 - 29,7	1
	ИМТ > 29,7	0
4. Провоцирует ли плохая погода у Вас кашель?	Да	3
	Нет	0
	У меня нет кашля	0
5. Беспокоит ли Вас кашель с мокротой вне простудных заболеваний?	Да	3
	Нет	0
6. Беспокоит ли Вас кашель с мокротой по утрам?	Да	0
	Нет	3
7. Как часто у Вас возникает одышка?	Никогда	0
	Иногда или чаще	4
8. У Вас есть или отмечалась раньше аллергия?	Да	0
	Нет	3

Состоит из восьми вопросов, его заполнение не занимает много времени, это делает его удобным для использования в лечебно-профилактических учреждениях.

Вопросы оценивают возраст обследуемого, данные о курении, ИМТ, респираторные симптомы. Каждый вопрос оценивается индивидуально согласно CDQ – анкете. Возможное количество баллов от 0 до 38 баллов. Обследуемому при заполнении задаются вопросы медицинским работником, в связи с необходимостью расчета ИМТ и ИК. При завершении анкетирования при наборе 17 баллов и более, согласно данному опроснику, можно предполагать диагноз ХОБЛ, если обследуемый набирает 16 и менее баллов, то следует рассмотреть бронхиальную астму, либо другое заболевание.

### Оценочный САТ – тест (COPD -Assessment Test™ – (CAT))

Данный тест в первую очередь используется для пациентов уже с установленным диагнозом ХОБЛ с целью определения выраженности симптомов и оценки влияния на качество жизни. Учитывая универсальность данного опросника, его наличие в рекомендациях GOLD, высокий уровень валидации в странах Северной Америки, Западной Европы, Азии предпринята попытка использовать данный тест с целью ранней диагностики ХОБЛ. Опросник представлен на Рисунке 3.

		БАЛЛЫ					
Я никогда не кашляю	0 1 2 3 4 5	Я постоянно кашляю					
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0 1 2 3 4 5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)					
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0 1 2 3 4 5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке					
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0 1 2 3 4 5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка					
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0 1 2 3 4 5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена					
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома					
Я сплю очень хорошо	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо					
У меня много энергии	0 1 2 3 4 5	У меня совсем нет энергии					

Рисунок 3. Оценочный САТ – тест

Состоит из восьми пар противоположных друг другу утверждений.

Утверждения направлены на индивидуальное восприятие обследуемым, таких симптомов как кашель, наличие мокроты, затруднения дыхания, одышка, ограничение физической активности, влияние на сон, энергичность. Обследуемому предлагается у каждой пары утверждения из шести возможных граф, выбрать наиболее подходящую графу под его состояние. Для каждой графы определен свой

балл. В каждой графе можно набрать от 0 до 5 баллов. Сумма получившихся баллов характеризует влияние ХОБЛ на жизнь пациента. 0-10 незначительное влияние, 11-20 умеренное, 21-30 выраженное, 31-40 очень серьезное [11, 19, 74].

### **Шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation систематическая оценка коронарного риска)**

Данная шкала риска используется с 2003 года, прошла внешнюю валидацию [46]. В настоящее время шкалу SCORE используют, с целью оценки ССР в предстоящие 10 лет. Она проста в использовании, не занимает много времени для расчета ССР, что делает ее удобной для использования лечебно-профилактических учреждениях. Критерии, используемые для оценки, включают в себя пол, возраст, данные о табакокурении, уровень САД, ОХС.

В настоящее время оценка ССР риска может производиться в стандартизированных шкалах, где медицинский работник самостоятельно находит графу с уровнем САД, ОХС и сопоставляет ее с возрастом, полом и данными по курению. Также возможно использование медицинских калькуляторов в сети интернет, либо в приложениях на смартфонах, в которые необходимо вводить вышеуказанные данные. Результат ССР рассчитывается автоматически.

Получившийся ССР может соответствовать низкому риску при значениях  $<1$  %, умеренному риску  $\geq 1$  % до 5 %, высокому от 5 %- до 10 % и очень высокому риску  $\geq 10$  %.

Использование шкалы в настоящее время ограничивается возрастными рамками от 40 до 65 лет. Отдельно выделяется группа лиц с автоматически очень высоким ССР, это лица имеющие ассоциированные клинические состояния.

### **Шкала риска Рейнольдса (Reynolds Risk Score)**

Шкала используется для оценки суммарного 10 - летнего ССР. Оценивает следующие критерии пол, возраст, САД, ОХС, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), СРБ, инфаркт миокарда в анамнезе у ближайших родственников (отец, мать) до 60 лет, данные о

табакокурении, уровень гликированного гемоглобина у лиц с сахарным диабетом (СД). Расчет предлагается проводить с помощью онлайн -калькулятора находящемся по адресу <http://www.reynoldsriskscore.org/default.aspx>. При введении всех показателей калькулятор рассчитывает сердечно – сосудистый риск, дополнительно дает информацию пациенту о коррекции отдельных факторов риска и указывает на сколько возможно снижение 10 – летнего суммарного ССР для большей наглядности. В качестве интерпретации введены три градации риска: от 0 до 10,0 – низкий риск, от 10,1 до 20,0 умеренный риск, от 20,1 и выше высокий риск, расценивается как максимальный по данной шкале.

### **Индекс коморбидности Charlson**

Оценка сопутствующей патологии занимает особое место в современном медицинском сообществе. Для оценки коморбидности существует несколько анкет. Наибольшую распространенность в клинической практике получил индекс коморбидности Charlson предложенный в 1987 г. профессором M.E. Charlson для оценки выживаемости пациентов с длительным сроком наблюдения. Индекс представляет собой систему оценки наличия определенной сопутствующей патологии с учетом возраста пациента. Каждой патологии присвоено определенное количество баллов, при определении индекса коморбидности, суммируются баллы с учетом наличия коморбидности у обследуемого, а также в зависимости от возраста добавляется 1 балл на каждую декаду жизни после 40-лет [40]. По количеству набранных баллов определяется 10-летняя летальность.

Индекс коморбидности Charlson имеет преимущества, с учетом включения возраста пациента, достаточное количество нозологических форм заболеваний, с разделением их по стадиям и степени компенсации.

Целесообразно отметить, представленная методика имеет определенные недостатки при расчете индекса не учитывается ряд других прогностически важных заболеваний.

Индекс коморбидности представлен в Таблице 3.

Таблица 3. Индекс коморбидности Charlson

Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 лет (40-49 лет – 1 балл, 50-59 лет – 2 балла и т.д.)

### Спирометрическое исследование

Исследование вентиляционной функции легких производилось на оборудовании Spirolab III (MIR (МИР), Италия) с компьютерным расчетом показателей. Для оценки обратимости обструкции всем обследуемым проводился бронходилатационный тест с КДБА (сальбутамолом 400 мкг через дозированный аэрозольный ингалятор). Выполнялась оценка следующих показателей: ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. Все показатели были определены как должные величины в соответствии со стандартами Global Lung Function Initiative 2012 года (GLI–2012) [124]. Оценка показателей спирометрии была произведена согласно



### 2.2.2 Лабораторное исследование

Всем обследуемым выполнено следующее лабораторное обследование: клинический анализ крови, биохимический анализа крови с определением следующих показателей: ОХС (ммоль/л), липопротеины низкой плотности (ЛПНП ммоль/л), ЛПВП (ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л), уровень глюкозы сыворотки (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), мочевины (мкмоль/л), мочевая кислота (мкмоль/л). Определение уровня вч-СРБ (мг/л) методом иммунотурбодиметрии. Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>, %)

Расчет скорости клубочковой фильтрации выполнен по формуле СКД -ЕРІ (2009) [96].

### 2.3 Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с помощью программы IBM SPSS Statistics 22. При проведении проверки на нормальность распределения с помощью двухстороннего критерия согласия Колмагорова–Смирнова большая часть выборки не удовлетворяла условиям, в связи с чем нами использовались статистические методы для непараметрических распределений. Описательная статистика выборок представлена в виде медианы, первого и третьего квартилей. При сравнении двух независимых выборок применяли U-критерий Манна -Уитни. Сравнение двух независимых выборок, сводимых к дихотомическим, проводили по двустороннему точному критерию Фишера. Сравнение нескольких независимых выборок было осуществлено путем сравнения посредством однофакторного дисперсионного анализа с поправкой Бонферрони (выборки имели нормальное распределение) Корреляционный анализ выполнялся методом Спирмена. С целью оценки прогностической способности опросников САТ и CDQ был проведен ROC-

анализ по методу Hanley J.A., McNeil B.J. [81]. Анализировалась площадь под кривой area under curve (AUC), которая характеризует прогностическую способность показателя. Оптимальная точка отсечения (Cut-off Value) рассчитывалась по максимуму суммы чувствительность (Sensitivity) + специфичность (Specificity) в различных точках отсечения ROC - кривой. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ХОБЛ В АМБУЛАТОРНО ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

### 3.1 Результаты скрининга распространенности ХОБЛ

На первом этапе исследования было запланировано обследовать 1000 человек, в качестве случайного отбора были взяты два терапевтических участка в количестве по 600 человек, в возрасте от 40 до 75 лет, прикрепленного населения амбулаторного учреждения ведомственного подчинения. Перед началом обследования из данной группы было исключено 28 человек, не удовлетворяющим условиям включения (у 2 человек ранее диагностирована ХОБЛ, 2 человека в анамнезе имели рак легких, 3 человека имели в анамнезе туберкулез легких, 21 человек отказался от обследования). Таким образом, группа для первичного скрининга составила 972 человека.

Клиническая характеристика группы представлена в Таблице 4.

Таблица 4. Клиническая характеристика группы

Показатели	(n=972)
Возраст (годы)	57,0[47,0;66,0]
Индекс пачко-лет	0,0[0,0;15,0]
Опросник САТ	3,0[0,0;5,0]
Опросник CDQ	8,5 [5,0;11,0]
ОФВ <sub>1</sub>	96,0[87,0;102,0]
ФЖЕЛ	101,0[95,0;103,0]
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,8[0,77; 0,82]

Примечание: данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me[k25%;k75%].

Группа не имела профессиональных факторов риска, имела высокий социально-экономический статус и образовательный уровень (94 % имели высшее образование). В ходе обследования показатели нормальной спирометрии были определены у 917 человек (94,2 %).

Клиническая характеристика больных ХОБЛ представлена в Таблице 5.

Таблица 5. Клиническая характеристика группы больных ХОБЛ

Показатели	Исследуемая группа (n=41)
Возраст (годы)	61,0[55,0;67,5]
Индекс пачко-лет	45[37,2;50,0]
Опросник САТ	11,0[6,5;17,0]
Опросник CDQ	16 [12,0;19,0]
ОФВ <sub>1</sub>	63,0[48,5,0;71,5]
ФЖЕЛ	81,0[75,0;87,0]
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,64[0,61; 0,67]

Примечание: данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me[k25%; k75%].

Впервые диагноз ХОБЛ, в соответствии с критериями GOLD 2019 был установлен у 41 человека, распространенность составила 4,2 %. Распространенность до начала скрининга составляла в исследуемой группе 0,2 %, что ниже, более чем в 20 раз показателя после скрининга. Общая распространенность с учетом ранее установленного диагноза ХОБЛ составила 4,3 % на 1000 человек. При повторном анализе медицинской документации в группе с впервые установленным диагнозом ХОБЛ - 20 человек наблюдалось с диагнозом «хронический бронхит», базисная терапия ХОБЛ не назначалась. До проведения скрининга диагноз ХОБЛ был установлен у 2-х человек. При анализе медицинской документации оба пациента имели тяжелые обструктивные нарушения согласно классификации GOLD 2019. Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по ХОБЛ» (2018) и клиническим рекомендациям МЗ РФ «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2021) один из пациентов имел диагноз: Хроническая обструктивная болезнь легких: эмфизематозный фенотип, тяжелые функциональные нарушения (GOLD = 3), невыраженные симптомы (САТ = 7), редкие обострения. ДН = 1. Получал комбинированную терапию короткодействующими бронходилататорами (ипратропия бромид/фенотерол 20 мкг/0,5 мг) и длительнодействующим м-холинолитиком (тиотропия бромид 18 мкг в сутки). Другой пациент имел диагноз: Хроническая обструктивная болезнь легких: бронхитический фенотип, тяжелые функциональные нарушения (GOLD = 3), выраженные симптомы (САТ = 15), частые обострения (>2 раз/год). ДН = 1.

Получал комбинированную терапию длительнодействующими иГКС и  $\beta_2$  агонистами (будесонид/формотерол 160 мкг/4,5 мкг). У обоих пациентов не проводилась вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции. В полной мере не выполнялись критерии диспансерного наблюдения пациентов с хроническими болезнями органов дыхания. Дополнительно пациенты имели очень высокий ССР, получали низкодозовую терапию статинами (розувастатин 10 мг), оба пациента не достигли целевых уровней липидного обмена согласно клиническим рекомендациям по лечению дислипидемий 2019 г. [17].

В Таблице 6 представлена характеристика больных ХОБЛ по степени тяжести обструктивных нарушений.

Таблица 6. Характеристика группы ХОБЛ по степени тяжести обструктивных нарушений

Показатели	GOLD I (n=4)	GOLD II (n=25)	GOLD III (n=12)
Возраст (годы)	51,5 [49,5-54,0]	61,0[55,0-68,0]	67,0 [60,0-68,7]
Пол	М 100 %	М 88 % Ж 12 %	М 75 % Ж 25 %
Индекс пачко-лет	32,0[30,2-36,3]	41,0[37,0-46,0]	50,0 [47,7-69,3]
Опросник САТ	3,75 [3,0-4,75]	11,0 [6,5-13,5]	17,0 [13,25-21,0]
Опросник CDQ	7,75 [4,5-10,75]	16,0 [12,5-19,0]	19,0 [15,0-22,0]

Примечание: данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей

Me[k25%;k75%].

В данной группе было выявлено подавляющее большинство лиц со среднетяжелыми обструктивными нарушениями, что согласуется с данными литературы при направленном активном скрининге [134, 136]. Необходимо отметить, что выраженные симптомы (САТ >10 баллов) имели в группе ХОБЛ - 25 больных. Эту группу составили все лица с тяжелыми обструктивными нарушениями и 13 человек со среднетяжелыми нарушениями. С невыраженными симптомами (САТ <10 баллов) группа из 16 больных. Все лица с легкими обструктивными нарушениями и 12 человек со среднетяжелыми нарушениями. Дополнительно следует отметить, утяжеление степени тяжести происходило с возрастом и увеличением индекса пачко-лет. В обследуемой группе определялись

следующие фенотипы ХОБЛ: 17 человек соответствовали бронхитическому, 11 эмфизематозному и 13 обследуемых смешанному фенотипу.

В ходе исследования была выявлена группа лиц в количестве 14 человек, соответствующая критериям диагноза ХОБЛ, согласно рекомендациям GOLD 2019, но не имеющая факторов риска и респираторной симптоматики. В Таблице 7 представлена клиническая характеристика группы.

Таблица 7. Клиническая характеристика группы пациентов, соответствующих спирометрическим критериям диагноза ХОБЛ, без факторов риска ХОБЛ и респираторной симптоматики

Показатели	Исследуемая группа (n=14)
Возраст (годы)	74,1[74,0;75,0]
Индекс пачко-лет	0,0
Опросник САТ	9,3[7,2;11,0]
Опросник САД	16,9 [15,0;19,0]
ОФВ <sub>1</sub>	80,4[77,5,0;84,5]
ФЖЕЛ	82,0[77,5;88,2]
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,64[0,60; 0,65]

*Примечание:* данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me[k25%;k75%].

Средний возраст этой группы пациентов составлял 74,1 года (выше среднего по всему исследованию), при этом все они имели отягощенный кардиологический анамнез: 7 человек перенесли инфаркт миокарда, у 5 было выполнено аортокоронарное шунтирование, 8 страдали ХСН 2А, у 7 была выявлена ФП, у 12 диагностирована АГ. Пациенты этой группы не имели в анамнезе основного фактора риска ХОБЛ – курения и каких-либо других факторов риска [9].

При анализе данной группы, с учетом имеющихся литературных данных, следует отметить, что существовала опасность гипердиагностики. Это связано с отсутствием корреляции по возрасту фиксированного соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ <0,7, все имели отягощённый кардиологический анамнез и отсутствовали факторы риска развития ХОБЛ [31, 108, 111, 144]. Вероятно, у лиц с СН обструкция дополнительно, была обусловлена задержкой жидкости и бронхиальной

гиперреактивностью, что привело к снижению  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$  и потребовало от нас взвешенного подхода к установлению диагноза. Следует отметить, что почти вся группа имела легкие обструктивные нарушения средний показатель по группе -  $ОФВ_1$  составил  $>80\%$ , что согласуется с данными литературы [34, 108, 144]. Полученные нами данные, указывают, что использование фиксированных критериев GOLD, привело бы к гипердиагностике бронхиальной обструкции у данных лиц.

Данная группа пациентов не вошла в группу лиц с впервые установленным диагнозом ХОБЛ.

Таким образом, при постановке диагноза ХОБЛ необходим очень аккуратный и тщательный подход на основании детального анализа медицинской истории (курение, факторы риска, респираторная симптоматика до дебюта сердечно-сосудистой патологии), физикального обследования (оценка симптомов задержки жидкости, застоя в легочной гемодинамике, рестриктивных изменений, наличие эмфиземы и т.д.)

Данные результаты опубликованы в журнале «Терапия», входящем в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК Российской Федерации [8].

### *Клинический пример №1*

Больной А., 64 года, амбулаторная карта № 035147

**Жалобы:** на экспираторную одышку при быстрой ходьбе, кашель с мокротой слизистого характера в утренние часы.

**Анамнез:** стаж курения 50 лет по 1-1,5 пачки в день. Не работает. В течение длительного времени беспокоит одышка, последние 10-12 лет отмечает появление кашля с мокротой слизистого характера. По данным амбулаторной карты до 2019 года наблюдался с диагнозом хронический бронхит. Эпизоды обострения 1 раз в год, без госпитализации. Ингаляционную терапию не получал. Вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции не проводилась.

**Объективный статус:** состояние удовлетворительное. Нормального телосложения. Кожные покровы физиологической окраски, тургор сохранен, периферических отеков нет. Рост 182 см, вес 68 кг, ОТ 81 см, ИМТ 20,5 кг/м<sup>2</sup>. При перкуссии легких - коробочный звук. При аускультации дыхание жесткое, проводится во все отделы, выслушиваются сухие дискантовые хрипы. Частота дыхательных движений 16 в мин. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 130/80 мм рт. ст. ЧСС 56 в мин. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не увеличена. Физиологические отправления в норме.

**По опроснику САТ:** суммарное количество баллов 10.

**По опроснику CDQ:** суммарное количество баллов 27, что указывает на вероятный диагноз ХОБЛ.

**Спирометрия до пробы с КДБА:** ОФВ<sub>1</sub> 44 %, ФЖЕЛ 57 %, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 0,66.

**Спирометрия после пробы с КДБА:** ОФВ<sub>1</sub> 53 %, ФЖЕЛ 65 %, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 0,67.

**Рентгенография ОГК:** Легочные поля без свежих и инфильтративных изменений с признаками эмфиземы и диффузного пневмосклероза. Корни фиброзно уплотнены, не расширены. Сердце не увеличено в размерах, аорта уплотнена.

**ЭКГ:** синусовый ритм. ЧСС - 64 уд. /мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца.

**Ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов:** — признаки снижения эластичности сосудистой стенки. Линейная скорость кровотока не изменена. Слева бляшка без нарушения кровотока 25 %, справа бляшка 40 %.

Кардиоваскулярный риск по шкале SCORE составил 16 баллов, по шкале риска Рейнольдса 22 балла категория риска по обеим шкалам рассчитана как максимальная - очень высокий риск сердечно-сосудистых катастроф в ближайшие 10 лет.



**Диагноз:** Хроническая обструктивная болезнь легких: эмфизематозный фенотип, тяжелые функциональные нарушения (GOLD = 3), невыраженные симптомы (САТ = 10), редкие обострения. ДН = 0. Дислипидемия II А.

**Рекомендованная терапия:** Ингаляционная терапия: олодатерол 0,0025 мг/тиотропия бромид 0,0025 мг, 2 ингаляции \* 1 раз в утром ежедневно. Дополнительно была назначена гиполипидемическая терапия: розувастатин 20 мг.

Рекомендована вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции.

### *Клинический пример №2.*

Больной Ф., 75 лет, амбулаторная карта № 128530

**Жалобы:** на одышку смешанного характера при ходьбе, отеки нижних конечностей.

**Анамнез:** не курит. Не работает. Длительное время беспокоит одышка при обычной физической нагрузке, отечность нижних конечностей, периодически отмечает появление болей в области сердца, проходящие после нитратов короткого действия. По данным амбулаторной карты 12 лет назад перенес АКШ, с 2008 года наблюдается с диагнозом ИБС. Стенокардия напряжения 2 ФК. ХСН 2А ФК по NYHA 3. Получает кардиотропную, гиполипидемическую, антиагрегантную терапию. Вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции не проводилась.

**Объективный статус:** состояние удовлетворительное. Нормального телосложения. Кожные покровы физиологической окраски, тургор сохранен, периферических отеков нет. Рост 171 см, вес 91 кг, ОТ 108 см, ИМТ 31,2 кг/м<sup>2</sup>. При сравнительной перкуссии звук ясный, легочный во всех сравниваемых областях. При аускультации дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 16 в мин. Границы сердца расширены влево. Тоны сердца глухие, ритмичные. АД 115/80 мм рт. ст. ЧСС 52 в мин. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не увеличена. Физиологические отправления в норме.

По опроснику САТ: суммарное количество баллов 12.

По опроснику CDQ: суммарное количество баллов 20, что указывает на вероятный диагноз ХОБЛ.

Спирометрия до пробы с КДБА: ОФВ<sub>1</sub> 81 %, ФЖЕЛ 86 %, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 0,66.

Спирометрия после пробы с КДБА: ОФВ<sub>1</sub> 84 %, ФЖЕЛ 88 %, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 0,68.

**ЭКГ:** синусовый ритм. ЧСС - 49 уд. /мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца.

**ЭХО-КГ:** Нарушена локальная сократимость стенок левого желудочка (ЛЖ) гипокинез средне-апикального сегментов задне-боковой стенки ЛЖ. Умеренная дилатация левого предсердия. Глобальная сократимость левого желудочка снижена - Фракция выброса ЛЖ по Симпсону 38 %.

Начальная дилатация восходящей аорты и правого желудочка. Признаки наличия начальной легочной гипертензии. Диастолическая функция нарушена по I типу.

**Рентгенография ОГК:** Легочные поля без свежих и инфильтративных изменений с признаками диффузного пневмосклероза. Сердце увеличено в поперечном размере, аорта уплотнена.

**Ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов** — Бляшки в бифуркации левой ОСА стеноз 18 %, в бульбусе левой ВСА стеноз 65 %, в бульбусе правой ВСА стеноз 20 %, без существенного изменения кровотока.

Расчет кардиоваскулярного риска по стандартным шкалам SCORE и Рейнольдса не требовался, учитывая наличие сердечно-сосудистого заболевания - ИБС. Пациент автоматически относился к категории очень высокого риска.

**Диагноз:** ИБС. Постинфарктный кардиосклероз от 2008 г. Аорто-коронарное шунтирование от 2008 года. Стенокардия напряжения II ФК. ХСН со сниженной фракцией выброса (38 %) 2А ФК по NYHA 3. Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая АГ. Риск 4 (очень высокий). Целевой уровень АД менее 130/80 мм. рт. ст. Дислипидемия II А.

**Рекомендованная терапия:** Кардиотропная терапия: Бисопролол 10 мг, Периндоприл 10 мг, Амлодипин 10 мг, Торасемид 10 мг. Антиагрегантная терапия: Ацетилсалициловая кислота 100 мг. Дополнительно была скорректирована гиполипидемическая терапия: розувастатин 20 мг, эзетимиб 10 мг.

Рекомендована вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции.

Несмотря на выявленные легкие обструктивные нарушения в ходе проведения спирометрии, эти данные не дают возможности поставить диагноз ХОБЛ без комплексной оценки. Учитывая отсутствие у пациента анамнеза курения, отсутствие респираторных жалоб, определенных в ходе проведения анкетирования и наличие отягощенного кардиологического анамнеза. Наиболее вероятно полученная спирометрическая картина обусловлена проявлениями СН (задержка жидкости, застой в системе легочной гемодинамики, рестриктивные изменения). Что указывает на необходимость взвешенного подхода к диагностике ХОБЛ.

### *Клинический пример № 3.*

Больной Г., 51 год, амбулаторная карта № 101534

**Жалобы:** кашель с мокротой слизистого характера преимущественно в утренние часы.

**Анамнез:** стаж курения в течение 31 года по 1,5 пачки в день. Работает, офисный работник. Около последних 4-5 лет отмечает появление кашля с мокротой слизистого характера. Ингаляционную терапию не получал. Вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции не проводилась.

**Объективный статус:** состояние удовлетворительное. Нормального телосложения. Кожные покровы физиологической окраски, тургор сохранен, периферических отеков нет. Рост 178 см, вес 99 кг, ОТ 114 см, ИМТ 31,2 кг/м<sup>2</sup> При сравнительной перкуссии звук ясный, легочный во всех сравниваемых областях. При аускультации дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 16 в мин. Границы сердца не

расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 130/80 мм рт. ст. ЧСС 78 в мин. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не увеличена. Физиологические отправления в норме.

По опроснику САТ: суммарное количество баллов 8 баллов.

По опроснику CDQ: суммарное количество баллов 10.

Спирометрия до пробы с КДБА: ОФВ<sub>1</sub> 79 %, ФЖЕЛ 83 %, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 0,66.

Спирометрия после пробы с КДБА: ОФВ<sub>1</sub> 86 %, ФЖЕЛ 90 %, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 0,68.

**ЭКГ:** синусовый ритм. ЧСС - 74 уд. /мин. Вертикальное положение электрической оси сердца.

**Рентгенография ОГК:** Легочные поля без свежих и инфильтративных изменений. Сердце не увеличено в размерах.

**Ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов** – Гемодинамически значимых препятствий кровотоку и вариантов строения внечерепных отделов брахиоцефальных артерий не выявлено. Линейная скорость кровотока не изменена. Утолщение справа комплекса интима медиа до 1,2 мм, слева утолщение комплекса интима медиа до 1,0 мм.

**Лабораторная диагностика:** ОХС 7,2 ммоль/л ХС ЛПНП 4,9 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,1 ммоль/л ТГ 1,77 ммоль/л.

Кардиоваскулярный риск по шкале SCORE составил 5,78 балла, что указывает на высокий риск, по шкале риска Рейнольдса 11 баллов умеренный риск сердечно-сосудистых катастроф в ближайшие 10 лет.

Индекс коморбидности Charlson при расчете составил 3 балла.

**Диагноз:** Хроническая обструктивная болезнь легких: бронхитический фенотип, легкие функциональные нарушения (GOLD = 1), невыраженные симптомы (САТ = 8), редкие обострения. ДН = 0. Дислипидемия II А.

**Рекомендованная терапия:** Ингаляционная терапия: олодатерол 0,0025 мг/тиотропия бромид 0,0025 мг, 2 ингаляции \* 1 раз в утром ежедневно. Дополнительно была назначена гиполипидемическая терапия: розувастатин 20 мг.

Рекомендована вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции.

### 3.2 Оценка предсказательной способности опросников САТ и CDQ

После проведенного скрининга основной целью было определение критериев отбора пациентов с высоким риском развития ХОБЛ для дальнейшего проведения спирометрии с целью уточнения диагноза. Для этого было выполнено исследование предсказательной способности рутинных опросников, используемых в лечебно- профилактической работе.

В соответствии с полученными данными была построена ROC-кривая (Receiver Operating Characteristic). В качестве переменной состояния была принята дихотомическая переменная (есть ХОБЛ – «1», нет ХОБЛ – «0»), определенная по соотношению  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,7$ .

Для опросника САТ необходимо было учитывать, что метод представляет собой оценку влияния ХОБЛ на пациента. На вопрос «Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома», было предложено обследуемым ставить «0». В связи с этим максимальное количество баллов снизилось до 35.

На основании полученных нами результатов были построены ROC-кривые для оценочного САТ – теста.

При этом значение площади под кривой AUC (Area under curve) составила 0,895 (95% ДИ 0,85–0,93), что соответствует высокому качеству модели. При этом пороговое значение для теста САТ=7,5.

Максимальное значение суммы Чувствительности + Специфичности для САТ = 1,611, Значение САТ = 7,5. Минимальное значение разности Чувствительности – Специфичности для САТ = -0,009, значение САТ = 5,5.

ROC-кривая для оценочного САТ-теста представлена на Рисунке 6 и для вопросника CDQ, представлена на Рисунке 7.

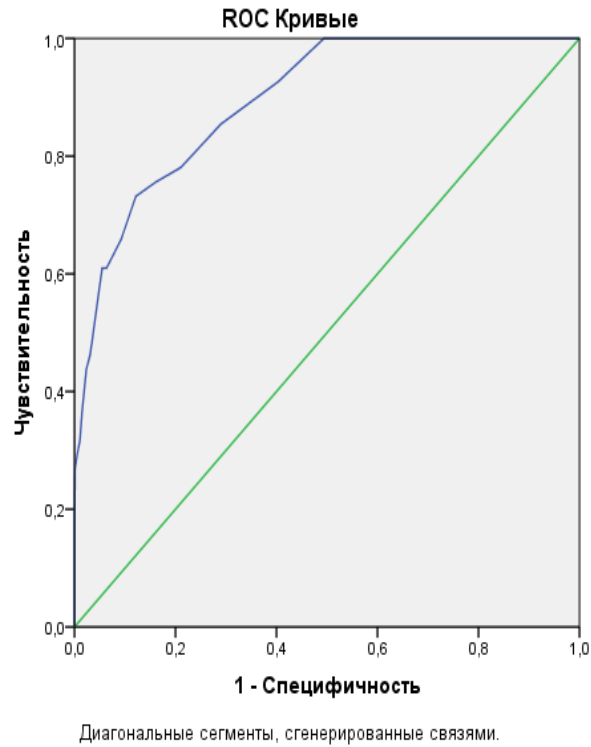


Рисунок 4. ROC – кривая прогностической модели для САТ-теста

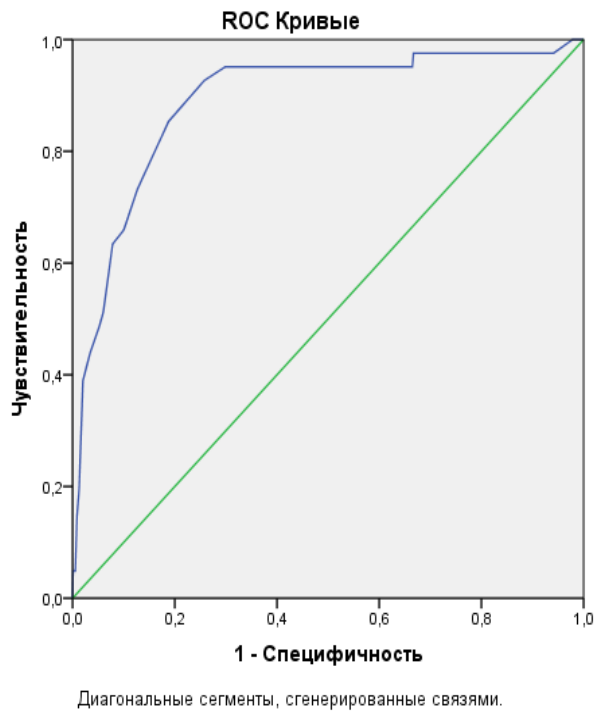


Рисунок 5. ROC – кривая прогностической модели для CDQ

Значение площади под кривой AUC для вопросника CDQ составила 0,89 (95 % ДИ 0,834-0,945). Максимальное значение суммы Чувствительности +

Специфичности для CDQ = 1,669, Значение CDQ = 10,5. Минимальное значение разности Чувствительности - Специфичности для CDQ = 0,25, Значение CDQ = 9,5.

Проведенной исследование САТ теста в 11 странах Ближнего Востока и Северной Африки показывают средние значения для САТ  $6,99 \pm 6,91$ , в арабских странах этот показатель был следующим  $9,88 \pm 9,04$ , в канадском исследовании ХОБЛ (CanCOLD) данный показатель составил  $6,00 \pm 5,09$  без заболевания. Проводимые исследования показали, это значение САТ теста вдвое меньше в общей популяции и увеличивается при наличии диагноза ХОБЛ. Так в странах Ближнего Востока средний показатель для САТ теста является  $16,6$  с ХОБЛ, без ХОБЛ  $5,4$ , в Японии  $7,3 \pm 5,2$  для группы ХОБЛ и  $5,8 \pm 4,4$  для группы без ХОБЛ, в Канаде  $9,2 \pm 6,6$  для группы ХОБЛ и  $6,9 \pm 6,2$  для группы без ХОБЛ. Эти исследования было выполнены для общей популяции. Если смотреть группы обращаемости в центры респираторной медицины, то данный показатель будет увеличиваться [89]. Полученные результаты в ходе нашего исследования являются сопоставимыми, так для опросника САТ этот показатель должен быть более 7,5 баллов.

В период с 2017 по 2019 год в Канаде было проведено популяционное исследование первично включавшее в себя более 12 тыс. обследуемых направленное на выявляемость ХОБЛ и БА, с использованием различных опросников, в том числе и опросника САТ с построением ROC -кривых, площадь под ROC кривой составила для данного опросника 0,56. Такой результат обусловлен методологией отбора пациентов с исключением лиц, не набравших 10 баллов по опроснику. После скрининга количество лиц сократилось до 910 человек, дополнительным критерием несоответствия явилось меньшее количество лиц мужского пола 62 % против 85,4 % в нашем исследовании [123]. Проводимый скрининг в нашем исследовании включал всех случайных обследуемых, соответствующих критериям включения, без первичного отсека по опросникам. Таким образом, если в нашем исследовании применить данные критерии включения, то полученные результаты соотносились с проводимым исследованием.

Для опросника CDQ по данным зарубежных авторов, использование точки отсечения в 17 баллов предложенной Guide for Primary Care Physicians, 2005, показывает следующие результаты чувствительность для западных стран составила 80,4 %, Китая 82,4 %, а в Японии 14,3 %. Что обусловлено физическими, этническими различиями [160]. В исследовании, проведенном в Австралии с изучением прогностической способности вопросника CDQ, были найдены пороговые значения минимальное - 14,5 баллов и максимальное - 19,5 баллов. При оценке дополнительных литературных данных проведенном J. Tuagi с коллегами были получены похожие результаты [143, 147]. Вероятнее всего такие данные были получены с учетом следующих критериев: все обследуемые имели анамнез табакокурения (в прошлом, либо в настоящем), дополнительно обследуемая группа была старше, чем в нашем исследовании.

Таким образом оба опросника обладают хорошей прогностической способностью, причем этот показатель у них оказался сопоставимым. По данным International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Diagnosis of respiratory diseases in primary care, в качестве порогового значения для вопросника CDQ предлагается использовать величину более 17, что существенно выше показателя, полученного нами. Это может быть объяснено более тщательным формированием группы скрининга (исключение пациентов с диагностированной другой бронхолегочной патологией – раком, туберкулезом).

Исходя из вышеизложенного можно предложить следующий алгоритм диагностики ХОБЛ в амбулаторно-поликлинической практике:

- Анкетирование с использованием опросников CDQ и САТ.
- При получении пороговое значение для теста САТ=7,5 или CDQ = 10,5 показано проведение спирометрии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии необходимости профилактического спирометрического обследования всей популяции, в связи с отсутствием целесообразности из-за большого количества нормальных показателей спирометрии.



Особое внимание должны представлять диагностические подходы в старших возрастных группах, что обусловлено возможной гипердиагностикой, если не учитывать сопутствующую патологию, и отсутствие в анамнезе факторов риска заболевания. Полученные данные при анкетировании являются важным простым инструментом в амбулаторно-поликлинической практике.

Все это дополнительно подчеркивает важность разработки первичных ранних инструментов направленных на диагностику ХОБЛ.

## ГЛАВА 4. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ И РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ

С целью выявления взаимосвязей между клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ, маркерами системного воспаления, данными проведенного анкетирования был проведен корреляционный и регрессионный анализ.

### 4.1 Связь данных анкетирования клинических данных и функциональных характеристик ХОБЛ

Данные опросников оценивались по количеству баллов в исследуемой группе с впервые выявленным диагнозом ХОБЛ.

Обнаружена обратная линейная зависимость результатов САТ-теста и ОФВ<sub>1</sub>, представлена на Рисунке 6 и Таблице 8.

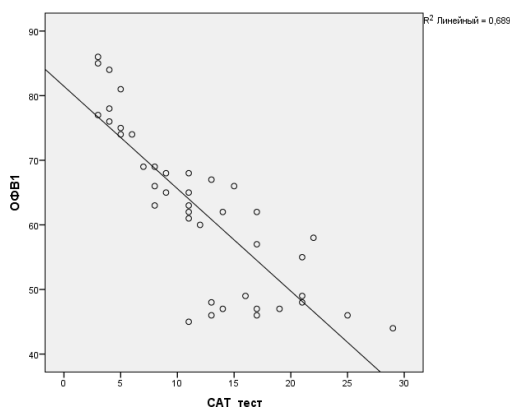


Рисунок 6. Зависимость САТ - Теста и ОФВ<sub>1</sub>

Таблица 8. Сводка для модели и оценки параметров

Сводка для модели					Оценки параметров	
R <sup>2</sup>	F	ст. св.1	ст. св.2	Знач.	Константа	b1
,689	86,308	1	40	,000	81,451	-1,585

С высоким коэффициентом корреляции ( $r = -0,839$ ). Уравнение зависимости:  $ОФВ_1 = -1,585 * САТ + 81,451$ , коэффициент детерминации 0,689,  $p = 0,001$ . Данная зависимость указывает, что величина набранных баллов лежит в основе диагностики ХОБЛ.

Обнаружена обратная линейная зависимость результатов CDQ - вопросника и ОФВ<sub>1</sub>, представленная на Рисунке 7 и Таблице 9.

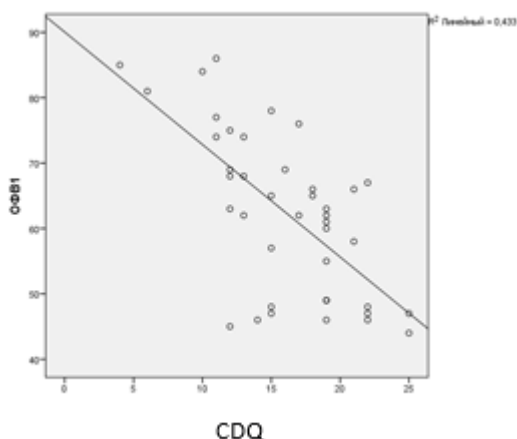


Рисунок 7. Зависимость вопросника CDQ и OFB<sub>1</sub>

С высоким коэффициентом корреляции ( $r = -0,658$ ). Уравнение зависимости  $OFB_1 = -1,720 * CDQ + 90,037$ , коэффициент детерминации 0,433,  $p < 0,001$ . Данная зависимость указывает, что количество набранных баллов по опроснику лежит в основе диагностики ХОБЛ.

Обнаружена обратная линейная зависимость между OFB<sub>1</sub> и индексом коморбидности Charlson, представленная на Рисунке 8 и Таблице 10.

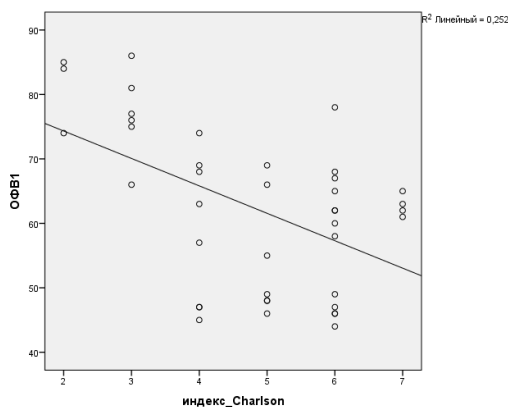


Рисунок 8. Зависимость OFB<sub>1</sub> и индекса Charlson

С высоким коэффициентом корреляции ( $r = -0,502$ ), которая описывается уравнением  $OFB_1 = -0,502 * \text{индекс коморбидности Charlson} + 8,503$ , коэффициент детерминации 0,252,  $p = 0,001$ . Данная зависимость указывает на тяжесть коморбидной патологии в зависимости от снижения уровня OFB<sub>1</sub>, и говорит о том, что при росте индекса Charlson снижается выживаемость данных пациентов в ближайшие 10 лет.

Таблица 9. Сводка для модели и оценки параметров

Сводка для модели					Оценки параметров	
R <sup>2</sup>	F	ст. св.1	ст. св.2	Знач.	Константа	b1
,433	29,816	1	40	,000	90,037	-1,720

Таблица 10. Сводка для модели и оценки параметров

Сводка для модели					Оценки параметров	
R <sup>2</sup>	F	ст. св.1	ст. св.2	Знач.	Константа	b1
,252	13,159	1	40	,001	8,503	-,502

Отмечена обратная зависимость ОФВ<sub>1</sub> и индекса пачко/лет, представленная на Рисунке 9 и Таблице 11.

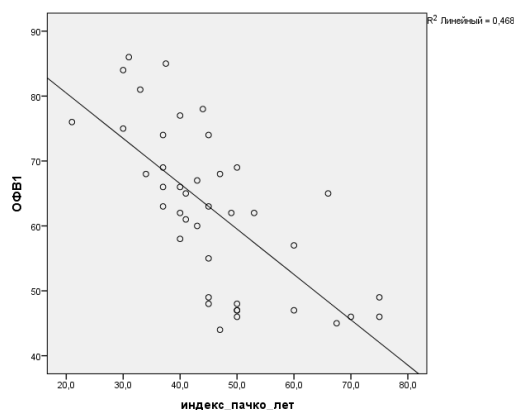


Рисунок 9. Зависимость ОФВ<sub>1</sub> и индекса пачко/лет

Таблица 11. Сводка для модели и оценки параметров

Сводка для модели					Оценки параметров	
R <sup>2</sup>	F	ст. св.1	ст. св.2	Знач.	Константа	b1
,468	34,252	1	40	,000	87,631	-,669

Коэффициент корреляции ( $r=-0,684$ ). Уравнение зависимости:  $ОФВ_1 = -0,669 * \text{индекс пачко/лет} + 87,631$ , коэффициент детерминации 0,468,  $p < 0,001$ , данная зависимость характеризуется высокой статистической значимостью и у больных ХОБЛ характеризуется снижением ОФВ<sub>1</sub> по мере увеличения индекса пачко/лет.

#### 4.2 Связь клинико-функциональных характеристик ХОБЛ и маркеров системного воспаления

Выявлены корреляционные связи между маркерами системного воспаления (вч-СРБ) и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ.

Отмечена обратная зависимость вч-СРБ и ОФВ<sub>1</sub>, представленная на Рисунке 10 и Таблице 12.

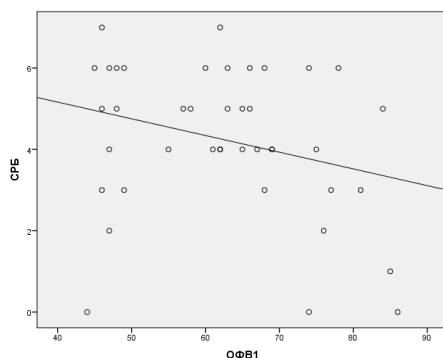


Рисунок 10. Зависимость вч-СРБ и ОФВ<sub>1</sub>

Таблица 12. Сводка для модели и оценки параметров

Сводка для модели					Оценки параметров	
R <sup>2</sup>	F	ст. св.1	ст. св.2	Знач.	Константа	b1
,078	3,317	1	40	,076	70,490	-,909

Коэффициент корреляции составил ( $r=-0,280$ ). Описывается уравнением:  $\text{вч-СРБ} = -1,909 * \text{ОФВ}_1 + 70,490$

$ОФВ_1 + 70,490$ , коэффициент детерминации  $0,078$ ,  $p=0,007$ , полученная зависимость характеризуется высокой статистической значимостью и отражает формирование у больных ХОБЛ системного воспаления.

Отмечена обратная зависимость вч-СРБ и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , представленная на Рисунке 11 и Таблице 13.

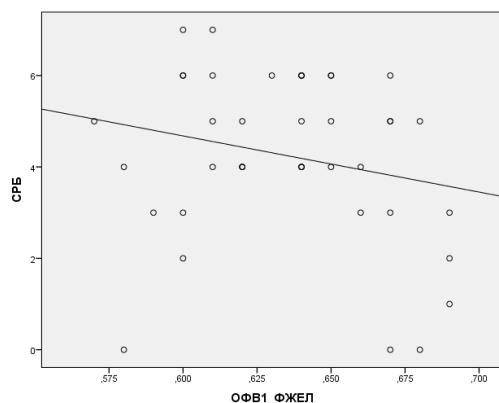


Рисунок 11. Зависимость вч- СРБ и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$

Таблица 13. Сводка для модели и оценки параметров

Сводка для модели					Оценки параметров	
$R^2$	F	ст. св.1	ст. св.2	Знач.	Константа	b1
,049	2,014	1	40	,082	50,241	-1,419

С коэффициентом корреляции ( $r=-0,222$ ). Описывается следующим уравнением:  $вч-СРБ = -1,419 * ОФВ_1/ФЖЕЛ + 50,241$ , коэффициент детерминации  $0,498$ ,  $p=0,008$ , полученная зависимость характеризуется высокой статистической значимостью и отражает формирование у больных ХОБЛ системного воспаления. По мере прогрессирования ХОБЛ, нарастания бронхиальной обструкции, что выражается падением значений  $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  увеличивается уровень системного воспаления, что отражается в росте вч-СРБ в сыворотке крови.

Таким образом, в результате проведенного корреляционного и регрессионного анализа у больных ХОБЛ были обнаружены следующие взаимосвязи:

1. Обнаружена зависимость данных опросников с прогрессированием бронхиальной обструкции и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ: обратная зависимость САТ и  $ОФВ_1$  ( $r= -0,839$ ,  $p=0,001$ ), CDQ и  $ОФВ_1$  ( $r= -0,658$ ,  $p<0,001$ ), индекса Charlson и  $ОФВ_1$  ( $r= -0,502$ ,  $p<0,001$ ), индекса пачко/лет  $ОФВ_1$  ( $r=0,468$ ,  $p<0,001$ ), что свидетельствует о тесных взаимосвязях между данными снижения

легочной функции, тяжестью коморбидной патологией у больных ХОБЛ и 10-летней выживаемостью.

2. Выявлена зависимость системного воспаления и нарушения легочной функции: обратная зависимость вч-СРБ и ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,280$ ,  $p=0,007$ ), вч-СРБ и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $r=-0,222$ ,  $p=0,008$ ). Между клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ обнаружены корреляционные связи с маркерами системного воспаления, что указывает на ХОБЛ, как на заболевание с активацией системного воспаления.

## ГЛАВА 5. СТРАТИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

### 5.1 Клиническая характеристика лиц с ХОБЛ и курящих без ХОБЛ

На втором этапе исследование проводилось сравнение двух групп -пациентов с впервые установленным диагнозом ХОБЛ и группы курящих лиц без ХОБЛ. Данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14. Сравнительная характеристика обследуемых групп

Показатель	Группа ХОБЛ (n=41)	Контрольная группа (n=41)	p
Возраст (годы)	62,0 [55,0-67,5]	59,2 [54,0-64,5]	= 0,081
Пол	М 35 Ж 6	М 35 Ж 6	1
Индекс пачко -лет	45,8 [37,2-50,0]	37,6 [30,0-45,0]	< 0,001
GOLD степень ограничения скорости воздушного потока	I - 9,7 % II – 60,9% III – 29,2 %	нет	
Артериальная гипертензия	75,6 % (31 человек)	60,9 % (25 человек)	= 0,157
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	26,9 [24,3-29,8]	27,1 [24,5-29,5]	= 0,996
Общий холестерин ммоль/л	5,8 [5,3-6,3]	5,6 [4,9-6,5]	= 0,222
ЛПНП ммоль/л	3,7 [3,2-4,2]	3,4[2,9-4,1]	=0,158
ТГ ммоль/л	1,7 [1,4-2,0]	1,5 [1,1-1,8]	= 0,075
Шкала SCORE	7,1 [5,0-9,3]	4,92 [3,35-6,49]	= 0,157
вч-СРБ мг/л	4,5 [4,0-6,0]	2,17 [1,0-3,0]	<0,001

Примечание: данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me [k25%; k75%]. Для расчета статистической значимости различий – p между двумя группами использован двухсторонний U-критерий Манна- Уитни. В графе пол представлены абсолютные значения.

В основную группу вошел 41 пациент со степенью ограничения скорости воздушного потока GOLD I-III и группа контроля также составила 41 человек. Все обследуемые не имели статистически значимых отличий по полу, возрасту, ИМТ кг/м<sup>2</sup>, и соответствовали критериям включения/исключения.

Уровень распространенности АГ не достиг статистической значимости между группами, но в сравнении с контрольной группой был выше на 15 % в группе больных с ХОБЛ.

Контрольная группа отличалась по индексу пачко – лет 37,6 [30,0-45,0], в сравнении с группой ХОБЛ 45,8 [37,2-50,0], p <0,001.

При оценке исходных данных, обращает на себя внимание тот факт, что уровень вч-СРБ был значимо выше, в сравнении с группой контроля. Для данного показателя были получены статистически значимые различия в контрольной и основной группах - 2,17 [1,0-3,0] и 4,5 [4,0-6,0] соответственно, p <0,001.

При первичной оценке ССР у лиц контрольной группы был автоматически определен очень высокий ССР у 24,4 %, в связи с наличием ССЗ, хронической болезни почек (ХБП), СД у 36,5 % в группе ХОБЛ соответственно, шкала SCORE не требовалась для определения ССР.

У остальных пациентов был оценен 10-летний риск возможных фатальных событий по шкале SCORE - у лиц с ХОБЛ он составил 7,1 [5,0-9,3], что соответствует показателям высокого и очень высокого ССР, в контрольной группе данный показатель составил 4,92 [3,35-6,49].

Следует отметить, что согласно современным представлениям ХОБЛ является системным заболеванием. В рамках исследования определялся маркер системного воспаления - вч-СРБ, полученный уровень 4,5 [4,0-6,0] характеризовал группу ХОБЛ, как лиц с высоким уровнем системного воспаления и указывал на



высокий риск развития ССЗ, что согласуется с данными других исследований [86, 98, 100, 109, 119].

Наиболее часто встречаемые сопутствующие заболевания относятся к заболеваниям ССС. На первом месте стоит АГ, распространенность в мире, в настоящее время в общей популяции колеблется от 40 -50 %, достигая по ряду исследований показателя более 70 %, что указывает на мировую социально-значимую проблему [58]. У лиц с ХОБЛ данное заболевание занимает первое место по распространенности среди коморбидных заболеваний. По данным отечественных и зарубежных авторов частота встречаемости АГ у лиц с ХОБЛ, имеет различные колебания от 43 % до 76,3 %, что согласуется с результатами нашего исследования [3, 108].

Для своевременного проведения профилактических мероприятий необходима диагностика ХОБЛ на ранних стадиях заболевания, с расчетом ССР даже у лиц без манифестирующей сердечно-сосудистой патологии, что значительно повлияет на прогноз возможных осложнений.

## 5.2 Сравнительная характеристика пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени ограничения скорости воздушного потока

При проведении сравнительного анализа группы ХОБЛ, представленного в Таблице 15.

Таблица 15. Характеристика пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени ограничения скорости воздушного потока

Показатель	Контрольная группа (n=41)	ХОБЛ (n=41)		p
		GOLD I, II (n=29)	GOLDIII (n=12)	
Средний возраст, годы	59,2 [54,0-64,5]	60,8 [54,5-66,5]	64,8 [60,0-68,5]	= 0,073
Пол	М 85,4 % (n=35) Ж 14,6 % (n=6)	М 89,6 % (n=26) Ж 12 % (n=3)	М 75 % (n=9) Ж 25 % (n=3)	= 0,492
Индекс пачко-лет	37,6 [30,0-45,0]	41,2 [37,0-45,0]	57,0 [47,7-69,3]	< 0,001
Шкала SCORE	4,92 [3,35-6,49]	6,7 [4,8-9,0]	9,0 [6,7-10,7]	< 0,001

Индекс Charlson	4,0 [3,0-5,0]	4,6 [3,0-6,0]	5,1 [4,2-6,0]	= 0,051
Шкала риска Рейнольдса	10,09 [6,0-14,5]	17,4 [10,0-22,5]	23,1 [17,0-28,2]	< 0,001
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	27,1 [24,5-29,5]	26,7 [24,2-29,8]	27,4 [24,5-29,8]	= 0,851
СРБ	2,17 [1,0-3,0]	4,3 [3,0- 5,5]	4,5 [3,0-6,0]	< 0,001
СКФ*	70,0 [61,0-78,0]	68,5 [58,0-77,0]	65,0 [56,5-76,7]	= 0,434
Показатели липидного профиля				
ОХС ммоль/л	5,6 [4,9-6,5]	5,8 [5,3-6,3]	5,8 [5,1-6,3]	= 0,510
ЛПНП ммоль/л	3,4 [2,9-4,1]	3,6 [3,2-4,1]	3,8 [ 3,7- 4,2]	= 0,191
ТГ ммоль/л	1,5 [1,1-1,8]	1,7 [1,4-2,1]	1,7 [1,4- 1,9]	= 0,180
Показатели опросников				
Опросник САТ	4,09 [2,0-6,0]	9,5 [5,0-12,5]	18,0 [13,2-21,0]	< 0,001
Опросник CDQ	14,5 [12,0-17,0]	14,8 [12,0-19,0]	19,0 [15,0-22,0]	= 0,002
АГ	61% 25 чел.	68,9% 20 чел.	91,6% 11 чел.	= 0,135

\*Расчет СКФ (скорость клубочковой фильтрации) производился по формуле СКД- EPI; АГ – Артериальная гипертензия, вч-СРБ – С-реактивный белок; ИМТ-индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды.

Примечание: данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me[k25%;k75%]. p- достоверность различий между контрольной группой, группой GOLD I, II и группой GOLD III. Сравнение независимых средних выполнено с помощью параметрического способа однофакторного дисперсионного анализа, с поправкой Бонферрони (**выборки имели правильное распределение**).

В зависимости от степени ограничения скорости воздушного потока отмечалось увеличения ССР по мере увеличения степени тяжести заболевания данный показатель достоверно различался между группами и был значимо выше в группе пациентов с диагностированным ХОБЛ, так для групп по классификации GOLD I, II показатель по шкале SCORE составил 6,7 %. Для GOLD III – 9,0 %, что указывает на возрастающую вероятность возможных фатальных событий при прогрессировании ХОБЛ.

Концентрация вч-СРБ была выше в группе ХОБЛ в сравнении с курящими пациентами без ХОБЛ и по мере прогрессирования заболевания, отмечалось повышение уровня вч-СРБ.

Известно, что СРБ дополнительно увеличивает ССР [94]. При оценке по шкале риска Рейнольдса, были получены достоверные различия между группами и показатель был значимо выше в группе ХОБЛ: GOLD I, II – 17,4, GOLD III – 23,1,

против 10,9 в группе контроля, что указывает на высокую вероятность фатальных событий и риск увеличивается при прогрессировании стадии заболевания.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену между уровнем вч-СРБ и степенью тяжести ХОБЛ коэффициент корреляции  $r$  составил 0,518, что соответствует среднему уровню корреляционной связи. Связь между признаками прямая, зависимость статистически значима ( $p < 0,005$ )

Статистически значимые различия получены для калькуляторов ССР (шкала риска Рейнольдса, шкала SCORE), показатели которых увеличивались в зависимости от стадии прогрессирования заболевания.

Далее, нами было выявлено достоверное увеличение набора количества баллов опросников, которые изменялись в зависимости от степени прогрессирования заболевания. CAT: GOLD I, II - 9,5, GOLD III – 18,0. CDQ – вопросник: GOLD I, II – 14,8, GOLD III – 19,5.

Статистически значимые различия получены для опросников CAT ( $p < 0,001$ ), CDQ ( $p < 0,002$ ), в сравнении с контрольной группой пациентов.

Преыдущие исследования, посвященные изучению различных диагностических опросников CAT, CDQ и другие, для выявления лиц с высоким уровнем риска развития ХОБЛ в популяции, указывают на возможность использования их в качестве рутинного метода для выявления данного заболевания [54, 89, 143, 160]. В полученных результатах нашего исследования отражено, что количество баллов в опросниках CAT, CDQ достоверно различается между группами и выше в группе у лиц с ХОБЛ, чем в группе контроля и показатели увеличиваются при утяжелении степени тяжести заболевания. Следовательно, можно предположить, что использование обоих этих опросников может быть рекомендовано в качестве алгоритма ранней диагностики ХОБЛ.

Таким образом, в настоящем исследовании нами были получены следующие результаты. В группе больных ХОБЛ был более высокий ССР, чем в группе у курящих без ХОБЛ, эти показатели были статистически выше по оценкам двух шкал ССР, уровень вч-СРБ имел также статистически значимые различия, что

может быть отражением взаимосвязи ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии, учитывая, что группы сопоставимы по возрасту, полу, индексу пачко-лет.

Следует отметить, что при использовании рутинных опросников, возможно выявления групп высокого риска для раннего диагностирования ХОБЛ с последующей стратификацией ССР.

Данные результаты были включены в научную программу и доложены на XLIII Итоговой научной конференции общества молодых учёных МГМСУ им. А.И. Евдокимова в 2021 г., а также опубликованы в журнале «Терапия», входящем в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК Российской Федерации [7, 9].

### 5.3 Анализ индекса коморбидности Charlson в исследуемых группах

При исследовании сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ была произведена сравнительная оценка коморбидности у лиц с ХОБЛ и курящих пациентов без ХОБЛ. Данные представлены в Таблице 16.

Таблица 16. Характеристика групп по коморбидной патологии

Заболевание	Контрольная группа (n=41)	Группа ХОБЛ (n=41)	p
Инфаркт миокарда	14,6 %	17,0 %	= 0,551
Сердечная недостаточность	9,2 %	12,1 %	= 0,486
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	4,8%	7,3 %	= 0,362
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	17,0 %	17,0 %	= 1,0

Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	2,4 %	4,8 %	= 0,244
Хронические неспецифические заболевания легких	19,5%	100 %	< 0,001
Цирроз печени без портальной гипертензии	2,4 %	2,4 %	1,0
Язвенная болезнь желудка и/ или двенадцатиперстной кишки	14,6 %	19,5 %	= 0,246
Сахарный диабет без конечно- органичных поражений	19,5 %	14,6 %	= 0,246
Сахарный диабет с конечно-органными поражениями	7,3 %	12,1 %	= 0,139

Примечание: для расчета статистической значимости различий – р между двумя группами использован двусторонний критерий Фишера.

Статистически значимые различия отмечаются в пункте «хронические неспецифические заболевания легких» ( $p < 0,001$ ) обусловлено наличием у группы пациентов диагноза ХОБЛ, в сравнении с контрольной. При анализе коморбидной патологии, у больных ХОБЛ в сравнении с контрольной группой получены клинически значимые, но статистически недостоверные данные, подтверждающие более высокую встречаемость сердечно-сосудистой патологии в группе ХОБЛ. Отсутствие статистической значимости обусловлено по индексу Charlsona из-за небольшой выборки обследуемых, но в абсолютных значениях количество сопутствующих заболеваний больше в группе больных ХОБЛ на 38,6 % [9].

Индекс коморбидности Charlsona у больных ХОБЛ в зависимости от степени ограничения скорости воздушного потока представлен в Таблице 17.

Таблица 17. Индекс коморбидности Charlson у больных ХОБЛ

Степень ограничения скорости воздушного потока	GOLD I	GOLD II	GOLD III
Индекс коморбидности Charlson	2,5 [2,0-3,0]	4,9 [3,5-6,0]	5,1 [4,2-6,0]

Примечание: данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me[k25%;k75%].

Индекс увеличивается по мере прогрессирования ХОБЛ. Он имеет прямую зависимость от степени тяжести ХОБЛ. В ранее выполненном исследовании индекс коморбидности Charlson в разделении на степени составлял для GOLD II -  $4,23 \pm 1,33$  балла, при 3-й степени –  $4,51 \pm 1,3$  балла, что согласуется с результатами нашего исследования [2, 10, 28]. Согласно полученным результатам, количество пациентов с АГ зависит от степени ХОБЛ, так при прогрессировании ХОБЛ увеличивается и число выявляемых пациентов с АГ. Пациенты с легкой степенью ограничения скорости воздушного потока лица с АГ составляют 25 %, а при тяжелой степени более 90 %. При проведении корреляционного анализа по Спирмену коэффициент корреляции  $r$  равен 0,723 зависимость признаков статистически значима ( $p < 0,05$ ). Связь между артериальной гипертензией и ХОБЛ прямая. Данные исследования ECLIPSE study, указывают, что у пациентов с ХОБЛ основной фактор сердечно-сосудистого риска был представлен АГ, которая составляла 43 %. В нашем исследовании данный показатель оказался выше, вероятно, за счет большего количества лиц мужского пола в исследуемой группе - на 20 % при сравнении с исследованием ECLIPSE [142]. Учитывая, тот факт, что распространенность артериальной гипертензии у мужчин выше и составляет порядка от 47 % до 60 % в исследуемой возрастной группе [14].

#### **5.4 Анализ стратегий первичной и вторичной профилактики в группах ХОБЛ и без ХОБЛ**

ХОБЛ является независимым предиктором риска развития ССЗ, так частота встречаемости патологии ССС составляет в группе больных ХОБЛ до 51,4 % [76, 129, 139]. В Таблице 18 представлены данные о необходимости проведения первичной и вторичной профилактики ХОБЛ.

Таблица 18. Показания для профилактики ССЗ у пациентов с ХОБЛ

ХОБЛ (n=41)						
	Первичная профилактика			Вторичная профилактика		
Стадия заболевания	Показано, кол-во человек	Назначено, кол-во человек	Достигли целевых значений	Показано, кол-во человек	Назначено, кол-во человек	Достигли целевых значений
GOLD I	7,3 % (3)	0	0	2,4 % (1)	2,4 % (1)	0
GOLD II	43,9 % (18)	19,5 % (8)	0	17,0 % (7)	12,1 % (5)	0
GOLD III	7,3 % (3)	7,3 % (3)	0	21,9 % (9)	21,9 % (9)	0

В обследуемой группе часть больных ХОБЛ имела очень высокий сердечно-сосудистый риск, с учетом наличия коморбидной патологии (ИБС, транзиторная ишемическая атака (ТИА), ОНМК, СД, реваскуляризация коронарных и других артерий) - 41,4 % пациентов. Данная группа нуждается в проведении вторичной профилактики и, в частности, необходима интенсивная терапия гиполипидемическими препаратами.

Для первичной профилактики ССЗ назначение гиполипидемической терапии было показано в 58,6 %, учитывая факт, что ХОБЛ является одним из отягощающих факторов риска ССЗ [157]. В ходе проведенного исследования гиполипидемическая терапия была назначена в качестве первичной профилактики у 45,8 % во всей группе ХОБЛ. Обращает внимание, что самая низкая доля назначения гиполипидемической терапии наблюдалась у пациентов с легким и умеренным ограничением воздушного потока (GOLD I-II). Целевые уровни ХС-ЛПНП при первичной профилактике достигнуты не были ни у одного пациента. Лица имеющие степень ограничения скорости воздушного потока, соответствующей GOLD I, GOLD II относились к группе с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, для которых целевые значения липидного профиля составляют: уровень общего холестерина менее 5 ммоль/л, а ХС-ЛПНП менее 2,6 ммоль/л для умеренного риска, и ОХ менее 5 ммоль/л, а ХС-ЛПНП менее 1,8 ммоль/л для высокого риска [18].

Наибольшее количество нуждающихся во вторичной профилактике сердечно - сосудистых осложнений относится к пациентам со степенью ХОБЛ GOLD III. Гиполипидемические препараты в этой группе были назначены всем пациентам, но целевые уровни липидного обмена не были достигнуты при проведении вторичной профилактики ни у одного пациента. Целевые уровни ОХ и ЛПНП для лиц с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний составляют для ОХ менее 4,5 ммоль/л, а ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л [18].

По литературным данным достижение целевых уровней липидного обмена варьирует в пределах от 12% до 32 % случаев [156]. Возможно такие ранее опубликованные данные были обусловлены менее жесткими уровнями целевых значений липидного обмена в соответствии с предыдущими рекомендациями. Происходящие патофизиологические процессы при ХОБЛ: системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гипоксемия создают благоприятные условия для развития ССЗ и системного атеросклеротического поражения [158].

Таким образом, тактика назначения гиполипидемических препаратов должна соответствовать рекомендациям по лечению дислипидемий с достижением целевых уровней липидного профиля в зависимости от уровня ССР. С учетом, не только коррекции дислипидемии для снижения ССР, но и ряда плеiotропных действий статинов, которые снижают уровень системного воспаления, оказывают антиоксидантное действие, доказанных положительных респираторных эффектах в виде уменьшения обострений, одышки, снижения темпов падения легочной функции - не вызывает сомнений необходимость интенсивной терапии статинами в данной группе пациентов.



## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современном мире ХОБЛ позиционируется наравне с сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными заболеваниями, как значимое медико-социальное заболевание. В настоящее время ХОБЛ занимает четвертое место по смертности во всем мире [69]. Несмотря на то, что проводятся активные мероприятия по борьбе с табакокурением, это не приводит к снижению распространенности и смертности от ХОБЛ, и дополнительно способствует увеличению нагрузки на системы здравоохранения всех стран мира [74]. Официальные данные указывают, что около 400 млн человек во всем мире страдают ХОБЛ и количество заболевших в будущем будет расти за счет ускоряющихся темпов старения населения в развитых странах и увеличения распространенности табакокурения в развивающихся странах мира [129]. Современное состояние проблемы ХОБЛ в Российской Федерации свидетельствует о недостаточности предпринимаемых мер, направленных на раннюю выявляемость заболевания, что в будущем может способствовать снижению инвалидизации и смертности среди лиц трудоспособного возраста.

Следует принимать во внимание, что в РФ, низкий уровень распространенности в 1,2 % у женщин старше 55 лет и мужчин старше 60 лет, не соответствует действительности, данный показатель по мнению экспертов выше почти в 10 раз [5, 44]. В связи с представленной проблемой необходим поиск достоверных, простых инструментов для скрининга ХОБЛ. В нашей стране отсутствуют чувствительные и универсальные инструменты для выявления ХОБЛ. Так в соответствии с приказом Минздрава России от 27.04.2021 № 404н для уточнения диагноза заболевания (состояния) показана спирометрия (для граждан с подозрением на хроническое бронхолегочное заболевание, курящих граждан, выявленных по результатам анкетирования) по назначению врача-терапевта. Но анкеты, используемые при определении, не полностью учитывают необходимые требования для выявления данного заболевания [17].

Таким образом, в настоящее время существует необходимость внедрения ранней диагностики ХОБЛ. Важным моментом является изучение вопросов выявления групп высокого риска развития заболевания, взвешенный подход к диагностике у лиц без факторов риска развития заболевания, возрастных, мультиморбидных пациентов, в особенности с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и определение ССР в когорте ХОБЛ.

В современных условиях выполнение данных задач является этапом разработки алгоритмов диагностики и эффективных профилактических стратегий сердечно-сосудистых осложнений [9, 14, 63, 104, 130, 152].

Как одно из перспективных направлений диагностических подходов к раннему выявлению ХОБЛ, может быть рассмотрено определение чувствительности стандартных опросников для диагностики ХОБЛ и с возможностью их широкого применения в реальной клинической практике.

Настоящее научное исследование состояло из двух этапов, первым из которых было проведение кросс-секционного исследования, а вторым стало исследование «случай-контроль». Целью исследования на первом этапе являлось определение чувствительности стандартных опросников с определением пороговых значений для диагностики ХОБЛ, а на втором этапе определение ССР у выявленных лиц с использованием уровня вч-СРБ.

На первом этапе нашего исследования был проведен первичный скрининг при помощи опросников САТ и CDQ с дальнейшим выполнением диагностической спирометрии. Было запланировано обследование 1000 лиц прикрепленного контингента амбулаторного учреждения ведомственного подчинения.

После проведенного обследования показатели нормальной спирометрии были определены у 917 человек (94,2 %). Впервые диагноз ХОБЛ, в соответствии с критериями GOLD 2019 был установлен у 41 человека, распространенность составила 4,2 %. Распространенность до начала скрининга составляла в исследуемой группе 0,2 %, что ниже, более чем в 20 раз показателя после скрининга. Общая распространенность с учетом ранее установленного диагноза ХОБЛ составила 4,3 %. При повторном анализе медицинской документации в

группе с впервые установленным диагнозом ХОБЛ - 20 человек наблюдалось с диагнозом «хронический бронхит». До проведения скрининга диагноз ХОБЛ был установлен у 2-х человек. Полученные нами результаты, подтверждают современные данные о распространенности ХОБЛ в популяции.

Для определения группы с высоким риском развития ХОБЛ с целью дальнейшего проведения скрининга нами была произведена оценка предсказательной способности рутинных опросников (CAT и CDQ). В соответствии с полученными данными была построена ROC-кривая (Receiver Operating Characteristic).

Исходя из требования баланса между чувствительностью и специфичностью был определен оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value). В нашей работе для CAT и CDQ использовался критерий максимума суммы чувствительности и специфичности.

Так площадь под ROC-кривой (AUC) для оценочного теста CAT составила 0,895 (95 % ДИ 0,85-0,93). При этом пороговое значение для теста CAT=7,5. ROC AUC для вопросника CDQ составил 0,89 (95 % ДИ 0,83-0,94). Пороговое значение CDQ=10,5. Таким образом, оба теста обладают хорошей прогностической способностью, при этом прогностическая способность оценочного теста CAT и вопросника CDQ оказались сопоставимыми. По данным International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Diagnosis of respiratory diseases in primary care в качестве порогового значения для вопросника CDQ предлагается использовать значение более 17, что значительно выше показателя, полученного нами. Это может быть объяснено более тщательным формированием группы скрининга (исключение пациентов с диагностированной другой бронхолегочной патологией – рак, туберкулез).

Согласно нашим результатам при наборе обследуемых с факторами риска развития заболевания более 7,5 баллов по CAT -тесту и 10,5 баллов по CDQ необходимо направление на диагностическую спирометрию с КДБА, в связи с отношением к группе высокого риска, что согласуется с большинством исследований [54, 135, 137, 143, 147, 160, 161].

Следует отметить, что на первом этапе исследования была выявлена группа лиц без факторов риска развития заболевания с высокими значениями по обоим опросникам и обструктивным нарушениям легкой степени по классификации GOLD. При более детальном анализе медицинской документации возраст пациентов был более 70 лет, отсутствовали факторы риска ХОБЛ (табакокурения, сжигание биотоплива, профессиональные вредности), вся группа пациентов имела отягощённый кардиологический анамнез: ИМ, АКШ, АГ, ХСН IIА. С учетом полученных данных, существует высокая вероятность гипердиагностики ХОБЛ, соответствующие данные находят подтверждение в медицинской литературе, посвященной гипердиагностике ХОБЛ в старших возрастных группах при наличии СН [38, 49, 55, 56, 70, 71, 108, 111, 144].

В настоящем исследовании был получен результат 4,2 %, что ниже среднего в общемировой популяции, ниже показателя, полученного при проводимом исследовании GARD 15,3 % в Российской Федерации. Это объясняется, тем что исследуемую группу составляли лица не из общей популяции, а из прикрепленного контингента амбулаторного учреждения ведомственного подчинения. Данная группа лиц была лишена профессиональных факторов риска развития заболевания, имела высокий социально-экономический и образовательный статус. Что соответствует литературным данным по различной распространенности, среди разных групп с разным СЭС [35, 44, 72, 84, 133].

Дополнительно было определено, что полученный показатель распространенности ХОБЛ в 3 раза выше данных официальных регистров, РФ, что указывает на существующую проблему ранней диагностики ХОБЛ в РФ. С учетом факта, что основное количество выявляемых больных ХОБЛ должно быть на амбулаторно-поликлиническом этапе, а не в момент первичной госпитализации с обострением заболевания. Данные результаты были опубликованы [8].

Выявляемость лиц с ХОБЛ осуществляется уже на поздних стадиях заболевания, что ухудшает качество, продолжительность жизни. Проведённые эпидемиологические исследования, направленные на активный скрининг в разных странах мира, показали, что основное количество лиц с ХОБЛ выявляется с

ограничением скорости воздушного потока легкой и умеренной степени тяжести и фактически отсутствуют пациенты с крайне тяжелой степенью тяжести согласно классификации GOLD [45, 161].

Проведения спирометрии в широкой популяции невозможно ввиду технических сложностей и экономической нецелесообразности такого подхода. Предлагаемая методология диагностики ХОБЛ позволяет отказаться от спирометрического обследования большой популяции.

Одним из важных клинических выводов из нашего исследования - при выполнении спирометрии требует крайне взвешенная интерпретация полученных результатов, с целью исключения гипердиагностики, в особенности в старших возрастных группах и с отягощённым кардиологическим анамнезом.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сформулировать следующий алгоритм диагностики ХОБЛ в амбулаторно-поликлинической практике: на первом этапе заполнение опросников САТ или CDQ и на втором этапе определение показаний для проведения спирометрии (при значении 7,5 и 10,5 баллов САТ или CDQ соответственно).

ХОБЛ является системным заболеванием с множественными внелегочными проявлениями, которые представлены наиболее частыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, СН), на долю которых, по некоторым данным приходится около 62 % смертельных случаев у больных ХОБЛ [90, 139, 159].

В рамках нашей работы на втором этапе исследования при проведении сравнительного анализа антропометрических и клинических характеристик участников был выявлен более высокий ССР у лиц с впервые диагностированным ХОБЛ по двум шкалам оценки ССР SCORE и Рейнольдса.

На 1 этапе был определен ССР как очень высокий в группе ХОБЛ у 15 человек, у 1 обследуемого как высокий, в контрольной группе у 3 человек был определен как очень высокий у 7 человек как высокий, не требующий определения по стандартным шкалам.

На 2 этапе при использовании шкалы SCORE: очень высокий риск был определен у 5 из группы ХОБЛ, у 16 как высокий и 4 обследуемых как умеренный

вероятно это связано с возрастом пациентов и начальной стадией ХОБЛ. При расчете в группе контроля у 2 был определен очень высокий риск, у 17 человек высокий риск. Умеренный у 12 человек по шкале SCORE.

При проведении расчета ССР по шкале риска Рейнольдса в группе ХОБЛ: 4 человека относились к низкому риску, 9 человек относились к умеренному риску, 13 человека относилась к высокому риску. В контрольной группе 22 человека относились к низкому риску, 13 к умеренному и 3 к высокому.

Группа ХОБЛ относилась к высокому и очень высокому ССР по шкале SCORE. 4 человека имеющих низкий риск по шкале риска Рейнольдса вероятнее всего обусловлены возрастом, низким уровнем вч-СРБ и отсутствием в анамнезе инфаркта миокарда до 60 лет у ближайших родственников. Разница с группой контроля обусловлена более высоким уровнем системного воспаления определяемого по уровню вч-СРБ. Полученные результаты указывают, что ХОБЛ представляется заболеванием, которое повышает ССР, с учетом нахождения общих звеньев в патогенезе ССЗ. Поэтому принципиально важным осуществлять расчета ССР у всех больных ХОБЛ даже без манифестирующей сердечно-сосудистой патологии, данный факт признается в предыдущих работах [20, 21, 22, 156].

Проведенный сравнительный анализ маркера системного воспаления вч-СРБ в изучаемых группах показал достоверное различие между группами в уровнях концентрации, который оказался значимо выше в группе пациентов с выявленным диагнозом ХОБЛ. Это может быть связано с персистирующим системным воспалением. При длительном табакокурении в легочной ткани начинается развиваться хроническое воспаление [86]. После начала патологического процесса в легких, оно будет продолжаться даже несмотря на отказ от курения, провоспалительные цитокины будут распространяться в системный кровоток приводя к системному воспалению с сопутствующими органными и сосудистыми повреждениями с развитием сердечно-сосудистой патологии [7, 140, 141]. Следует отметить, что уровень СРБ повышается в зависимости от нарастания ограничения скорости воздушного потока и отражает уровень системного воспаления у лиц с ХОБЛ [47, 72, 74, 140]. Нами получены корреляционные взаимосвязи системного

воспаления (вч-СРБ) и нарушения легочной функции (ОФВ<sub>1</sub>), которые носят обратный линейный характер ( $r=-0,280$ ,  $p=0,007$ ) и согласуется с данными литературы, что по мере прогрессирования ХОБЛ и нарастания бронхиальной обструкции увеличивается уровень СРБ.

В группе ХОБЛ уровень вч-СРБ в сыворотке крови составил 4,5 [4,0-6,0] мг/л, а у пациентов контрольной группы 2,17 [1,0-3,0] мг/л соответственно  $p < 0.001$ . Распространенность артериальной гипертензии в группе ХОБЛ составила 75,6 %, в сравнении с контрольной 60,9 %,  $p=0,157$ .

Полученные результаты согласуются с имеющимися в литературе данными, что у больных ХОБЛ преобладает высокий уровень системного воспаления, имеется более высокие ССР, распространенность АГ [26, 41, 43, 53, 116, 118].

В большом количестве исследований показана роль СРБ, как маркера, являющегося независимым предиктором ССЗ и смертности в популяции. В проведенном исследовании на территории США при сравнении Фрамингемской шкалы риска со шкалой риска Рейнольдса было отмечено, что шкала риска Рейнольдса показала более высокие, статистически значимые различия по ССР. Это связано с наличием большего количества показателей, которые позволяют индивидуализировать подход к каждому пациенту [47].

В нашем исследовании была произведена оценка ССР с уровнем вч-СРБ у больных с ХОБЛ, с помощью шкалы риска Рейнольдса. При сравнительной характеристике пациенты контрольной группы имели низкий и средний риск ССЗ 10,09 [6,0-14,5]. Лица с ХОБЛ с ограничением скорости воздушного потока легкой и умеренной степени тяжести имели только умеренный риск 17,4 [10,0 -22,5], группа пациентов, имеющих тяжелую степень ограничения скорости воздушного, имели умеренный и высокие риски, но показатель был выше в связи с более высоким СРБ в данной группе и составил 23,1 [17,0 - 28,2]. При оценке по шкале SCORE в группе пациентов с легкой и умеренной степенью скорости воздушного потока по показатель составил 6,7 [4,8-9,0], что указывает на умеренный и высокий риск. В группа с тяжелой степенью ограничения воздушного потока показатель SCORE был 9,0 [6,7-10,7], что указывает на высокий и очень высокий ССР.

Полученные данные указывают на необходимость индивидуализированного подхода к определению рисков у каждого больного, в связи с необходимостью дальнейшего определения профилактических мероприятий, направленных на снижение инвалидизации и смертности от ССЗ.

В нашем исследовании была произведена оценка применяемых профилактических стратегий в группе ХОБЛ.

После калькуляции ССР были определены группы лиц с диагностированным заболеванием ХОБЛ, которые нуждались в первичной или вторичной профилактике. В исследуемых группах был произведен сравнительный анализ, включавший в себя оценку анамнестических данных, лабораторных параметров: уровень ОХС, ЛПНП, ЛПВП, вч-СРБ, гликированного гемоглобина. Первую группу составили лица, нуждающиеся в первичной профилактике, их количество было 24 человека, наибольшую группу составили лица с GOLD II в количестве 18 человек, GOLD I, III по 3 человека. Этой группе была показана адекватная гиполипидемическая терапия. Статины были назначены в 45,8 %. С учетом отсутствия достижения целевых цифр липидного обмена в данной группе пациентов прогнозируется развитие ранних сердечно-сосудистых событий.

Во вторичной профилактике нуждалась группа лиц в количестве 17 человек, с различной степенью ограничения скорости воздушного потока от GOLD I-III, при проведенном анализе гиполипидемическая терапия была назначена в 89,9 %, но целевые уровни липидного обмена не были достигнуты ни в одном случае. Эти данные указывают на низкую осведомленность врачей первичного звена о необходимости расчета ССР у пациентов с ССЗ и ХОБЛ и важности назначения превентивных стратегий. Можно рекомендовать рассмотреть вопрос о необходимости включения ХОБЛ в шкалы расчета сердечно-сосудистого риска.

Данная проблема активно обсуждается в медицинском сообществе, достижение целевых, в настоящее время остается краеугольным камнем, с учетом того, что данный показатель по ряду исследований колеблется от 12 % до 17 %, в частности это связано с ужесточением целевых уровней липидного профиля в 2019 г. [18]. Назначение гиполипидемических препаратов из группы статинов у больных



ХОБЛ целесообразно ввиду двунаправленного кардио-пульмонального действия эти препаратов. В ряде исследований имеются доказательства о потенциальных противовирусных, противовоспалительных эффектах статинов, показано снижение уровня цитокинов и уменьшения уровня нейтрофилов в легких, по некоторым данным снижаются риски обострений ХОБЛ [62, 82].

При проведении корреляционного анализа была установлена значимая ассоциация клинико-функциональных характеристик ХОБЛ, для таких параметров как: ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, вч-СРБ, индекс пачко-лет, опросники САТ, CDQ, индекс коморбидности Charlson. Полученные результаты могут свидетельствовать о связи клинико-лабораторных характеристик ХОБЛ со степенью тяжести обструктивных нарушений, с учетом того, что была отмечена достоверная корреляционная связь со всеми значениями.

Дополнительно были выявлены корреляционные связи между вч-СРБ и клинико-функциональными характеристиками (ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) полученная зависимость усиливается при прогрессировании заболевания и отражает высокий уровень системного воспаления. Полученные результаты в нашей работе находят подтверждение в исследованиях отечественных и зарубежных ученых [8, 47, 140, 141].

Принимая во внимание важность того, что ХОБЛ представляется, как состояние с высоким уровнем коморбидности, в рамках нашего исследования, была произведена оценка индекса коморбидности Charlson. При проведении сравнительного анализа изучаемых групп были получены данные, отражающие увеличение индекса у больных ХОБЛ, причем показатель увеличивался при утяжелении обструктивных нарушений по классификации GOLD. Полученные результаты соответствовали ранее выполненным исследованиям, лица с ХОБЛ имеют как минимум одно сопутствующее заболевание (94-97,7 %) и у 46-54 % диагностируют три и более заболеваний [37, 58, 83, 123, 149].

Таким образом, не вызывает сомнений необходимость проведения ранних профилактических мероприятий у больных ХОБЛ. Основная профилактическая работа должна производиться на амбулаторном этапе врачами первичного звена.

Согласно данным литературы две трети пациентов по месту получения амбулаторной помощи обращаются ежегодно, 90 % не реже 1 раза в 5 лет [135, 137, 153, 160]. Однако несмотря на все имеющиеся возможности имеется ряд трудностей в реализации профилактических программ: загруженность, нехватка времени, отсутствие четких алгоритмов диагностики, низкий комплаенс пациентов, недостаточная персональная подготовка по профилактической медицине. Все это создают препятствия, и являются следствием низкой эффективности профилактических мероприятий.

**В нашем исследовании показана необходимость использования диагностического алгоритма для выявления ХОБЛ в амбулаторно-поликлинической практике и разработана методология диагностики ХОБЛ в первичном звене. Обоснована необходимость расчета ССР у всех больных ХОБЛ с планированием ранних и интенсивных профилактических вмешательств для улучшения прогноза и снижения инвалидизации больных. Хотя данное исследование имеет ряд ограничений, но его дизайн и полученные результаты обосновывают возможность использования разработанных алгоритмов в реальной клинической практике особенно для врачей амбулаторно-поликлинического звена.**

## ВЫВОДЫ

1. В проведенном исследовании распространенность ХОБЛ составила 4,2 %, что более чем в 20 раз выше показателей до проведения активного скрининга в исследуемой группе и более чем в 3 раза выше статистических данных в России за 2019 год.
2. При выполнении анализа предсказательной способности рутинных опросников с помощью ROC-анализа установлены показатели чувствительности и специфичности: для опросника CDQ чувствительность составила 92,7 %, специфичность 74,2 %, для САТ чувствительность 73,2 %, специфичность 87,9 % - для диагностики ХОБЛ; определены пороговые значения, при которых показано проведение спирометрии (CDQ=10,5 и САТ=7,5). Обнаружена обратная линейная зависимость результатов САТ-теста и CDQ - опросника и ОФВ<sub>1</sub> с высоким коэффициентом корреляции ( $r=-0,839$  и  $r=-0,658$ , соответственно,  $p < 0,001$ ), что также обосновывает возможность применения данных опросников для диагностики ХОБЛ.
3. При анализе сопутствующей патологии в изучаемых группах было выявлено увеличение распространенности коморбидных заболеваний в группе ХОБЛ в сравнении с группой контроля и увеличение индекса коморбидности Charlson по мере прогрессирования ХОБЛ. Индекс Charlson для GOLD I - 2,5 [2,0-3,0], GOLD II - 4,9 [3,5-6,0], GOLD III - 5,1 [4,2-6,0]. Обнаружена обратная линейная зависимость между ОФВ<sub>1</sub> и индексом коморбидности Charlson с высоким коэффициентом корреляции ( $r=-0,502$ ,  $p=0,001$ ).
4. В исследуемой группе с диагностированной ХОБЛ регистрировался более высокий сердечно-сосудистый риск по шкалам SCORE 7,1 [5,0-9,3] ( $p < 0,001$ ) и Рейнольдса 19,2 [13,0-26,0] ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контрольной группой по шкале SCORE 4,92 [3,35-6,49] и Рейнольдса 10,09 [6,0-14,5]. Отмечается увеличение показателей риска по шкалам по мере прогрессирования ХОБЛ. По шкале SCORE для GOLD I, II показатель сердечно-сосудистого риска

составил 6,7 [4,8-9,0] и 17,4 [10,0-22,5] по шкале Рейнольдса. Для GOLD III по шкале SCORE 9,0 [6,7-10,7] и 23,1 [17,0-28,2] по шкале Рейнольдса.

5. У пациентов с диагностированной ХОБЛ в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний нуждалось 58,5% обследуемых, гиполипидемическая терапия была назначена 45,8 % пациентам. Вторичная профилактика была показана у 41,3 %, гиполипидемическая терапия была назначена 36,5 % пациентам.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем лицам с факторами риска развития ХОБЛ целесообразно использовать следующий алгоритм диагностики ХОБЛ:
  - анкетирование с использованием опросников CDQ и CAT
  - при получении порогового значения для теста CAT=7,5 или CDQ = 10,5 показано проведение спирометрии.
2. Больным с ХОБЛ необходимо производить расчет сердечно-сосудистого риска по шкалам SCORE, Рейнольдса в рутинной практике в целях своевременного выявления группы лиц, нуждающихся в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертония

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

вч-СРБ - высокочувствительный С-реактивный белок

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ - доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КИМ – комплекс интима-медиа

ЛЖ – левый желудочек

ОХС - общий холестерин

ПЖ – правый желудочек

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

САС – симпатoadреналовая система

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР- сердечно-сосудистый риск

ССС – сердечно-сосудистая система

СН – сердечная недостаточность

СЭС - социально-экономический статус

ФП – фибрилляция предсердий

ТГ – триглицериды

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС ЛОНП - холестерин липопротеинов очень низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ATS - American Thoracic Society

AUC - area under curve

BNP - brain natriuretic peptide

САТ - оценочный САТ – тест

CDQ – вопросник для диагностики ХОБЛ, 2005 г.

ERS - European Respiratory Society

LLN - lower limit of normal

n – число случаев

NT-proBNP - N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

ROC - receiver operating characteristics

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. - Т.2. - С.104-117.
2. Адашева Т.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: существуют ли особенности ведения пациентов? / Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова, С.С. Долбин [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2020. - №3. - С.32-38.
3. Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Долбин С.С. Подходы к терапии пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей бронхолегочной патологией (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма). / Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова, С.С. Долбин, В.В. Ли, В.С. Задионченко, Н.В. Высоцкая // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2022. - №1. С.16-23.
4. Айсанов З.Р. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. / З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов [и др.] // Пульмонология. - 2017. – Т.27, №1. -С.13–20.
5. Александрова Г.А. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2019 году. / Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Е.М. Тюрина [и др.] // Статистические материалы. – 2020. – Ч.VIII. – С.138-140.
6. Видякина Е.Э. Типичные ошибки ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на амбулаторном и стационарном этапах. / Е.Э. Видякина, С.В. Мальчикова // Вятский медицинский вестник. - 2016. - Т.4, №52. - С.12-16.
7. Высоцкая Н.В. Жесткость сосудистой стенки у больных хронической обструктивной болезнью легких. / Н.В. Высоцкая, В.В. Ли, В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, С.С. Долбин [и др.] // Терапия. – 2021. - №8. - С.54-65.
8. Долбин С.С. Анализ распространенности и совершенствование методологии выявления хронической обструктивной болезни легких в амбулаторно-



- поликлинической практике. / С.С. Долбин, Т.В. Адашева, В.С. Задионченко [и др.] // Терапия. - 2019. - №5. - С.45-52.
9. Долбин С.С. Стратификация сердечно-сосудистого риска у больных хронической обструктивной болезнью легких. / С.С. Долбин, Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова [и др.] // Терапия. - 2020. - №5. - С.69-77.
10. Кочетова Е.В. Комплексная оценка больных хронической обструктивной болезнью легких с помощью многокомпонентного индекса ADO и индекса коморбидности Charlson. / Е.В. Кочетова // Медицинский совет. – 2018. - №12. - С.182-184.
11. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по «Хронической обструктивной болезни легких» 2021 г. [Электронный ресурс] / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, [и др.] // - 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2).
12. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации. / И.С. Крысанов // Качественная клиническая практика. - 2014. - №2. - С.51-56.
13. Малявин А.Г. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью». / А. Г. Малявин, А. И. Мартынов, Т.В. Адашева [и др.] // Терапия. - 2019. - №5 (приложение). - С.59-104.
14. Муромцева Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. / Г.А. Муромцева А.В. Концевая, В.В. Константинов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - Т.13, №6. – С.4-11.
15. Никитин В. А. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких. / В.А. Никитин, Л.В. Васильева, Е.М. Толстых [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. - 2017. - Т.95, №6. - С.61-66.

16. Постникова Л.Б. Эпидемиологическая характеристика табакокурения и сравнительная оценка состояния респираторной системы у молодых мужчин. / Л. Б. Постникова, И.А. Доровский, В.А. Костров [и др.] // Пульмонология. - 2016.- Т.26, №1.- С.52-58.
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 апреля 2021 г. N 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» // Система Гарант: garant.ru. - <http://ivo.garant.ru/#/document/401414440/>
18. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска 2019 г. / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2020. – Т.25, №5. – С.121-193.
19. Рекомендации по ХОБЛ 2018 г. [Электронный ресурс] / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, [и др.] // - 2018. Режим доступа: [https://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf).
20. Саморукова Е.И. Коррекция статинами системного воспаления, оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у больных хронической обструктивной болезнью легких: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.04/ Саморукова Елена Ивановна; - Москва, 2016. - 139 с.
21. Саморукова Е.И. Применение розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких. / Е.И. Саморукова, Т.В. Адашева, В.С. Задионченко [и др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. - 2018. - Т.6, №17. - С.36-44.
22. Уткина Е.А. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. / Е.А. Уткина, О.И. Афанасьева, С.Н. Покровский. // Российский кардиологический журнал. - 2021. - Т.26, №6. - С.128-134.
23. Чаулин А.М. Дупляков Д.В. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких: этиопатогенетическая взаимосвязь и клиническое значение (обзор литературы). / А.М. Чаулин, Д.В.

Дупляков // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. - 2020. - Т.35, №2. - С.26-34.

- 24.Шляфер С.И. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста Российской Федерации. / С.И. Шляфер // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2014. - №1. - С.16-27.
- 25.Almagro P. Insights into Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Critical Risk Factor for Cardiovascular Disease. / P. Almagro, R. Boixeda, J. Diez-Manglano [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2020. - Vol.15. – P.755-764.
- 26.André S. GI DPOC-Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. COPD and Cardiovascular Disease. / S. André, B. Conde, E. Fragoso [et al.] // Pulmonology. – 2019. - Vol.25, №3. – P.168-176.
- 27.Anthoniesen N. R. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality a randomized clinical trial / N. R. Anthoniesen, M. A. Skeans, R. A. Wise [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2005.– Vol. 142.– P. 233–239.
- 28.Austin V. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? / V. Austin, P.J. Crack, S. Bozinovski // Clin Sci (Lond). – 2016. - Vol.130. – P.1039–1050.
- 29.Barnes P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. / P.J. Barnes, B.R. Celli. // Eur Respir J. – 2009. - Vol.33, №5. – P.1165-1185.
- 30.Bernd L. BOLD Collaborative Research Group, the EPI-SCAN Team, the PLATINO Team, and the PREPOCOL Study Group. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. / L. Bernd, B.S. Joan, S. Michael [et al.] // Chest. – 2015. - Vol.148. – P.971-985.
- 31.Blanco I. Geographic distribution of COPD prevalence in the world displayed by Geographic Information System maps. / I. Blanco, I. Diego, P. Bueno [et al.] // Eur Respir J. – 2019. - Vol.54, №1. – P.1-3.
- 32.Bravata D.M. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. / D.M. Bravata, C. Smith-Spangler, V. Sundaram [et al.] // JAMA. – 2007. - Vol.298, №19. – P.2296-2304.

33. Brekke P.H. Determinants of cardiac troponin T elevation in COPD exacerbation—a cross-sectional study. / P.H. Brekke, T. Omland, S.H. Holmedal [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2009. - Vol.9, №35. – P.1-8.
34. Brenner S. Airway obstruction in systolic heart failure-COPD or congestion? / S. Brenner, G. Güder, D. Berliner [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. - Vol.168. №3. – P.1910-1916.
35. Broms U. Smoking cessation by socioeconomic status and marital status: the contribution of smoking behavior and family background. / U. Broms, K. Silventoinen, E. Lahelma [et al.] // *Nicotine Tob Res.* – 2004. - Vol.6, №3. – P.447–455.
36. Buist A.S. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. / A.S. Buist, M.A. McBurnie, W.M. Vollmer [et al.] // *Lancet.* – 2007. - Vol.370. – P.741–750.
37. Caram L.M. Risk factors for cardiovascular disease in patients with COPD: mild-to-moderate COPD versus severe-to-very severe COPD. / L.M. Caram, R. Ferrari, C.R. Naves [et al.] // *J Bras Pneumol.* – 2016. - Vol.42, №3. – P.179-184.
38. Cazzola M. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. / M. Cazzola, G. Bettoncelli, E. Sessa [et al.] // *Respiration.* – 2010. - Vol.80, №2. – P.112–119.
39. Cazzola M. Cardiovascular disease in patients with COPD. / M. Cazzola, P. Rogliani, M.G. Matera. // *Lancet Respir Med.* – 2015. - Vol.3. – P.593-602.
40. Charlson M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales [et al.] // *J Chron Dis.* – 1987. - Vol.40. – P.373-383.
41. Chen W. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. / W. Chen, J. Thomas, M. Sadatsafavi [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2015. - Vol.3, №8. – P.631-639.
42. Cheng Y.J. Longitudinal change in lung function and subsequent risks of cardiovascular events: evidence from four prospective cohort studies. / Y.J. Cheng, Z.G. Chen, Z.Y. Li [et al.] // *BMC Med.* – 2021. - Vol.19, №1. – P.1-10.

43. Choudhury G. Role of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathology of Ageing in COPD: Potential Therapeutic Interventions. / G. Choudhury, W. MacNee W. // COPD. – 2017. Vol.14. – P.122-135.
44. Chuchalin A.G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. / A.G. Chuchalin, N.G. Khaltayev, N.S. Antonov [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2014. - Vol.12, №9. – P.963-974.
45. Colak Y. Prognosis of asymptomatic and symptomatic, undiagnosed COPD in the general population in Denmark: a prospective cohort study. / Y. Colak, S. Afzal, B.G. Nordestgaard // Lancet Respir Med. – 2017. - Vol.5. – P.426-434.
46. Collins D.R. Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: systematic review of systematic reviews. / D.R. Collins, A.C. Tompson, I.J. Onakpoya. [et al.] // BMJ Open. – 2017. - Vol.7, №3. – P.1-13.
47. Cook N.R. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative. / N.R. Cook, N.P. Paynter, C.B. Eaton [et al.] // Circulation. – 2012. - Vol.125, №14. – P.1748-1756.
48. Cook S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Population Studies in Russia and Norway: Comparison of Prevalence, Awareness and Management. / S. Cook, A.E. Eggen, L.A. Hopstock [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2021. - Vol.16. – P.1353-1368.
49. Cortopassi F. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Elderly Patients. / F. Cortopassi, P. Gurung, V. Pinto-Plata. // Clin Geriatr Med. – 2017. - Vol.33, №4. – P.539-552.
50. Criner G.J. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society guideline. / G.J. Criner, J. Bourbeau, R.L. Diekemper [et al.] // Chest. – 2015. - Vol.147. – P.894-942.
51. Criner G.J. Simvastatin for the Prevention of Exacerbations in Moderate-to-Severe COPD. / G.J. Criner, J.E. Connett, S.D. Aaron [et al.] // N Engl J Med. – 2014. - Vol.370, №23. – P.2201– 2210.

52. Cruz M.M. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. / M.M. Cruz, M. Pereira // *Cien Saude Colet.* – 2020. - Vol.25, №11. – P.4547-4557.
53. Curkendall S.M. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. / S.M. Curkendall, C. DeLuise, J.K. Jones [et al.] // *Annals of epidemiology.* – 2006. - Vol.16, №1. – P.63-70.
54. Daniel R.A. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in India: A systematic review and meta-analysis. / R.A. Daniel, P. Aggarwal, M. Kalaivani [et al.] // *Lung India.* – 2021. - Vol.38, №6. – P.506-513.
55. de Miguel Diez J. The association between COPD and heart failure risk: a review. / J. de Miguel Diez, J. Chancafe Morgan, R. Jimenez Garcia. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2013. - Vol.8. – P.305-312.
56. Diab N. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. / N. Diab, A.S. Gershon, D.D. Sin [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. - Vol.198, №9. – P.1130-1139.
57. Diaz-Guzman E. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. / E. Diaz-Guzman, D.M. Mannino. // *Clin Chest Med.* – 2014. - Vol.35. – P.7-16.
58. Díez-Manglano J. Comorbidity disability and mortality in patients with multiple conditions and chronic obstructive pulmonary disease. / J. Díez-Manglano, M. Bernabeu-Wittel, A. Escalera-Zalvide [et al.] // *Rev Clin Esp.* – 2011. - Vol.211, №10. – P.504-510.
59. Du M. China county based COPD screening and cost-effectiveness analysis. / M. Du, H. Hu, L. Zhang [et al.] // *Ann Palliat Med.* – 2021. - Vol.10, №4. – P.4652-4660.
60. Engstrom G. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. / G. Engstrom, P. Lind, B. Hedblad [et al.] // *Circulation.* – 2002. - Vol.106. – P.2555–2560.

61. Farmer J.A. Pleiotropic effects of statins. / J.A. Farmer // *Curr Atheroscler Rep.* – 2000. - Vol.2. – P.208-217.
62. Fedson D.S. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. / D.S. Fedson // *Antiviral Res.* – 2013. - Vol.99. – P.417-435.
63. Fermont J.M. ERICA consortium. Cardiovascular risk prediction using physical performance measures in COPD: results from a multicentre observational study. / J.M. Fermont, M. Fisk, C.E. Bolton [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. - Vol.10 №12. – P.e038360.
64. Ford E.S. COPD surveillance-United States, 1999-2011. / E.S. Ford, J.B. Croft, D.M. Mannino [et al.] // *Chest.* – 2013. - Vol.144, – P.284-305.
65. Ford E.S. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged 18 years in the United States for 2010 and projections through 2020. / E.S. Ford, L.B. Murphy, O. Khavjou [et al.] // *Chest.* – 2015. - Vol.147, №1. – P.31-45.
66. Forfia P.R. Pulmonary heart disease: The heart-lung interaction and its impact on patient phenotypes. / P.R. Forfia, A. Vaidya, S.E. Wiegers. // *Pulm Circ.* – 2013. - Vol.3. – P.5-19.
67. Garber C.E. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. / C.E. Garber, B. Blissmer, M.R. Deschenes [et al.] // *Medicine and science in sports and exercise.* – 2011. - Vol.43, №7. – P.1334-1359.
68. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. // *Lancet Respir Med.* – 2017. - Vol.5, №9. – P.691-706.
69. GBD 2019 Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease

- Study 2019. Risk Factors Collaborators\* // *Lancet*. – 2020. - Vol.396. – P.1204–1222.
70. Gershon A.S. Canadian Respiratory Research Network. Health Services Burden of Undiagnosed and Overdiagnosed COPD. / A.S. Gershon, D. Thiruchelvam, K.R. Chapman [et al.] // *Chest*. – 2018. - Vol.153, №6. – P.1336-1346.
71. Gershon A.S. Factors associated with undiagnosed and overdiagnosed COPD. / A.S. Gershon, J. Hwee, K.R. Chapman [et al.] // *Eur Respir J*. – 2016. - Vol.48. – P.561-564.
72. Gershon A.S. Trends in socioeconomic status-related differences in mortality among people with chronic obstructive pulmonary disease. / A.S. Gershon, J. Hwee, J.C. Victor [et al.] // *Ann Am Thorac Soc*. – 2014. - Vol.11, №8. – P.1195–1202.
73. Ghoorah K. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. / K. Ghoorah, A. De Soyza, V. Kunadian. // *Cardiol Rev*. – 2013. - Vol.21. – P.196-202.
74. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. [Электронный ресурс] / A. Agusti, R. Beasley, B.R. Celli [et al.] // – 2019. Режим доступа: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
75. Golbin J.M. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension. / J.M. Golbin, V.K. Somers, S.M. Caples. // *Proc Am Thorac Soc*. – 2008. - Vol.5. – P.200-206.
76. Górecka D. Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate. / D. Górecka, M. Bednarek, A. Nowiński [et al.] // *Chest*. – 2003. - Vol.123, №6. - P.1916–1923.
77. Gudmundsson G. Airflow obstruction, atherosclerosis and cardiovascular risk factors in the AGES Reykjavik study. / G. Gudmundsson, O.B. Margretardottir, M.I. Sigurdsson [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. - Vol.252. - P.122-127.



78. Gut-Gobert C. Women and COPD: do we need more evidence? / C. Gut-Gobert, A. Cavallès, A. Dixmier [et al.] // *Eur Respir Rev.* – 2019. - Vol.28, №151. – P.1-13.
79. Halbert R.J. Global burden of COPD systematic review and meta-analysis. / R.J. Halbert, J.L. Natoli, A. Grano [et al.] // *Eur Respir J.* – 2006. - Vol.28, №3. – P.523–528.
80. Han W. Estrogen receptor alpha increases basal and cigarette smoke extract-induced expression of CYP1A1 and CYP1B1, but not GSTP1, in normal human bronchial epithelial cells. / W. Han, B.T. Pentecost, R.L. Pietropaolo [et al.] // *Mol Carcinog.* – 2005. - Vol.44, №3. - P.202-211.
81. Hanley J.A. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. / J.A. Hanley, B.J. McNeil. // *Radiology.* – 1982. - Vol.143. - P.29–36.
82. He Y. Statins and Multiple Noncardiovascular Outcomes: Umbrella Review of Meta-analyses of Observational Studies and Randomized Controlled Trials. / Y. He, X. Li, D. Gasevic [et al.] // *Ann Intern Med.* - 2018. - Vol.169, №8. - P.543-553.
83. Hillas G. Managing comorbidities in COPD. / G. Hillas, F. Perlikos, I. Tsiligianni [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* - 2015. - Vol.10. - P.95-109.
84. Hiscock R. Socioeconomic status and smoking: a review. / R. Hiscock, L. Bauld, A. Amos [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2012. - Vol.1248. – P.107–123.
85. Hogg J.C. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. / J.C. Hogg, F. Chu, S. Utokaparch [et al.] // *N Engl J Med.* – 2004. - Vol.350. – P.2645–2653.
86. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. / J.C. Hogg // *Lancet.* – 2004. - Vol.364. – P.709–721.
87. Iheanacho I. Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Literature Review. / I. Iheanacho, S. Zhang, D. King [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2020. - Vol.15. – P.439-460.

88. Jenkins C. Differences Between Men and Women with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. / C. Jenkins // Clin Chest Med. – 2021. - Vol.42, №3. – P.443-456.
89. Karloh M. Is the COPD Assessment Test sensitive for differentiating COPD patients from active smokers and nonsmokers without lung function impairment? A population-based study. / M. Karloh, S. Rocha, M. Pizzichini [et al.] // J Bras Pneumol. – 2018. - Vol.44, №3. – P.213-219.
90. Kent B.D. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. / B.D. Kent, P.D. Mitchell, W.T. McNicholas. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2011. - Vol.6. – P.199–208.
91. Kersul A.L. Molecular mechanisms of inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. / A.L. Kersul, A. Iglesias, A. Rios [et al.] // Arch Bronconeumol. – 2011. - Vol.47. – P.176–183.
92. Kessler R. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. / R. Kessler, M.R. Partridge, M. Miravittles [et al.] // Eur Respir J. – 2011. - Vol.37. – P.264-72.
93. Krieger N. A glossary for social epidemiology. / N. Krieger // Epidemiol Bull. – 2002. - Vol.23, №1. – P. 7-11.
94. Lahousse L. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: The Rotterdam study / L. Lahousse, D.W. Loth, G.F. Joos [et al.] // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 26, № 2. – P. 212-217.
95. Langhammer A. Sex differences in lung vulnerability to tobacco smoking. / A. Langhammer, R. Johnsen, A. Gulsvik [et al.] // Eur Respir J. – 2003. - Vol.21, №6. – P.1017-1023.
96. Levey A.S. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): A new equation to estimate glomerular filtration rate. / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // Ann Intern Med. - 2009. - Vol.150, №9. – P.604- 612.
97. Lin C.M. Statin Use and the Risk of Subsequent Hospitalized Exacerbations in COPD Patients with Frequent Exacerbations. / C.M. Lin, T.M. Yang, Y.H. Yang [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2020. - Vol.15. – P.289-299.

98. Linden F., Domschke G, Erbel C, et al. Inflammatory therapeutic targets in coronary atherosclerosis-from molecular biology to clinical application. / F. Linden, G. Domschke, C. Erbel [et al.] // *Front Physiol.* – 2014. - Vol.215, №455. – P.1-11.
99. Lisspers K. Economic burden of COPD in a Swedish cohort: the ARCTIC study. / K. Lisspers, K. Larsson, G. Johansson [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. - Vol.11, №13. – P.275-285
100. Liu Y. Decreased CD34+ cell number is correlated with cardiac dysfunction in patients with acute exacerbation of COPD. / Y. Liu, X. Liu, G. Lin [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2014. - Vol.23. – P.875–882.
101. Løkke A. Economic Burden of COPD by Disease Severity - A Nationwide Cohort Study in Denmark. / A. Løkke, P. Lange, J. Lykkegaard [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2021. - Vol.16. – P.603-613.
102. Lortet-Tieulent J. International trends in COPD mortality, 1995-2017. / J. Lortet-Tieulent, I. Soerjomataram, J.L. López-Campos [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. - Vol.54, №6. – P.1-4.
103. Lozano R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet.* – 2012. - Vol.15, №380(9859). - P.2095–2128.
104. Lu Y. Effectiveness of long-term using statins in COPD - a network meta-analysis. / Y. Lu, R. Chang, J. Yao [et al.] // *Respir Res.* – 2019. - Vol.20, №1. - P.17.
105. Man S.F. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. / S.F. Man, J.E. Connett, N.R. Anthonisen [et al.] // *Thorax.* – 2006. - Vol.61, №10. - P.849–853.
106. Mancini G.B.J. Are Statins out in the COLD? The STATCOPE Trial. / G.B.J. Mancini, J. Road. // *Can J Cardiol.* – 2015. - Vol.31, №8. - P.970–973.

107. Maneechotesuwan K. Simvastatin suppresses airway IL-17 and upregulates IL-10 in patients with stable copd. / K. Maneechotesuwan, A. Wongkajornsilp, I.M. Adcock [et al.] // Chest. – 2015. - Vol.148, №5. - P.1164–1176.
108. Martinez C.H. Undiagnosed Obstructive Lung Disease in the United States. Associated Factors and Long-term Mortality. / C.H. Martinez, D.M. Mannino, F.A. Jaimes [et al.] // Ann Am Thorac Soc. – 2015. - Vol.12. - P.1788-1795.
109. Miller J. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. / J. Miller, L.D. Edwards, A. Agusti [et al.] // Respir Med. – 2013. - Vol.107. - P.1376–1384.
110. Miravittles M. Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. / M. Miravittles, C. de la Roza, J. Morera [et al.] // Respir Med. – 2006. - Vol.100, №11. - P.1973–1980.
111. Mohamed Hoesein F.A. Lower limit of normal or FEV1/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review. / F.A. Mohamed Hoesein, P. Zanen, J.W. Lammers. // Respir Med. – 2011. - Vol.105, №6. - P.907-915.
112. Montserrat-Capdevila J. Prevalence and characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. / J. Montserrat-Capdevila, P. Godoy, J.R. Marsal [et al.] // Aten Primaria. – 2019. - Vol.51, №10. - P.602-609.
113. Mroz R.M. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. / R.M. Mroz, P. Lisowski, A. Tycinska [et al.] // J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc. – 2015. - Vol.66, №1. - P.111–128.
114. Murray C.J. Measuring the global burden of disease. / C.J. Murray, A.D. Lopez. // N Engl J Med. – 2013. - Vol.369, №5. - P.448–457.
115. Ng M. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. / M. Ng, M.K. Freeman, T.D. Fleming [et al.] // JAMA. – 2014. - Vol.311, №2. - P.183-192.
116. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. / K. Onishi // J Cardiol. – 2017. - Vol.70, №2. - P.128-134.

117. Pakhale S. Prevalence and burden of obstructive lung disease in the urban poor population of Ottawa, Canada: a community-based mixed-method, observational study. / S. Pakhale, S. Tariq, N. Huynh [et al.] // *BMC Public Health*. – 2021. - Vol.21, №1. - P.1-11.
118. Patel A.R.C. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. / A.R.C. Patel, G.C. Donaldson, A.J. Mackay // *Chest*. – 2012. - Vol.141, №4. - P.851-857.
119. Pearson T.A. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. / T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander [et al.] // *Circulation*. – 2003. - Vol.107. - P.499-511.
120. Pellegrino R.C. Interpretative strategies for lung function tests. / R.C. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco [et al.] // *Eur Respir J*. – 2005. - Vol.26. - P.948–968.
121. Piché M.E. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. / M.E. Piché, A. Tchernof, J.P. Després. // *Circ Res*. – 2020. - Vol.126, №11. - P.1477-1500.
122. Poulter N.R. Hypertension. / N.R. Poulter, D. Prabhakaran, M. Caulfield // *Lancet*. – 2015. - Vol.386(9995). - P.801-812.
123. Preteroti M. Population-based case-finding to identify subjects with undiagnosed asthma or COPD. / M. Preteroti, G.A. Whitmore, K.L. Vandemheen [et al.] // *Eur Respir J*. – 2020. - Vol.55, №6. – P.2000024.
124. Quanjer P.H. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. / P.H. Quanjer // *Eur. Resp. J*. - 2012. - Vol. 40, № 6. - P.1324–1343.
125. Rabe K.F. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? / K.F. Rabe, J.R. Hurst, S. Suissa. // *Eur Respir Rev*. – 2018. - Vol.27, №149. – P.1-32.
126. Raheison C. Epidemiology of COPD. / C. Raheison, P.O. Girodet. // *Eur Respir Rev*. – 2009. - Vol.18, №114. – P.213-221.

127. Rahman H.H. Unrecognized Heart Failure in Elderly Patient with COPD. / H.H. Rahman, M.H. Rashid, S. Israt [et al.] // *Mymensingh Med J.* – 2021. - Vol.30, №2. – P.514-522.
128. Raymakers A.J.N. The Impact of Statin Drug Use on All-Cause Mortality in Patients With COPD: A Population-Based Cohort Study. / A.J.N. Raymakers, M. Sadatsafavi, D.D. Sin [et al.] // *Chest.* – 2017. - Vol.152, №3. – P.486-493.
129. Rogliani P. Advances in understanding of mechanisms related to increased cardiovascular risk in COPD. / P. Rogliani, B.L. Ritondo, R. Laitano [et al.] // *Expert Rev Respir Med.* – 2021. - Vol.15, №1. – P.59-70.
130. Rogliani P. Cardiovascular Disease in Chronic Respiratory Disorders and Beyond. / P. Rogliani, M. Cazzola, L. Calzetta // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. - Vol.73, №17. – P.2178- 2180.
131. Rokach A. Early Detection of COPD: An Opportunistic Case Finding Study in Smokers and Ex-Smokers Visiting a Medical Centre. / A. Rokach, A. Bohadana, O. Kotek // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2021. - Vol.16. – P.1519-1527.
132. Roversi S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. / S. Roversi, L.M. Fabbri, D.D. Sin [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. - Vol.194, №11. – P.1319-1336.
133. Sahni S. Socioeconomic status and its relationship to chronic respiratory disease. / S. Sahni, A. Talwar, S. Khanijo [et al.] // *Adv Respir Med.* - 2017. - Vol.85, №2. – P.97-108.
134. Seidel D. Physical inactivity and risk of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. / D. Seidel, A. Cheung, E.S. Suh [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. - Vol.16, №8. – P.1015–1019.
135. Schermer T.R. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. / T.R. Schermer, I.J. Smeele, B.P. Thoonen [et al.] // *Eur Respir J.* – 2008. - Vol.32. – P.945–952.
136. Schikowski T. Contribution of smoking and air pollution exposure in urban areas to social differences in respiratory health. / T. Schikowski, D. Sugiri, V. Reimann [et al.] // *BMC Public Health.* – 2008. - Vol.8. – P.1-10.

137. Shirtcliffe P. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. / P. Shirtcliffe, M. Weatherall, S. Marsh [et al.] // *Eur Respir J.* – 2007. - Vol.30. – P.232–239.
138. Shnoda M. COPD and Cardiovascular Disease: A Review of Association, Interrelationship, and Basic Principles for Integrated Management. / M. Shnoda, K. Gajjar, V. Ivanova // *Crit Care Nurs Q.* – 2021. - Vol.44, №1. – P.91-102.
139. Sievi N.A. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD. / N.A. Sievi, C.F. Clarenbach, G. Camen [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2014. - Vol.14. – P.1-8.
140. Sin D.D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. / D.D. Sin, S.F. Man. // *Circulation.* – 2003. - Vol.107, №11. – P.1514-1519.
141. Singh S.K. C-reactive protein-bound enzymatically modified low-density lipoprotein does not transform macrophages into foam cells. / S.K. Singh, M.V. Suresh, D.C. Prayther [et al.] // *J Immunol.* – 2008. - Vol.180, №6. – P.4316-4322.
142. Smith M.C. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. / M.C. Smith, J.P. Wrobel. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2014. - Vol.9. – P.871–888.
143. Stanley A.J. COPD Diagnostic Questionnaire (CDQ) for selecting at-risk patients for spirometry: a cross-sectional study in Australian general practice. / A.J. Stanley, I. Hasan, A.J. Crockett [et al.] // *NPJ Prim Care Respir Med.* – 2014. - Vol.24. – P.14024.
144. Steinacher R. Comparison between ATS/ERS age- and gender-adjusted criteria and GOLD criteria for the detection of irreversible airway obstruction in chronic heart failure. / R. Steinacher, J.T. Parissis, B. Strohmer [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2012. - Vol.101, №8. – P.637-645.
145. Thomsen M. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. / M. Thomsen, M. Dahl, P. Lange [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. - Vol.186, №10. – P.982-988.

146. Thun M. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. / M. Thun, R. Peto, J. Boreham [et al.] // *Tob Control*. – 2012. - Vol.21, №2. – P.96-101.
147. Tyagi J. Diagnostic accuracy of screening tools for chronic obstructive pulmonary disease in primary health care: Rapid evidence synthesis. / J. Tyagi, S. Moola, S. Bhaumik // *J Family Med Prim Care*. – 2021. - Vol.10, №6. – P.2184-2194.
148. Van Durme Y.M. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. / Y.M. Van Durme, K.M. Verhamme, T. Stijnen [et al.] // *Chest*. – 2009. - Vol.135. - P.368–377.
149. Vanfleteren L.E. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. / L.E. Vanfleteren, M.A. Spruit, M. Groenen [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2013. - Vol.187. - P.728–735.
150. Vanfleteren L.E. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. / L.E. Vanfleteren, M.A. Spruit, E.F. Wouters [et al.] // *Lancet Respir Med*. – 2016. - Vol.4. - P.911–924.
151. Varmaghani M. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. / M. Varmaghani, M. Dehghani, E. Heidari [et al.] // *East Mediterr Health J*. – 2019. - Vol.19, №25(1). - P.47-57.
152. Vivodtzev I. Cardiovascular Risk in COPD: Searching for a Culprit. / I. Vivodtzev, F. Maltais // *Chest*. – 2020. - Vol.157, №4. - P.753-754.
153. Vollmer W.M. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. / W.M. Vollmer, T. Gislason, P. Burney [et al.] // *Eur Respir J*. – 2009. - Vol.34. - P.588–597.
154. Wang J.J. Risk of Coronary Heart Disease in People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. / J.J. Wang // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2021. - Vol.16. - P.2939-2944.



155. Waschki B. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. / B. Waschki, A. Kirsten, O. Holz [et al.] // *Chest*. – 2011. - Vol.140, №2. - P.331-342.
156. Xue X. Efficacy of statin therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis from 2008-2019. / X. Xue, H. Cai, Z. Chai [et al.] // *Panminerva Med*. – 2020.
157. Young R.P. Effect Of Statin Therapy On Mortality In COPD: Analysis Of Cause Specific Deaths In A National Cohort Study. / R. P. Young, R. J. Hopkins, W. C. Chan [et al.] // *Late breaking abstracts in obstructive lung diseases*. – 2013. - Vol.110. - P. 6017–6047.
158. Young R.P. Statins as adjunct therapy in COPD: how do we cope after STATCOPE? / R.P. Young, R.J. Hopkins, A. Agusti // *Thorax*. – 2014. - Vol.69, №10. - P. 891–894.
159. Zangiabadi A. Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease. / A. Zangiabadi, C.G. De Pasquale, D. Sajkov. // *Biomed Res Int*. - 2014. - Vol.2014. - P.1-13.
160. Zhang Q. Do symptom-based questions help screen COPD among Chinese populations? / Q. Zhang, M. Wang, X. Li [et al.] // *Sci. Rep*. - 2016. - Vol.6, - P.1-8.
161. Zhong N. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. / N. Zhong, C. Wang, W. Yao. [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2007. - Vol.176. - P.753-760.