

Цистатин С, жесткость артерий и параметры эхокардиографии у пациентов с болезнями органов дыхания

И.Т.Муркамилов^{1,2} ✉, И.С.Сабиров², В.В.Фомин³, К.А.Айтбаев⁴, А.И.Счастливенко⁵,
Ж.А.Муркамилова², Ф.А.Юсупов⁶

- ¹ Учреждение «Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К.Ахунбаева»: 720020, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. И.К.Ахунбаева, 92
- ² Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кыргызско-Российский Славянский университет»: 720065, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Киевская, 44
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ⁴ Учреждение «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики»: 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3
- ⁵ Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»: 210023, Республика Беларусь, Витебск, проспект Фрунзе, 27
- ⁶ Ошский государственный университет: 723500, Кыргызская Республика, Ош, ул. Ленина, 331

Резюме

Целью исследования явилось изучение содержания цистатина С, показателей жесткости артерий и эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с болезнями органов дыхания (БОД). **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 138$; возраст – 22 года – 85 лет) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) ($n = 90$) и бронхиальной астмой (БА) ($n = 48$). Проведены ЭхоКГ-обследование, регистрация параметров жесткости артерий и исследование показателей липидографии и функции почек. У всех пациентов рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием концентрации цистатина С по методике *F.Hoek*. **Результаты.** В группе пациентов с ХОБЛ по сравнению с больными БА медиана концентрации цистатина С плазмы крови была достоверно выше (1,26 (1,11; 1,47) мг / л vs 1,17 (0,91; 1,24) мг / л; $p < 0,05$), расчетная СКФ – существенно ниже (59,4 (50,3; 68,0) мл / мин vs 64,3 (60,1; 83,4) мл / мин; $p < 0,05$), медиана сосудистого возраста (17,30 (4,80; 26,30) % vs 8,95 (0,10; 21,80) %; $p < 0,05$) и сам сосудистый возраст (58,0 (50,0; 68,0) года vs 50,00 (42,00; 61,00) года; $p < 0,05$) – существенно выше. Показатель цистатина С положительно коррелировал с размером левого предсердия, признаками гипертрофии левого желудочка, показателями диастолической дисфункции желудочков, систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана и систолическим легочным артериальным давлением. **Заключение.** Для пациентов с БОД характерна высокая частота коморбидных патологий. Способствующим фактором развития кардиоренальных взаимосвязей при ХОБЛ являются повышение концентрации цистатина С плазмы крови, снижение содержание холестерина липопротеинов высокой плотности, торможение СКФ и увеличение жесткости артерий.

Ключевые слова: цистатин С, жесткость артерий, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, эхокардиография, правый желудочек, систолическое легочное давление.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование работы отсутствовало.

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Айтбаев К.А., Счастливенко А.И., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Цистатин С, жесткость артерий и параметры эхокардиографии у пациентов с болезнями органов дыхания. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 407–417. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-407-417

Cystatin C, arterial stiffness, and echocardiography parameters in patients with respiratory diseases

Ilkhom T. Murkamilov^{1,2} ✉, Ibragim S. Sabirov², Victor V. Fomin³, Kubanich A. Aitbaev⁴,
Andrey I. Schastlivenko⁵, Zhamila A. Murkamilova², Furcat A. Yusupov⁶

- ¹ I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy: ul. I.Akhunbaev 92, Bishkek, 720020, Kyrgyz Republic
- ² Kyrgyz – Russian Slavic University, State Educational Institution: ul. Kievskaya 44, Bishkek, 720065, Kyrgyz Republic
- ³ I.M. Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- ⁴ Academician Mirsaid Mirrakhimov Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Cardiology and Therapy Center, Healthcare Ministry of Kyrgyz Republic: ul. Togolok Moldo 3, Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic
- ⁵ Peoples Friendship Order Vitebsk State Medical University: prosp. Frunze 27, Vitebsk, 210009, Belarus Republic
- ⁶ Osh State University: ul. Lenina 331, Osh, 723500, Kyrgyz Republic

Abstract

The aim of the study was to investigate the content of cystatin C, indicators of arterial stiffness and echocardiography parameters in patients with respiratory diseases. **Methods.** A total of 138 patients aged 22 to 85 years with respiratory diseases were examined (90 – chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 48 – bronchial asthma (BA)). Echocardiographic examination (EchoCG), registration of arterial stiffness parameters, lipid profile test, and kidney function tests were performed. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated in all patients using the cystatin C concentration according to the *F.Hoek* method. **Results.** In the subgroup of patients with COPD compared with BA patients, the median cystatin C plasma concentration was significantly higher [1.26 (1.11; 1.47) mg/L vs 1.17 (0.91; 1.24) mg/L; $p < 0.05$], the estimated GFR was significantly lower [59.4 (50.3; 68.0) mL/min vs 64.3 (60.1; 83.4) mL/min; $p < 0.05$], the median vascular age [17.30 (4.80; 26.30)% vs 8.95 (0.10; 21.80)%; $p < 0.05$] and the vascular age itself [58.0 (50.0; 68.0) years vs 50.00 (42.00; 61.00) years; $p < 0.05$] were significantly higher. The cystatin C index positively correlated with the size of the left atrium, signs of left ventricular hypertrophy, indicators of diastolic dysfunction of the ventricles, systolic excursion of the tricuspid annulus, and systolic pulmonary arterial pressure. **Conclusion.** The population of patients with respiratory diseases is characterized by a high incidence of comorbidities. An increase in plasma cystatin C concentration, a decrease in HDL cholesterol, inhibition of GFR, and an increase in arterial stiffness contribute to the development of cardiorenal relationships in COPD.

Key words: cystatin C, arterial stiffness, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, forced expiratory volume in 1 second, echocardiography, right ventricle, systolic pulmonary pressure.

Conflict of interest. No conflict of interest is declared by the authors.

Funding. There was no funding for the work.

For citation: Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., Aitbaev K.A., Schastlivenko A.I., Z Murkamilova h.A., Yusupov F.A. Cystatin C, arterial stiffness and echocardiography parameters in patients with respiratory diseases. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 407–417 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-407-417

Болезни органов дыхания (БОД), такие как ХОБЛ и БА у взрослых лиц относятся к числу наиболее распространенных и социально значимых патологий [1, 2]. В 2016 г. распространенность ХОБЛ в мире составила 251 млн случаев. Предполагается, что в ближайшие годы ХОБЛ выйдет на 5-е место по заболеваемости [3]. Вместе с тем ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от этой патологии умирают около 2,75 млн человек [1, 4, 5]. В настоящее время ХОБЛ и БА рассматриваются как системные заболевания с множественными внелегочными проявлениями, которые в ряде случаев и определяют их прогноз [6, 7]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) гораздо чаще выявляются у пациентов с ХОБЛ, чем в общей популяции [6]. По мере прогрессирования ХОБЛ и БА происходит увеличение размеров правых отделов сердца и развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). При этом различные изменения, характеризующиеся снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), претерпевают почки. Сведения о структурно-функциональных изменениях сердца и почек при БОД разнообразны и дискуссионны.

Целью исследования явилось изучение концентрации цистатина С, жесткости артерий и показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с БОД на амбулаторном этапе.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие пациенты в возрасте 22–85 лет ($n = 138$: 75 (54,3%) мужчин, 63 (45,7%) женщины; средний возраст – $59,0 \pm 12,4$ года) с установленной БА ($n = 48$) – 1-я группа и ХОБЛ II–IV стадий ($n = 90$) – 2-я группа. Настоящее исследование является продолжением ранее опубликованных работ о клинико-диагностическом значении оценки содержания цистатина С в плазме крови у пациентов общетерапевтического профиля с высоким риском развития кардио-, нефро- и цереброваскулярных осложнений [8, 9]. ХОБЛ и БА диагностированы по данным спирометрии (постбронходилатационный показатель

объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составил 50–80 %, индекс Тиффно (ОФВ₁ / форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ) $\leq 0,70$), а также на основании жалоб и анамнестических данных пациента, специфического аллергологического теста (кожные пробы с аллергенами) и определения иммуноглобулина Е в плазме крови. *Критериями исключения* из исследования являлось наличие ХОБЛ I стадии, бронхоэктатической болезни, клапанных патологий сердца, тяжелых форм тиреотоксикоза и паранеопластических процессов. У всех пациентов определялись антропометрические показатели, артериальное давление (АД), подсчитывалась частота сердечных сокращений (ЧСС). Исследовались концентрации креатинина, общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицеридов и цистатина С плазмы крови. СКФ рассчитывалась по методике *F.J.Hoek* [10]:

$$\text{СКФ} = 80,35 / \text{цистатин С} - 4,32.$$

Оценка ЭхоКГ структурно-функциональных изменений сердца проводилась на аппарате *Vivid q* (GE Healthcare, США, 2014). Исследовались размеры правого (ПЖ, см) и левого (ЛЖ, см) желудочков, левого предсердия, конечного систолического (КСР, см) и конечного диастолического (КДР, см) размера, конечного систолического (КСО, мл) и конечного диастолического (КДО, мл) объема, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, определялись фракция выброса (ФВ, %) по Симпсону и Тейхольцу [11], изучался ударный объем (УО, мл) ЛЖ. Сердечно-сосудистое сопряжение (ССС) оценивалось по формуле:

$$\text{ССС} = \text{КДО} / \text{УО}.$$

Масса миокарда (ММ) ЛЖ рассчитывалась по общепринятой методике [12]. В доплеровском режиме изучались параметры систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана (*tricuspid annular*

plane systolic excursion – TAPSE) с помощью методики *Speckle Tracking*. Среднее АД в легочной артерии (ЛА) измерялось по методу *Kitabataki* (оценивалось отношение времени ускорения и времени изгнания в выносящем отделе ПЖ). При наличии трикуспидальной регургитации измерялся градиент давления между ПЖ и правым предсердием, на основании которого рассчитывалось систолическое АД в ЛА. Кроме того, у всех пациентов проводилась диагностика диастолической дисфункции желудочков с оценкой параметров трансмитрального и трикуспидального диастолических потоков – скорость потоков в фазу ранней (Е) и поздней (А) диастолы, их соотношение (Е / А), время замедления (*deceleration time* – DT) потока раннего диастолического наполнения.

Для изучения структурных изменений ЛЖ вычислялся индекс ММ (ИММ, г / м²) ЛЖ [13]. Критерием ГЛЖ считался показатель ИММ ЛЖ ≥ 95 г / м² для женщин и ≥ 115 г / м² – для мужчин. Индекс относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывался по следующей формуле:

$$2H / D = (TMЖП_d + TЗС ЛЖ_d) / КДР,$$

где 2H / D (отн. ед.) – индекс ОТС ЛЖ; ТМЖП_d – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТМЖП_c – в систолу; ТЗС ЛЖ_d – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ТЗС ЛЖ_c – в систолу.

На основе величины ИММ ЛЖ и значения ОТС ЛЖ определялись типы структурных изменений ЛЖ [13]. Нормальной считалась геометрия ЛЖ при ОТС ЛЖ < 0,42 и ИММ ЛЖ в норме. При увеличении ОТС ЛЖ ≥ 0,42 и нормальном ИММ ЛЖ признавалось концентрическое ремоделирование ЛЖ. Концентрический и эксцентрический типы ГЛЖ диагностировались при ОТС ЛЖ ≥ 0,42, ИММ ЛЖ выше нормы и ОТС ЛЖ < 0,42, ИММ ЛЖ – выше нормы соответственно [13]. Параметры жесткости сосудов регистрировались на аппарате «Ангио-

Скан» (Россия). Определялись индекс аугментации (*Augmentation index* – AI), альтернативный индекс жесткости (*Alternative stiffness index* – aSI), AI, приведенный к пульсу 75 ударов в минуту (*Augmentation Index normalized to heart rate of 75 beats per minute* – AI₇₅), индекс жесткости (*Stiffness index* – SI), индекс отражения сосудов (*Reflection index* – RI), возрастной индекс (*Aging Index* – AgI), средний показатель возраста сосудистой системы (*Vascular system average age* – VA), а также центральное аортальное давление.

Полученные данные подвергались статистической обработке с применением специальных программ *Statistica 10.0*. Рассчитывались средние величины (*M*) и их стандартные ошибки (*m*). В случае ненормального распределения количественного признака рассчитывались медиана (*Me*), верхние и нижние квартили – *Me* (Q₂₅; Q₇₅). Значимость межгрупповых различий оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента – для переменных с нормальным распределением и Манна–Уитни (U-тест) – для переменных с непараметрическим распределением. Корреляционные взаимосвязи определялись с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Статистически значимыми различия считались при значениях *p* < 0,05.

Результаты

Доля пациентов с редкими обострениями со слабыми (А) и выраженными (В) симптомами ХОБЛ согласно классификации ABCD, предложенной в рекомендациях Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD), составила 3,3 и 12,2 % соответственно. Как показано в табл. 1, среди обследованных группы ХОБЛ обострения, соответствовавшие градации С и D, оказались более многочисленными. Согласно классификации GOLD [1], во 2-й группе преобладали пациенты с ХОБЛ III степени тяжести. При опросе у 68 (75,5%) пациентов

Таблица 1
Клинико-anamnestическая характеристика обследованных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких; n (%)

Table 1
Clinical characteristics and medical history of the examined patients with Chronic Obstructive Lung Disease; n (%)

| Категория пациентов по классификации GOLD: | Число больных ХОБЛ (n = 90) |
|--|-----------------------------|
| • А | 3 (3,3) |
| • В | 11 (12,2) |
| • С | 63 (70,0) |
| • D | 13 (14,5) |
| II стадия (ОФВ ₁ – 80–50 %) | 17 (19,0) |
| III стадия (ОФВ ₁ – 50–30 %) | 52 (57,7) |
| IV стадия (ОФВ ₁ < 30 или < 50 % в сочетании с ХДН) | 21 (23,3) |
| Курение в настоящее время | 9 (10,0) |
| Курение в анамнезе | 68 (75,5) |

Примечание: GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХДН – хроническая дыхательная недостаточность.

отмечено курение в анамнезе. Курение в настоящее время подтвердилось у 9 (10,0 %) человек. Никто из больных БА табачной зависимостью не страдал.

Как и следовало ожидать, средний возраст пациентов с ХОБЛ по сравнению с БА был достоверно

выше ($63,6 \pm 10,9$ года vs $50,5 \pm 10,5$ года; $p < 0,05$) (табл. 2). Существенных межгрупповых различий по показателям ЧСС, систолического, диастолического и центрального АД, а также ФВ ЛЖ не отмечено ($p > 0,05$). Как видно из табл. 2, размеры левого

Таблица 2
Сравнительные клинико-инструментальные показатели обследованных пациентов
Table 2
Comparative clinical and instrumental indicators of the examined groups

| Показатель | БА (n = 48) | ХОБЛ (n = 90) |
|---|--------------|---------------|
| Возраст, годы | 50,5 ± 10,5 | 63,6 ± 10,9* |
| ИМТ, кг / м ² | 28,1 ± 6,33 | 27,9 ± 8,40 |
| ЧСС в минуту | 78 ± 12 | 85 ± 14 |
| САД, мм рт. ст. | 125 ± 14 | 135 ± 19 |
| ДАД, мм рт. ст. | 80 ± 12 | 83 ± 14 |
| ЦАД, мм рт. ст. | 123 ± 27 | 130 ± 22 |
| Линейный размер левого предсердия, см | 3,55 ± 0,33 | 3,88 ± 0,54* |
| КДР ЛЖ, см | 5,01 ± 0,39 | 4,97 ± 0,49 |
| КСР ЛЖ, см | 3,12 ± 0,33 | 3,08 ± 0,42 |
| ТМЖП, см | 0,84 ± 0,10 | 0,95 ± 0,16* |
| ТЗС ЛЖ, см | 0,85 ± 0,09 | 0,95 ± 0,14* |
| ФВ ЛЖ, %: | | |
| • по Симпсону | 59,0 ± 3,26 | 57,6 ± 5,90 |
| • по Тейхольцу | 68,2 ± 5,79 | 67,9 ± 5,36 |
| КДО ЛЖ, мл | 121,6 ± 21,1 | 120,5 ± 26,3 |
| КСО ЛЖ, мл | 38,7 ± 9,6 | 37,6 ± 12,3 |
| УО ЛЖ, мл | 81,6 ± 13,7 | 82,7 ± 16,2 |
| Относительная толщина стенок ЛЖ, ед. | 0,34 ± 0,04 | 0,38 ± 0,05* |
| ММ ЛЖ, г | 153,4 ± 32,0 | 177,5 ± 60,0* |
| Индексированная ММ ЛЖ, г / м ² | 83,6 ± 14,5 | 96,1 ± 29,7* |
| DT ЛЖ, мс | 182,9 ± 0,23 | 209,9 ± 0,38* |
| Е / А ЛЖ, мс | 1,043 ± 0,27 | 0,743 ± 0,20* |
| TAPSE, см | 2,61 ± 0,19 | 2,43 ± 0,41* |
| Переднезадний размер ПЖ, см | 2,04 ± 0,38 | 2,52 ± 0,63* |
| Передняя стенка ПЖ, см | 0,41 ± 0,24 | 0,45 ± 0,11 |
| Диаметр ЛА, см | 2,22 ± 0,26 | 2,52 ± 0,46* |
| Е / А ПЖ, мс | 1,12 ± 0,24 | 0,86 ± 0,23* |
| DT ПЖ, мс | 175,5 ± 14,5 | 194,2 ± 21,0* |
| Систолическое легочное АД, мм рт. ст. | 29,5 ± 5,37 | 43,4 ± 16,5* |
| Индекс сердечно-сосудистого сопряжения | 1,49 ± 0,18 | 1,45 ± 0,10 |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 18 (37,5) | 50 (55,5) |
| Стабильные формы коронарной болезни сердца, n (%) | 15 (31,2) | 36 (40) |
| Коморбидные патологии, n (%) | 28 (58,3) | 84 (93,3) |
| СД 2-го типа, n (%) | 2 (4,1) | 15 (16,6) |
| ХЛС, n (%) | 1 (2,0) | 12 (13,3) |

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЦАД – центральное аортальное давление; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; КДР – конечный диастолический, КСР – конечный систолический размер левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки; ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический, КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем; DT (deceleration time) – время замедления потока в фазу раннего наполнения; ЛА – легочная артерия; Е / А – соотношение скорости потоков в фазу ранней (Е) и поздней (А) диастолы; TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца; СД – сахарный диабет; ХЛС – хроническое легочное сердце; * – $p < 0,05$.

Note: *, $p < 0.05$.

предсердия, толщина стенок ЛЖ, ММ ЛЖ оказались существенно выше у пациентов с ХОБЛ ($p < 0,05$). При ХОБЛ по сравнению с БА отмечено достоверно более низкое значение показателей E/A ПЖ и ЛЖ сердца, а DT – существенно более высокое. При ХОБЛ замедление $TAPSE$ сопровождалось достоверным увеличением диаметра ЛА, переднезаднего размера ПЖ и передней стенки ПЖ. В этой же группе уровень систолического легочного АД был более выраженным ($p < 0,05$) по сравнению с таковым у больных БА. Как это ни парадоксально, индекс ССС в исследуемых выборках достоверно не различался ($p > 0,05$). Доля лиц с такими коморбидными патологиями, как артериальная гипертензия (АГ), коронарная болезнь сердца (КБС) стабильного течения, сахарный диабет (СД) 2-го типа и хроническое легочное сердце (ХЛС) оказалась существенно выше таковой при ХОБЛ (табл. 2).

У 68 (49,2%) обследованных лиц с БОД выявлена АГ, у 51 (36,9%) – КБС стабильных форм, у 17 (12,3%) – СД 2-го типа, у 13 (9,4%) – ХЛС. Важно отметить, что как БА, так и ХОБЛ свойственна высокая частота коморбидных патологий (81,1% пациентов общей выборки) (табл. 2). Не менее важным аспектом исследования являлась также оценка геометрии ЛЖ у пациентов с БА и ХОБЛ. На рис. 1 продемонстрировано, что эксцентрический и концентрический типы ГЛЖ с высокой частотой выявлялись при ХОБЛ, тогда как концентрическое ремоделирование ЛЖ встречалось значимо чаще при БА.

В результате исследования жесткости артерий обнаружены статистически значимые увеличения AI_{75} и AgI в группе пациентов с ХОБЛ ($p < 0,05$), тогда как средний показатель VA был достоверно выше у лиц с БА ($-0,50 (-0,70; -0,30)$) vs ($-0,40 (-0,50; -0,10)$); $p < 0,05$).

При исследовании функции почек в общей выборке преобладали лица с незначительной (С2 – 49,2%)

и умеренно сниженной (С3А – 34,0%) градацией хронической болезни почек (ХБП). Однако наблюдалась тенденция к увеличению числа пациентов С1- и С2-градациями ХБП в группе лиц с БА (рис. 2). У большинства пациентов 2-й группы отмечены СЗБ- и С4-градации снижения почечной функции. Численность пациентов с терминальной стадией ХБП (СКФ < 15 мл / мин) в изучаемых когортах была схожей.

С целью исследования лабораторных предикторов ХБП у пациентов с БА и ХОБЛ выполнен сравнительный межгрупповой анализ, результаты которого отражены в табл. 4. Медианы (Q_{25} ; Q_{75}) общего ХС и ХС ЛПНП были достоверно выше у пациентов с БА, тогда как при ХОБЛ выявлялось статистически значимое снижение содержания ХС ЛПВП ($p < 0,05$) и повышение концентрации цистатина С плазмы крови, которые сочетались с отчетливым торможением расчетной СКФ (см. табл. 4). Показатели содержания триглицеридов и креатинина в плазме крови у обследованных существенно не различались.

При проведении корреляционного анализа между концентрацией цистатина С и параметрами ЭхоКГ положительная взаимосвязь отмечалась между повышением цистатина С в плазме крови и увеличением размера левого предсердия, DT и E/A желудочков, ИММ ЛЖ, OTC ЛЖ, $TAPSE$ и систолическим легочным АД (табл. 5). Обратная связь выявлена между показателями $ОФВ_1$ и концентрациями цистатина С плазмы крови как при БА, так и при ХОБЛ.

Обсуждение

В последние годы внимание исследователей и клиницистов к проблеме БОД обусловлено тем, что именно при улучшении показателя $ОФВ_1$ снижается риск сердечно-сосудистых и почечных нарушений [1]. Показано, что у пациентов с ХОБЛ I и II стадии на каждые 10% уменьшения $ОФВ_1$ риск сердечно-сосу-

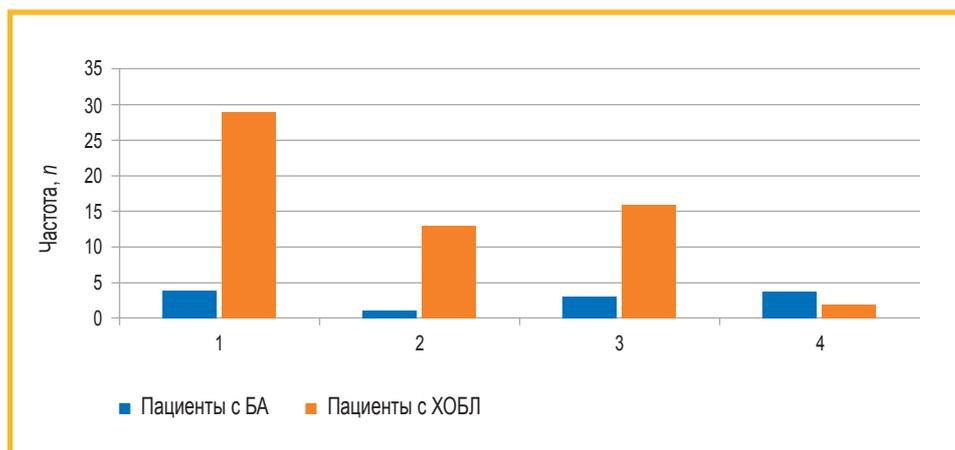


Рис. 1. Типы ремоделирования левого желудочка у обследованных пациентов

Примечание: 1-я группа – пациенты с бронхиальной астмой; 2-я группа – пациенты с хронической обструктивной болезнью легких; 1 – гипертрофия левого желудочка; 2 – концентрическая гипертрофия левого желудочка; 3 – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; 4 – концентрическое ремоделирование левого желудочка.

Figure 1. Types of left ventricular remodeling in the examined groups

Note: Group 1, patients with bronchial asthma; Group 2, patients with chronic obstructive pulmonary disease;

1, left ventricular hypertrophy; 2, left ventricular concentric hypertrophy; 3, left ventricular eccentric hypertrophy; 4, left ventricular concentric remodeling.

Таблица 3
Медиана и межквартильные показатели жесткости артерий у обследованных пациентов

Table 3
Median and interquartile parameters of arterial stiffness in the examined groups

| Показатели | БА (n = 48) | ХОБЛ (n = 90) |
|----------------------|-----------------------|----------------------|
| SI, м / с | 7,50 (7,00; 8,20) | 7,70 (7,30; 8,50) |
| aSI, м / с | 8,75 (7,50; 9,90) | 9,20 (7,60; 11,70) |
| AI, % | 7,05 (-3,10; 20,40) | 14,11 (-0,20; 23,40) |
| AI ₇₅ , % | 8,95 (0,10; 21,80) | 17,30 (4,80; 26,30)* |
| AgI | -0,50 (-0,70; -0,30)* | -0,40 (-0,50; -0,10) |
| VA, годы | 50,00 (42,00; 61,00) | 58,0 (50,0; 68,0)* |
| RI, % | 34,80 (28,00; 39,00) | 36,30 (21,90; 52,90) |

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; SI (Stiffness index) – индекс жесткости; aSI (alternative Stiffness index) – альтернативный индекс жесткости; AI (Augmentation index – AI) – индекс аугментации; AI₇₅ (Augmentation Index normalized to heart rate of 75 beats per minute) – индекс аугментации, приведенный к пульсу 75 ударов в минуту; AgI (Aging Index) – возрастной индекс; VA (Vascular system average age) – средний показатель возраста сосудистой системы; RI (Reflection index) – индекс отражения; * – p < 0,05.

Note: *, p < 0.05.

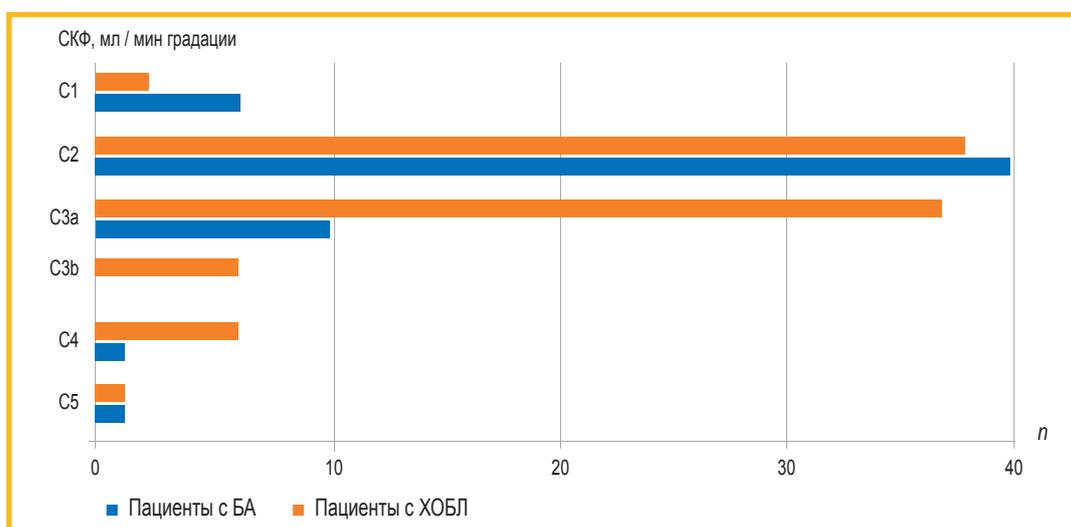


Рис. 2. Сравнительная характеристика частоты встречаемости снижения почечной функции у пациентов с болезнями органов дыхания
Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; 1-я группа – пациенты с бронхиальной астмой; 2-я группа – пациенты с хронической обструктивной болезнью легких.

Figure 2. Comparative characteristics of the incidence of decreased renal function in patients with respiratory diseases

Note: Group 1, patients with bronchial asthma; Group 2, patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Таблица 4
Сравнительная лабораторная характеристика обследованных пациентов

Table 4
Comparative laboratory test results of the examined groups

| Показатель | БА (n = 48) | ХОБЛ (n = 90) |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|
| Общий ХС, ммоль / л | 5,11 (4,54; 6,05)* | 4,58 (3,74; 5,34) |
| ХС ЛПВП, ммоль / л | 1,33 (1,11; 1,54) | 1,13 (0,92; 1,35)* |
| ХС ЛПНП, ммоль / л | 3,32 (2,89; 4,20)* | 2,98 (2,07; 3,70) |
| Триглицериды, ммоль / л | 1,37 (0,96; 1,64) | 1,31 (0,95; 1,73) |
| Креатинин крови, мкмоль / л | 81,0 (62,1; 96,0) | 76,8 (68,5; 98,0) |
| Цистатин С, мг / л | 1,17 (0,91; 1,24) | 1,26 (1,11; 1,47)* |
| Расчетная СКФ, мл / мин | 64,3 (60,1; 83,4) | 59,4 (50,3; 68,0)* |
| RI, % | 34,80 (28,00; 39,00) | 36,30 (21,90; 52,90) |

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХС – холестерин; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; RI (Reflection index) – индекс отражения сосудов; * – p < 0,05.

Note: *, p < 0.05.

Таблица 5
Корреляция между концентрацией цистатина С
плазмы крови и параметрами эхокардиографии
у пациентов общей выборки (n = 138)

Table 5
Correlation between cystatin C plasma concentration and
echocardiography parameters in the study cohort (n = 138)

| Показатель | Концентрация цистатина С, мг / л | |
|---------------------------------------|----------------------------------|--------|
| | r | p |
| Левое предсердие, см | 0,29 | < 0,05 |
| Время DT, мс | 0,24 | |
| Е / А | 0,41 | |
| TAPSE, см | 0,31 | |
| ОТС ЛЖ, ед. | 0,25 | |
| ИММ ЛЖ, г / м ² | 0,27 | |
| Систолическое легочное АД, мм рт. ст. | 0,18 | |
| ОФВ ₁ | -0,33 | |

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – значимость; DT (deceleration time) – замедление раннего диастолического наполнения желудочков; Е / А – соотношение скорости потоков в фазу ранней (Е) и поздней (А) диастолы; TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца; ОТС – относительная толщина стенок; ЛЖ – левый желудочек; ИММ – индекс массы миокарда; АД – артериальное давление; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Note: r, the correlation coefficient; p, significance.

дистой смерти возрастает на 28 %, других событий – на 20 % [6, 14]. Вклад ХОБЛ в развитие ХБП отмечен по данным ряда поперечных одномоментных исследований [15–17]. По данным *Е.В. Болотовой и соавт.* (2016), диагноз ХБП установлен у 52,5 % пациентов с ХОБЛ, при этом частота ХБП оказалась достоверно выше у лиц с обострениями С- и D-градаций [15]. Эти данные вполне согласуются с результатами настоящего исследования, т. е. при анализе функции почек у пациентов с БА и ХОБЛ преобладали лица с незначительной (С2 – 49,2 %) и умеренно сниженной (С3А – 34,0 %) градациями ХБП. Важно подчеркнуть, что факторы риска развития и прогрессирования ХБП при ХОБЛ вполне совпадают с аналогичными данными других исследований [15–17]. *Д.А. Долгополовой* (2016) по результатам анализа 145 историй болезни установлена высокая частота встречаемости факторов риска ХБП при ХОБЛ [16]. Также продемонстрирована тесная корреляционная взаимосвязь между распространенностью факторов риска ХБП и тяжестью ХОБЛ. Показано, что между тяжестью ХОБЛ и степенью нарушения функции почек также имеется отчетливая взаимосвязь (см. табл. 5).

Данные публикаций, посвященных изучению взаимосвязи между степенью тяжести БОД и уровнем цистатина С в плазме крови, малочисленны и противоречивы. Имеются сведения о том, что снижение расчетной СКФ по цистатину С достоверно взаимосвязано со степенью тяжести и частотой ХОБЛ [18]. Системные эффекты БА и ХОБЛ, такие как гипоксия, хроническое воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция способствуют возникновению сердечно-сосудистых и почечных осложнений [1, 6, 7]. Основу прогрессирования ССЗ и ХБП при БОД составляют дальнейшее повышение сосудистого тонуса,

вазоконстрикция на внешние стимулы, увеличение агрегации тромбоцитов, пролиферация и миграция гладкомышечных клеток, экспрессия провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул [2]. Патологическое изменение артериальной жесткости оказывает повреждающее действие на микроциркуляторное русло и может являться маркером сосудистого ремоделирования при БОД [1].

В период обострения БА, особенно при неконтролируемом течении заболевания характерно ускорение нарушения функции эндотелия, дисфункция ПЖ и ЛЖ миокарда вследствие изменения механических свойств крупных артерий [1]. Возможно, именно частые эпизоды обострений БА и более выраженное воспаление оказывают влияние на возникновение концентрического типа ремоделирования ЛЖ. С другой стороны, эозинофильно-нейтрофильный компонент обострения БА приводит к оксидативному стрессу и ускорению атеросклероза [1, 6]. Как видно из табл. 4, в группе лиц с БА выявлялось статистически значимое увеличение содержания атерогенных липидов (ХС ЛПНП), что является предиктором прогрессирования эндотелиальной дисфункции в условиях гипоксемии и воспаления.

Прогрессирование эндотелиальной дисфункции и ассоциированное с ним повышение артериальной жесткости приводят к гипертрофии сосудистой стенки и, следовательно, уменьшению его просвета [19]. Полагается, что повышение АІ и центрального АД можно считать одним из типичных системных проявлений у пациентов с БОД [20]. К тому же прирост показателей жесткости артерий при БОД свидетельствует о поражении органов-мишеней, таких как сердце, головной мозг и почки [14]. В настоящем исследовании уже отмечалось (см. табл. 3) достоверное увеличение показателей АІ₇₅, АgІ и VА. С патогенетической точки зрения важно отметить, что повышение АІ при БОД оказывает влияние на гемодинамику, увеличивая постнагрузку на миокард и ухудшая коронарный кровоток [14]. В результате развивается гипертрофия миокарда, ухудшается перфузия сердца и почек, прогрессирует кардиоренальная взаимосвязь.

В нескольких исследованиях продемонстрирован факт перестройки скоростных показателей кровотока в почках при БОД в результате правожелудочковой дисфункции [1, 20]. *И.Г. Меньшиковой и соавт.* (2018) [21] показано, что при ХОБЛ по мере прогрессирования заболевания и развития сердечной недостаточности повышается почечное сосудистое сопротивление на фоне снижения скорости почечного кровотока [21]. При изучении взаимосвязи между показателями гемодинамики ПЖ и состоянием почечного кровотока обнаружена достоверная корреляционная связь между снижением фракции выброса ПЖ и уменьшением диастолической скорости на всех уровнях почечных артерий, повышением резистивных и пульсационных индексов артериальной системы почек. По мнению исследователей, с увеличением степени обструкции бронхов происходит ухудшение функциональной способности правых, а затем левых отделов сердца, активизируется ренин-ангиотензин-

альдостероновая система, что приводит к повышению почечного сосудистого сопротивления и снижению почечного кровотока [15–17, 21]. Очевидно, что центральным механизмом кардиоренальных взаимосвязей при БОД служит торможение СКФ, при котором, в свою очередь, усиливается прогрессирование ССЗ. Так, в табл. 2 показано, что при ХОБЛ размеры левого предсердия, толщина стенок ЛЖ, ММ ЛЖ оказались существенно выше ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми при БА. К тому же при ХОБЛ замедление TAPSE сопровождалось достоверным увеличением диаметра ЛА, размера ПЖ и толщины его стенки. Имеющаяся перестройка со стороны правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ сопровождалась снижением отношения E / A и увеличением DT обоих желудочков (см. табл. 2). По данным И.Г.Меньшиковой и соавт. (2014), по мере прогрессирования ХЛС происходит значительное снижение скорости систолического и диастолического потока, увеличение пульсационного и резистивного индексов на всех уровнях почечных артерий [22].

У большинства пациентов с ХОБЛ отмечаются несколько сопутствующих заболеваний [23, 24], при этом в условиях коморбидности повышается риск смерти [25]. Доля лиц с АГ, стабильным течением КБС, коморбидными патологиями, СД 2-го типа и ХЛС оказалась существенно выше при ХОБЛ (см. табл. 2). В.А.Никитин и соавт. (2016) в наблюдательном исследовании [26] показано, что при АГ в сочетании с ХОБЛ отмечаются более выраженные структурно-геометрические нарушения ЛЖ с тенденцией к формированию эксцентрической ГЛЖ. Также отмечено, что при ХОБЛ достоверно чаще выявлялась ГЛЖ преимущественно эксцентрического характера (см. рис. 1). Считается, что наиболее ранними изменениями сердца, регистрируемыми при ЭхоКГ у пациентов с БОД, являются небольшая относительная дилатация предсердий и диастолическая дисфункция ЛЖ [27, 28], при этом увеличивается риск аритмического синдрома и ухудшается почечный кровоток. По данным ряда исследований показана роль цистатина С и СКФ как предикторов развития ССЗ и их осложнений при БОД [29, 30]. По результатам проведенного корреляционного анализа показана (см. табл. 5) тесная взаимосвязь между концентрацией цистатина С и размерами левого предсердия, параметрами диастолической функции желудочков и ММ ЛЖ, что свидетельствует о кардиоренальных взаимосвязях при БА и ХОБЛ, а исследование концентрации цистатина С и ее связи со структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы, показателями бронхообструктивного синдрома может быть одним из предикторов выживаемости у пациентов с БА и ХОБЛ при ССЗ.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ и БА можно констатировать наличие высокой степени коморбидности и развития кардиоренальных нарушений с увеличением уровня цистатина С, структурно-функ-

циональными изменениями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися повышением показателей жесткости сосудов, в связи с чем при БОД на амбулаторном этапе лечения рекомендуется оценка уровня цистатина С и исследование жесткости сосудов для выделения отдельной диспансерной группы пациентов с высоким риском кардиоренальных осложнений.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 БА – бронхиальная астма
 БОД – болезни органов дыхания
 ГЛЖ гипертрофия левого желудочка
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ИММ – индекс массы миокарда
 ИМТ – индекс массы тела
 КБС – коронарная болезнь сердца
 КДО – конечный диастолический объем
 КДР – конечный диастолический размер
 КСО – конечный систолический объем
 КСР – конечный систолический размер
 ЛА – легочная артерия
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛПВП – липопротеины высокой плотности
 ЛПНП – липопротеины низкой плотности
 ОТС – относительная толщина стенок
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ПЖ – правый желудочек
 САД – систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТЗС – толщина задней стенки
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
 УО – ударный объем
 ФВ – фракция выброса
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ХДН – хроническая дыхательная недостаточность
 ХЛС – хроническое легочное сердце
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ХС – холестерин
 ЦАД – центральное аортальное давление
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭхоКГ – эхокардиография
 AgI (Aging Index) – возрастной индекс
 AI₇₅ (Augmentation Index normalized to heart rate of 75 beats per minute) – индекс аугментации, приведенный к пульсу 75 ударов в минуту
 AI (augmentation index) – индекс аугментации
 aSI (alternative stiffness index) – альтернативный индекс жесткости
 DT (deceleration time) – замедление раннего диастолического наполнения желудочков
 E / A – соотношение скорости потоков в фазу ранней (E) и поздней (A) диастолы
 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких
 RI (reflection index) – индекс отражения сосудов
 SI (stiffness index) – индекс жесткости
 TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца
 VA (Vascular system average age) – средний показатель возраста сосудистой системы

Литература

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.

2. Авдеев С.Н. Патофизиология обострений хронической обструктивной болезни легких. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (2): 75–82. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82.
3. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. 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. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
4. Golpe R., Suárez-Valor M., Martín-Robles I. et al. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 1433–1439. DOI: 10.2147/COPD.S159834.
5. Plutinsky M., Brat K., Svoboda M. et al. Prognostic accuracy of three COPD classification systems in relation to long-term mortality of COPD patients: a prospective multicenter study. *Lung*. 2019; 197 (2): 173–179. DOI: 10.1007/s00408-019-00196-6.
6. Овчаренко С.И., Нерсесян З.Н., Морозова Т.Е. Коррекция системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией под влиянием проводимой терапии. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 278–284. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-278-284.
7. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. и др. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 35–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42.
8. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Мукармилова Ж.А. Цистатин С как маркер хронической болезни почек. *Терапия*. 2019; (4): 57–62. DOI: 10.18565/therapy.2019.4.57-62.
9. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Взаимосвязь параметров центральной гемодинамики и цитокинового профиля при хронической болезни почек в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2019; 119 (6): 65–71. DOI: 10.17116/jnevro201911906165.
10. Hoek F.J., Kemperman F.A.W., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003; 18 (10): 2024–2031. DOI: 10.1093/ndt/gfg349.
11. Флаксампф Ф.А., ред. Практическая эхокардиография: руководство. Пер. с нем. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2019.
12. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol*. 1986; 57 (6): 450–458. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90771-X.
13. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J*. 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
14. Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2005; 2 (1): 8–11. DOI: 10.1513/pats.200404-032MS.
15. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений. *Пульмонология*. 2016; 26 (5): 578–583. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583.
16. Долгополова Д.А. Предикторы развития хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиницист*. 2016; 10 (3): 51–57. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-51-57.
17. Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В. Прогностическая значимость некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии хронической патологии почек при хронической обструктивной болезни легких. *Нефрология*. 2018; 22 (5): 25–30. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-25-30.
18. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Особенности факторов риска хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Нефрология*. 2015; 19 (5): 28–33.
19. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005; 45 (6): 1050–1055. DOI: 10.1161/01.HYP.0000164580.39991.3d.
20. Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2012; 90 (9): 38–42.
21. Меньшикова И.Г., Квасникова Ю.В., Магалис Е.В., Складар И.В. Кардиоренальные взаимосвязи при хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018; (68): 29–33. DOI: 10.12737/article_5b1894ebeb7e63.33544844.
22. Меньшикова И.Г., Квасникова Ю.В., Вохминцева И.В., Складар И.В. Ультразвуковая диагностика ранних признаков нарушений почечной гемодинамики у больных с хроническим легочным сердцем. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014; (4): 12–15.
23. Овчаренко С.И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим? *Русский медицинский журнал*. 2018; 26 (10-1): 36–39.
24. Муркамилова Ж.А., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Цистатин С и жесткость сосудов как маркеры нефро- и цереброваскулярных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2020; 20 (5): 34–44.
25. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. *Кардиология*. 2019; 59 (8, прил.): 24–36. DOI: 10.18087/cardio.2572.
26. Никитин В.А., Васильева Л.В., Гостева Е.В., Пышнограева Л.В. Влияние лозартана на структурно-функциональное ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15 (5): 11–16. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-11-16.
27. Yeh J.J., Wei Y.F., Lin C.L., Hsu W.H. Association of asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome with coronary artery disease, cardiac dysrhythmia and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *Br. Med. J. Open*. 2017; 7 (10): e017657. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017657.
28. Matarese A.,ardu C., Shu J., Santulli G. Why is chronic obstructive pulmonary disease linked to atrial fibrillation? A systematic overview of the underlying mechanisms. *Int. J. Cardiol*. 2019; 276: 149–151. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.075.
29. Chen C.Y., Liao K.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with risk of chronic kidney disease: a nationwide case-cohort study. *Sci. Rep*. 2016; 6: 25855. DOI: 10.1038/srep25855.
30. Trudzinski F.C., Alqudrah M., Omlor A. et al. Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res*. 2019; 20 (1): 151. DOI: 10.1186/s12931-019-1107-x.

Поступила: 25.10.19
Принята к печати: 03.09.20

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Russian Respiratory Society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
2. Avdeev S.N. [Pathologic physiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2019; 16 (2): 75–82. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82 (in Russian).
3. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. 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. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
4. Golpe R., Suárez-Valor M., Martín-Robles I. et al. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 1433–1439. DOI: 10.2147/COPD.S159834.
5. Plutinsky M., Brat K., Svoboda M. et al. Prognostic accuracy of three COPD classification systems in relation to long-term mortality

- of COPD patients: a prospective multicenter study. *Lung*. 2019; 197 (2): 173–179. DOI: 10.1007/s00408-019-00196-6.
6. Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N., Morozova T.E. [Correction of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension under the influence of the therapy]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 278–284. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-278-284 (in Russian).
 7. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Neklyudova G.V. et al. [An impact of cardiovascular comorbidity on course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (1): 35–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42 (in Russian).
 8. Murkamiлов I.T., Aytbaev K.A., Fomin V.V., Mukarmilova Zh.A. [Cystatin C as a marker of chronic kidney disease]. *Terapiya*. 2019; (4): 57–62. DOI: 10.18565/therapy.2019.4.57-62 (in Russian).
 9. Murkamiлов I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. [Correlations between parameters of central hemodynamics and cytokine profile in chronic kidney disease in combination with cerebrovascular diseases]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2019; 119 (6): 65–71. DOI: 10.17116/jnevro201911906165 (in Russian).
 10. Hoek F.J., Kemperman F.A.W., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003; 18 (10): 2024–3031. DOI: 10.1093/ndt/gfg349.
 11. Flachskampf F.A., ed. [Practical echocardiography: Handbook]. Translated from German. 2nd Edn. Moscow: MEDpress-inform; 2019 (in Russian).
 12. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol*. 1986; 57 (6): 450–458. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90771-X.
 13. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J*. 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
 14. Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2005; 2 (1): 8–11. DOI: 10.1513/pats.200404-032MS.
 15. Bolotova E.V., Dudnikova A.V. [Chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of exacerbations]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (5): 578–583. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583 (in Russian).
 16. Dolgoplova D.A. [Predictors of chronic kidney disease development in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinitsist*. 2016; 10 (3): 51–57. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-51-57 (in Russian).
 17. Agranovich N.V., Pilipovich L.A., Albotova L.V. [Prognostic significance of some markers of endothelial dysfunction in the development of chronic kidney pathology in chronic obstructive pulmonary disease]. *Nefrologiya*. 2018; 22 (5): 25–30. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-25-30 (in Russian).
 18. Bolotova E.V., Dudnikova A.V. [Particular risk factors for chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Nefrologiya*. 2015; 19 (5): 28–33 (in Russian).
 19. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005; 45 (6): 1050–1055. DOI: 10.1161/01.HYP.0000164580.39991.3d.
 20. Karoli N.A., Dolishnyaya G.R., Rebrov A.P. [Arterial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 90 (9): 38–42 (in Russian).
 21. Men'shikova I.G., Kvasnikova Yu.V., Magalyas E.V., Sklyar I.V. [Cardiorenal interrelationships in chronic obstructive pulmonary disease]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2018; (68): 29–33. DOI: 10.12737/article_5b1894e4bea7e63.33544844 (in Russian).
 22. Men'shikova I.G., Kvasnikova Yu.V., Vokhmintseva I.V., Sklyar I.V. [Ultrasonic diagnostics of early signs of renal hemodynamics in patients with chronic pulmonary heart]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2014; (4): 12–15 (in Russian).
 23. Ovcharenko S.I. [Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: how do we treat?]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 26 (10-1): 36–39 (in Russian).
 24. Murkamiлов Zh.A., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. [Cystatin c and vascular stiffness as markers of nephroand cerebrovascular diseases in the elderly]. *Vestnik Kirgizsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta*. 2020; 20 (5): 34–44 (in Russian).
 25. Aisanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. [Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity]. *Kardiologiya*. 2019; 59 (8, Suppl.): 24–36. DOI: 10.18087/cardio.2572 (in Russian).
 26. Nikitin V.A., Vasilieva L.V., Gosteva E.V., Pishnograeva L.V. [Influence of losartan on structural and functional remodelling of cardiovascular system in comorbidity of chronic obstructive lung disease and arterial hypertension]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016; 15 (5): 11–16. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-11-16 (in Russian).
 27. Yeh J.J., Wei Y.F., Lin C.L., Hsu W.H. Association of asthma—chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome with coronary artery disease, cardiac dysrhythmia and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *Br. Med. J. Open*. 2017; 7 (10): e017657. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017657.
 28. Matarese A.,ardu C., Shu J., Santulli G. Why is chronic obstructive pulmonary disease linked to atrial fibrillation? A systematic overview of the underlying mechanisms. *Int. J. Cardiol*. 2019; 276: 149–151. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.075.
 29. Chen C.Y., Liao K.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with risk of chronic kidney disease: a nationwide case-cohort study. *Sci. Rep*. 2016; 6: 25855. DOI: 10.1038/srep25855.
 30. Trudzinski F.C., Alqudrah M., Omlor A. et al. Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res*. 2019; 20 (1): 151. DOI: 10.1186/s12931-019-1107-x.

Received: October 25, 2019

Accepted for publication: September 3, 2020

Информация об авторах / Author Information

Муркамилов Илхом Торобекович — к. м. н., исполняющий обязанности доцента кафедры факультетской терапии Учреждения «Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К.Ахунбаева», старший преподаватель кафедры терапии № 2 по специальности «Лечебное дело» Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кыргызско-Российский Славянский университет», председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана; тел.: (0312) 62-09-91; e-mail: murkamiлов.i@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>)

Ikhom T. Murkamiлов, Candidate of Medicine, Alternate Assistant Professor, Department of General Internal Medicine, I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Senior Teacher, Therapy Department No.2 in the General Medicine specialty, Kyrgyz – Russian Slavic University, State Educational Institution, Chairman of the Board, Kyrgyzstan Society of Specialists in Chronic Kidney Disease; tel.: (0312) 62-09-91; e-mail: murkamiлов.i@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>)

Сабиров Ибрагим Самижонович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кыргызско-Российский

Славянский университет»; тел.: (99655) 581-68-42; e-mail: sabirov_is@mail.ru (SPIN: 2222-5544; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>)

Ibragim S. Sabirov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Therapy Department No.2, Kyrgyz – Russian Slavic University, State Educational Institution; tel.: (99655) 581-68-42; e-mail: sabirov_is@mail.ru (SPIN: 2222-5544; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>)

Фомин Виктор Викторович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, директор Клиники факультетской терапии им. В.Н.Виноградова, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-62-22; e-mail: fomin@mma.ru (Author ID: 34769949900. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>)

Victor V. Fomin, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Clinical Affairs and Additional Professional Education, Director of V.N.Vinogradov General Internal Medicine

Clinic, Head of General Internal Medicine Department No.1, I.M. Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 248-62-22; e-mail: fomin@mma.ru (Author ID: 34769949900. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>)

Айтбаев Кубаньч Авеневич — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией патологической физиологии Учреждения «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики», член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана; тел. (0312) 62-27-64; e-mail: kaitbaev@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>)

Kubanych A. Aitbaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Pathological Physiology Laboratory, Academician Mirsaid Mirrakhimov Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Cardiology and Therapy Center, Healthcare Ministry of Kyrgyz Republic, Board Member of Kyrgyzstan Society of Specialists in Chronic Kidney Disease; (0312) 62-27-64; e-mail: kaitbaev@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>)

Счастливенко Андрей Иванович — к. м. н., доцент кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии Учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; тел.: (375) 212 64-81-57; e-mail: andrei.schastlivenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0779-0776>)

Andrey I. Schastlivenko, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of General Practitioner with a course of polyclinic therapy, Peoples Friendship Order Vitebsk State Medical University; tel.: (375) 212 64-81-57; e-mail: andrei.schastlivenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0779-0776>)

Муркамилова Жамила Абдилалимовна — заочный аспирант кафедры терапии № 2 по специальности «Лечебное дело» Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кыргызско-Российский Славянский университет»; тел.: (0312) 62-27-64; e-mail: murkamilovazh.t@mail.ru (ORCID: [org/0000-0002-7653-0433](https://orcid.org/0000-0002-7653-0433))

Zhamila A. Murkamilova, correspondence postgraduate student, Therapy Department No.2, in the General Medicine specialty, Kyrgyz – Russian Slavic University, State Educational Institution.; tel.: (0312) 62-27-64; e-mail: murkamilovazh.t@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>)

Юсупов Фуркат Абдулахатович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и медицинской генетики медицинского факультета **Ошского государственного университета**, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного региона Кыргызстана; тел.: (99655) 720-20-71; e-mail: furcat_y@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>)

Furcat A. Yusupov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Neurology, Psychiatry and Medical Genetics Department, Medicine Faculty, Osh State University, Board Member of Kyrgyzstan Society of Specialists in Chronic Kidney Disease, Chief Neurologist, Kyrgyzstan Southern Region; tel.: (99655) 720-20-71; e-mail: furcat_y@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>)

Участие авторов

Муркамилов И.Т. — сбор и обработка материала, написание текста (55 %)

Сабиров И.С. — концепция и дизайн исследования, редактирование (15 %)

Фомин В.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование (10 %)

Айтбаев К.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование (5 %)

Счастливенко А.И. — статистическая обработка результатов (5 %)

Муркамилова Ж.А. — сбор и обработка материала (5 %)

Юсупов Ф.А. — сбор и обработка материала (5 %)

Authors Contribution

Murkamilov I.T. — collection and processing of the material, writing the text (55%)

Sabirov I.S. — research concept and design, editing (15%)

Fomin V.V. — research concept and design, editing (10%)

Aitbaev K.A. — research concept and design, editing (5%)

Schastlivenko A.I. — statistical analysis of the results (5%)

Murkamilova Zh.A. — collection and processing of the material (5%)

Yusupov F.A. — collection and processing of the material (5%)