

Д. В. Лапицкий^{1,2}, А. Н. Ряполов¹, В. А. Пупкевич¹,
Т. В. Чирикова¹, И. С. Двораковский¹, А. В. Гончарик²,
Ж. А. Ибрагимова², Н. П. Митьковская²

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ, ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ГУ «432 Главный военный клинический медицинский центр
МО ВС Республики Беларусь»¹
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

Публикация посвящена изучению маркеров функции эндотелия, про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от выраженности хронической дыхательной недостаточности и нарушений насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом. Авторами установлено снижение активности клеточного иммунитета, недостаточная активация гуморального иммунитета, снижение антиоксидантной защиты и противовоспалительной активности иммунной системы. Признаки ключевого звена в развитии атеросклероза – эндотелиальной дисфункции – выявлены у пациентов с ХОБЛ. По результатам исследования высказано предположение о взаимосвязи степеней хронической дыхательной недостаточности со стадиями развития атеросклеротического процесса. Нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом и выраженные степени хронической дыхательной недостаточности рассматриваются как факторы, способствующие развитию стадии атероматоза, которая лежит в основе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; хроническая дыхательная недостаточность; нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом; атеросклероз; цитокины.

D. V. Lapitski, A. N. Ryapolov, V. A. Pupkevich,
T. V. Chirikova, I. S. Dvorakovski, A. V. Goncharik,
Zh. A. Ibrahimova, N. P. Mitkovskaya

DYNAMICS OF ENDOTHELIAL FUNCTION MARKERS, PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES DEPENDING ON THE SEVERITY OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The publication is devoted to the study of markers of endothelial function, pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the severity of chronic respiratory failure and disorders of arterial blood hemoglobin oxygen saturation. The authors established a decrease

in the activity of cellular immunity, insufficient activation of humoral immunity, decrease in antioxidant protection and anti-inflammatory activity of the immune system. Signs of the key link in the development of atherosclerosis – endothelial dysfunction – were revealed in patients with COPD. The results of the study suggest that the degrees of chronic respiratory failure are interrelated with the stages of atherosclerotic process development. Disturbances of hemoglobin saturation of arterial blood with oxygen and pronounced degrees of chronic respiratory failure are considered as factors contributing to the stage of atheromatosis, which underlies the formation of unstable atherosclerotic plaque.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease; chronic respiratory failure, arterial blood hemoglobin oxygenation disorders, atherosclerosis, cytokines.*

В настоящее время показана более высокая частота развития атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, например, ревматическими заболеваниями, воспалительными заболеваниями кишечника [1, 2]. В свою очередь атеросклероз на современном этапе рассматривается как хроническая воспалительная реакция артериальной стенки, в которую вовлечены сосудистый эндотелий, клетки крови, биологически активные вещества, а также механизмы врожденного и адаптивного иммунитета [3, 4]. Длительно протекающий воспалительный процесс является ключевым патогенетическим звеном, объединяющим атеросклероз и хронические воспалительные заболевания [5, 6]. В теории воспаления принято различать локальный воспалительный ответ (ЛВО), протекающий непосредственно в тканях, и системный воспалительный ответ (СВО), проявляющийся накоплением в системном кровотоке медиаторов воспаления, активацией клеточных элементов крови. Хронический СВО представляет собой типовой патологический процесс, характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях. Спектр медиаторов системного воспаления и характер их изменений зависит от того органа или ткани, где развивается ЛВО [7, 8].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается как заболева-

ние, связанное с повышенным хроническим воспалительным ответом органов дыхания на действие патологических частиц [9]. Хроническое легочное воспаление представляет собой длительно протекающий воспалительный процесс, касающийся всех структур легочной ткани с участием множества воспалительных клеток и провоспалительных медиаторов – ЛВО. Как правило, локальное воспаление у лиц с ХОБЛ с течением времени приобретает системный характер. Современные данные свидетельствуют о значительной распространенности ССЗ у лиц с ХОБЛ, в патогенезе которых большое значение придается СВО [10, 11]. С целью прогнозирования развития ССЗ исследовались различные показатели, отражающие течение ХОБЛ: спирометрические показатели бронхиальной обструкции, статическая и динамическая гиперинфляция, уровень высокочувствительного С-реактивного белка, инсулинорезистентность, физическая активность, выраженность одышки и др. [12, 13]. В связи с появлением в клинической практике оборудования, способного длительно мониторировать насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (НГАК) и разработкой с его использованием методики оценки хронической дыхательной недостаточности (ХДН) появилась возможность изучить динамику показателей ЛВО, СВО, противовоспалительной, антиоксидантной, антипротеазной активности, функции эндотелия, обмена соединительной ткани в зависимости от выраженности гипоксемии [14, 15].

Цель: изучить показатели ЛВО, СВО, противовоспалительной, антиоксидантной, анти-

протеазной активности, функции эндотелия, обмена соединительной ткани у пациентов с ХОБЛ и оценить их динамику в зависимости от выраженности ХДН, НГАК.

Материалы и методы

Объект исследования: 100 мужчин с ХОБЛ. Медиана возраста – 67 лет, нижний и верхний квартили соответственно – 64 и 69 лет. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании изучения жалоб, анамнеза воздействия поллютантов (курение) на органы дыхания, физического осмотра, изучения функции внешнего дыхания после ингаляции короткодействующего бронхолитика на отечественном спирографе MAC-1 с определением таких показателей как жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС25), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС50), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 75% ФЖЕЛ (МОС75) [16]. Пациенты были распределены по группам риска обострений ХОБЛ, которые в значительной степени отражают общее состояние здоровья (группа А – 1 чел. (1,0%), группа В – 44 чел. (44,0%), группа С – 1 чел. (1,0%), группа D – 54 чел. (54,0%)) и классам тяжести дыхательных нарушений (GOLD1 – 15 чел. (15,0%), GOLD2 – 37 чел. (37,0%), GOLD3 – 35 чел. (35,0%), GOLD4 – 13 чел. (13,0%)) [9].

В исследование не включались пациенты в стадии обострения ХОБЛ и в срок менее трех месяцев после его завершения, с острыми (инфекционными и неинфекционными) заболеваниями легочной и другой локализации, с онкологической патологией, а также в сроки менее 1 года после завершения специфического лечения с положительным клиническим и лабораторным результатом (консультация онколога), с заболеваниями сердца

неишемической природы, приведшими к декомпенсации сердечной деятельности, с установленными электрокардиостимуляторами, ресинхронизаторами, дефибрилляторами, с заболеваниями печени и почек в стадии декомпенсации, имеющими самостоятельную нозологическую природу, системными заболеваниями соединительной ткани.

Пациентам проведено исследование клинических анализов крови и мочи (в том числе определение белка в суточной моче), биохимического анализа крови с определением показателей обмена глюкозы (уровень глюкозы в плазме венозной крови, гликозилированный гемоглобин – HbA1c) и липидов. Выполнялись электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковая сонография брахиоцефальных артерий, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления.

Определение маркеров воспаления, противовоспалительной защиты, функции эндотелия, факторов повреждения эндотелия, обмена коллагена, показателей антиоксидантной и антиферментной защиты, повреждения сосудистого русла и органов дыхания проводилось в лабораторных условиях методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови, полученной из кубитальной вены пациентов. В качестве маркеров воспаления определялись высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-12 (ИЛ-12), интерлейкин 17А (ИЛ-17А), интерферон-γ (ИФ-γ), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α). В качестве показателей противовоспалительной активности изучались интерлейкин 4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10), трансформирующий фактор роста-β (TGF-β). Для оценки функции эндотелия определялись васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), эндотелин 1 (END1), простагландин (Pgl2), тромбомодулин (ТМ), растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1), костимулирующая молекула, индуцирующая активацию антигенпредставляющих клеток (CD40L), ВВ-форма тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB). Для оценки повреж-

дающих эндотелий факторов определялись гомоцистеин (НС), эластаза полиморфноядерных гранулоцитов (ELANE), гипоксией индуцированный фактор (HIF-1), интерстициальная коллагеназа (MMP-1), желатиназа В (MMP-9). В качестве показателей, характеризующих обмен коллагена, изучали маркер распада коллагена С-терминальный телопептид коллагена-1 (СТТК-1), маркер синтеза коллагена С-терминальный пропептид проколлагена-1 (СППТ-1). Для оценки антиоксидантной и антиферментной активности определяли тканевую ингибитор металлопротеиназ (TIMP-1), Cu/Zn-зависимую супероксиддисмутазу (SOD), α 1-антитрипсин (α 1-АТ). Маркерами повреждения сосудистого русла и органов дыхания служили липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (LpFL-A2), сурфактантный белок D (SP-D) [17, 18].

Ввиду того, что в возрасте старше 60 лет найти человека без сопутствующей патологии практически невозможно контрольную группу пациентов составили 32 здоровых человека в возрасте 21,5 лет (нижний и верхний квартили соответственно 20 и 24,3 лет).

Для диагностики ХДН использован способ, основанный на одновременном проведении нагрузочного тестирования и пульсоксиметрии [15]. Для нагрузочного тестирования использовались тест с 6-минутной ходьбой (6МТ) и/или велоэргометрическая проба (ВЭМ). 6МТ проводился по стандартному протоколу (R.L. Enright, D.L. Sherill, 1998). Должный показатель пройденного расстояния в метрах (Д6МТ) для мужчин рассчитывался по формуле:

$$\text{Д6МТ (метры)} = 7,57 \times \text{рост (см)} - 5,02 \times \text{возраст (годы)} - 1,76 \times \text{масса (кг)} - 309.$$

Нижняя граница нормы (НГН) рассчитывалась по формуле:

$$\text{НГН (метры)} = \text{Д6МТ (метры)} - 139.$$

Переносимость физической нагрузки относительно пройденного в 6МТ расстояния характеризовалась как: низкая (III) – пройденное расстояние менее НГН; средняя (II) – пройденное расстояние более НГН, но менее Д6МТ;

высокая (I) – пройденное расстояние более Д6МТ.

ВЭМ проводилась по следующему протоколу (Д. М. Аронов, В. П. Лупанов, 2002): I ступень – 25-50 Вт, прирост нагрузки на каждой следующей ступени – 25 Вт. Длительность ступени – 2 минуты. Переносимость физической нагрузки относительно освоенной ступени характеризовалась как: низкая (III) – 25-50 Вт; средняя (II) – 75-100 Вт; высокая (I) – 125 Вт и более.

Изучение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO₂) у всех пациентов проводилось с помощью компьютерной пульсоксиметрической системы, которая позволяет оценить уровень SpO₂ как в покое, так и динамику данного показателя во время нагрузки.

Стадия компенсации легочной функции устанавливалась, если SpO₂ в покое составлял более 90% и во время физической нагрузки данный показатель снижался $\geq 4\%$, но не ниже 90% (J. Trueman, C. Hacking, 2015). Стадия компенсации обозначалась буквой А.

Стадия декомпенсации легочной функции устанавливалась, если SpO₂ в покое составлял менее 90% (SpO₂ покоя < 90%) или во время физической нагрузки данный показатель снижался менее 90%. Стадия декомпенсации обозначалась буквой Б.

Снижение SpO₂ $\geq 4\%$, но не ниже 90% при проведении физической нагрузки обозначалось как нагрузочная десатурация с SpO₂ > 90% (НД > 90%). Снижение SpO₂ ниже 90% при проведении физической нагрузки обозначалось как нагрузочная десатурация с SpO₂ < 90% (НД < 90%). Стадии SpO₂ покоя < 90%, НД > 90%, НД < 90% объединены общим термином «нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом» – НГАК.

В том случае, если критерии компенсации/декомпенсации не выполнялись, считалось, что у пациента нет ХДН при условии достижения им в ходе физической нагрузки субмаксимальной ЧСС как критерия адекватно выполненной физической нагрузки, доста-

точной для диагностики ХДН. Субмаксимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывалась по формуле $0,75 \times (220 - \text{возраст})$.

При одновременном анализе переносимости физической нагрузки и динамики SpO₂ выделены следующие категории проб:

1. Неинформативная проба: критерии компенсации/декомпенсации не выявлены, субмаксимальная ЧСС не достигнута при любом пройденном расстоянии в 6МТ или при любой нагрузке, которую смог освоить пациент на ВЭМ;

2. Хронической дыхательной недостаточности нет (ХДН 0): критерии компенсации/декомпенсации не выявлены, субмаксимальная ЧСС достигнута при любом пройденном расстоянии в 6МТ или при любой нагрузке, которую смог освоить пациент на ВЭМ;

3. Компенсированная хроническая дыхательная недостаточность I степени (ХДН IA): выполнен критерий компенсации при освоенной нагрузке в 125 Вт и выше на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более 6МТ;

4. Декомпенсированная хроническая дыхательная недостаточность I степени (ХДН IB): выполнен критерий декомпенсации при освоенной нагрузке в 125 Вт и выше на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более 6МТ;

5. Компенсированная хроническая дыхательная недостаточность II степени (ХДН IIA): выполнен критерий компенсации при освоенной нагрузке в 75–100 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более НГН, но менее 6МТ;

6. Декомпенсированная хроническая дыхательная недостаточность II степени (ХДН IIB): выполнен критерий декомпенсации при освоенной нагрузке в 75–100 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более НГН, но менее 6МТ;

7. Компенсированная хроническая дыхательная недостаточность III степени (ХДН IIIA): выполнен критерий компенсации при освоенной нагрузке в 25–50 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние менее НГН;

8. Декомпенсированная хроническая дыхательная недостаточность III степени (ХДН IIIB):

выполнен критерий декомпенсации в покое, при освоенной нагрузке в 25–50 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние менее НГН.

Полученные данные обрабатывались с использованием программ Statistica 13.0, SPSS 21.0. Все изучаемые переменные проверены на нормальность распределения с помощью критерия χ^2 . Ввиду того, что большинство изучаемых переменных не имели нормального закона распределения, данные представлены в виде Me (25%-75%) (Me – медиана данных выборки, (25%-75%) – верхний и нижний квартили). В связи с тем, что при определении значений некоторых переменных получено большое количество нулевых результатов, что привело к равенству нулю Me выборки для наглядной демонстрации медиана заменялась ранговым средним, полученным в дисперсионном анализе Крускала-Уолиса. Для межгрупповых парных сравнений изучаемых показателей использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Множественные сравнения проведены с использованием непараметрического аналога дисперсионного анализа Крускала-Уолиса. С целью выявления характера взаимосвязей изучаемых переменных, представленных в номинальной и порядковой шкалах, использовался анализ таблиц сопряженности. Поскольку проведенное исследование соответствует критериям «случай-контроль», при анализе таблиц сопряженности проводился расчет отношения шансов (ОШ) его доверительный интервал – (L-U), критерий χ^2 , критерий значимости p. С целью выявления характера взаимосвязей между переменными, представленными в числовой форме, и переменными, представленными в номинальной или порядковой шкалах, использовался метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUC) на графике в системе координат «1-специфичность» – «чувствительность», чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностической ценности положительного результата (+PV), прогностической ценности отрицательного результата (–PV),

а также ОШ(L-U). При необходимости определялась оптимальная точка отсечения на ROC-кривой, основываясь на индексе Юдена (максимальной сумме Se+Sp) [19, 20, 21, 22].

Результаты

В таблице 1 представлены результаты сравнения маркеров повреждения органов дыхания, сосудистого русла, показателей обмена коллагена, про- и противовоспалительных факторов у пациентов с ХОБЛ и лиц контрольной группы. У пациентов с ХОБЛ уровень SP-D (6,2(3,5-8,7) нг/мл) значительно выше уровня SP-D в контрольной группе (0,9(0,4-2,1) нг/мл; $p < 0,001$). Уровень ЛрФЛ-A2 у пациентов с ХОБЛ (0,0(0,0-20,0) нг/мл) значительно ниже уровня ЛрФЛ-A2 в контрольной группе (40,0(30,0-100,0) нг/мл; $p < 0,001$). Следует отметить, что VEGF в группе пациентов с ХОБЛ (0,0(0,0-12,0) пг/мл) значимо ($p < 0,001$) ниже, чем в группе контроля (12,0(8,5-23,0) пг/мл). Значения СТТК-1 (25,0(15,0-40,0) пг/мл) и СППТ-1 (4086,1(2840,4-5520,0) пг/мл) в группе пациентов с ХОБЛ существенно ($p < 0,001$) превышают таковые в контрольной группе (соответственно 0,0(0,0-1,0) пг/мл; 2314,6(904,2-3406,1) пг/мл). В группе пациентов с ХОБЛ

значимо ($p < 0,001$) повышены Le (7,1(6,1-8,3) $\times 10^9$ /л), ИЛ-8 (9,3(7,1-14,2) пг/мл), hsCRB (5,1(2,1-11,8) мг/л), ИЛ-12 (1,1(0,8-1,6) пг/мл) по сравнению с группой контроля (соответственно 6,2(5,4-7,1) $\times 10^9$ /л; 1,7(0,0-5,7) пг/мл; 1,0(0,5-1,9) мг/л; 0,4(0,1-1,2) пг/мл). Уровни ИФ- γ (0,0(0,0-2,0) пг/мл), ИЛ-17A (0,0(0,0-0,5) пг/мл) значимо ($p < 0,001$) ниже в группе пациентов с ХОБЛ, чем в контрольной группе (соответственно 3,7(2,1-5,0) пг/мл; 0,5(0,4-0,9) пг/мл), а уровень ФНО- α (0,0(0,0-1,5) пг/мл) не отличается ($p = 0,97$) от группы контроля (0,0(0,0-1,1) пг/мл). Уровни TGF- β (22,0(0,0-270,0) пг/мл) и SOD (175,0(110,0-365,0) пг/мл) в группе пациентов с ХОБЛ существенно ($p \leq 0,01$) ниже таковых в группе контроля (соответственно 340,0(50,5-3200,0) пг/мл; 265,0(220,0-317,5) пг/мл). Уровни ИЛ-4 (0,0(0,0-0,2) пг/мл) и ИЛ-10 (0,0(0,0-2,0) пг/мл) в группе пациентов с ХОБЛ не отличаются ($p > 0,05$) от таковых в группе контроля (соответственно 0,0(0,0-0,1) пг/мл; 0,0(0,0-5,4) пг/мл).

В таблице 2 представлены результаты сравнения показателей функции эндотелия у пациентов с ХОБЛ и в контрольной группе. Уровень Pgl2 (39,0(29,5-49,2) нг/л) в группе пациентов с ХОБЛ значимо ниже ($p < 0,001$) по сравне-

Таблица 1. Результаты сравнения маркеров повреждения органов дыхания, сосудистого русла, про- и противовоспалительных факторов, показателей обмена коллагена у пациентов с ХОБЛ и лиц контрольной группы

Показатели	ХОБЛ (n = 77)	Контроль (n = 32)	p
SP-D, нг/мл	6,2(3,5-8,7)	0,9(0,4-2,1)	< 0,001
ЛрФЛ-A2, нг/мл	0,0(0,0-20,0)	40,0(30,0-100,0)	< 0,001
Le, $\times 10^9$ /л	7,1(6,1-8,3)	6,2(5,4-7,1)	< 0,001
hsCRB, мг/л	5,1(2,1-11,8)	1,0(0,5-1,9)	< 0,001
ИЛ-8, пг/мл	9,3(7,1-14,2)	1,7(0,0-5,7)	< 0,001
ИЛ-12, пг/мл	1,1(0,8-1,6)	0,5(0,1-1,2)	< 0,001
ФНО- α , пг/мл	0,0(0,0-1,5)	0,0(0,0-1,1)	= 0,97
ИФ- γ , пг/мл	0,0(0,0-2,0)	3,7(2,1-5,0)	< 0,001
ИЛ-17A, пг/мл	0,0(0,0-0,5)	0,5(0,4-0,9)	< 0,001
VEGF, пг/мл	0,0(0,0-12,0)	12,0(8,5-23,0)	< 0,001
SOD, пг/мл	175,0(110,0-365,0)	265,0(220,0-317,5)	= 0,012
TGF- β , пг/мл	22,0(0,0-270,0)	340,0(50,5-3200,0)	= 0,002
ИЛ-10, пг/мл	0,0(0,0-2,0)	0,0(0,0-5,4)	= 0,2
ИЛ-4, пг/мл	0,0(0,0-0,2)	0,0(0,0-0,1)	= 0,8
СТТК-1, пг/мл	25,0(15,0-40,0)	0,0(0,0-1,0)	< 0,001
СППТ-1, пг/мл	4086,1(2840,4-5520,0)	2314,6(904,2-3406,1)	< 0,001

нию с таковым показателем в контрольной группе (51,9(42,4-256,7) нг/л). При этом значения END1 (214,0(206,3-222,1) пг/мл) существенно ($p < 0,001$) превышают таковые в контрольной группе (194,5(187,7-202,0) пг/мл). PDGF-BB (1440,6(304,0-2991,9) пг/мл) и TM (5,1(1,2-9,8) нг/мл) значимо ($p \leq 0,001$) ниже уровней в контрольной группе (соответственно 2764,5(1828,5-3780,9) пг/мл и 10,6(8,8-12,6) нг/мл). Уровни VCAM-1 (1106,7(639,3-1587,3) нг/мл) и CD40L (108,0(65,0-138,0) пг/мл) не отличаются ($p > 0,05$) от таковых в контрольной группе (соответственно 1179,1(915,8-1653,1) нг/мл и 96,0(54,0-134,0) пг/мл). Уровни MMP1 (991,3(483,4-2541,8) пг/мл) и TIMP-1 (180,0(92,9-249,2) нг/мл) в группе ХОБЛ значимо ($p < 0,05$) выше таковых в контрольной группе (соответственно 670,6(2,7-1673,0) пг/мл и 96,3(59,1-155,7) нг/мл). Уровень $\alpha 1$ -АТ у лиц в группе ХОБЛ (2,0(1,2-2,0) мг/мл) значительно ($p < 0,001$) превышает таковой в контрольной группе (0,5(0,2-1,1) мг/мл). При этом значения ELANE (6,7(4,6-9,0) нг/мл) ниже ($p < 0,001$) таковых в контрольной группе (9,1(7,5-10,2) нг/мл). Значения MMP9 в группе ХОБЛ и группе контроля существенно ($p > 0,05$) не отличаются (соответственно 335,6(232,7-456,9) нг/мл и 325,1(271,2-404,0) нг/мл). Также значения HIF-1 в группе ХОБЛ и группе контроля существенно ($p > 0,05$) не отличаются (соответственно 0,8(0,6-1,3) пг/мл и 0,8(0,7-1,0) пг/мл).

Уровень НС определен у 82 пациентов. Значения НС, превышающие 10,0 мкмоль/л, считаются фактором повреждения сосудистой стенки, маркером нарушения функции эндотелия. У пациентов с ХОБЛ уровень НС составил 10,1(7,6-12,2) мкмоль/л. При этом у 50,0% пациентов (41 чел.) эти значения НС были ниже указанного порога (7,6(6,7-8,5) мкмоль/л), у второй половины (41 чел.) – выше указанного порога (12,2(11,4-13,3) мкмоль/л). Разница между приведенными подгруппами пациентов по данному показателю высоко достоверна ($p < 0,001$).

У 70,0% пациентов (70 чел.) группы исследования диагностированы различные степени ХДН: IIIБ – у 32,0% (32 чел.), IIIА – у 2,0% (2 чел.), IIБ – у 15,0% (15 чел.), IIА – у 7,0% (7 чел.), IБ – у 9,0% (9 чел.), IA – у 5,0% (5 чел.), 0 – у 30,0% (30 чел.). У 10,0% (10 чел.) выявлена SpO₂ покоя < 90%, у 14,0% (14 чел.) установлена HD > 90% и у 46,0% (46 чел.) – HD < 90%. На рис. 1 и рис. 2 представлена динамика показателей воспаления и функции эндотелия в зависимости от выраженности ХДН и в сравнении с контрольной группой. Зависимость уровней SP-D от степеней ХДН не прослеживается. Уровень hsCRP достоверно повышается с увеличением степени ХДН (3,7(2,6-7,4) мг/л при ХДНО-IБ; 7,0(2,2-18,9) мг/л при ХДНIIА-IIIБ, $p = 0,035$). Уровень ИЛ-8 достоверно повышается с увеличением степени ХДН

Таблица 2. Результаты сравнения показателей функции эндотелия, маркеров повреждения эндотелия, антиферментной активности у пациентов с ХОБЛ и лиц контрольной группы

Показатели	ХОБЛ (n = 44)	Контроль (n = 32)	p
Pgl2, нг/л	39,0(29,5-49,2)	51,9(42,4-256,7)	< 0,001
END1, пг/мл	214,0(206,3-222,1)	194,5(187,7-202,0)	< 0,001
PDGF-BB, пг/мл	1440,6(304,0-2991,9)	2764,5(1828,5-3780,9)	= 0,001
TM, нг/мл	5,1(1,2-9,8)	10,6(8,8-12,6)	< 0,001
VCAM-1, нг/мл	1106,7(639,3-1587,3)	1179,1(915,8-1653,1)	= 0,22
CD40L, пг/мл	108,0(65,0-138,0)	96,0(54,0-134,0)	= 0,88
TIMP-1, нг/мл	180,0(92,9-249,2)	96,3(59,1-155,7)	= 0,03
MMP-9, нг/мл	335,6(232,7-456,9)	325,1(271,2-404,0)	= 0,87
MMP-1, пг/мл	991,3(483,4-2541,8)	670,6(2,7-1673,0)	= 0,025
HIF-1, пг/мл	0,8(0,6-1,3)	0,8(0,7-1,0)	= 0,92
ELANE, нг/мл	6,7(4,6-9,0)	9,1(7,5-10,2)	< 0,001
$\alpha 1$ -АТ, мг/мл	2,0(1,2-2,0)	0,5(0,2-1,1)	< 0,001
НС, мкмоль/л (n = 82)	10,1(7,6-12,2)	-	-

(8,3(6,4-9,1) пг/мл при ХДНО; 11,2(7,4-15,1) пг/мл при ХДН1А-IIIБ, $p = 0,003$). Динамики уровня ФНО- α в зависимости от степени ХДН с помощью дисперсионного анализа Крускала-Уолиса не установлено. Используя бинарную логистическую регрессию и ROC-анализ установлена взаимосвязь ФНО- α (значения равны нулю, значения выше нуля) и ИЛ-8 (ОШ 4,4(1,9-10,2), $\chi^2 = 11,0$; $p < 0,001$); AUC – 0,68 Se – 0,68, Sp – 0,67. Для определения оптимальной точки отсечения, которая разделяет ИЛ-8 на группы (ассоциированные с равными нулю значениями ФНО- α и ассоциированные со значениями ФНО- α , превышающими ноль), использован индекс Юдена (рис. 4А). Оптимальная точка отсечения соответствует значению ИЛ-8 9,5 пг/мл. При этом индекс Юдена равен 1,35. Уровень ИЛ-8 в группе пациентов с нулевыми значениями ФНО- α составил 7,2(5,8-8,7) пг/мл и укладывается в интервал значений ИЛ-8 при ХДНО. Уровень ИЛ-8 в группе пациентов со значениями ФНО- α , превышающими ноль, – 14,3(11,7–15,6) пг/мл

и попадает в интервал значений ИЛ-8 при ХДН1А-IIIБ (рис. 1). Разница между приведенными значениями медиан ИЛ-8 высоко достоверна ($p < 0,001$). Уровень ФНО- α в подгруппе лиц с ИЛ-8 более 9,5 пг/мл составил 2,3(1,1-3,5) пг/мл, что значимо ($p < 0,001$) превышает уровень ФНО- α в контрольной группе 0,0(0,0-1,1) пг/мл. В дальнейшем пациентов разделили на 4 группы: ИЛ-8 > 9,5 пг/мл / ФНО- α повышен (группа № 4) – 19 чел., ИЛ-8 > 9,5 пг/мл / ФНО- α не повышен (группа № 3) – 16 чел., ИЛ-8 < 9,5 пг/мл / ФНО- α повышен (группа № 2) – 9 чел., ИЛ-8 < 9,5 пг/мл / ФНО- α не повышен (группа № 1) – 33 чел. Использована бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ для выявления взаимосвязи ХДН и повышения ФНО- α группах № 2, 3, 4 по сравнению с группой № 1. Для пациентов группы № 4 (ОШ 14,9(3,6-62,1), $\chi^2 = 13,2$; $p < 0,001$); AUC – 0,7 Se – 0,95, Sp – 0,46. Для определения оптимальной точки отсечения, которая разделяет ХДН на группы (ассоциированные с ИЛ-8 > 9,5 пг/мл и повышением

Показатели	Контроль	ХДНО	ХДН1А	ХДН1Б	ХДН2А	ХДН2Б	ХДН3А	ХДН3Б	p ХДН min-max	p Контр.-ХДНmax	p Контр. -ХДНmin
SP-D, нг/мл	0,9(0,4-2,1)	6,2(3,5-8,7)						0,92	<0,001	—	
hsCRP, мг/л	1,0(0,5-1,9)	3,7(2,6-7,4)			7,0(2,2-18,9)			0,035	<0,001	<0,001	
ИЛ-8, пг/мл	1,7(0,0-5,7)	8,3(6,4-9,1)	11,2(7,4-15,1)					0,003	<0,001	<0,001	
ФНО- α , РС•	55,1	54,8						0,79	0,97	—	
ИФ- γ , РС•	87,9	34,6			44,6			0,048	<0,001	<0,001	
ИЛ-17А, пг/мл	0,5(0,4-0,9)	1,4(0,1-8,6)		0,0(0,0-0,2)			0,003	0,26	<0,001		
ИЛ-10, РС•	48,9	52,3		72,5			0,002	0,001	0,46		
ИЛ-4, РС•	53,9	70,9			53,7			0,004	0,017	0,94	
TGF- β	340,0 (50,5-3200,0)	22,0(0,0-270,0)						0,5	0,002	—	
VEGF, пг/мл	12,0(8,5-23,0)	0,0(0,0-6,0)			8,0(0,0-30,0)			0,01	0,25	<0,001	
SOD, пг/мл	265 (220,0-317,5)	165,0(90,0-300,0)				252,0(147,5-445,0)		0,044	0,56	0,002	
СППТ-1, пг/мл	2314,6 (904,2-3406,1)	5944,5 (4480,7-6348,3)			3906,2(2797,1-5428,0)			0,023	<0,001	<0,001	
СТТК-1	0,0(0,0-1,0)	25,0(15,0-40,0)						0,26	<0,001	—	

Рис. 1. Динамика про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени ХДН. РС• – данные представлены в виде ранговых средних. ХДНmin – ХДН с меньшими значениями изучаемого показателя. ХДНmax – ХДН с большими значениями изучаемого показателя

Показатели	Контроль	ХДНО	ХДН1А	ХДН1Б	ХДН2А	ХДН2Б	ХДН3А	ХДН3Б	р ХДН min-max	р Контр.- ХДНmax	р Контр.- ХДНmin
END1, пг/мл	194,5 (187,7-202,0)	217,9(208,6-222,9)						210,6 (205,2-216,8)	0,038	<0,001	<0,001
Рg 12, нг/л	51,9 (42,4-256,7)	39,0(29,5-49,2)							0,32	<0,001	—
ТМ, нг/мл	10,6 (8,8-12,6)	3,5(0,4-7,0)						9,8 (6,2-17,3)	0,001	0,74	<0,001
VCAM-1, нг/мл	1179,1 (915,8-1653,1)	770,9(560,3-1179,1)						1442,4 (1126,4-2390,4)	<0,001	0,091	0,002
CD40L, пг/мл	96,0 (54,0-134,0)	90,0(64,0-124,0)						129,0 (84,0-157,0)	0,035	0,36	0,47
PDGF BB, пг/мл	2764,5 (1828,5-3780,9)	852,2(170,2-2136,0)						2162,8 (1440,6 -4075,1)	0,026	0,55	<0,001
HIF-1, пг/мл	0,8(0,7-1,0)	0,7(0,4-1,0)						1,3(0,8-1,4)	0,004	0,026	0,13
ММР-9, нг/мл	325,1 (271,2-404,0)	281,8 (231,7-331,8)	356,8(233,7-483,8)						0,021	0,4	0,2
ММР-1, пг/мл	670,6 (2,7-1673,0)	777,5(369,8-1686,4)						2207,7 (951,2-3236,8)	0,048	0,009	0,2
ТИМР-1, нг/мл	96,3 (59,1-155,7)	180,0(92,9-249,2)							0,51	0,03	—
α1-АТ, мг/мл	0,5(0,2-1,1)	1,8(1,1-2,0)						2,0(1,4-2,0)	0,016	<0,001	<0,001

Рис. 2. Динамика показателей эндотелиальной функции у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени ХДН. ХДНmin – ХДН с меньшими значениями изучаемого показателя. ХДНmax – ХДН с большими значениями изучаемого показателя

ФНО-α и ассоциированные с ИЛ-8 < 9,5 пг/мл и нулевым значением ФНО-α), использован индекс Юдена (рис. 4Б). Оптимальная точка отсечения соответствует значению ХДН IА. При этом индекс Юдена равен 1,41. Таким образом, повышение ИЛ-8 > 9,5 пг/мл и повышение ФНО-α ассоциированы с ХДН IА-IIIБ. Для пациентов группы №3 (ОШ 5,9(2,3-15,0), $\chi^2 = 13,3$; $p < 0,001$); AUC – 0,71 Se – 0,81, Sp – 0,58. Для определения оптимальной точки отсечения, которая разделяет ХДН на группы (ассоциированные с ИЛ-8 > 9,5 пг/мл и нулевым значением ФНО-α и ассоциированные с ИЛ-8 < 9,5 пг/мл и нулевым значением ФНО-α), использован индекс Юдена (рис. 4В). Оптимальная точка отсечения соответствует значению ХДН IIА. При этом индекс Юдена равен 1,39. Таким образом, повышение ИЛ-8 > 9,5 пг/мл и нулевое значение ФНО-α ассоциированы с ХДН IIIА-IIIБ. Для пациентов группы № 2 (ОШ 2,4(1,1-5,5), $\chi^2 = 4,3$; $p = 0,037$); AUC – 0,61 Se – 0,55, Sp – 0,67.

Для определения оптимальной точки отсечения, которая разделяет ХДН на группы (ассоциированные с ИЛ-8 < 9,5 пг/мл и повышенным значением ФНО-α и ассоциированные с ИЛ-8 < 9,5 пг/мл и нулевым значением ФНО-α), использован индекс Юдена (рис. 4Г). Оптимальная точка отсечения соответствует значению ХДН IIIА. При этом индекс Юдена равен 1,22. Таким образом, ИЛ-8 < 9,5 пг/мл и повышенное значение ФНО-α ассоциированы с ХДН IIIА-IIIБ. Итак, динамика ФНО-α в зависимости от степени ХДН определяется уровнем ИЛ-8. Так, при высоком уровне ИЛ-8 (более 9,5 пг/мл) повышенный уровень ФНО-α ассоциирован с любой степенью ХДН (IА-IIIБ). При уровне ИЛ-8 менее 9,5 пг/мл повышенный уровень ФНО-α ассоциирован только с выраженной ХДН (IIIА-IIIБ).

Ранговая средняя ИФ-γ в контрольной группе (87,9) значимо ($p < 0,001$) превышает таковую (34,6) у лиц с ХДНО-IА и у лиц с ХДН IБ-IIIБ (44,6). Ранговая средняя ИФ-γ

у пациентов ХДНІВ-ІІІБ (44,6) значимо ($p = 0,048$) выше таковой у пациентов с ХДНО-ІА (34,6), однако уровень ранговой средней ИФ-γ у пациентов с ХДНІВ-ІІІБ (44,6) не достигает такового в контрольной группе (87,9; $p < 0,001$). У пациентов с ХДНІА-ІБ значение медианы ИЛ-17А (1,4(0,1-8,6) пг/мл) достоверно ($p = 0,003$) превышает таковое у пациентов с ХДНО, ІА-ІІІБ (0,0(0,0-0,2) пг/мл), достигая при этом уровня контрольной группы (0,5(0,4-0,9) пг/мл; $p = 0,26$). Значение ранговой средней ИЛ-10 в контрольной группе (48,9) значимо не отличается ($p = 0,46$) от таковой у лиц с ХДНО-ІБ, ІІІА-ІІІБ (52,3).

Только у лиц с ХДНІІА-ІІБ ранговая средняя (72,5) превышает таковые у лиц с ХДНО-ІБ, ХДНІІА-ІІІБ (52,3; $p = 0,002$) и лиц контрольной группы (48,9; $p = 0,001$). Значение ранговой средней ИЛ-4 в контрольной группе (53,9) значимо не отличается ($p = 0,94$) от таковой у лиц с ХДНО, ІА-ІІІБ (53,7). Только у лиц с ХДНІА-ІБ ранговая средняя (70,9) превышает таковые у лиц с ХДНО, ІА-ІІІБ (53,7; $p = 0,004$) и лиц контрольной группы (53,9; $p = 0,017$). Динамики TGF-β в зависимости от степени ХДН не установлено.

У пациентов с ХДНІІА-ІІІБ уровень SOD (252,0(147,5-445,0) пг/мл) достоверно ($p = 0,044$) превышает таковое у пациентов с ХДНО-ІІБ (165,0(90,0-300,0) пг/мл), достигая при этом уровня контрольной группы (265,0(220,0-317,5) пг/мл; $p = 0,56$). Уровень α1-АТ достоверно повышается с увеличением степени ХДН (1,8(1,1-2,0) мг/мл при ХДНО-ІБ; 2,0(1,4-2,0) мг/мл при ХДНІІА-ІІІБ, $p = 0,016$).

Динамики СТТК-1 в зависимости от степени ХДН не установлено. При всех степенях ХДН уровень СППТ-1 превышает таковой в контрольной группе, достигая наибольших значений у пациентов с ХДН ІА-ІБ (5944,5(4480,7-6348,3) пг/мл) по сравнению с пациентами с ХДНО, ІА-ІІІБ (3906,2(2797,1-5428,0) пг/мл; $p = 0,023$). При всех степенях ХДН уровень END1 превышает таковой в контрольной группе, достигая наибольших значений при ХДНО-ІІБ (217,9(208,6-222,9) пг/мл;

$p < 0,001$) и превышая значения при ХДНІІА-ІІІБ (210,6(205,2-216,8) пг/мл; $p = 0,038$). У пациентов с ХДНІВ-ІІІА уровень VEGF (8,0(0,0-30,0) пг/мл) достоверно ($p = 0,01$) превышает таковой у пациентов с ХДНО-ІА, ІІІБ (0,0(0,0-6,0) пг/мл), достигая при этом уровня контрольной группы (12,0(8,5-23,0) пг/мл; $p = 0,25$). При ХДНО-ІІІА уровень ТМ сохраняется на низком уровне (3,5(0,4-7,0) нг/мл), значимо повышаясь ($p = 0,001$) только у лиц с ХДНІІБ (9,8(6,2-17,3) нг/мл) и достигая уровня контрольной группы. VCAM-1 при ХДНО-ІІБ сохраняется на низком уровне (770,9(560,3-1179,1) нг/мл) и повышается только при ХДНІІА-ІІІБ (1442,4(1126,4-2390,4) нг/мл; $p < 0,001$), достигая уровня контрольной группы. При ХДНО-ІІІА CD40L сохраняется на низком уровне (90,0(64,0-124,0) пг/мл) и повышается только при ХДНІІБ (129,0(84,0-157,0) пг/мл; $p = 0,035$), достигая уровня контрольной группы. При ХДНО-ІІІА PDGFBB сохраняется на низком уровне (852,2(170,2-2136,0) пг/мл), значимо повышаясь ($p = 0,026$) только у лиц с ХДНІІБ (2162,8(1440,6-4075,1) пг/мл) и достигая уровня контрольной группы. При ХДНО-ІІБ HIF-1 (0,7(0,4-1,0) пг/мл) сохраняется на уровне контрольной группы, значимо повышаясь ($p = 0,004$) только у лиц с ХДНІІА-ІІІБ (1,3(0,8-1,4) пг/мл) и превышая значения контрольной группы (0,8(0,7-1,0) пг/мл; $p = 0,026$). У пациентов с ХДНО отмечена тенденция к снижению MMP-9 (281,8(231,7-331,8) пг/мл) относительно контроля ($p = 0,2$). У пациентов с ХДНІА-ІІІБ MMP-9 (356,8(233,7-483,8) пг/мл) достоверно ($p = 0,021$) превышает таковую у пациентов с ХДНО (281,8(231,7-331,8) пг/мл), достигая при этом уровня контрольной группы. У пациентов с ХДНО-ІІІА MMP-1 (777,5(369,8-1686,4) пг/мл) не отличается от таковой в контрольной группе ($p = 0,2$). MMP-1 значимо повышается у лиц с ХДНІІБ (2207,7(951,2-3236,8) пг/мл) по сравнению с пациентами с ХДНО-ІІІА (777,5(369,8-1686,4) пг/мл; $p = 0,048$) и контрольной группой (670,6(2,7-1673,0) пг/мл; $p = 0,009$). Динамики TIMP-1 в зависимости от степени ХДН не установлено.

На рис. 3 представлена динамика показателей воспаления и функции эндотелия в зависимости от выраженности НГАК. Уровень SP-D достигает наибольших значений при НДО-НД > 90%-НД < 90% (6,2(3,7-5,8) нг/мл), значимо (p = 0,039) превышая таковой при SpO2 покоя < 90%). Уровень ИЛ-8 достоверно повышается с нарастанием НГАК (8,3(6,4-9,1) пг/мл при НДО-НД > 90%, 11,2(7,4-15,1) пг/мл при НД < 90%-SpO2 покоя < 90%, p = 0,003). Ранговая средняя ИФ-γ в контрольной группе (87,9) значимо (p < 0,001) превышает таковую (35,1) у лиц с НДО-НД > 90% и у лиц с НД < 90%-SpO2 покоя < 90% (42,3). Ранговая средняя ИФ-γ у пациентов с НД < 90%-SpO2 покоя < 90% (42,3) значимо (p = 0,027) выше по сравнению с таковой у пациентов с НДО-НД > 90% (35,1), однако уровень ранговой средней ИФ-γ у пациентов с НД < 90%-SpO2 покоя < 90% (42,3) не достигает такового в контрольной группе (87,9; p < 0,001). При всех НГАК END1 превышает таковой в контрольной группе, дости-

гая наибольших значений при НДО-НД > 90% (219,7(210,6-224,5) пг/мл) и превышая значения при НД < 90%-SpO2 покоя < 90% (212,1(205,2-217,5) пг/мл; p = 0,018). При НДО-НД > 90% ТМ сохраняется на низком уровне (2,4(0,1-6,9) нг/мл), значимо повышаясь (p = 0,008) только у лиц с НД < 90%-SpO2 покоя < 90% (8,3(4,7-11,9) нг/мл) и достигая уровня контрольной группы. При НДО уровень VCAM-1 сохраняется на низком уровне (659,0(540,5-1106,7) нг/мл) и повышается при НД < 90%-SpO2 покоя < 90% (1231,8(975,0-2304,8) нг/мл; p = 0,001), достигая уровня контрольной группы. MMP-1 значимо повышается у лиц с НД < 90%-SpO2 покоя < 90% (2094,0(764,4-3236,8) пг/мл) по сравнению с пациентами с ХОБЛ и НДО-НД > 90% (737,4(316,4-1432,4) пг/мл; p = 0,046) и контрольной группой (670,6(2,7-1673,0) пг/мл; p = 0,009). При НДО HIF-1 (0,7(0,5-1,0) пг/мл) сохраняется на уровне контрольной группы, значимо (p = 0,033) повышаясь у лиц с НД > 90%-SpO2 покоя < 90% (1,2(0,6-1,4) пг/мл)

Показатели	Контроль	НД 0	НД с SpO2>90	НД с SpO2<90	SpO2 покоя <90	p НД min- max	p Контр.- ДНmax	p Контр.- ДНmin
SP-D, нг/мл	0,9(2,1-1,7)	6,2(3,7-5,8)		3,4(1,8-4,6)		0.039	<0.001	0.017
ИЛ-8, пг/мл	1,7(0,0-5,7)	8,3(6,4-9,1)	11,2(7,4-15,1)			0.003	<0.001	0.003
ИФ-γ, РС•	87.9	35.1		42.3		0.027	<0.001	<0.001
END1, пг/мл	194,5(187,7-202,0)	219,7(210,6-224,5)		212,1(205,2-217,5)		0.018	<0.001	<0.001
ТМ, нг/мл	10,6(8,8-12,6)	2,4(0,1-6,9)		8,3(4,7-11,9)		0.008	0.23	<0.001
VCAM-1, нг/мл	1179,1 (915,8-1653,1)	659,0 (540,5-1106,7)	1231,8(975,0-2304,8)			0.001	0.72	0.002
HIF-1, пг/мл	0,8(0,7-1,0)	0,7(0,5-1,0)		1,2(0,6-1,4)		0.033	0.031	0.09
MMP-1, пг/мл	670,6 (2,7-1673,0)	737,4(316,4-1432,4)		2094,0(764,4-3236,8)		0.048	0.009	0.2
α1-АТ, мг/мл	0,5(0,2-1,1)	1,6(1,1-2,0)		2,0(1,5-2,03)		0.015	<0.001	<0.001

Рис. 3. Динамика показателей воспаления и эндотелиальной функции в зависимости от выраженности нарушений насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом. РС• – данные представлены в виде ранговых средних. НДmin – НД с меньшими значениями изучаемого показателя. НДmax – НД с большими значениями изучаемого показателя

и превышая значения медианы контрольной группы (0,8(0,7-1,0) пг/мл; $p = 0,031$). Уровень $\alpha 1$ -АТ достоверно повышается с нарастанием НГАК (1,6(1,1-2,0) мг/мл при НД-НД > 90%; 2,0(1,5-2,03) мг/мл при НД < 90%-SpO₂ покоя < 90%, $p = 0,015$). С помощью анализа таблиц сопряженности установлена взаимосвязь НС (значения, превышающие или не превышающие 10,0 мкмоль/л) и ХДН (ОШ 2,9(1,2-7,2), $\chi^2 = 5,4$; $p = 0,02$). Для определения оптимальной точки отсечения, которая разделяет степени ХДН на две категории (ассоциированные с повышением НС более 10,0 мкмоль/л и не ассоциированные с таковым повышением НС), использован метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ с расчетом AUC, Se, Sp и индекса Юдена (рис. 4Д). Оптимальная точка отсечения соответствует степени ХДН IIIБ.

При этом AUC – 0,65, Se – 0,42, Sp – 0,81, индекс Юдена – 1,22. Установлено, что в группе пациентов с уровнем НС более 10,0 мкмоль/л уровень VCAM-1 (1231,8(955,3-1890,1) нг/мл) значительно превышает таковой в группе пациентов с уровнем НС менее 10,0 мкмоль/л (705,1(560,3-1100,1) нг/мл; $p = 0,034$).

Используя бинарную логистическую регрессию и ROC-анализ установлена взаимосвязь НГАК (группа НД-НД > 90% и группа НД < 90%-SpO₂ покоя < 90%) и LpФЛ-A2: ОШ 3,8(1,2-12,1), $\chi^2 = 4,9$, $p = 0,026$; AUC – 0,58 Se – 0,27, Sp – 0,91. Для определения оптимальной точки отсечения, которая разделяет уровни LpФЛ-A2 на ассоциированные с НГАК и не ассоциированные с таковыми, использован индекс Юдена (рис. 4Е). Оптимальная точка отсечения соответствует уровню LpФЛ-A2 – 27,0 нг/мл. При этом индекс Юдена равен 1,18. Таким образом, значения LpФЛ-A2 более 27,0 нг/мл ассоциированы с НГАК НД < 90% – SpO₂ покоя < 90%. Метод бинарной логистической регрессии позволил установить значимую взаимосвязь LpФЛ-A2 и END1 (ОШ 81,0(3,9-1661,5), $\chi^2 = 7,9$; $p = 0,005$), ТМ (ОШ 81,0(3,9-1661,5), $\chi^2 = 7,9$; $p = 0,005$), VCAM-1 (ОШ 10,0(3,9-25,5), $\chi^2 = 21,2$; $p < 0,001$). Взаимосвязь LpФЛ-A2

и END1 – обратная, а взаимосвязь LpФЛ-A2 и ТМ, VCAM-1 – прямая, что соответствует динамике указанных показателей при НГАК (рис. 3).

Обсуждение результатов. В группе пациентов с ХОБЛ более высокие уровни Le и hsCRP по сравнению с контрольной группой свидетельствуют о наличии системного воспалительного ответа. Также у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой выявлен более высокий уровень SP-D, что характеризует локальный воспалительный ответ, обусловленный основным заболеванием (ХОБЛ) [23]. SP-D вырабатывается нецилиарными клетками бронхиол (клетками Клара и альвеолоцитами II типа) и является одним из ключевых регуляторов функций альвеолярных макрофагов, обуславливая их функциональную дифференцировку в M1- или M2-фенотип [24]. Активность макрофагов M1-фенотипа характеризуется секрецией цитокинов ИЛ-12, ФНО- α , ИФ- γ и запускает адаптивный иммунный ответ по клеточному Th1-типу. Активность макрофагов M2-фенотипа характеризуется секрецией цитокинов ИЛ-10, ИЛ-4, TGF- β и запускает адаптивный иммунный ответ по гуморальному Th2-типу.

Цитокины семейства ИЛ-12 вырабатываются антигенпредставляющими клетками и макрофагами. В семейство входят несколько белков, главные из которых ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-27. Основная функция ИЛ-12 состоит в дифференцировке Th1-лимфоцитов, синтезирующих ИФ- γ . Функция ИЛ-23 заключается в дифференцировке Th_{ИЛ-17}-лимфоцитов, синтезирующих ИЛ-17А. ИЛ-27 стимулирует дифференцировку Th-регуляторных лимфоцитов, синтезирующих ИЛ-10 и TGF- β .

Главными продуцентами ИЛ-8 считаются активированные макрофаги, синтезирующие данный хемокин в ответ на стимуляцию ИЛ-12, ИЛ-17, ФНО- α , ИФ- γ и др. цитокинами клеточного ответа. Еще одним источником ИЛ-8 у пациентов с ХОБЛ служат нейтрофильные гранулоциты [13, 17].

В группе пациентов с ХОБЛ регистрируются высокие относительно контрольных лиц значения ИЛ-12, ИЛ-8. При этом у пациентов

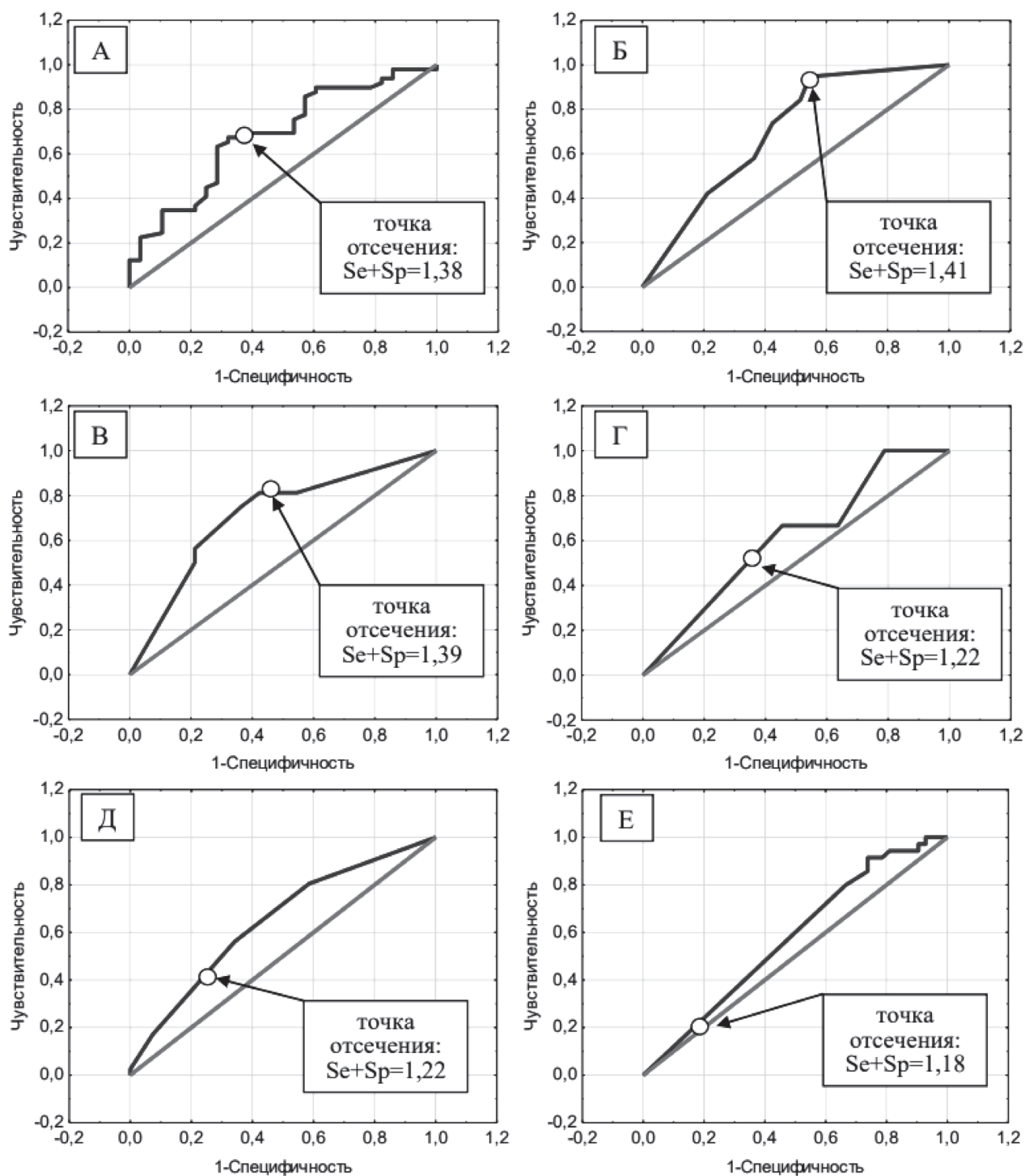


Рис. 4. Результаты ROC-анализа с определением оптимальной точки отсечения, которая соответствует максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp) и разделяет: А) ИЛ-8 на группы, ассоциированные с равными нулю значениями ФНО-α и ассоциированные со значениями ФНО-α, превышающими ноль; Б) ХДН на группы, ассоциированные с ИЛ-8 > 9,5 пг/мл и повышением ФНО-α и ассоциированные с ИЛ-8 < 9,5 пг/мл и нулевым значением ФНО-α; В) ХДН на группы, ассоциированные с ИЛ-8 > 9,5 пг/мл и нулевым значением ФНО-α и ассоциированные с ИЛ-8 < 9,5 пг/мл и нулевым значением ФНО-α; Г) ХДН на группы, ассоциированные с ИЛ-8 < 9,5 пг/мл и повышенным значением ФНО-α и ассоциированные с ИЛ-8 < 9,5 пг/мл и нулевым значением ФНО-α; Д) степени ХДН на две категории (ассоциированные с повышением НС и не ассоциированные с повышением НС); Е) уровни LpFLA-2 на ассоциированные с НГАК и не ассоциированные с таковыми нарушениями

с ХОБЛ уровни ИФ- γ , ИЛ-17А, TGF- β существенно ниже таковых в контрольной группе. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ отмечается высокая активность макрофагов по М1-фенотипу, но при этом отмечено снижение активности цитокинового семейства ИЛ-12: недостаточная активность Th1-лимфоцитов, синтезирующих ИФ- γ , Th_{ИЛ-17}-лимфоцитов, синтезирующих ИЛ-17А, и Th-регуляторных лимфоцитов, синтезирующих TGF- β . Уровень ФНО- α у пациентов с ХОБЛ, не превышающий такового у лиц контрольной группы, вероятно, свидетельствует об отсутствии инфекционного процесса у них в организме. При этом уровни молекул, выработка которых контролируется ФНО- α , также не отличаются от уровней контрольной группы: VCAM-1, CD40L, MMP-9. Не отмечено повышения противовоспалительных ИЛ-10 и ИЛ-4 у пациентов с ХОБЛ относительно контрольной группы, что свидетельствует о невысокой активности макрофагов М2-фенотипа. По мере нарастания выраженности ХДН у пациентов с ХОБЛ отмечено повышение уровня таких провоспалительных маркеров как ИЛ-8, hsCRP, что связано с прогрессированием основного заболевания. У пациентов с ХДН выявлено повышение маркеров клеточного иммунитета ИФ- γ (ХДН1А-IIIБ) и ИЛ-17А (ХДН1А-IB), однако значения этих показателей не достигают уровней контрольной группы. При этом отмечено повышение уровней противовоспалительных маркеров ИЛ-4 (ХДН1А-IB) и ИЛ-10 (ХДН1А-IB), причем данные показатели превышают уровни контрольной группы. Таким образом, при определенных степенях ХДН (1А-IB) у пациентов с ХОБЛ выражена активация гуморального звена иммунитета, как проявление активности макрофагов М2-фенотипа, с чем может быть связано снижение активности клеточного звена.

У пациентов с ХОБЛ установлено повышение интенсивности обмена соединительной ткани. Увеличен уровень MMP-1, TIMP-1, СТТК-1 и СППТ-1. В физиологических условиях деятельность MMP-1 и TIMP-1 тесно регулируется, что обеспечивает поддержание ар-

хитектуры экстрацеллюлярного матрикса. Любой дисбаланс в системе коллагена, протеиназ, ингибиторов протеиназ способен изменять функциональную активность клеток стромального компонента, приводя к накоплению внеклеточного матрикса и патологическому стенозу артерий. Высокий уровень MMP, как правило, ассоциируется с активностью макрофагального звена [25].

У каждого второго пациента с ХОБЛ выявлено повышение НС выше безопасного уровня 10,0 мкмоль/л. НС служит фактором интенсивного повреждения эндотелия и рассматривается как маркер эндотелиальной дисфункции [26]. У пациентов с ХОБЛ выявлен более высокий уровень END1 и более низкие уровни PGI2 и TM по сравнению с лицами контрольной группы. END1 является самым мощным из известных сосудосуживающих агентов. В том случае, если действие END1 не уравновешено вазодилататорами, он способствует развитию системной и легочной гипертензии, атеросклеротическому повреждению сосудов и рассматривается как маркер тяжести и неблагоприятного исхода данных состояний [8]. PGI2 вызывает вазодилатацию, препятствует агрегации тромбоцитов, а также содружественно с TM повышает антикоагуляционный потенциал эндотелия. Самым мощным эндогенным вазодилататором является оксид азота NO, синтезируемый NO-синтазой из L-аргинина. Кроме вазодилатации NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращает процесс окисления липопротеинов низкой плотности, тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов и ингибирует адгезию лейкоцитов на эндотелиальных клетках. Различные стимулы, вызывающие выделение NO, способствуют синтезу PGI2. Таким образом, на основании более низких значений PGI2 у пациентов с ХОБЛ можно предполагать снижение выработки эндогенного NO [27, 28]. У пациентов с ХОБЛ отмечены также более низкие значения VEGF, PDGF-BB и LpФЛ-A2. VEGF, PDGF-BB помимо стимуляции ангиогенеза обладают свойствами ангиопротекции. В настоящее

время установлено, что LpФЛ-А2 – фермент, который участвует в поддержании целостности клеточных мембран, в передаче различных сигналов внутрь клетки, метаболизме арахидоновой кислоты. Также LpФЛ-А2 рассматривается как специфический маркер сосудистого повреждения, т.к. повышение его концентрации в крови ассоциировано только с деятельностью макрофагов, инфильтрирующих атеросклеротические бляшки, и не продуцируется при других воспалительных процессах. Низкие уровни LpФЛ-А2 свидетельствуют о снижении мембранопротективных свойств относительно клеток эндотелия [29]. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ регистрируются признаки эндотелиальной дисфункции: повышены вазоспастические и снижены антиагрегационные, антикоагуляционные, вазодилатационные и ангиопротективные свойства эндотелия. В настоящее время эндотелиальная дисфункция считается предиктором высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, ключевым звеном в развитии атеросклероза. Нарушение функции эндотелия развивается намного раньше, чем появляются морфологические и клинические признаки атеросклероза [30].

Следует отметить более высокий уровень $\alpha 1$ -АТ у пациентов с ХОБЛ. Результатом является более низкий уровень ELANE у них по сравнению с группой контроля. Однако уровень SOD у пациентов с ХОБЛ существенно ниже такового в контрольной группе. SOD инактивирует супероксидный радикал O_2^- , который является мощным фактором инактивации NO. Контакт NO и O_2^- приводит к образованию сильного окислителя пероксинитрита ONOO и радикала гидроксила $\cdot OH$, обладающих высокой цитотоксичностью. Поэтому в тех участках сосудистого русла, где выделяется NO, присутствует SOD, препятствуя появлению O_2^- . Высокая активность макрофагального звена иммунитета сопровождается выработкой большого количества свободных радикалов [27, 28]. При недостаточной антиоксидантной защите воздействие свободных радикалов и образующихся сильных окислителей на эндоте-

лиальные клетки приводит к нарушениям свойств биологических мембран и функционирования клеток с последующим их некрозом и/или инициацией апоптоза. Радикал гидроксила $\cdot OH$ инициирует процесс перекисного окисления липидов. Результатом действия перекисного окисления липидов на липопротеины низкой плотности (ЛПНП) является их структурная модификация. ЛПНП превращаются в чужеродные вещества, не способные утилизироваться из кровотока с помощью рецепторов эндотелиальных клеток. Модифицированные ЛПНП проникают в субэндотелиальный слой сосудов, где захватываются макрофагами посредством сквенджер-рецепторов. Окисленные ЛПНП активируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, способствуя их миграции в субэндотелиальное пространство, где моноциты трансформируются в макрофаги, фагоцитируют модифицированные ЛПНП и превращаются в пенистые клетки [8].

Динамику изучаемых показателей в зависимости от стадий ХДН следует рассмотреть в рамках теории атерогенеза. Современная теория развития атеросклероза выделяет несколько стадий этого процесса [31].

1. Долипидная стадия. Факторы риска (дислипидемия, нарушения обмена глюкозы, курение и др.) в сочетании с травмирующими интиму сосудов факторами (свободнорадикальное окисление, гипергомоцистеинемия и др.) приводят к развитию эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция характеризуется деструкцией эндотелия и базальных мембран интимы с развитием повышенной проницаемости эндотелия для белков плазмы, липидов. Продолжительность долипидной стадии определяется возможностью липолитических и протеолитических ферментов очищать интиму от «засорения». Истощение этих ферментов знаменует начало следующей стадии атеросклероза – липоидоза.

2. Стадия липоидоза. В данной стадии отмечается очаговая инфильтрация интимы липопротеинами. Моноциты активно проникают в интиму и трансформируются в макро-

фаги. Макрофаги и гладкомышечные клетки поглощают липопротеины и превращаются в пенистые клетки. На данной стадии в интима сосудов образуются жировые пятна и полосы.

3. Стадия липосклероза. Стадия характеризуется разрастанием соединительнотканых элементов интимы в участках отложения липидов и белков. Очаговые разрастания соединительной ткани в интима сосуда ведут к формированию фиброзной бляшки. Постепенно в фиброзной бляшке появляются тонкостенные сосуды *vasa vasorum*.

4. Стадия атероматоза. Липидные массы и прилежащие к ним коллагеновые волокна распадаются и преобразуются в мелкозернистую аморфную массу (атероматозный детрит). У краев бляшки появляется множество воспалительных клеток (лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки), активно развиваются *vasa vasorum*. Указанные процессы распространяются, вовлекая новые участки окружающих тканей. Тромбоз *vasa vasorum* и кровоизлияния в толщу бляшки способствует прогрессированию некроза и воспаления. Атероматозные массы отграничены от просвета сосуда слоем зрелой соединительной ткани (покрышка бляшки). В определенный момент покрышка бляшки разрывается (изъязвление), приводя к осложнениям. Атероматоз – стадия осложнений.

5. Стадия атерокальциноза. Известь откладывается в атероматозные массы, фиброзную ткань, межлужочное вещество. При значительных отложениях извести в покрышке бляшки образуются плотные и ломкие пластинки.

Как нами уже показано ранее, у пациентов с ХОБЛ присутствует эндотелиальная дисфункция, повышенная активность М1-макрофагов, способных продуцировать свободные радикалы, снижение антиоксидантной защиты. Сама ХОБЛ развивается благодаря длительному курению табака. К тому же пациенты наблюдаемой группы имели другие факторы риска сердечно-сосудистой патологии, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения обмена глюкозы, ожирение, нарушение обмена мочевого кис-

лоты, установленным нами ранее [32]. Пациент с ХОБЛ имеет около 5 факторов сердечно-сосудистого риска. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ созданы условия для реализации первой и второй стадий атеросклероза (долипидной и липоидоза).

Степени ХДНО-IIБ характеризуются высоким уровнем END1, сниженным уровнем ТМ, Pgl2, VEGF (ХДНО-IA), что еще раз свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. Высокие значения маркеров распада (СТТК-1) и синтеза (СППТ-1) коллагена, тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ (TIMP-1) при сохраняющейся на уровне контрольной группы активности металлопротеиназ (MMP-1, MMP-9) наиболее вероятно характеризуют развитие стадии липосклероза у пациентов с ХОБЛ и ХДНО-IIБ. Низкие уровни VCAM-1, CL40L, ФНО-α и LpФЛ-A2 свидетельствуют о невысоком уровне воспаления в сосудистой стенке у пациентов с ХОБЛ и ХДНО-IIБ. Уровень VEGF повышен при ХДНIIБ-IIБ, что может указывать на процесс развития *vasa vasorum* в формирующихся атеросклеротических бляшках. Итак, интенсивный уровень обмена соединительной ткани, невысокая активность воспаления и повышенный уровень VEGF у лиц с ХОБЛ и ХДНО-IIБ, свидетельствуют о большой вероятности формирования стадии липосклероза у данных пациентов.

Степени ХДНIIIA-IIIB характеризуются изменениями целого ряда показателей. Отмечено повышение ФНО-α и ассоциированных с его активностью маркеров воспаления: CD40L и VCAM-1, способных стимулировать адгезию лейкоцитов и моноцитов крови к эндотелию и их проникновение в сосудистую интиму, MMP-1, участвующей в разрушении коллагена. Повышение уровней НС и ТМ свидетельствует о нарастающем повреждении эндотелия. Повышенный уровень VEGF при ХДНIIIA в сочетании с повышением HIF-1 свидетельствует о гипоксической стимуляции ангиогенеза, например *vasa vasorum* в атеросклеротической бляшке. Снижение VEGF при ХДНIIIB несмотря на повышение HIF-1 и возрастающая активность PDGF-BB, наибо-

лее вероятно, отражают процесс гибели *vasa vasorum* (например, в результате тромбоза) со стимуляцией репарации зоны повреждения (стимуляция пролиферации и активности фибробластов, гладкомышечных клеток) фактором роста PDGF-BB, освобождаемым из α -гранул тромбоцитов во время их агрегации [33]. Увеличение концентрации SOD у лиц с ХОБЛ и ХДНIIIA-IIIB является признаком активации образования свободных радикалов участвующими в воспалении макрофагами. Нарастание концентрации α 1-АТ способствует инактивации образующихся при воспалении протеаз. Повышенный уровень HIF-1 у лиц с ХОБЛ и ХДНIIIA-IIIB, повышение специфического маркера сосудистого повреждения LpФЛ-A2, ассоциированное с выраженными НГАК (НД < 90% и SpO2 покоя < 90%), позволяет предположить патогенетическую роль гипоксемии в активизации воспалительного процесса в сосудистой стенке. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ и ХДНIIIA-IIIB повышение маркеров повреждения эндотелия, воспаления, антиоксидантной и антипротеазной защиты, а также определенная динамика маркеров ангиогенеза и репарации могут свидетельствовать о формировании у них стадии атероматоза.

Для подтверждения способности гипоксемии индуцировать воспаление в сосудистом русле проведен анализ динамики изучаемых показателей в зависимости от НГАК. Установлено, что уровни HIF-1 и VCAM-1 повышаются уже при начальных НГАК (НД > 90%). При выраженных НГАК (НД < 90% и SpO2 покоя < 90%) увеличиваются уровни ассоциированного с ФНО- α маркеров воспаления ИФ- γ и MMP1, а также ТМ и α 1-АТ. Повышения уровня LpФЛ-A2 ассоциированы с НД < 90% и SpO2 < 90%, повышением ТМ и VCAM-1. Установлено значимое снижение уровня END1 у пациентов с ХОБЛ и ХДНIIIA-IIIB, НД < 90% и SpO2 < 90%. Однако по данным литературы при гипоксемии отмечается увеличение выработки END1 [18, 30]. Как показано ранее, гипоксемия связана с повышением маркеров эндотелиальной дисфункции,

воспаления, антиоксидантной защиты (ТМ, VCAM-1, MMP-1, HIF-1, PDGF-BB, CD40L, SOD). Таким образом, у пациентов с ХОБЛ и ХДНIIIA-IIIB, НД < 90% и SpO2 < 90% повреждение сосудистой стенки ассоциировано с истощением секреторной функции эндотелия.

Как указывалось ранее, SP-D характеризует воспалительный процесс в легких у пациентов с ХОБЛ. Отсутствие увеличения уровня SP-D при нарастании степени ХДН и НГАК и даже его определенное снижение у лиц со стойкой гипоксемией (SpO2 покоя < 90%) свидетельствует о том, что установленная динамика маркеров сосудистого повреждения, эндотелиальной дисфункции, воспаления, антиоксидантной и антипротеазной защиты не обусловлена всецело воспалительной реакцией в органах дыхания и поэтому может характеризовать процессы, происходящие в сосудистом русле.

Выводы.

1. Высокая активность макрофагов M1-фенотипа и невысокая активность макрофагов M2-фенотипа отмечена у пациентов с ХОБЛ. Выявлено снижение активности цитокинового семейства ИЛ-12, регулируемого макрофагами M1-фенотипа: Th1-лимфоцитов, Th_{ИЛ-17}-лимфоцитов и Th-регуляторных лимфоцитов. Низкий уровень ФНО- α у пациентов с ХОБЛ, вероятно, свидетельствует об отсутствии у них инфекционного процесса. Повышение активности макрофагов M2-фенотипа установлено у пациентов с ХДН IA-DIIIB.

2. В группе пациентов с ХОБЛ выявлены признаки СВО (высокие уровни Le и hsCRP) и ЛВО (высокий уровень SP-D). При нарастании ХДН отмечено повышение маркеров СВО. Отсутствие увеличения SP-D при нарастании ХДН и НГАК, а также его определенное снижение у лиц с SpO2 покоя < 90% свидетельствует о том, что установленная динамика маркеров СВО не обусловлена всецело ЛВО в органах дыхания и может быть связана с воспалительным процессом в сосудистом русле, о чем свидетельствует повышение маркеров сосудистого повреждения (LpФЛ-A2, ТМ, VCAM-1) при НД < 90% и SpO2 покоя < 90%.

3. Признаки ключевого звена в развитии атеросклероза и предиктора высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний – эндотелиальной дисфункции – выявлены у пациентов с ХОБЛ: повышены вазоспастические и снижены антиагрегационные, антикоагуляционные, вазодилатационные и ангиопротективные свойства эндотелия. Недостаточная антиоксидантная защита SOD в условиях повышения уровня фактора повреждения эндотелия НС и высокой активности макрофагов М1-фенотипа приводит к воздействию свободных радикалов и сильных окислителей на эндотелиальные клетки, нарушениям свойств их биологических мембран, инициацией некроза и/или апоптоза эндотелиоцитов, что ассоциировано с истощением секреторной функции эндотелия.

4. Высокая интенсивность обмена соединительной ткани в сочетании с невысокой

активностью воспаления в интима сосуда и повышенным уровнем маркера ангиогенеза свидетельствуют о большой вероятности формирования у пациентов с ХОБЛ и ХДНО-IIIБ стадии липосклероза.

5. Повышение маркеров повреждения эндотелия, воспаления, антиоксидантной и антипротеазной защиты, а также определенная динамика маркеров ангиогенеза и репарации свидетельствует о большой вероятности формирования у пациентов с ХОБЛ и ХДНIIIA-IIIБ стадии атероматоза. Патогенетическим фактором, способствующим развитию стадии атероматоза, является НГЭК на уровне НД < 90% и SpO₂ покоя < 90%. Следовательно, ХДНIIIA-IIIБ и НГЭК НД < 90% и SpO₂ покоя < 90% следует рассматривать как факторы риска развития нестабильной бляшки у пациентов с ХОБЛ, что существенно повышает у них риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Литература

1. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях / Е.Л. Насонов [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – № 5. – С. 4–12.

2. *The risk of cardiovascular complications in inflammatory bowel disease* / P. Czubkowski [et al.] // Clin. Exp. Med. – 2020. – № 4. – P. 481–91.

3. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике / Г.Г. Арабидзе // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 1. – С. 4–19.

4. Абдужамалова Н.М. Современные представления о роли воспаления в патогенезе атеросклероза (обзор литературы) / Н.М. Абдужамалова, А.М. Карпова, В.Г. Наумов // Терапевт. – 2015. – № 4. – С. 57–61.

5. Марусенко И.М. Системное воспаление как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы / И.М. Марусенко, И.И. Польская // Кардиосоматика. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 40–46.

6. Роль хемокинов в иммунопатогенезе атеросклероза / А.В. Москалёв [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – № 1. – С. 195–202.

7. Черешнев В.А. Системное воспаление – миф или реальность? / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, Т.Н. Юрченко // Вестник Российской академии наук. – 2004. – Т. 74, № 3. – С. 219–227.

8. Аронов Д.М. Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов / Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова, О.М. Драпкина // Кардиоваску-

лярная терапия и профилактика. – 2021. – № 7. – С. 133–142.

9. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021 Report* / A. Agusti [et al.]. – 2020. – 152 p.

10. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких / В.А. Никитин [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 61–66.

11. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления / А.Л. Верткин [и др.] // Рус. мед. журнал. – 2014. – № 11. – С. 811.

12. Акрамова Э.Г. Клиническое значение исследования сердца у больных ХОБЛ / Э.Г. Акрамова // Рос. кард. журнал. – 2012. – № 1. – С. 41–47.

13. Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность / З.Р. Айсанов, А.Г. Чучалин, Е.Н. Калманова // Кардиология. – 2019. – № 59. – С. 24–36.

14. Диагностические возможности неинвазивного мониторинга насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом в клинике внутренних болезней: методические рекомендации / Лапицкий Д.В. [и др.]. – Минск, БГМУ. – 2017 г. – 68 с.

15. Способ диагностики дыхательной недостаточности / Лапицкий Д.В. [и др.]. – Минск, 2020. – 8 с.

16. Комплексное исследование респираторной функции легких в клинической практике. Учебно-методическое пособие / Е.И. Давидовская [и др.]. – Мн., 2012. – 78 с.

17. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2018. – 512 с.

18. Каталог БиоХимМак / Н.С. Рытикова [и др.]. – группа компаний «БиоХимМак», 2007. – 453 с.

19. Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин; перевод с англ. под ред. Леонова В.П. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – С. 43–44.

20. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – Гл. 11. – С. 157–184.

21. Халафян А.А. Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей / А.А. Халафян. – М.: Бином, 2010. – 496 с.

22. Григорьев С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8. – № 4. – С. 37–45.

23. Журавлева Л.Н. Легочный сурфактант и патогенетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D / Л.Н. Журавлева // Охрана материнства и детства. – 2016. – № 2. – 82–86.

24. Лямина С.В. Современный подход к анализу иммунного ответа при заболеваниях легких: сурфактантный белок D и его роль / С.В. Лямина, Т.Ю. Веденикин, И.Ю. Малышев // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 4. – <https://science-education.ru/ru/article/view?id=4717>.

25. Григоркевич О.С. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы / О.С. Григоркевич, Г.В. Мокров, Л.Ю. Косова // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2019. – № 2. – С. 3–16.

26. Фефелова Е.В. Патогенетические эффекты гипергомоцистеинемии в эксперименте и клинике: дис.

д-ра мед. наук: 14.03.03 / Е.В. Фефелова; Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2021. – 272 с.

27. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соровский образовательный журнал. – 2000. – № 12. – С. 13–19.

28. Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? / Т.Д. Власов, Н.Н. Петрищев, О.А. Лазовская // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 76–84.

29. Филькин С.Ю. Семейство фосфолипаз: структура, функции и применение в биотехнологии / С.Ю. Филькин, А.В. Липкин, А.Н. Федоров // Успехи биологической химии. – 2020. – Т. 60. – С. 369–410.

30. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза / А.В. Пизов [и др.] // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 4. – № 35. – С. 28–33.

31. Рагино Ю.И. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая характеристика / Ю.И. Рагино, А.М. Волков, А.М. Чернявский // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 88–95.

32. Лапицкий Д.В. Стратификация кардио-васкулярного риска у пациентов с ХОБЛ / Д.В. Лапицкий // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2018. – Т. 2. – № 2. – С. 364–372.

33. Губарева Е.Ю. Фактор роста эндотелия сосудов качестве потенциального маркера субклинического поражения органов, опосредованного артериальной гипертензией / Е.Ю. Губарева, И.В. Губарева // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 40–44.

References

1. Serdechno-sosudistaya patologiya pri revmaticeskikh zabolevaniyah / E.L. Nasonov [i dr.] // Terapevticheskij arhiv. – 2016. – № 5. – S. 4–12.

2. The risk of cardiovascular complications in inflammatory bowel disease / P. Czubkowski [et al.] // Clin. Exp. Med. – 2020. – № 4. – R. 481–91.

3. Arabidze G.G. Klinicheskaya immunologiya ateroskleroza – ot teorii k praktike / G.G. Arabidze // Ateroskleroz i dislipidemii. – 2013. – № 1. – S. 4–19.

4. Abduzhamalova N.M. Sovremennye predstavleniya o roli vospaleniya v patogeneze ateroskleroza (obzor literatury) / N.M. Abduzhamalova, A.M. Karpova, V.G. Naumov // Terapevt. – 2015. – № 4. – S. 57–61.

5. Marusenko I.M. Sistemnoe vospalenie kak faktor riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy: obzor literatury / I.M. Marusenko, I.I. Pol'skaya // Cardiosomatika. – 2018. – Т. 9. – № 1. – S. 40–46.

6. Rol' hemokinov v immunopatogeneze ateroskleroza / A.V. Moskalyov [i dr.] // Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii. – 2018. – № 1. – S. 195–202.

7. Chereshev V.A. Sistemnoe vospalenie – mif ili real'nost'? / V.A. Chereshev, E.Yu. Gusev, T.N. Yurchenko // Vestnik Rossijskoj akademii nauk. – 2004. – Т. 74, № 3. – S. 219–227.

8. Aronov D.M. Patogenez ateroskleroza cherez prizmu narusheniya funkcij mikrososudov / D.M. Aronov, M.G. Bubnova, O.M. Drapkina // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. – 2021. – № 7. – S. 133–142.

9. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021 Report / A. Agusti [et al.] – 2020. – 152 p.

10. Rol' sistemnogo vospaleniya v razvitii komorbidnosti pri hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih / V.A. Nikitin [i dr.] // Tuberkulyoz i bolezni lyogkih. – 2017. – Т. 95, № 6. – S. 61–66.

11. *Komorbidnost' pri HOBL: rol' hronicheskogo sistemnogo vospaleniya* / A.L. Vertkin [i dr.] // Rus. med. zhurnal. – 2014. – № 11. – S. 811.
12. *Akramova E.G. Klinicheskoe znachenie issledovaniya serdca u bol'nyh HOBL* / E.G. Akramova // Ros. kard. zhurnal. – 2012. – № 1. – S. 41–47.
13. *Ajsanov Z.R. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkih i serdechno-sosudistaya komorbidnost'* / Z.R. Ajsanov, A.G. Chuchalin, E.N. Kalmanova // Kardiologiya. – 2019. – № 59. – S. 24–36.
14. *Diagnosticheskie vozmozhnosti neinvazivnogo monitorirovaniya nasyshcheniya gemoglobina arterial'noj krovi kislorodom v klinike vnutrennih boleznej: metodicheskie rekomendacii* / Lapickij D.V. [i dr.]. – Minsk, BGMU. – 2017 g. – 68 s.
15. *Sposob diagnostiki dyhatel'noj nedostatochnosti* / Lapickij D.V. [i dr.]. – Minsk, 2020. – 8 s.
16. *Kompleksnoe issledovanie respiratornoj funkcii legkih v klinicheskoy praktike. Uchebno-metodicheskoe posobie* / E.I. Davidovskaya [i dr.]. – Mn., 2012. – 78 s.
17. *Simbircev A.S. Citokiny v patogeneze i lechenii zabolevanij cheloveka* / A.S. Simbircev. – SPb.: Foliant, 2018. – 512 s.
18. *Katalog BioHimMak* / N.S. Rytikova [i dr.]. – gruppa kompanij «BioHimMak», 2007. – 453 s.
19. *Petri A. Naglyadnaya medicinskaya statistika* / A. Petri, K. Sebin; perevod s angl. pod red. Leonova V.P. – M.: Geotar-Media, 2009. – S. 43–44.
20. *Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie prikladnyh programm STATISTICA* / O.Yu. Rebrova. – M.: Media Sfera, 2002. – Gl. 11. – S. 157–184.
21. *Halafyan A.A. Statistica 6. Matematicheskaya statistika s elementami teorii veroyatnostej* / A.A. Halafyan. – M.: Binom, 2010. – 496 s.
22. *Grigor'ev S.G. Rol' i mesto logisticheskoy regres-sii i ROC-analiza v reshenii medicinskih diagnosticheskikh zadach* / S.G. Grigor'ev, Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko // Zhurnal infektologii. – 2016. – T. 8. – № 4. – S. 37–45.
23. *Zhuravleva L.N. Legochnyj surfaktant i patogene-ticheskaya rol' surfaktantnyh proteinov SP-A i SP-D* / L.N. Zhuravleva // Ohrana materinstva i detstva. – 2016. – № 2. – 82–86.
24. *Lyamina S.V. Sovremennyy podhod k analizu im-munnogo otveta pri zabolevaniyah legkih: surfaktant-nyj belok D i ego rol'* / S.V. Lyamina, T.Yu. Vedenikin, I.Yu. Malyshev // Sovremennye problemy nauki i obrazo-vaniya. – 2011. – № 4. – <https://science-education.ru/article/view?id=4717>.
25. *Grigorkevich O.S. Matriksnye metallopro-teiny i ih inhibitory* / O.S. Grigorkevich, G.V. Mokrov, L.Yu. Kosova // Farmakokinetika i farmakodinamika. – 2019. – № 2. – S. 3–16.
26. *Fefelova E.V. Patogeneticheskie efekty giper-gomocisteinemii v eksperimente i klinike: dis. d-ra med. nauk: 14.03.03* / E.V. Fefelova; CHitinskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya. – Chita, 2021. – 272 s.
27. *Vladimirov Yu.A. Svobodnye radikaly v biologi-cheskikh sistemah* / Yu.A. Vladimirov // Sorovskij obrazo-vatel'nyj zhurnal. – 2000. – № 12. – S. 13–19.
28. *Vlasov T.D. Disfunkciya endoteliya. Pravil'no li my ponimaem etot termin?* / T.D. Vlasov, N.N. Petrish-chev, O.A. Lazovskaya // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. – 2020. – T. 17. – № 2. – S. 76–84.
29. *Fil'kin S.Yu. Semejstvo fosfolipaz: struktura, funkcii i primenenie v biotekhnologii* / S.Yu. Fil'kin, A.V. Lipkin, A.N. Fedorov // Uspekhi biologicheskoy himii. – 2020. – T. 60. – S. 369–410.
30. *Endotelial'naya disfunkciya kak rannij prediktor ateroskleroza* / A.V. Pizov [i dr.] // Medicinskij alfavit. – 2019. – T. 4. – № 35. – S. 28–33.
31. *Ragino Yu.I. Stadii razvitiya ateroskleroticheskogo ochaga i tipy nestabil'nyh blyashek – patofiziologi-cheskaya i gistologicheskaya harakteristika* / Yu.I. Ragino, A.M. Volkov, A.M. Chernyavskij // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2013. – № 5. – S. 88–95.
32. *Lapickij D.V. Stratifikaciya kardio-vaskulyarnogo riska u pacientov s HOBL* / D.V. Lapickij // Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski. – 2018. – T. 2. – № 2. – S. 364–372.
33. *Gubareva E.Yu. Faktor rosta endoteliya sosu-dov kachestve potencial'nogo markera subklinicheskogo porazheniya organov, oposredovannogo arterial'noj gipertoniej* / E.Yu. Gubareva, I.V. Gubareva // Sibirskij medicinskij zhurnal. – 2019. – T. 34, № 3. – S. 40–44.

Поступила 13.07.2022 г.