

© ФЕДОТОВ В.Д., 2024

**Федотов В.Д.****КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ  
ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ  
КОМОРБИДНОСТЬ**

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии»  
Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является третьей причиной смерти в мире, при этом более 30% этих пациентов умирают от кардиоваскулярных заболеваний. **Цель.** Изучить патогенетические связи между показателями эхокардиографии, спирометрии и воспалительными биомаркерами у пациентов с различными клиническими фенотипами ХОБЛ профессиональной этиологии (ПЭ) с кардиоваскулярной коморбидностью. **Материал и методы.** В исследование было включено 111 пациентов с ХОБЛ ПЭ и кардиоваскулярной коморбидностью. Исходя из показателей спирометрии, пациенты были разделены на 4 группы (клинических фенотипа). Пациентам проводились общеклиническое исследование, эхокардиография, определение концентрации в сыворотке крови тропонина I, эндотелина-1 (Э-1), эндотелиальной синтазы (ЭС), гиалуроновой кислоты (ГК), миоглобина. **Результаты.** Концентрация тропонина I, миоглобина и Э-1 была в норме во всех группах. Концентрация ГК была повышенна больше всего среди пациентов фенотипа «E» ( $p = 0,0008$ ). Концентрация ЭС в группе фенотипа «E» была более, чем в 2,5 раза выше по сравнению с другими группами ( $p = 0,0022$ ). Концентрация миоглобина прямо коррелировала с толщиной миокарда левого желудочка, ЭС, уровнем эозинофилов и ИБС ( $p < 0,05$ ), а концентрация ЭС прямо коррелировала с АГ. Концентрация ГК обратно коррелировала с показателями спирометрии, эхокардиографии и прямо коррелировала с содержанием эозинофилов и обострениями ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования для выявления биомаркеров, отражающих риск обострений кардиоваскулярных коморбидов у больных ХОБЛ ПЭ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких; минеральная пыль; кремнезем; профессиональные болезни; миоглобин; тропонин I; эндотелиальная синтаза; эндотелин-1; гиалуроновая кислота.

**Для цитирования:** Федотов В.Д. Клинические фенотипы ХОБЛ профессиональной этиологии и кардиоваскулярная коморбидность. Клиническая медицина. 2024;102(8):624–633. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-624-633>

**Для корреспонденции:** Федотов Василий Дмитриевич — e-mail: basil11@yandex.ru

**Vasily D. Fedotov****FEATURES OF INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH OCCUPATIONAL COPD  
AND CARDIOVASCULAR COMORBIDITY**Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod, Russia  
Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Nizhny Novgorod, Russia

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death worldwide, with over 30% of these patients dying from cardiovascular diseases. **Objective:** to study the pathophysiological links between echocardiography, spirometry indicators, and inflammatory biomarkers in patients with various clinical phenotypes of occupational COPD with cardiovascular comorbidity. **Material and methods.** The study included 111 patients with occupational COPD and cardiovascular comorbidity. Based on spirometry results, patients were divided into 4 groups (clinical phenotypes). Clinical examinations, echocardiography, and serum concentrations of troponin I, endothelin-1 (E-1), endothelial synthase (ES), hyaluronic acid (HA), and myoglobin were performed. **Results.** The concentrations of troponin I, myoglobin, and E-1 were normal in all groups. HA concentration was highest among phenotype «E» patients ( $p = 0.0008$ ). ES concentration in phenotype «E» was more than 2.5 times higher compared to other groups ( $p = 0.0022$ ). Myoglobin concentration positively correlated with left ventricular myocardium thickness, ES, eosinophil levels, and coronary heart disease ( $p < 0.05$ ), while ES concentration correlated positively with hypertension. HA concentration negatively correlated with spirometry and echocardiography indicators and positively correlated with eosinophil levels and exacerbations ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** Further research is needed to identify biomarkers reflecting the risk of exacerbations in cardiovascular comorbidities in patients with occupational COPD.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких; минеральная пыль; кремнезем; профессиональные болезни; тропонин I; эндотелиальная синтаза; эндотелин-1; гиалуроновая кислота.

**For citation:** Fedotov V.D. Features of inflammatory biomarkers in patients with occupational COPD and cardiovascular comorbidity. Klinicheskaya meditsina. 2024;102(8):624–633. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-624-633>

**For correspondence:** Vasily D. Fedotov — e-mail: basil11@yandex.ru

**Conflict of interests.** The author declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 19.02.2024

Accepted 26.03.2024

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляется чрезвычайно значимым заболеванием, бремя которого не в полной мере поддается оценке. Занимая третью строчку среди причин смерти в мире, эта патология наносит значительный социально-экономический ущерб. Так, согласно 20-летнему прогнозу для США, прямые медицинские расходы, связанные с ХОБЛ, оцениваются в 800,9 млрд долларов, а 20-летнее число смертей, связанных с ХОБЛ, составит 9,42 млн человек [1]. Также стоит отметить, что среди первых пяти причин смерти больных ХОБЛ лидируют болезни системы кровообращения [2]. В нашей стране прогнозируемый ущерб от ХОБЛ только в 2022 г. составил 378,9 млрд руб. [3].

Главными причинами развития патологии являются табакокурение, наследственная предрасположенность и экспозиция промышленными аэрозолями (контакт с которыми вызывает новые случаи ХОБЛ ежегодно у 20% работающих) [1, 4].

Важной особенностью ХОБЛ является частое присоединение сопутствующих заболеваний (коморбидов), прежде всего, кардиоваскулярных, которые встречаются у более чем 50% больных ХОБЛ [5]. Этот феномен объясняется общими факторами риска для ХОБЛ и кардиоваскулярных заболеваний — курением, а также развитием системного воспаления, вовлекающего в процессы воспаления не только слизистую оболочку мелких бронхов, но и эндотелий сосудов [6]. Поэтому наряду с процессами ремоделирования дыхательных путей происходит развитие эндотелиальной дисфункции [7], повышение жесткости стенки сосудов и развитие сердечно-сосудистых коморбидов [8, 9].

Между тем, в контексте изучения патогенетических связей с кардиоваскулярными коморбидами особый интерес представляет изучение особенностей системного воспаления при ХОБЛ профессиональной этиологии (ПЭ) от воздействия минеральной пыли [10, 11]. В медицине труда принято выделять различные фенотипы ХОБЛ ПЭ в зависимости от особенностей этиологического фактора, его физико-химических свойств [12].

Поскольку минеральная, в частности, кремнеземсодержащая пыль способствует развитию воспаления, сопровождающегося активацией фиброзно-склеротических процессов в бронхах, интересно исследовать параллельно протекающие при этом патологические процессы, приводящие к развитию кардиоваскулярных коморбидов. Для этого важно исследовать комплекс биомаркеров и изучить их патогенетические связи с показателями функционального состояния бронхов, миокарда и обострений ХОБЛ ПЭ. Рассмотрим некоторые из них ниже.

Одним из наиболее изученных и клинически значимых биомаркеров у больных ХОБЛ являются эозинофилы. Необходимо отметить, что за последнее столетие взгляды на роль этих клеток в воспалении пересматривались не менее четырех раз. В итоге от представлений об эозинофилах как конечных эффекторных клетках врожденного иммунитета, обладающих мощным деструктивным потенциалом, и участниках дисрегулятор-

ного аллергического ответа подошли к концепции эозинофилов как важного компонента местного тканевого гомеостаза — регулятора локальных иммунных реакций, а также процессов ремоделирования и репарации в норме и патологии [13]. Несмотря на то что при воспалении при ХОБЛ преобладают клеточные элементы и механизмы Т1 иммунного ответа, у многих больных ХОБЛ число эозинофилов в микролитре крови составляет 150 клеток и более [14], что позволяет ряду авторов говорить о «эозинофильном (Т2) воспалении» у некоторых больных ХОБЛ [15]. Но эффективные препараты против интерлейкина 5 при Т2 иммунном ответе оказались бесполезны для предотвращения обострений у пациентов с ХОБЛ [16]. Поэтому эозинофилия крови или мокроты в настоящее время рассматривается в контексте предиктора эффективности применения ингаляционных глюкокортикоидов (иГКС) у этих больных [17].

**Гиалуроновая кислота (ГК).** Данное вещество матрикса соединительной ткани в зависимости от своей молекулярной массы обладает как про- так и противовоспалительным потенциалом. В наших собственных исследованиях была показана обратная взаимосвязь между концентрацией ГК в сыворотке крови и параметрами спирометрии при ХОБЛ ПЭ и сделан вывод о том, что ГК играет важную роль не только в развитии фиброзно-склеротических процессов в стенке бронха [18], но и является фактором риска обострений заболевания [12].

**Эндотелин-1 (Э-1).** Данная молекула синтезируется сосудистым эндотелием и играет важную роль как в развитии кардиоваскулярных заболеваний (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, синдрома Такоцубо, хронической сердечной недостаточности, легочной гипертензии). Э-1 активно стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, фибротические процессы и ремоделирование сосудов [19, 20]. Э-1 повышается в крови у больных ХОБЛ с легочной гипертензией [21].

**Эндотелиальная синтаза (ЭС).** Данный фермент эндотелия играет разнообразные роли в процессах регуляции сосудистого тонуса и воспаления. Недавние исследования показали, что концентрация оксида азота (NO) и активность ЭС снижается у больных ХОБЛ вне обострения, но при обострении возрастает [22]. При развитии эмфиземы и утраты капиллярного русла развивается эндотелиальная дисфункция, что проявляется падением активности ЭС и снижением концентрации NO [23].

**Миоглобин.** Миоглобин в контексте ХОБЛ изучен мало. Известно, что он в большом количестве содержится в скелетной мускулатуре, миокарде и гладкомышечных клетках. Данный белок играет важную роль в регуляции активности NO: оксимиоглобин способен окислять NO в нитрат, что позволяет регулировать концентрацию оксида азота в миоцитах скелетной мускулатуры, кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках [24].

**Тропонин.** Тропонины содержатся в миокарде и скелетных мышцах, тропонины Т и I являются биомаркерами инфаркта миокарда. Недавно было установлено, что повышенный уровень тропонина I  $> 6$  нг/л у больных

со стабильной ХОБЛ является предиктором смертности у этих пациентов [25]. Этот феномен связывают с наличием кардиоваскулярной коморбидности, дисфункцией левого желудочка, а также активностью системного воспаления у некоторых больных ХОБЛ [26].

Таким образом, была сформулирована цель исследования: изучить патогенетические связи между показателями эхокардиографии, функцией внешнего дыхания и биомаркерами системного воспаления у больных ХОБЛ ПЭ с кардиоваскулярной коморбидностью.

## Материал и методы

Исследование соответствовало общепризнанным этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000). Работа была выполнена с информированного согласия пациентов на участие в нем и одобрена локальным этическим комитетом ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора.

В соответствии с целью исследования объектом изучения были пациенты с хронической бронхолегочной патологией профессионального генеза (от воздействия минеральной пыли): ХОБЛ ПЭ, хроническим простым бронхитом профессиональной этиологии (ХПБ ПЭ) и имеющие коморбидность в виде ишемической болезни сердца (ИБС) и/или эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), всего 111 человек (табл. 1). Данные пациенты являлись в прошлом работниками литейного производства машиностроительного предприятия (Горьковский автомобильный завод, г. Нижний Новгород) и пребывали под динамическим наблюдением в клинике ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора с момента диагностики профессионального заболевания. Необходимо отметить, что пациенты находились в постконтактном периоде, имели длительную экспозицию кремнеземодержащей промышленной пыли в концентрациях, превышающих предельно допустимые на рабочем месте, имели большой стаж работы во вредных и опасных условиях труда.

Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с критериями Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ и Клинических рекомендаций Российского респираторного общества [27; 28].

Диагноз ХПБ устанавливался на основании критерии ВОЗ [29].

Профессиональная этиология заболевания устанавливалась врачебной комиссией ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора в соответствии с нормативно-правовой базой Российской Федерации на момент диагностики заболевания [30]. Надо отметить, что подробно изучался профессиональный маршрут пациента (в соответствии с информацией, полученной из трудовой книжки обследуемого), комплексно оценивались условия труда и воздействие этиологического фактора (химический состав промышленного аэрозоля, его среднесменная концентрация на рабочем месте и т.д. согласно санитарно-гигиенической характеристике условий труда), рассчитывался стаж работы во вредных и опасных условиях труда, изучалась первичная медицинская документация,

анализировались выписки из амбулаторной карты с места жительства и данные периодических медицинских осмотров [30].

В исследование не включались пациенты в фазе обострения ХОБЛ ПЭ и ХПБ ПЭ, а также больные со значимыми сопутствующими заболеваниями (хронической недостаточностью, постинфарктным кардиосклерозом, дилатационной кардиомиопатией, постоянной фибрillation предсердий), нозологиями, сопровождающимися патологией гепатобилиарной системы (цирроз и фиброз печени), болезнями соединительной ткани и злокачественными новообразованиями.

Диагнозы «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) и «эссенциальная артериальная гипертензия» (АГ) устанавливались на основании сведений, полученных из амбулаторной карты пациента.

В соответствии с целью работы пациенты были разделены на 4 группы (клинических фенотипа), исходя из параметров спирометрии и частоты обострений:

- группа 1 (фенотип «В<sub>1</sub>») — больные ХОБЛ ПЭ I-II стадии по GOLD с редкими обострениями;
- группа 2 (фенотип «В<sub>2</sub>») — больные ХОБЛ ПЭ GOLD III-IV стадии с редкими обострениями;
- группа 3 (фенотип «Е») — больные ХОБЛ ПЭ GOLD III-IV стадии с частыми обострениями;
- группа 4 (фенотип «А») — больные ХПБ ПЭ.

Подробные клинико-функциональные особенности полученных групп представлены в табл. 1.

Базисная терапия ХОБЛ ПЭ соответствовала Клиническим рекомендациям Российского респираторного общества и актуальным рекомендациям GOLD [27, 28].

Частоту обострений устанавливали на основании критериев GOLD (частые обострения фиксировались при наличии либо одного эпизода госпитализации в стационар по поводу обострения, либо при регистрации двух и более среднетяжелых обострений в течение года на основании анамнеза).

Всем пациентам было проведено стандартное общеклиническое обследование в соответствии с порядками оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях. Функция внешнего дыхания изучалась при помощи спирометра Spirolab III OXY (Италия) с оценкой следующих параметров: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, %<sub>должн.</sub>), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>, %<sub>должн.</sub>) и расчетное соотношение этих параметров (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, %) — модифицированный индекс Тиффно-Вотчала. Постбронходилатационный тест выполнялся с использованием дозированного аэрозольного ингалятора сальбутамол 100 мкг, 4 ингаляции (400 мкг).

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ) с доплеркардиографией датчиком 3,5 МГц в положении лежа на левом боку по стандартной методике на ультразвуковом аппарате HITACHI ALOCA F 37 (Япония). Изучали показатели, характеризующие морфо-функциональные параметры левого и правого желудочков, размеры камер и толщину стенок сердца, рассчитывали среднее диастоличе-

ское давление в легочной артерии (СДЛА) по формуле A. Kitabatake [31].

Количество ГК определяли при помощи метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА)

с использованием коммерческого набора реагентов HYALURONIK ACID (HA) TEST KIT фирмы Corgenix, Inc (США). За нормальные значения ГК принимали  $30,6 \pm 14,0$  нг/мл [32]. Концентрацию Э-1 определяли

**Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика обследуемых лиц, метод Краскела–Уоллиса, Me [Lq; Uq]**

**Table 1. Clinical and functional characteristics of the examined persons, the Kruskal–Wallis test, Me [Lq; Uq]**

Показатель Indicator	Группа 1, ХОБЛ ПЭ (GOLD II), n = 26, фенотип «B1» Group 1, COPD OE (GOLD II), n = 26, «B1» phenotype	Группа 2, ХОБЛ ПЭ (GOLD III–IV), n = 16, фенотип «B2» Group 2, COPD OE (GOLD III–IV), n = 16, «B2» phenotype	Группа 3, ХОБЛ ПЭ (GOLD III–IV), n = 30, фенотип «E» Group 3, COPD OE (GOLD III–IV), n = 30, «E» phenotype	Группа 4, ХПБ ПЭ n = 39 Фенотип «A» Group 4, COPD OE (GOLD II), n = 39, «A» phenotype	p
Пол/Sex, n:					1
мужчины/men	20	10	21	19	
женщины/women	6	6	9	20	
Возраст, годы Age, years	68 [65;77]	69 [67;71]	71 [66;79]	68 [62;73]	0,65
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	31,1 [26,9;33,8]	29,5 [26,3;36,2]	25,8 [23,4;32,4]	29,5 [26,5;33,3]	0,29
Стаж работы во вредных условиях, годы Work experience in harmful conditions, years	24 [23;29]	23,5 [19;28,5]	23 [18,75;26,5]	26 [18;31,5]	0,23
Документированная длительность заболевания, годы Documented duration of the disease, years	15,5 [6,2;19,7]	15 [8;23]	15 [12;21]	10 [4;16]	0,05
Факт курения, n (Статус курения: курящие + бывшие курильщики) The fact of smoking, n (Smoking status: smokers + former smokers)	9	7	13	3	0,04
Число обострений в год The number of exacerbations per year	≤ 1	≤ 1	≥ 2	≤ 1	-
Шкала mMRC, баллы mMRC scale, score	≥ 2	≥ 2	≥ 2	< 2	-
Шкала CAT CAT scale	≥ 10	≥ 10	≥ 10	< 10	-
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>должн</sub> FEV <sub>1</sub> , %	57 [58,2;63]	42 [36;47]	42 [31;52]	67 [57;70]	10 <sup>4</sup>
Эозинофилы (число клеток в мкл) Eosinophils (number of cells in $\mu$ l)	184 [145;239]	201 [138;263]	234 [181;323]	169[114;220]	0,026
ССЗ/CVD, %: АГ/AH ИБС/ЧД	100 32	100 53	100 44	100 23	0,17
Проводимая терапия Ongoing therapy	ДДАХ + ДДБА LAACH + LABA	ДДАХ + ДДБА LAACH + LABA	ДДАХ + ДДБА + иГКС LAACH + LABA + ICS	Нет No	-

Примечание: ХОБЛ ПЭ — хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии; ОФВ<sub>1</sub>, %должн — объем форсированного выдоха за 1 с; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — эссенциальная артериальная гипертензия; ДДАХ — длительно действующие антихолинергетики; ДДБА — длительно действующие бета-2 агонисты; иГКС — ингаляционный кортикоид,  $p^*$  — достоверность различий между группами 1, 2, 3, 4.

Note: COPD OE — chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology; FEV<sub>1</sub>, % — forced expiratory volume in 1 s; CVD — cardiovascular disease; CHD — coronary heart disease; AH — essential arterial hypertension; LAACH — long-acting anticholinergic; LABA — long-acting beta-2 agonist; ICS — inhaled corticosteroid,  $p^*$  — the reliability of differences between groups 1, 2, 3, 4.

методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи наборов реагентов Endotelin (1–21) фирмы Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co K» (Австрия). Содержание ЭС определяли методом твердофазного ИФА при помощи наборов реагентов NOS3 ELISAKit фирмы Uscscn Life Science Inc. Концентрации миоглобина и тропонина-І определяли методом ИФА с помощью наборов реагентов фирмы ЗАО «Вектор Бест» (Россия).

Образцы крови отбирали у пациентов утром натощак посредством венепункции локтевой вены в вакуумную пробирку. Из крови посредством стандартного метода получали сыворотку, разделяли ее на аликовты объемом по 0,5 мл, которые хранились до исследования при температуре минус 80 °С.

Число эозинофилов в крови определяли по унифицированному методу морфологического исследования форменных элементов крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы, в работе использовали медианное значение числа эозинофилов в крови за 5 лет наблюдения, вне периода обострения заболевания.

**Таблица 2. Сравнительные параметры эхокардиографии в группах, метод Краскела–Уоллиса, Me[Lq; Uq]**

**Table 2. Comparative parameters of echocardiography in groups, the Kruskal–Wallis test, Me[Lq; Uq]**

Группа Group	Параметры ЭхоКГ/ Echocardiography (ECHO) parameters										
	ФВ, LVEF %	МЖП, мм SWTd, мм	ЗСЛЖ, мм LVPWd, мм	ЛП1, мм LAmin1, мм	ЛП2, мм LA- max2, мм	ПП1, мм RA- min1, мм	ПП2, мм RA- max2, мм	ПЗР ПЖ, мм APRV, мм	СДЛА, мм рт.ст. APAPs, Mm Hg	AT/ET	КДР, мм
Группа 1, ХОБЛ ПЭ (GOLD II) Group 1, COPD OE (GOLD II)	64 [58; 64]	12 [12;13]	12 [11;12]	41 [39;44]	49 [49;55]	38 [37;39]	49 [47;52]	30 [28;30]	26 [24;29]	0,35 [0,34;0,4]	50 [47;52]
Группа 2, ХОБЛ ПЭ (GOLD III–IV) Group 2, COPD OE (GOLD III–IV)	63 [60;65]	12 [12;13]	12 [11;12]	41 [39;43]	49 [49;51]	38 [38;39]	49 [47;51]	29 [29;30]	26 [22;26]	0,35 [0,35;0,385]	50 [48;53,5]
Группа 3, ХОБЛ ПЭ (GOLD III–IV) Group 3, COPD OE (GOLD III–IV)	62 [62;60]	12 [11,5;11]	12 [10,5;11]	37 [39;41]	44 [45;48]	36 [39;34]	47 [49;50]	26 [28;29]	26,3 [26,3;32]	0,35 [0,35;0,32]	48 [48;38]
Группа 4, ХПБ ПЭ Group 4, COPD OE	63 [60;65]	12 [11;13]	11 [10;13]	40 [38;43]	49 [47;54]	38 [36;40]	48 [45;50]	27 [26;29]	23 [21;26]	0,37 [0,35;0,38]	50 [44;52]
<i>p</i>	0,218	0,404	0,14	0,42	0,26	0,04	0,83	0,03	0,013	0,0005	0,7

*При мечани е: р\* — достоверность различий между группами 1, 2, 3, 4; ФВ — фракция выброса левого желудочка по Симпсону; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка в диастолу; ЛП1 — наименьший размер левого предсердия; ЛП2 — наибольший размер левого предсердия; ПП1 наименьший размер правого предсердия; ПП2 — наибольший размер правого предсердия; ПЗР ПЖ — передне-задний размер правого желудочка; СДЛА — среднее систолическое давление в легочной артерии; AT/ET — отношение времени выброса ПЖ (ET), к интервалу от начала потока изгнания пика его скорости (AT); КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка.*

*Note: р\* — the reliability of differences between groups 1, 2, 3, 4; LVEF — Simpson's left ventricular ejection fraction; SWTd — thickness of the interventricular septum during diastole; LVPWd — left ventricular posterior wall during diastole; LAmin1 — minimum left atrial dimension, LAmax2 — maximum left atrial dimension, RAmin1 — minimum right atrial dimension, RAmaz2 — maximum right atrial size; APRV — antero-posterior right ventricular dimension; APAPs — average pulmonary artery systolic pressure; AT/ET — ratio of ejection time (ET) of pancreas to interval from beginning of peak velocity (AT) ejection flow; LVIDd — left ventricular internal dimension at end diastole.*

Как следует из табл. 1, пациенты группы 4 отличались по половому составу, в ней не было преобладания лиц мужского пола в отличие от других групп. Также пациенты группы 4 отличались длительностью заболевания. Кроме того, они не получали терапию и среди них было мало курящих или куривших в прошлом лиц. Группы отличались по числу эозинофилов, а также в группе 3 были пациенты с частыми обострениями, которые получали «тройную терапию». Группы 2 и 3 не отличались по ОФВ<sub>1</sub>.

В табл. 2 представлены показатели ультразвукового исследования сердца.

Как видно из табл. 2, пациенты различались размерами правого желудочка, СДЛА и соотношением АТ/ЕТ.

В табл. 3 представлены результаты уровней исследованных биомаркеров.

Как видно из результатов табл. 3, концентрации в сыворотке крови тропонина I не достигали показателя 0,006 нг/мл и между группами не различались, также не было различий в группах по показателям миоглобина и ЭТ-1, которые не превышали норму. Статистически значимые различия между группами были получены только по концентрации ЭС и ГК. При этом уровень ГК превышал норму во всех группах (в группе 4 более, чем троекратно), а в группе 3 был наибольшим. Для ЭС нормальные значения не установлены,

но в группе 3 концентрация ЭС была больше в 2,5 раза, чем в группах 1 и 4.

Для дальнейшего анализа данных и изучения патогенетических связей между исследуемыми показателями был проведен корреляционный анализ Спирмена, что отражено в табл. 4.

Как следует из таблицы, были обнаружены статистически значимые множественные коррелятивные связи разной силы между показателями. Для интерпретации полученных корреляционных связей представим данные в виде схемы (см. рисунок на 3-й полосе обложки). На ней мы видим выявленные прямые и обратные корреляционные связи между исследованными показателями, представленные в табл. 4. Итак, ОФВ<sub>1</sub> обратно коррелировал с ГК, обострениями, ФВ ЛЖ и ЭС. ГК прямо коррелировала с обострениями, содержанием эозинофилов, ФВ ЛЖ и обратно с АТ/ЕТ. ЭС прямо коррелировала с АГ, миоглобином и эозинофилами. Миоглобин имел прямые корреляции с ИБС, ЭС, эозинофилами и толщиной миокарда ЛЖ. СДЛА имела корреляцию с обострениями и ИБС.

### Обсуждение

В контексте данного исследования наиболее интересными являются корреляционные связи между обострениями ХОБЛ ПЭ, лабораторными показателями и сердечно-сосудистыми коморбидами. Интерес также

**Таблица 3. Исследованные биомаркеры в группах, метод Краскела Уоллиса, Me [Lq; Uq]**

**Table 3. Studied biomarkers in groups, the Kruskal-Wallis test, Me [Lq; Uq]**

Группа Group	Тропонин I, норма до 0,2 нг/мл Troponin I, the norm is up to 0.2 ng/ml	Миоглобин, норма до 100 нг/мл Myoglobin, the norm is up to 100 ng/ml	Гиалуроновая кислота, норма до 30 нг/мл Hyaluronic acid, the norm is up to 30 ng/ml	Эндотелиальная синтаза, пг/мл норма не определена Endothelial synthase, pg/ml the norm has not been determined	Эндотелин 1, норма 0,1-1,0 фмоль/мл Endothelin 1, the norm is 0.1-1.0 fmol/ml
Группа 1, ХОБЛ ПЭ (GOLD II), n = 26 Group 1, COPD OE (GOLD II)	0,002 [0; 0,005]	38,8 [26,45; 54,6]	168,4 [113,6; 216,9]	30,6 [17,5; 57,9]	0,4 [0,15; 0,695]
Группа 2, ХОБЛ ПЭ (GOLD III-IV), n = 16 Group 2, COPD OE (GOLD III-IV)	0,002 [0; 0,002]	41,8 [36; 43,1]	180 [159,3; 216,9]	57,9 [25; 125,4]	0,465 [0,19; 1,345]
Группа 3, ХОБЛ ПЭ (GOLD III-IV), n = 30 Group 3, COPD OE (GOLD III-IV)	0,002 [0,001; 0,0075]	25,8 [21,25; 35,47]	204,55 [150,9; 278,87]	77,9 [39,3; 135]	0,39 [0,23; 0,8]
Группа 4, ХПБ ПЭ, n = 39 Group 4, COPD OE	0,002 [0; 0,0075]	24,55 [20; 29,12]	118,9 [84,2; 163,5]	15 [7,5; 37,1]	0,27 [0,15; 0,55]
p	0,9567	0,239	0,0018	0,0031	0,4398

Примечание: p\* — достоверность различий между группами 1, 2, 3.

Note: p\* is the reliability of the differences between groups 1, 2, 3.

Таблица 4. Коррелятивные связи между исследованными показателями (коэффициент корреляции Спирмена,  $r$ )Table 4. Correlations between the studied indicators (Spearman rank-order correlation coefficient,  $r$ )

Параметр Parameter	ФВ LVEF	МЖП SWTd	ЗСЛЖ LVPWd	СДЛА APAPs	АТ/ЕТ	ЭОЗ EOS	Миоглобин Myoglobin	ГК НА	ЭС ES	ОФВ <sub>1</sub> FEV1	Обострение Exacerbation	АГ AH	ИБС CHD
ФВ/LVEF	1,00	-0,06	0,04	-0,26*	0,36*	0,03	-0,27	-0,36*	0,02	0,17	-0,08	0,08	-0,14
МЖП SWTd	-0,06	1,00	0,73*	-0,05	0,04	0,14	0,51*	-0,04	0,20	-0,06	-0,02	0,18	0,10
ЗСЛЖ LVPWd	0,04	0,73*	1,00	0,11	-0,15	0,08	0,56*	-0,05	-0,05	-0,03	0,02	0,15	0,14
СДЛА APAPs	-0,26*	-0,05	0,11	1,00	-0,81*	0,05	0,22	0,18	-0,04	-0,26*	0,32*	-0,16	0,31*
АТ/ЕТ	0,36*	0,04	-0,15	-0,81*	1,00	0,01	-0,10	-0,29*	-0,09	0,30*	-0,26*	0,03	-0,15
ЭОЗ EOS	0,03	0,14	0,08	0,05	0,01	1,00	0,32*	0,16	0,25*	-0,09	0,21*	-0,19	0,22*
Миоглобин Myoglobin	-0,27	0,51*	0,56*	0,22	-0,10	0,32*	1,00	0,29	0,57*	-0,01	0,14	0,14	0,42*
ГК НА	-0,36*	-0,04	-0,05	0,18	-0,29*	0,16	0,29	1,00	0,22	-0,27*	0,27*	0,00	0,06
ЭС ES	0,02	0,20	-0,05	-0,04	-0,09	0,25*	0,57*	0,22	1,00	-0,17	0,18	0,27*	0,15
ОФВ <sub>1</sub> FEV1	0,17	-0,06	-0,03	-0,26*	0,30*	-0,09	-0,01	-0,27*	-0,17	1,00	-0,30*	0,18	-0,15
Обострения Exacerbations	-0,08	-0,02	0,02	0,32*	-0,26*	0,21*	0,14	0,27*	0,18	-0,30*	1,00	0,10	0,33*
АГ AH	0,08	0,18	0,15	-0,16	0,03	-0,19	0,14	0,00	0,27*	0,18	0,10	1,00	-0,09
ИБС CHD	-0,14	0,10	0,14	0,31*	-0,15	0,22*	0,42*	0,06	0,15	-0,15	0,33*	-0,09	1,00

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФВ — фракция выброса левого желудочка по Симпсону; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастоле; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка в диастоле; СДЛА — среднее систолическое давление в легочной артерии; АТ/ЕТ — отношение времени выброса ПЖ (ЕТ), к интервалу от начала потока изгнания пика его скорости (АТ); ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду.

Note: \* —  $p < 0,05$ ; AH — arterial hypertension; CHD — chronic heart disease; LVEF — Simpson's left ventricular ejection fraction; SWTd — thickness of the interventricular septum during diastole; LVPWd — left ventricular posterior wall during diastole; APAPs — average pulmonary artery systolic pressure; AT/ET — ratio of ejection time (ET) of pancreas to interval from beginning of peak velocity (AT) ejection flow; FEV1, % — forced expiratory volume in 1 s.

представляют взаимосвязи между уровнями эозинофилов, ГК и другими показателями, отражающие процессы воспаления и патогенеза заболевания.

Одними из наиболее ценных биомаркеров для клинической практики при ХОБЛ являются эозинофилы. Заметим лишь, что само по себе повышение уровня эозинофилов без истории обострений не имеет предиктивной значимости [17]. В нашей работе было показано, что число эозинофилов коррелирует с обострениями, хотя медианное значение этих клеток не превысило порог 300 кл в мкл даже у больных с частыми обострениями. В этом ключе интересна выявленная связь эозинофилов с ЭС, миоглобином и ГК. Это позволяет объяснить центральную роль эозинофилов как клеток-регуляторов местных иммунных реакций, процессов ремоделирования и репарации. Обнаруженная связь эозинофилов с ГК отражает вовлечение соединительной ткани в воспалительный процесс: ГК вырабатывается фибробластами в ответ на стимулы со стороны респираторного эпителия и альвеолоцитов и усиливает адгезию к эндотелию сосудов активированных лимфоцитов и эозинофилов и их

миграцию в охваченную воспалением ткань [33]. Более того, не будем забывать об особенности этиологического фактора — кремнеземсодержащей пыли, которая индуцирует фиброзно-склеротические процессы в легочной ткани, перибронхитический пневмосклероз и, как следствие, выработку факторов фиброза, в том числе ГК [34]. В рамках оценки важности биомаркеров соединительной ткани можно вспомнить исследование, в котором было показано, что коллаген 4-го типа был статистически значимо ассоциирован с летальностью больных ХОБЛ [35].

Тесные взаимодействия эозинофилов с эндотелием сосудов были подтверждены выявленными корреляциями между эозинофилами, ЭС и миоглобином. Известно, что системное воспаление при ХОБЛ приводит к дисфункции эндотелия, происходит повышение активности ЭС (хотя содержание ЭС в сыворотке не отражает степень ее активности и может служить лишь косвенным маркером активности ее гена) и, как следствие, продукции NO [36]. Обнаруженная корреляция миоглобина с ЭС и эозинофилами в свою очередь косвенно указывает на увеличение именно продукции NO, поскольку

миоглобин, как известно, содержится в мышечной ткани (в данной работе получена прямая корреляционная связь между миоглобином с толщиной стенок левого желудочка) и способен связывать избытки NO путем превращения его в нитрат, регулируя таким образом его активность. Как уже говорилось, вовлечение эндотелия в воспалительный процесс приводит к его дисфункции, и мы в этой работе наблюдаем троекратное повышение концентрации ЭС в группе фенотипа «Е» над фенотипом «А», видим корреляционные связи между ЭС, миоглобином с параметрами эхокардиографии. И хотя в этом исследовании не было зарегистрировано значимой легочной гипертензии у больных ХОБЛ ПЭ, были выявлены значимые коррелятивные связи между ОФВ<sub>1</sub>, СДЛА, АТ/ЕТ и обострениями. Более того, были обнаружены интересные взаимосвязи между сердечно-сосудистыми коморбидами, миоглобином, ЭС и толщиной стенок левого желудочка, что соответствует данным литературы [5, 37]. Интересна также обнаруженная связь между ГК и фракцией выброса левого желудочка, что, вероятно, отражает процессы мелкоочагового фиброза миокарда у обследованных больных с ХОБЛ ПЭ. Важно отметить, что по данным литературы у больных ХОБЛ сопутствующая кардиоваскулярная патология не просто часто встречается, но и часто декомпенсируется, у этих больных имеется высокий риск развития тяжелых осложнений и смерти на фоне обострений [38]. При этом в настоящем исследовании была обнаружена корреляционная связь между ИБС и обострениями ХОБЛ.

Интересно, что не было обнаружено ни корреляций, ни различий между группами по тропонину I, по-видимому, это связано с тем, что обследование пациентов проводилось вне периода обострения заболевания.

## Заключение

В заключение можно подтвердить значимость эозинофилов как важнейшего клинического биомаркера при ХОБЛ ПЭ. Миоглобин, при всем обилии обнаруженных корреляций, отражающих системность изменений в организме больного ХОБЛ ПЭ и вовлечения сердечно-сосудистой системы в этот процесс, является неспецифическим показателем и поэтому, вероятно, непригоден в клинической практике для оценки рисков. Больший интерес представляет ГК, которая значимо повышена у больных ХОБЛ ПЭ, пациентов с ХПБ ПЭ и отражает процессы ремоделирования мелких бронхов и коррелирует с риском обострений. Но ГК, как маркер фиброзно-склеротических процессов, оказалась также связана с морфо-функциональными характеристиками миокарда, в том числе с фракцией выброса левого желудочка. Перспективными являются дальнейшие исследования для выявления биомаркеров, отражающих риск развития острой декомпенсации кардиоваскулярных коморбидов у больных ХОБЛ.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zafari Z., Li S., Eakin M.N., Bellanger M., Reed R.M. Projecting long-term health and economic burden of COPD in the United States. *Chest*. 2021;159(4):1400–1410. DOI: 10.1016/j.chest.2020.09.255. PMID: 33011203.
- Lisspers K., Larsson K., Janson C., Ställberg B., Tsiligianni I., Gutzwiller F.S. et al. Gender differences among Swedish COPD patients: results from the ARCTIC, a real-world retrospective cohort study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2019;29(1):45. DOI: 10.1038/s41533-019-0157-3
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К., Смирнова М.И., Анциферова А.А., Лукьянов М.М. и др. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году. *Пульмонология*. 2022;32(4):507–516. [Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Smirnova M.I., Antsiferova A.A., Lukyanov M.M. et al. Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022. *Pulmonologiya*. 2022;32(4):507–516. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516
- Паначева Л.А., Шпагина Л.А. Хроническая обструктивная болезнь легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей: обзор литературы. *Пермский медицинский журнал*. 2020;37(6):61–70. [Panacheva L.A., Shpagina L.A. Chronic obstructive pulmonary disease among workers exposed to industrial aerosols: literature review. *Perm Medical Journal*. 2020;37(6):61–70. (In Russian)]. DOI: 10.17816/pmjj37661-70
- Shen E., Lee J.S., Mularski R.A., Crawford P., Go A.S., Sung S.H. et al. COPD Comorbidity Profiles and 2-Year Trajectory of Acute and Postacute Care Use. *Chest*. 2021;159(6):2233–2243. DOI: 10.1016/j.chest.2021.01.020
- Долбин С.С., Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Малыгин А.Г., Ли В.В., Высоцкая Н.В., Задионченко В.С. Стратификация сердечно-сосудистого риска у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия*. 2020;6(5):69–77. [Dolbin S.S., Adasheva T.V., Samorukova E.I., Malygin A.G., Li V.V., Vysotskaya N.V., Zadionchenko V.S. Stratification of cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapy*. 2020;6(5):69–77. (In Russian)]. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.69-77
- Умнягина И.А., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Трошев В.В., Федотов В.Д. Окисленные липопротеиды низкой плотности как индикаторы развития сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиоанльной этиологии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;4(37):46–53. [Umnyagina I.A., Blinova T.V., Strakhova L.A., Troshin V.V., Fedotov V.D. Oxidized low-density lipoproteins as indicators of the development of chronic cardiovascular insufficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2019;4(37):46–53 (In Russian)]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0005
- Милютина М.Ю., Макарова Е.В., Федотов В.Д., Меньков Н.В., Пластинина С.С., Любавина Н.А. Показатели жесткости сосудистой стенки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией. *Клиническая медицина*. 2019;97(10):692–697. [Milutina M.Y., Fedotov V.D., Makarova E.V., Menkov N.V., Plastinina S.S., Lyubavina N.A. Indicators of vascular wall stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension. *Klinicheskaya meditsina*. 2019;97(10):692–697. (In Russian)]. DOI: 10.34651/0023-2149-2019-97-10-692-697
- Makarova E., Milutina M., Fedotov V., Menkov N., Lyubavina N., Plastinina S. Arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2020;56:2983; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2983
- Федотова О.О., Федотов В.Д. Особенности системной воспалительной реакции у пациентов с хронической патологией органов дыхания профессиональной этиологии. В сборнике: гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях. Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов. Под редакцией В.Ф. Спириной. 2017:229–233. [Fedotova O.O., Fedotov V.D. Features of the systemic inflammatory response in patients with chronic respiratory pathology of professional etiology. In the collection: hygiene, ecology and health risks in modern conditions. Proceedings of the interregional scientific and practical conference of young scientists and specialists. Ed. by V.F. Spirina. 2017:229–233. (In Russian)].

11. Федотов В.Д., Лавренюк Н.А., Добротина И.С., Туличев А.А., Соловьянова Е.Н., Туличева Н.А., Худякова Е.М. Клинико-лабораторные особенности фенотипов больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии. *Вестник современной клинической медицины*. 2023;16(1):69–79. [Fedotov V.D., Lavrenyuk N.A., Dobrotina I.S. et al. Clinical and laboratory phenotypes of occupational chronic obstructive pulmonary disease. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2023;16(1):69–79. (In Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(1).69-79.
12. Федотов В.Д., Хлыстов А.С., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренюк Н.А., Добротина И.С. Гиалуроновая кислота как предиктор обострений хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии. *Пульмонология*. 2022;32(6):862–868. [Fedotov V.D., Khlystov A.C., Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Dobrotina I.S. Hyaluronic acid as a predictor of exacerbation of occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2022;32(6):862–868. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-862-868
13. Furuta G.T., Atkins F.D., Lee N.A., Lee J.J. Changing roles of eosinophils in health and disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(1):3–8. DOI: 10.1016/j.anai.2014.04.002
14. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E., Locantore N., Agusti A., Tal-Singer R. ECLIPSE investigators. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2014;44(6):1697–700. DOI: 10.1183/09031936.00162414. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25323230.
15. David B., Bafadhel M., Koenderman L., De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 2021;76(2):188–195. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215167
16. Barnes P.J. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019;74(7):1249–1256. DOI: 10.1111/all.13760
17. Хамитов Р.Ф., Визель А.А., Жестков А.В., Богданова Ю.В., Галушкина И.А., Зверева Е.В. и др. Ингаляционные глюкокортикоиды и хроническая обструктивная болезнь легких: пересмотр концепции. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(3):58–63. [Khamitov R.F., Vizel A.A., Zhestkov A.V., Bogdanova Ju.V., Galushina I.A., Zvereva E.V. et al. Inhaled corticosteroids and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the concept. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(3):58–63. (In Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).58-63
18. Федотов В.Д., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренюк Н.А., Умнягина И.А., Добротина И.С. Гиалуроновая кислота как маркер ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессиональной этиологии. *Пульмонология*. 2019;29(6):679–684. [ Fedotov V.D., Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Umnyagina I.A., Dobrotina I.S. Hyaluronic acid as a marker for remodeling of bronchopulmonary system in patients with occupational pulmonary pathology. *Pulmonologiya*. 2019;29(6):679–684. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684
19. Самолюк М.О., Григорьева Н.Ю., Конторщикова К.Н., Шахова К.А. Особенности окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский альманах*. 2020;4(65):38–46. [Samolyuk M.O., Grigorieva N.Yu., Kontorschikova K.N., Shakhova K.A. Features of oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical almanac*. 2020;4(65):38–46. (In Russian)].
20. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension*. 2019;74(6):1232–1265. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105
21. Yan F., Pidayi M., Xia Y., et al. The prognosis value of C-reactive protein and endothelin-1 in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary artery pressure. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2019;32(4):1697–1701.
22. Csoma B., Bikov A., Nagy L., Tóth B., Tábi T., Szűcs G., Komlósi Z.I., Müller V., Losonczy G., Lázár Z. Dysregulation of the endothelial nitric oxide pathway is associated with airway inflammation in COPD. *Respir. Res.* 2019;20(1):156. DOI: 10.1186/s12931-019-1133-8
23. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulm. Circ.* 2018;8(1):204–589. DOI: 10.1177/2045894018758528
24. Witting P.K., Douglas D.J., Mauk A.G. Reaction of human myoglobin and nitric oxide. Heme iron or protein sulphydryl (s) nitrosation dependence on the absence or presence of oxygen. *J. Biol. Chem.* 2001;276(6):3991–8. DOI: 10.1074/jbc.M005758200
25. Waschki B., Alter P., Zeller T., Magnussen C., Neumann J.T., Twerenbold R., Sinning C., Herr C., Kahnert K., Fähndrich S., Blankenberg S., Rabe K.F., Welte T., Jörres R.A., Vogelmeier C.F., Bals R., Watz H; German COSYCONET Cohort. High-sensitivity troponin I and all-cause mortality in patients with stable COPD: an analysis of the COSYCONET study. *Eur. Respir. J.* 2020;55(2):1901314. DOI: 10.1183/13993003.01314-2019
26. Nilsson U., Vanfleteren LEGW. Troponin as a biomarker for mortality in stable COPD. *Eur. Respir. J.* 2020;55(2):1902447. DOI: 10.1183/13993003.02447-2019
27. GOLD. Global strategy for prevention, diagnostic and management of COPD: 2023 Report. [Electronic resource]. URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf). Accessed January 2024.
28. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356–392. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelyov E.I. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):356–392. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
29. Федотов В.Д., Милитина М.Ю. Особенности клинического течения профессионального хронического необструктивного бронхита. Медицина труда и промышленная экология. 2019;59(9):790–791. [Fedotov V.D., Miltina M.J. Clinical features of occupational chronic obstructive bronchitis. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(9):790–791. (In Russian)]. DOI:10.31089/1026-9428-2019-59-9-790-791
30. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. Москва. «ГЭОТАР-Медиа». 2015:792. [Occupational respiratory diseases. National guidelines. Ed. By N.F. Izmerova, A.G. Chuchalina. Moscow. «GEOTAR-Media». 2015:792. (in Russian)].
31. Бакшев В.И., Коломоец Н.М., Турсунова Г.Ф. Клиническое значение методик эхокардиографического исследования правых отделов сердца. *Клиническая медицина*. 2006;84(10):16–23. [Baksheev V.I., Kolomoec N.M., Tursunova G.F.. Clinical significance of echocardiographic examination methods of the right heart. *Klinicheskaya medicina*. 2006;84(10):16–23. (In Russian)].
32. Способ определения направленности течения хронического профессионального бронхита. Федотов В.Д., Умнягина И.А., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Трошин В.В., Белоуско Н.И., Курникова А.А., Ошевенский Л.В. Патент на изобретение 2733866 С1, 07.10.2020. Заявка № 2020105085 от 03.02.2020. [ Method for determining the direction of the course of chronic occupational bronchitis. Fedotov V.D., Umnyagina I.A., Blinova T.V., Strakhova L.A., Troshin V.V., Belousko N.I., Kournikova A.A., Oshevensky L.V. Patent for invention 2733866 C1, 07.10.2020. Application № 2020105085 от 03.02.2020. In Russian].
33. Garantziotis S., Brezina M., Castelnovo P., Drago L. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016;310(9):L785–95. DOI: 10.1152/ajplung.00168.2015
34. Tornling G., Eklund A., Engström-Laurent A. et al. Hyaluronic acid in bronchoalveolar lavage in rats exposed to quartz. *Br. J. Ind. Med.* 1987;44(7):443–445. DOI:10.1136/oem.44.7.443
35. Rønnow S.R., Sand J.M.B., Langholm L.L., Manon-Jensen T., Karsdal M.A., Tal-Singer R., Miller B.E., Vestbo J., Leeming D.J. Type IV collagen turnover is predictive of mortality in COPD: a comparison to fibrinogen in a prospective analysis of the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2019;20(1):63. DOI: 10.1186/s12931-019-1026-x
36. Блинова, Т.В. Страхова Л.А. Эндотелиальная синтаза сыворотки крови при профессиональной бронхолегочной патологии и ее связь с метаболитами оксида азота. Проблемы гигиенической безопасности и управления факторами риска для здоровья населения: Научные труды. Нижний Новгород. Типография ООО «Стимул-СТ». 2015:65–68. [Blinova, T. V. Strahova L.A. Serum endothelial synthase in professional bronchopulmonary pathology and its relationship with nitric oxide metabolites. Problems of hygienic safety and management of risk factors for public health:

- Scientific works. Nizhny Novgorod. Printing house OOO Stimul-ST. 2015:65–68. (In Russian)].
37. Frolov A., Pochinka I.G., Fedotov V., Korotkikh A.V., Borodin E.A. Influence of COPD on hospital outcomes of PCI in patients with ACS. *Respirology*. 2023;28(S1). DOI: 10.1111/resp.14433
38. Федотов В.Д., Фролов А.А., Коузова Г.Н., Протасова Н.В., Замотина Т.С., Мусаев Э.С. и др. Распространенность хронической бронхолегочной патологии у пациентов с острым коронарным синдромом. Современные проблемы науки и образования. 2021;4. [Fedotov V.D., Frolov A.A., Kouzova G.N., Protasova N.V., Zamotina T.S., Musaev E.S. et al. Prevalence of chronic airways diseases in patients with acute coronary syndrome. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;4. (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30983>

Поступила 19.02.2024  
Принята в печать 26.03.2024

#### Информация об авторе

Федотов Василий Дмитриевич — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, главный внештатный пульмонолог Минздрава Нижегородской области, старший научный сотрудник клинического отдела ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора, <http://orcid.org/0000-0003-4307-9321>; SPIN-код: 6335-6935; AuthorID: 678642

#### Information about the author

Vasily D. Fedotov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik of Privilzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, chief freelance pulmonologist of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region, senior researcher of the clinical department of the Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology