

М.А. Карнаушкина¹, С.В. Федосенко², А.Э. Сазонов³, В.А. Петров²,
Р.М. Ваколюк¹, Л.И. Дворецкий¹, Л.М. Огородова²

¹ — ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

² — ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия

³ — ГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова Минобрнауки России, Москва, Россия

СЛОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ХОБЛ КАК ВЫЗОВ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

М.А. Karnaushkina¹, S.V. Fedosenko², A.E. Sazonov³, V.A. Petrov²,
R.M. Vakoluyk¹, L.I. Dvoretckiy¹, L.M. Ogorodova²

¹ — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² — Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³ — M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

DIFFICULTY OF COPD PREDICTING AS A CHALLENGE TO MODERN CLINICAL PULMONOLOGY

Резюме

В последние годы современное медицинское сообщество пришло к выводу, что применяемые в настоящее время прогностические критерии течения ХОБЛ не позволяют с высокой достоверностью предсказать дальнейшее развитие заболевания, его осложнения и исходы. Наиболее востребованным прогностическим критерием в клинической практике по-прежнему остается определение уровня ОФВ₁. Однако накоплена достаточная доказательная база, делающая необходимым расширение списка критериев для определения более точного прогноза течения и клинического исхода заболевания. Ведущей задачей современной пульмонологии, становится поиск прогностических маркеров, комплекса нескольких параметров, способных обеспечить прогноз и своевременный выбор терапии. Одними из них могут стать наличие у больных ХОБЛ коморбидных заболеваний и высокой частоты обострений.

Ключевые слова: ХОБЛ, прогностические критерии, ОФВ₁, обострения, коморбидные заболевания.

Abstract

In recent years, medical community has come to the conclusion that the currently used prognostic criteria of the course of COPD, do not allow to predict the further development of the disease, its complications and outcomes with high accuracy. The most popular predictor in clinical practice remains the determination of the level of FEV₁. However, the need to expand the list of criteria for determination of a more precise prognosis and clinical outcome of the disease is obvious. The main task of modern pulmonology is the search for prognostic markers of several complex parameters, capable of ensuring the timely prognosis and choice of adequate therapy. The presence of comorbid diseases and high frequency of exacerbations in COPD patients should be treated as such markers.

Key words: COPD, prognostic criteria, FEV₁, exacerbation, comorbid diseases

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-14-20

ОЕЛ — общая емкость легких, ООЛ — остаточный объем лёгких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является важной причиной заболеваемо-

сти и смертности во всем мире [18]. В последние годы ведение больных ХОБЛ существенно изменилось, в частности, согласно GOLD, данное заболевание можно предотвратить и лечить. Однако ХОБЛ

*Контакты/Contacts. E-mail: kar3745@yandex.ru.

по-прежнему рассматривается как прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит персистирующее воспаление. Важной клинической задачей, становится поиск маркеров прогноза заболевания [18].

Постбронходилатационный показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) остается основным критерием, рекомендованным GOLD для оценки тяжести течения болезни и динамического наблюдения за пациентом с ХОБЛ [18]. Однако данный показатель не позволяет однозначно судить о прогнозе заболевания. Исследования, Barns P.J. et al. (2009) показали, что для анализа прогрессирования ХОБЛ необходимо учитывать и другие критерии [7], например, шкалы многокомпонентной оценки. Помимо $ОФВ_1$ в них могут входить следующие параметры: оценка выраженности симптомов, включая одышку (модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (mMRC) или оценочный тест ХОБЛ (CAT)), толерантность к физической нагрузке по данным 6-минутного шагового теста, частота обострений за предшествующий год, индекс курения [4].

В настоящее время отсутствуют простые прогностические критерии течения ХОБЛ. В связи с этим цель выполненного обзора — поиск результатов исследований, содержащих информацию о параметрах, которые могут выступить в роли прогностических критериев ХОБЛ.

Нарушение респираторной функции как важнейшая клиничко-функциональная характеристика, влияющая на прогноз ХОБЛ

Бесспорно, степень нарушения респираторной функции в настоящее время остается важнейшей характеристикой прогрессирующего течения ХОБЛ. Наиболее значимым предиктором нарушений респираторной функции является $ОФВ_1$. В соответствии с данными многочисленных исследований (TORCH [8, 43], UPLIFT [16] и ECLIPSE [42]), в которых для оценки тяжести и прогрессирования болезни использовалась спирометрическая классификация GOLD. При снижении показателей скорости воздушного потока наблюдается увеличение риска обострений, госпитализаций и смерти (GOLD) [18]. Таким образом, $ОФВ_1$ сегодня относят к ведущим критериям тяжести и прогрессирующего течения ХОБЛ.

В то же время $ОФВ_1$, как прогностический критерий, имеет свои недостатки. Так, оценить динамику

ухудшения течения ХОБЛ по функции легких возможно только при повторном проведении спирометрического теста через 3-6-12 месяцев после исходного обследования пациента. Уровень $ОФВ_1$ не позволяет определить при первичном обращении, является течение болезни стабильным или неуклонно прогрессирующим. По данным проведенных исследований существует лишь ассоциация между показателями $ОФВ_1$, симптомами (степенью одышки, кашлем, продукцией мокроты) и качеством жизни пациента (GOLD) [25, 36, 37].

Пожалуй, наиболее важным симптомом ХОБЛ, определяющим обращение больных к врачу, является одышка [4]. По данным работ Nishimura et al. (2012) выраженность одышки по шкале mMRC является достоверным прогностическим критерием пятилетней выживаемости больных ХОБЛ [35]. В исследовании Cote C. G., Pinto-Plata et al. (2008) продемонстрирована зависимость между показателями летальности при ХОБЛ и переносимости физической нагрузки, определяемой по расстоянию, пройденному пациентом во время теста с 6-минутной ходьбой [41].

В целом, показатели $ОФВ_1$, как было показано в многочисленных исследованиях, не коррелируют со степенью выраженности одышки, а прогностическая оценка тяжести течения ХОБЛ с использованием только этих двух показателей не точна [40, 41, 25, 34, 36, 37]. Для более достоверного прогноза предложены шкалы многокомпонентной оценки тяжести состояния больных (шкала оценки тяжести состояния больных ХОБЛ — BODE, индекс DOSE, индекс ADO). Данные шкалы включают в себя, кроме выраженности одышки, $ОФВ_1$ и толерантности к физической нагрузке, такие критерии, как количество обострений за предшествующие 12 месяцев, возраст пациента, индекс курения [4, 18].

Очевидно, что степень выраженности одышки отражает изменение не скорости воздушного потока, а показателей статической и динамической гиперинфляции (остаточный объем лёгких (ООЛ), общая емкость легких (ОЕЛ), отношение ООЛ/ОЕЛ, отношение инспираторной емкости легких к ОЕЛ ($E_{\text{выдоха}}/ОЕЛ$), снижение диффузионной способности легких), которые сами по себе могут являться предикторами прогрессирования ХОБЛ [12, 37]. Однако значение этих функциональных показателей не учитывается в классификациях, рекомендованных GOLD, а также в шкалах многокомпонентной оценки тяжести заболевания.

Таким образом, несмотря на то, что $ОФВ_1$ является важным параметром прогрессирующего течения ХОБЛ, необходимо вводить дополнительные критерии прогноза заболевания.

Клинико-анамнестические критерии прогрессирующего течения ХОБЛ

Частота обострений заболевания рассматривается в последние годы в качестве важного прогностического критерия при ХОБЛ. Это связано с тем, что подтверждена взаимосвязь высокой частоты обострений со снижением ОФВ₁ и возрастающим риском смерти при ХОБЛ [15, 18]. Barnes P.J. (2009), а также другие исследователи продемонстрировали, что при сходных показателях бронхиальной обструкции число обострений у больных на протяжении года может значительно различаться, и в случаях двух и более эпизодов обострений в год, отмечается выраженное прогрессирование ХОБЛ, оцениваемое по скорости снижения ОФВ₁ [7, 28, 36]. В связи с этим критерий частоты обострений предложен к использованию в классификации, основанной на интегральной оценке симптомов, спирометрических данных и риска развития обострений (GOLD, 2014), при многокомпонентной оценке больных по индексу BODE и DOSE, а также в классификации испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов, в качестве важного предиктора тяжелого прогрессирующего течения ХОБЛ [4].

Однако показатель частоты обострений заболевания продемонстрировал высокую прогностическую значимость только при сочетании его с одним или несколькими дополнительными параметрами: показателем ОФВ₁, степенью выраженности одышки, индексом курения или возрастом пациента [21, 23, 24, 26, 38]. Так, у больных с большим количеством обострений (2 и более в год) и низкими показателями ОФВ₁ отмечена низкая толерантность к физической нагрузке (по данным 6-минутного шагового теста), прогрессирующее течение заболевания и высокий риск смерти [26, 31, 46].

Фенотипирование при ХОБЛ стало еще одной попыткой определения потенциального комплексного критерия прогноза тяжести и исхода заболевания. В 1955 году Dornhorst, а позже и Wiggins (1966) предложили разделить пациентов с ХОБЛ на два фенотипа: эмфизематозный и бронхитический. Эмфизематозный фенотип характеризуется выраженным дефицитом массы тела, одышкой, значительным малопродуктивным кашлем, функциональными признаками гиперинфляции, рентгенологическими признаками эмфиземы и снижением диффузионной способности легких. Больные с бронхитическим фенотипом ХОБЛ обладают повышенным индексом массы тела; при этом ведущим клиническим симптомом является кашель со слизисто-гнойной или гнойной мокротой. Уже на ранних стадиях у таких больных выявляются признаки легочного сердца, при рентгенологическом

и функциональном исследовании преобладают признаки бронхита. Данные фенотипы характеризуют различия между пациентами, страдающими ХОБЛ, связанные с клинически значимыми проявлениями и важными исходами заболевания. При этом различия в выраженности прогрессирования заболевания у пациентов с этими фенотипами выявлены не были [3, 32, 44]. В 2012 году испанское общество пульмонологов и торакальных хирургов усовершенствовало классификацию с использованием фенотипов, добавив рекомендации по учету частоты обострений. В результате разработана классификация, представляющая более исчерпывающую клинико-функциональную и прогностическую характеристику фенотипов. Недостатком этой классификации является необходимость проведения высокотехнологичного и дорогостоящего обследования (мультиспиральной компьютерной томографии, бодиплетизмографии, исследования диффузионной способности легких). Следует учитывать, что сохраняются пациенты, которые по данной классификации не соответствуют ни одному из этих фенотипов.

Персистирующее воспаление как основа прогрессирования ХОБЛ

В развитии ХОБЛ большое значение имеют нарушения защитной системы легких, включающей: клеточные механизмы (инфильтрация провоспалительными и эффекторными клетками тканей респираторного тракта); гуморальные механизмы — (цитокиновая дисрегуляция и повышение продукции маркеров системного воспаления) и систему свободнорадикальных механизмов (оксидативный и нитрозивный стрессы) [3, 13, 14, 35].

Клеточные механизмы играют ведущую роль в развитии местного воспаления при ХОБЛ. Оно характеризуется привлечением в дыхательные пути повышенного количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов, которые выделяют вазоактивные простагландины, лейкотриен В₄, обладающие хемотаксическим действием для других клеток. Нейтрофилы синтезируют ряд провоспалительных медиаторов, в первую очередь — протеазы (включая нейтрофильную эластазу), TNF-α, IL-8, способствующие развитию нейтрофильного воспаления [14, 17, 35]. Макрофаги участвуют в персистенции воспаления путем секреции медиаторов: TNF-α, IL-8, IL В₄.

Источниками медиаторов воспаления при ХОБЛ являются также эпителиальные клетки респираторного тракта. Воздействие поллютантов на эпителиальные клетки приводит к выбросу провоспалительных

тельных цитокинов и молекул адгезии [3, 13, 17, 35], что приводит к поддержанию местного воспаления.

Долгое время считалось, что основным местом воспаления при ХОБЛ являются дыхательные пути и легочная паренхима [4]. Однако в последней редакции GOLD отмечено, что, хотя ХОБЛ поражает легкие, она также приводит и к значимым системным проявлениям [4, 5, 40].

Последние исследования показали, что при ХОБЛ в крови часто выявляются повышение маркеров системного воспаления: С-реактивного белка, фибриногена, провоспалительных цитокинов, TNF- α , IL-6, IL-8 [4, 41]. Наличие системного воспаления продемонстрировано в работах Gan W. Q. et al. (2004), показавшего повышение провоспалительных цитокинов и других медиаторов у больных ХОБЛ и ее зависимость от прогрессирования заболевания [14]. Исследования Agusti (2012) также показали, что у больных ХОБЛ с прогрессирующим течением наблюдается интенсификация реакций окисления, способствующая усилению системного воспаления [3, 4]. Quint J.K., Donaldson G.C. с соавторами (267 больных в течение 13 лет) установили, что высокий уровень фибриногена, как маркера системного воспаления, приводит к более быстрому снижению ОФВ₁ [38]. Несколько исследователей показали, что нейтрофилы, выделенные из крови пациентов ХОБЛ, обладают усиленным внеклеточным протеолизом, хемотаксисом и повышенной экспрессией поверхностных молекул адгезии [40]. Все эти данные свидетельствуют о развитии в организме больных ХОБЛ системного воспаления [3, 4, 35], повреждающего как легкие, так и другие системы органов, тем самым обуславливая прогностически неблагоприятный характер течения заболевания.

В настоящее время остается не до конца изученной взаимосвязь между местным и системным воспалением при ХОБЛ. Так, Sinden N.J. (2013) и Barns P.J. (2009) считают, что основным механизмом системного воспаления является механизм «перелива медиаторов воспаления», при котором под воздействием аэрополлютантов из клеток респираторного тракта высвобождаются эндогенные оксиданты, которые, поступая в кровь, оказывают мощное повреждающее действие на другие органы и системы [7, 40]. Иная точка зрения принадлежит Agusti A. (2009), который придерживается мнения, что патогенез системного воспаления при ХОБЛ заключается в кооперации клеточных механизмов и генетических факторов [3, 4].

Таким образом, системное воспаление является патогенетической основой внелегочных проявлений ХОБЛ, выраженность и характер которых определяют тяжесть, степень прогрессирования и клиниче-

ский исход заболевания. В то же время, необходимо продолжить поиск более доступных практическому врачу маркеров для оценки уровня системного воспаления. Такими маркерами могут стать коморбидные заболевания — клинические проявления патологического воздействия системного воспаления на органы и ткани пациента, страдающего ХОБЛ.

Коморбидные заболевания как потенциальные клинические маркеры, отражающие активность системного воспаления и прогрессирующего течения ХОБЛ

Известно, что болезни, патогенетически связанные с ХОБЛ и являющиеся результатом «системного окислительного взрыва», относятся к коморбидным [6, 17, 35]. Agusti et al. (2012) предлагают рассматривать данную группу заболеваний в качестве одного из проявлений «системного полиорганного воспаления» [3, 4].

В ходе крупных многоцентровых исследований Garcia-Aymemerich (2003), Martinez (2006), Calverley (2007) продемонстрировано, что основными причинами смертности при ХОБЛ являются дыхательная недостаточность (25% — 5%), сердечно-сосудистые заболевания (12% — 0,5%) и рак легких (3% — 0,01%) [8, 15, 30]. В ходе других исследований установлено, что ХОБЛ ассоциирована с более высоким риском развития гипертонии, атеросклероза, сердечной недостаточности, рака легких, остеопороза, метаболических расстройств, а вследствие этого, с более высоким риском смерти у данной категории больных [9, 22, 27, 29, 33]. В связи с этим выявление коморбидных заболеваний является важной частью анализа прогноза и исхода ХОБЛ.

ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания

Респираторная и сердечно-сосудистая системы взаимосвязаны. Так, сердечно-сосудистая патология — наиболее частая группа коморбидных болезней у больных ХОБЛ. Это подтверждается данными Mannino D. M., McGarvey L. P. с соавторами, которые продемонстрировали высокий риск смерти от инфаркта миокарда вне зависимости от пола, возраста и стажа курения [16, 29]. В исследовании Trial (6 000 пациентов в течение 14 лет) показано, что ОФВ₁ является независимым предиктором смерти от инфаркта миокарда при ХОБЛ. При этом отмечено, что пациенты с ХОБЛ легкой и средней степеней тяжести чаще умирали не от нарастающей дыхательной недостаточности, а от разви-

тия сердечно-сосудистых катастроф [4]. В работе Mannino D.M., Thorn D., Swensen A. показано, что у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ артериальная гипертензия развивалась в 1,6 раза чаще, чем у этой же возрастной группы без данного заболевания [29].

Многочисленные исследования подтверждают, что системное воспаление является ведущим механизмом сердечно-сосудистых заболеваний при ХОБЛ, который реализуется через развитие дисфункции эндотелиальных клеток, формирование атеросклеротических бляшек и хронической сердечной недостаточности [9, 14, 29, 40, 41]. Кроме этого, существует ряд доказательств развития диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ [9, 22].

Таким образом, патология сердечно-сосудистой системы является патогенетически связанным с ХОБЛ заболеванием, которое ухудшает прогноз у данной категории пациентов.

ХОБЛ и нарушение обмена веществ

У больных ХОБЛ существует повышенный риск развития нарушения обмена веществ, патогенетически связанный с системным воспалением. Повышенный риск развития диабета может быть связан с увеличением уровня провоспалительных цитокинов TNF-а и IL-6, вызывающих инсулинорезистентность [6, 7].

Метаболическим синдромом, который характеризуется ожирением, сахарным диабетом, гипертонией и гиперлипидемией, по данным китайских исследователей, страдают около 20% больных ХОБЛ вне зависимости от стадии заболевания. Предполагают, что его развитие связано с увеличением синтеза TNF-а, IL-6, СРБ и фибриногена [35, 41]. В другом аналогичном исследовании, метаболический синдром был выявлен почти у половины пациентов также независимо от стадии заболевания [7]. На основании этих исследований можно предположить, что метаболический синдром отражает патогенетическую связь развития сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ на фоне системного воспаления [4, 7].

Другим проявлением нарушения обмена веществ является потеря массы тела у больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ, вплоть до кахексии, что связано с повышением концентрации цитокинов (TNF-а) и дисбалансом в системе окислительного стресса. К дисфункции скелетной мускулатуры также приводит дисбаланс в системе оксидативного стресса. Радикалы оксидативного стресса увеличивают протеолиз, подавляют синтез мышечного

белка, приводя к прогрессирующей потере массы тела [13], что является прогностическим критерием смертности при ХОБЛ вне зависимости от респираторной функции и индекса курения [7].

ХОБЛ и остеопороз

Еще одной коморбидной патологией, часто выявляемой у больных ХОБЛ, является остеопороз. Несколько исследований показало снижение минеральной костной плотности ткани вне зависимости от тяжести течения ХОБЛ [2, 19, 20, 45]. Другое исследование выявило остеопороз у 75% пациентов с 4 стадией ХОБЛ. Существует ряд доказательств, что остеопороз ассоциирован с увеличением жесткости стенки сосудов и повышением уровня IL-6, что предполагает его связь с риском формирования сердечно-сосудистой патологии, и, следовательно, с системным воспалением [19]. По данным A. Wedzicha, Allister D.A. et al. (2013) остеопороз, также как потеря массы тела, ассоциирован с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ [46], что свидетельствует об общих механизмах в их патогенезе.

ХОБЛ и анемия

Вопреки общепринятому мнению о повышении уровня гемоглобина при прогрессирующей дыхательной недостаточности, при ХОБЛ существует высокая распространенность анемии. Она выявляется у 15-30% пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, в то время, как эритроцитоз у этой категории больных выявляется лишь в 6% случаев [4, 7]. В некоторых исследованиях показано, что анемия является независимым предиктором смертности при ХОБЛ [6, 17]. Механизмы, лежащие в основе данного системного проявления обструктивной болезни, изучены пока недостаточно, но есть основания предполагать, что они имеют воспалительную природу.

Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические расстройства, остеопороз и анемия составляют группу коморбидных заболеваний, связанных с воспалением при ХОБЛ и ухудшающим прогноз течения заболевания. Возможно, противовоспалительная терапия ХОБЛ способна улучшить течение сопутствующей патологии.

Выводы и заключение

ХОБЛ является полисиндромным заболеванием с системными проявлениями. В настоящее время наиболее востребованным в клинической практике для диагностики и оценки прогноза течения ХОБЛ, согласно рекомендациям GOLD по-прежнему остается определение уровня ОФВ₁. Однако накоплена

достаточная доказательная база, обосновывающая целесообразность дополнения списка прогностических критериев.

Наличие коморбидных заболеваний и высокая частота обострений являются независимыми от ОФВ₁ прогностическими параметрами тяжелого прогрессирующего течения ХОБЛ. Для врачей различных специальностей имеет важное значение признание того, что развитие коморбидных заболеваний и частота обострений являются клиническими маркерами системного воспаления и прогрессирующего течения ХОБЛ.

Необходимо продолжить поиск прогностических маркеров, комплекса нескольких параметров, способных обеспечить прогноз и своевременный выбор терапии.

Возможно, в клиническом плане будет полезно ввести степень прогностического риска тяжелой прогрессирующей ХОБЛ. Это поможет врачу правильно оценить тяжесть болезни, разработать план ведения пациента с целью выявления и лечения коморбидной патологии, что, в итоге, позволит изменить прогноз течения ХОБЛ, достойно ответив на брошенный болезнью вызов современной медицине.

A

Список литературы/References:

1. Авдеев С.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. Пульмонология. 2013; 3: 5-18. Avdeev S.N. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonology. 2013; (3): 5-18 (in Russian).
2. Дворецкий Л.И. Остеопороз у больных ХОБЛ: коморбидность или системное проявление? Consilium Medicum. 2007; 9(12): 42-48. Dvoretzky L.I., Chistyakova E.M. Osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: is it comorbidity or a systemic manifestation? Consilium Medicum. 2007; 9(12): 42-48 (in Russian).
3. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. 2012. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype. PLoS ONE 7(5): e37483. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037483>.
4. Agustí A., Faner R. Systemic Inflammation and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proceedings of the American Thoracic Society. 2012; 9(2): 43-46.
5. Agustí A, Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 184: 507-513.
6. Bakakos P., Kostikas K., Loukides S. COPD and comorbidities. 2010, 23(1): 24-27.
7. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD Eur. Respir. J. 2009; 33: 1165-1185.
8. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH Study results. Thorax. 2010; 65: 719-725.
9. Caram L.M., Ferrari R., Naves C.R. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. Clinics (Sao Paulo). 2013; 6: 772-776.
10. Celli B.R., Cote C.G., Lareau S.C. et al. Predictors of Survival in COPD: More than Just the FEV1. Respir. Med. 2008; 102(Supplement 1): 27-35.
11. Cote C.G., Pinto-Plata V.M., Marin J.M. et al. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. Eur. Respir. J. 2008; 32: 1269-1274.
12. Drummond M., Hansel N., Connett J. et al. Spirometric predictors of lung function decline and mortality in early chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 185: 1301-1306.
13. Footitt J., Mallia P., Durham A.L. et al. Oxidative and Nitrosative Stress and Histone Deacetylase-2 Activity in Exacerbations of COPD. Chest. 2016; 149: 62-73.
14. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. Thorax. 2004; 59: 574-580.
15. Garcia-Aymerich J., Lange P., Benet M., Schnohr P. et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. Thorax. 2006; 61(9): 772-778.
16. McGarvey L.P., Magder S., Burkhart D. et al. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: Findings and recommendations. Respiratory Medicine. 2012; 106(4): 515-521.
17. Gaur S.N., Goel N. Systemic Manifestations of COPD. Medicine Update. 2012; 22: 386-389.
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf. Revised 2011
19. L. Graat-Verboom, Wouters E.F.M., Smeenk F.W.J.M., van den Borne B.E.E.M., Lunde R., Spruit M.A.. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. Eur. Respir. J. 2009; 34: 209-218.
20. Graat-Verboom L., Smeenka F.W.J.M., van den Borne B.E.E.M. et al. Progression of osteoporosis in patients with COPD: A 3-year follow up study. Respiratory Medicine. 2012; 106(6): 861-870.
21. Halpin D.M., Decramer M., Celli B., Kesten S., Liu D. Exacerbation frequency and course of COPD. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012; 7: 653-661.
22. Huang Y.S., Feng Y.C., Zhang J. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. Clin. Interv. Aging. 2014; 10: 81-87.
23. Hurst J., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2010; 363: 1128-1138.
24. Jenkins C.R., Celli B., Anderson J.A., Ferguson G.T., Jones P.W. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. Eur. Respir. J. 2012, 39: 38-45.
25. Johns D.P., Walters J.A., Walters E.H. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. J. Thorac. Dis. 2014; 6: 1557-1569.
26. Jones P.W., Chen W.H., Wilcox T.K., Sethi S., Leidy N.K. Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations. Chest. 2011; 139: 1388-1394.
27. Lankeit M., Held M. Incidence of venous thromboembolism in COPD: linking inflammation and thrombosis? Eur. Respir. J. 2016; 47: 369-373.
28. Mannino D.M., Make B.J. Is it time to move beyond the "O" in early COPD? Eur. Respir. J. 2015; 46: 1535-1537.
29. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur. Respir. J. 2008; 32: 962-969.

30. Martinez F.J., Raczek A.E., Seifer F.D. et al. COPD-PS Clinician Working Group. Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS). *COPD*. 2008; 5(2): 85-95.
31. Miller A., Raskin J.M. The natural history of COPD: confirming and going beyond Fletcher and Peto. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 280-283.
32. Miravittles M., Calle M., Soler-Cataluña J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48: 86-98.
33. Sinden N.J., Stockley R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: an update of treatment related to frequently associated comorbidities. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2010; 1(2): 43-57.
34. Nishimura M., Makita H., Nagai K. et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2012; 185: 44-52.
35. Nussbaumer-Ochsner Y., Rabe K.F. Systemic manifestations of COPD. *Chest*. 2011; 139(1): 165-173.
36. Papaioannou A.I., Loukides S., Gourgoulis K.I., Kostikas K. Global assessment of the COPD patient: Time to look beyond FEV1? *Respir. Med.* 2009; 103: 650-660.
37. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party. Standardization of lung function tests. European Community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 5-40.
38. Quint J.K., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 501-507.
39. Rennard S.I., Drummond M.B. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet*. 2015; 385: 1778-1788.
40. Sinden N.J., Stockley R.A. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax*. 2010; 65: 930-936.
41. Valvi D., Mannino D.M., Muellerova H., Tal-Singer R. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012, 7: 173-182.
42. Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O. et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End point (ECLIPSE). *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 869-873.
43. Vestbo J. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 206-210.
44. Vestbo J., Hurd S., Agusti A. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 347-365.
45. Vrieze A., de Greef M.H., Wijkstra P.J., Wempe J.B. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos. Int.* 2007; 18: 1197-1202.
46. Wedzicha J.A., Brill S.E., Allinson J.P. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Medicine*. 2013, 11: 181.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/
The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 16.05.2016 г.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПОНАТРИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ AKERSHUS CARDIAC EXAMINATION (ACE) 2 STUDY.

PLoS One. 2016 Aug 16;11(8):e0161232. doi: 10.1371/journal.pone.0161232.

PREVALENCE AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HYPONATREMIA IN PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: DATA FROM THE AKERSHUS CARDIAC EXAMINATION (ACE) 2 STUDY.

Winther J.A., Brynildsen J., Høiseth A.D. et al.

Введение: гипонатриемия широко распространена и ассоциируется с высоким риском летального исхода у пациентов с сердечной недостаточностью. Распространенность и прогностическая значимость гипонатриемии у пациентов с обострением ХОБЛ в настоящее время не исследована.

Материалы и методы: в исследование были включены 313 пациентов с одышкой различной этиологии, в соответствии с рекомендациями были выявлены этиологические причины одышки, и пациенты были разделены на когорты. Уровень натрия в крови был определен при госпитализации пациентов, была проведена поправка на гипергликемию. Гипонатриемией считался уровень Na^+ менее 137 ммоль/л. Выживаемость оценивали в течение 816 дней наблюдения. Оценка проводилась отдельно в группе пациентов с острой сердечной недостаточностью (n=143) и в группе с обострением ХОБЛ (n=83).

Результаты: медиана гипонатриемии была ниже в когорте пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению с когортой пациентов с острой сердечной недостаточностью (138,5 [135,9-140,5] vs. 139,2 [136,7-141,3] mmol/L, $p = 0,02$), тогда как распространенность гипонатриемии (27% [22/83] vs. 20% [29/143], $p = 0,28$) и процент летальных исходов (42% [35/83] vs. 46% [66/143], $p = 0,56$) статистически не различались. С использованием однофакторного регрессионного анализа Кокса было выявлено, что гипонатриемия ассоциируется с высоким риском летальности в группе пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОР 1,85 [95%ДИ 1,08; 3,16], $p = 0,02$), но такой связи не было выявлено для пациентов с обострением ХОБЛ (ОР 1,00 [0,47; 2,15], $p = 1,00$). Различия влияния гипонатриемии на исход между обострением ХОБЛ и острой СН были статистически значимыми ($p = 0,04$).

Выводы: гипонатриемия широко распространена как в группе пациентов с обострением ХОБЛ, так и в группе пациентов с острой сердечной недостаточностью, однако оказывает влияние на прогноз только среди пациентов с острой сердечной недостаточностью.