

19. Simonova E. V., Ponomareva O. A. Rol' normal'noy mikroflory v podderzhanii zdorov'ya cheloveka [The role of normal microflora in maintaining human health] *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)], 2008, vol. 83, no. 8, pp. 20–25.

20. Suloeva S. V., Kostinov M. P., Tarasova A. A., Lukushkina E. F. Sostoyanie kletchnogo i gumoral'nogo zven'ev immuniteta u detey s VICH-infektsiey na fone primeneniya IRS 19 [The state of cellular and humoral immunity in children with HIV infection during the use of IRS 19]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases], 2005, vol. 3, no. 3, pp. 42–46.

21. Chuchalin A. G., Sinopal'nikov A. I., Kozlov R. S., Tyurin E. I., Rachina S. A. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike [Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Education], 2013, no. 2 (3), pp. 91–123.

22. Chuchalin A. G., Briko N. I., Avdeev S. N., Belevskiy A. S., Bilichenko T. N., Demko I. V., Drapkina O. M., Zhestkov A. V., Zaytsev A. A., Ignatova G. L., Kovalishena O. V., Korshuchnov V. A., Kostinov M. P., Mishlanov V. Yu., Sidorenko S. V., Trushenko N. V., Shubin I. V., Fel'dblyum I. V. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vaksinoprofilaktike pnevmokokkovoy infektsii u vzroslykh [Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults]. *Pul'monologiya* [Russian Pulmonology], 2019, vol. 29, no. 1, pp. 19–34. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.

23. Pollard A. J., Perrett K. P., Beverley P. C. Maintaining protection against invasive bacteria with protein polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*, 2009, vol. 9, no. 3, pp. 213–220. doi: 10.1038/nri2494.

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

УДК 616.127-005.8-07:616.24-007.272-036.12

DOI 10.17021/2020.15.4.49.56

© Э.В. Кесплери, А.Х. Ахминеева, Е.А. Полунина,
Б.Ю. Кузьмичев, О.С. Полунина, Р.А. Фалчари, 2020

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ БЕЛКА КЛОТО В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Кесплери Элина Валерьевна, заместитель руководителя Мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: kespleri.elina@mail.ru.

Ахминеева Азиза Халиловна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: aaziza@mail.ru.

Полунина Екатерина Андреевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Кузьмичев Богдан Юрьевич, ассистент кафедры профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Фалчари Руслан Альбертович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры перинатологии с курсом сестринского дела, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: falchary@mail.ru.

Цель представленного исследования – анализ уровня белка Клото у пациентов при хронической обструктивной болезни легких и остром инфаркте миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на группы: основная группа – пациенты с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких ($n = 60$) и группа сравнения – пациенты с хронической обструктивной болезнью легких ($n = 54$). В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые лица ($n = 30$). По результатам исследования выявлено, что у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких уровень белка Клото был статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и у соматически здоровых лиц. Установлено, что у пациентов с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами хронической обструктивной болезни легких уровень белка Клото имеет статистически значимые различия. Самый низкий уровень изучаемого белка был зафиксирован у пациентов с бронхитическим фенотипом. При этом значение уровня белка Клото в группе пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипом было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при моноэтиологии у пациентов с соответствующими фенотипами хронической обструктивной болезни легких. Выявлено наличие взаимосвязей между уровнем белка Клото и фенотипами хронической обструктивной болезни легких у всех обследуемых пациентов, обнаружена большая сила взаимосвязей у пациентов с коморбидной патологией.

Ключевые слова: белок Клото, хроническая обструктивная болезнь легких, острый инфаркт миокарда, фенотип.

DIAGNOSTIC VALUE OF CHANGES OF KLOTHO PROTEIN LEVEL IN BLOOD AMONG PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND VARIOUS PHENOTYPES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Kespleri Elina V. Deputy Head of the Multidisciplinary Accreditation and Simulation Center, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: kespleri.elina@mail.ru.

Akhmineeva Aziza Kh., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Preventive Medicine and Healthy Lifestyle, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: aaziza@mail.ru.

Polunina Ekaterina A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Kuzmichev Bogdan Yu., Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

Polunina Olga S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Falchary Ruslan A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Perinatology with a course of nursing, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: falchary@mail.ru.

The research aimed to analyze Klotho protein level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute myocardial infarction with various phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. Patients included in the study were divided into groups: the main group – patients with acute myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease ($n = 60$) and the comparison group – patients with chronic obstructive pulmonary disease ($n = 54$). Somaticallly healthy individuals ($n = 30$) were examined as a control group. According to the results of the study, it was revealed that in patients with acute myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease, Klotho protein level was statistically lower compared to the group of patients with chronic obstructive pulmonary disease and in somatically healthy individuals. It was also found that in patients with emphysematous, chronic bronchitis and mixed phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease, Klotho protein level has statistically significant differences. The lowest level of studied protein was in patients with chronic bronchitis phenotype. Klotho protein level in the group of patients with acute myocardial infarction with emphysematous, chronic bronchitis and mixed phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease was statistically lower than in the group of patients with the chronic obstructive pulmonary disease with corresponding phenotypes. It was also revealed the presence of correlations of Klotho protein level and phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in all the examined patients, with a greater strength of correlations in patients with comorbid pathology.

Key words: Klotho protein, chronic obstructive pulmonary disease, acute myocardial infarction, phenotype.

Введение. Решению проблемы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) уже много лет уделяется большое внимание со стороны как зарубежных, так и отечественных ученых, что обусловлено ежегодным ростом показателя смертности во всем мире. По данным специалистов, в первую очередь, это обусловлено поздней обращаемостью пациентов и неуклонным ростом распространения факторов риска ХОБЛ [1, 15, 16, 17, 21].

Важным фактором, влияющим на течение и исход у пациентов с ХОБЛ, является присоединение сопутствующей патологии [6, 11, 19]. При этом наличие ХОБЛ также может являться отягощающим фактором, способствующим развитию ряда заболеваний или весомо влияющим на исход и течение сопутствующего заболевания [2, 5, 7, 12, 20]. Это связано с наличием общих причин/механизмов патогенеза и факторов риска. Наиболее частой формой коморбидной патологии, оказывающей негативное влияние на прогноз у пациентов с ХОБЛ, является острый инфаркт миокарда (ОИМ) [4, 8].

Известно, что наличие коморбидной патологии находит отражение в изменении уровня целого ряда биомаркеров, изучение которых играет важную клинико-диагностическую и прогностическую роль. Одним из таких биомаркеров является белок Клото, обладающий мощной биологической активностью [9]. Большинство исследований, доказывающих перспективность его изучения, принадлежит зарубежным авторам. Изменение уровня белка Клото отражает выраженность воспаления, оксидативного стресса, изменение состояния сосудистого эндотелия, апоптоза, именно эти процессы являются основой патогенеза как ХОБЛ, так и ОИМ [13, 18, 23]. При этом в доступной литературе не представлено исследований по изучению уровня белка Клото у пациентов с ОИМ на фоне ХОБЛ.

Цель: проанализировать в сравнительном аспекте уровень белка Клото при хронической обструктивной болезни легких и при остром инфаркте миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких.

Материалы и методы исследования. Были обследованы следующие группы пациентов: основная группа – больные с ОИМ на фоне ХОБЛ (n = 60), группа сравнения – пациенты с ХОБЛ (n = 54). Больные с ОИМ находились на лечении в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», пациенты с ХОБЛ – в терапевтическом отделении ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 2 им. братьев Губиных». Верификацию диагноза и лечение осуществляли на основе современных клинических рекомендаций [3, 10, 14, 22].

Все обследуемые пациенты были мужского пола. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатели	Основная группа (n = 60)	Группа сравнения (n = 54)	Уровень статистической значимости (p)
Возраст, лет	57 [51; 59]	55 [49; 59]	0,080
Длительность ХОБЛ, лет	25 [8; 28]	18,5 [3; 25]	0,001
Степень бронхообструкции по GOLD, n			
II степень (ОФВ ₁ 50–79 %)	22 (37 %)	39 (72 %)	$\chi^2 = 4,38; df = 1; p = 0,036$
III степень (ОФВ ₁ 30–49 %)	38 (63 %)	15 (28 %)	$\chi^2 = 5,42; df = 1; p = 0,019$
Длительность ИБС, лет	10 [3; 12]	-	-

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ИБС – ишемическая болезнь сердца

В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые лица г. Астрахани (n = 30), сопоставимые по возрасту с обследуемыми пациентами. Все соматически здоровые лица были мужского пола.

Тип исследования – одномоментное. Клиническое исследование одобрено региональным независимым этическим комитетом (протокол № 9 от 15.11.2018).

Уровень белка Клото (нг/мл) определяли в образцах плазмы методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» («Uscn Life Science Inc.», Китай).

Для статистической обработки результатов использовали программу – Statistica 12.0 («StatSoft», США). Данные представлены в виде медианы и процентилей (Me [5; 95]). Сравнение качественных данных осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона. При проведении межгрупповых сравнений в трех и более группах использовали критерий Краскела-Уоллиса, при выявлении статистически значимых различий для проведения апостериорных сравнений применяли критерий U Манна-Уитни.

В связи с тем, что одна из переменных являлась порядковой, для оценки интенсивности корреляционной связи использовали коэффициент корреляции тау Кендалла (τ). Уровень статистической значимости (p) составил $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты анализа уровня белка Клото в обследуемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2

Уровень белка Клото в обследуемых группах (нг/мл)

Группа соматически здоровых лиц (n = 30)	Группа сравнения (n = 54)	Основная группа (n = 60)	Уровень статистической значимости (p)
1	2	3	
0,86 [0,79; 0,98]	0,42 [0,34; 0,53]	0,3 [0,17; 0,45]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Примечание: Значение критерия Краскела-Уоллиса $\chi^2 = 90,37$; $df = 2$; $p < 0,0001$. Уровень статистической значимости составил $p = 0,017$

Из полученных данных видно, что как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ОИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у соматически здоровых лиц ($p < 0,001$, $p < 0,001$). При этом у пациентов с коморбидной патологией уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ХОБЛ ($p < 0,001$).

Далее была предпринята попытка проанализировать уровень белка Клото у пациентов с ХОБЛ в сравнительном аспекте с пациентами с ОИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от фенотипа ХОБЛ. Как видно из данных, представленных в таблице 3, по частоте встречаемости фенотипов ХОБЛ обследуемые группы пациентов были сопоставимы.

Таблица 3

Частота встречаемости фенотипов ХОБЛ в обследуемых группах

Фенотипы ХОБЛ	Показатели
Группа сравнения (n = 54)	
Эмфизематозный, n	15 (28 %)
Бронхитический, n	22 (41 %) $\chi^2 = 0,99$; $df = 1$; $p_2 = 0,320$
Смешанный, n	17 (31 %) $\chi^2 = 0,10$; $df = 1$; $p_2 = 0,756$ $\chi^2 = 0,47$; $df = 1$; $p_3 = 0,492$
Основная группа (n = 60)	
Эмфизематозный, n	18 (30 %) $\chi^2 = 0,04$; $df = 1$; $p_1 = 0,846$
Бронхитический, n	23 (38 %) $\chi^2 = 0,03$; $df = 1$; $p_1 = 0,863$ $\chi^2 = 0,45$; $df = 1$; $p_2 = 0,500$
Смешанный, n	19 (32 %) $\chi^2 = 0,01$; $df = 1$; $p_1 = 0,988$ $\chi^2 = 0,02$; $df = 1$; $p_2 = 0,886$ $\chi^2 = 0,28$; $df = 1$; $p_3 = 0,595$

Примечание: уровень статистической значимости p_1 – при сравнении с группой пациентов с ХОБЛ с соответствующим фенотипом; p_2 – при сравнении с пациентами с эмфизематозным фенотипом внутри группы; p_3 – при сравнении с пациентами с бронхитическим фенотипом внутри группы

Наиболее часто встречаемым фенотипом в группе пациентов с ХОБЛ и в группе пациентов с ОИМ на фоне ХОБЛ был бронхитический фенотип.

Как видно из таблицы 4, у пациентов с ХОБЛ со смешанным фенотипом уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с эмфизематозным фенотипом ($p = 0,002$), а у пациентов с бронхитическим фенотипом статистически значимо ниже, чем у пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами ($p < 0,001$, $p = 0,005$).

Среди пациентов с ОИМ на фоне ХОБЛ прослеживалась похожая тенденция – у пациентов со смешанным фенотипом уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с эмфизематозным фенотипом ($p < 0,001$), а у пациентов с бронхитическим фенотипом статистически значимо ниже, чем у пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами ($p < 0,001$, $p < 0,001$).

При этом у пациентов с ОИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ХОБЛ патологией соответствующих фенотипов ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

Таблица 4

Уровень белка Клото (нг/мл) в обследуемых группах в зависимости от фенотипа ХОБЛ

Фенотипы ХОБЛ	Показатели
Группа сравнения (n = 54)	
Эмфизематозный, n = 15	0,49 [0,43; 0,53]
Бронхитический, n = 22	0,36 [0,34; 0,38] $p_1 < 0,001$; $p_2 = 0,005$
Смешанный, n = 17	0,4 [0,35; 0,43] $p_1 = 0,002$
Основная группа (n = 60)	
Эмфизематозный, n = 18	0,39 [0,30; 0,45] $p_3 < 0,001$
Бронхитический, n = 23	0,25 [0,17; 0,3] $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$
Смешанный, n = 19	0,3 [0,24; 0,36] $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,001$

Примечание: уровень статистической значимости p_1 – при сравнении с эмфизематозным фенотипом внутри группы; p_2 – при сравнении с пациентами со смешанным фенотипом внутри группы; p_3 – при сравнении с группой пациентов с ХОБЛ с соответствующим фенотипом. Значение критерия Краскела-Уоллиса $\chi^2 = 55,22$; $df = 5$; $p < 0,0001$, уровень статистической значимости составил $p = 0,006$

По результатам корреляционного анализа было выявлено наличие отрицательных взаимосвязей между уровнем белка Клото и фенотипами ХОБЛ (табл. 5).

Таблица 5

Значение коэффициента корреляции тау Кендалла (τ) между уровнем белка Клото и фенотипом ХОБЛ в обследуемых группах

Фенотипы ХОБЛ	Показатели
Группа сравнения (n = 54)	
Эмфизематозный, n = 15	$\tau = -0,57$, $p < 0,001$
Бронхитический, n = 22	$\tau = -0,71$, $p < 0,001$
Смешанный, n = 17	$\tau = -0,65$, $p < 0,001$
Основная группа (n = 60)	
Эмфизематозный, n = 18	$\tau = -0,63$, $p < 0,001$
Бронхитический, n = 23	$\tau = -0,80$, $p < 0,001$
Смешанный, n = 19	$\tau = -0,70$, $p < 0,001$

Примечание: p – для коэффициентов корреляции тау Кендалла (τ)

Большая сила взаимосвязей между уровнем белка Клото и фенотипом ХОБЛ как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ОИМ на фоне ХОБЛ была выявлена среди пациентов с бронхитическим фенотипом. В группе пациентов с ОИМ на фоне ХОБЛ сила выявленных взаимосвязей между уровнем белка Клото и эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами была больше, чем у пациентов с соответствующими фенотипами в группе пациентов с ХОБЛ.

Заключение. По результатам проведенного исследования было установлено, что у пациентов с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами хронической обструктивной болезни легких, как у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при мононозонологии, так и у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких, уровень белка Клото имеет статистически значимые различия. При этом значение уровня белка Клото в группе пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при мононозонологии у пациентов с соответствующими фенотипами хронической обструктивной болезни легких. Самый низкий уровень изучаемого белка в обследуемых группах пациентов был зарегистрирован у лиц с бронхитическим фенотипом. Также было выявлено наличие взаимосвязей между уровнем белка Клото и фенотипом хронической обструктивной болезни легких у всех обследуемых пациентов с большей силой взаимосвязей у пациентов с коморбидной патологией.

Список литературы

1. Авдеев, С. Н. Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, В. В. Архипов, А. С. Белевский, И. В. Лещенко, С. И. Овчаренко, Е. И. Шмелев, М. Миравитлс // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 3. – С. 334–345.
2. Айсанов, З. Р. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность / З. Р. Айсанов, А. Г. Чучалин, Е. Н. Калманова // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 8S. – С. 24–36.
3. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы : клинические рекомендации. – Иркутск : Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2015. – 95 с.
4. Зафираки, В. К. Изменение клинической картины острого коронарного синдрома при хронической обструктивной болезни легких / В. К. Зафираки, А. М. Намитоков, Е. Д. Космачева, Л. В. Шульженко, А. А. Омаров, Д. М. О. Рамазанов, И. В. Першуков // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 5. – С. 30–36.
5. Зафираки, В. К. Клинико-функциональные особенности больных с острым инфарктом миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В. К. Зафираки, А. М. Намитоков, Е. Д. Космачева // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2014. – Т. 15, № 6. – С. 39–45.
6. Козлов, Е. В. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности / Е. В. Козлов, Р. А. Яскевич, О. Л. Москаленко, К. Н. Кочергина // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, № 4. – Р. 38–55.
7. Кудряшева, И. А. Микрососудистая реактивность при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией / И. А. Кудряшева, Н. Е. Новикова, А. Х. Ахминеева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 134.
8. Наумов, А. В. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / А. В. Наумов, Т. В. Прокофьева, Л. В. Сароянц, О. С. Полунина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 121–126.
9. Нестерова, А. А. Белок Клото – универсальный регулятор физиологических процессов в организме / А. А. Нестерова, Е. Ю. Глинка, И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова // Успехи физиологических наук. – 2020. – Т. 51, № 2. – С. 88–104.
10. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы : клинические рекомендации. – Иркутск : Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2016. – 56 с.
11. Уклистая, Т. А. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Т. А. Уклистая, Г. Т. Гусейнов, О. С. Полунина, Х. М. Галимзянов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Медицина. – 2012. – № 4. – С. 53–58.
12. Уклистая, Т. А. Субклиническое воспаление, антиоксидантный статус и состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / Т. А. Уклистая // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 61–66.

13. Buendia-Roldan, I. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities / I. Buendia-Roldan, N. Machuca, M. Mejía, M. Maldonado, A. Pardo, M. Selman // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 10801.
14. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2019. – Режим доступа : <https://goldcopd.org/archived-reports/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 03.08. 2020.
15. Larsson, K. Impact of COPD diagnosis timing on clinical and economic outcomes: the ARCTIC observational cohort study / K. Larsson, C. Janson, B. Ställberg, K. Lisspers, P. Olsson, K. Kostikas, J. B. Gruenberger, F. S. Gutzwiller, M. Uhde, L. Jorgensen, G. Johansson // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2019. – Vol. 14. – P. 995–1008.
16. Mathers, C. D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C. D. Mathers, D. Loncar // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3, № 11. – P. e442.
17. Miravittles, M. Chronic obstructive pulmonary disease guidelines in Europe: a look into the future // M. Miravittles, N. Roche, J. Cardoso, D. Halpin, Z. Aisanov, H. Kankaanranta, V. Kobližek, P. Śliwiński, L. Bjermer, M. Tamm, F. Blasi, C. F. Vogelmeier // *Respir. Res.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 11.
18. Olejnik, A. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases / A. Olejnik, A. Franczak, A. Krzywonos-Zawadzka, M. Kałużna-Oleksy, I. Bil-Lula // *Biomed Res. Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 5171945.
19. Portegies, M. L. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke. The Rotterdam study / M. L. Portegies, L. Lahousse, G. F. Joos, A. Hofman, P. J. Koudstaal, B. H. Stricker, G. G. Brusselle, M. A. Ikram // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193, № 3. – P. 251–258.
20. Prokofieva, T. V. The opportunities of the test with arterial occlusion in estimation of functional reserves of the microvasculature in patients with chronic obstructive lung disease / T. V. Prokofieva, K. Yu. Kuzmichev, E. A. Lipnitskaya // *Modern Science.* – 2017. – № 4–2. – P. 93–95.
21. Rabe, K. F. Chronic obstructive pulmonary disease / K. F. Rabe, H. Watz // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10082. – P. 1931–1940.
22. Thygesen, K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe, B. R. Chaitman, J. J. Bax, D. A. Morrow, H. D. White, ESC Scientific Document Group // *European Heart Journal.* – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 237–269.
23. Yuko, K. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease / K. Yuko, K. Hiroshi, I. Naoki, T. Yoshihiro, W. Tetsuya, A. Kazuhisa, H. Kazuto // *Lung.* – 2016. – Vol. 194, № 3. – P. 345–351.

References

1. Avdeev S. N., Aysanov Z. R., Arkhipov V. V., Belevskiy A. S., Leshchenko I. V., Ovcharenko S. I., Shmelev E. I., Miravittles M. Otmena ingyalyatsionnykh glyukokortikosteroidov u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [Withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya [Pulmonologiya]*, 2019, vol. 29, no. 3, pp. 334–345. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-334-345.
2. Aysanov Z. R., Chuchalin A. G., Kalmanova E. N. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh i serdechno-sosudistaya komorbidnost' [Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity]. *Kardiologiya [Kardiologiya]*, 2019, vol. 59, no. 8S, pp. 24–36.
3. Diagnostika i lechenie bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom bez pod"ema segmenta ST elektrokardiogrammy: klinicheskie rekomendatsii [Diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without elevation of the ST segment electrocardiograms: clinical recommendations]. Irkutsk: Ministerstvo zdравookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, Obshchestvo spetsialistov po neotlozhnoy kardiologii [Irkutsk: Ministry of Health of the Russian Federation, Society of Specialists in Emergency Cardiology], 2015, 95 p.
4. Zafiraki V. K., Namitokov A. M., Kosmacheva E. D., Shul'zhenko L. V., Omarov A. A., Ramazanov D. M. O., Pershukov I. V. Izmenenie klinicheskoy kartiny ostrogo koronarnogo sindroma pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'i legkikh [Changing Clinical Presentation of Acute Coronary Syndrome in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Kardiologiya [Kardiologiya]*, 2016, vol. 56, no. 5, pp. 30–36.
5. Zafiraki V. K., Namitokov A. M., Kosmacheva E. D. Kliniko-funktsional'nye osobennosti bol'nykh s ostrym infarktomyokarda v sochetanii s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [Clinical and functional features of patients with acute myocardial infarction combined with chronic obstructive pulmonary disease]. *Byulleten' NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolovaniya [The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases]*, 2014, vol. 15, no. 6, pp. 39–45.
6. Kozlov E. V., Yaskevich R. A., Moskalenko O. L., Kochergina K. N. Osobennosti pokazateley sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya u muzhchin s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh v usloviyakh komorbidnosti [Features of indicators of daily monitoring of arterial pressure in men with chronic obstructive pulmonary disease in the context of comorbidity]. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2019, vol. 11, no 4, pp. 38–55.

7. Kudryasheva I. A., Novikova N. E., Akhmineeva A. Kh. Mikrososudistaya reaktivnost' pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s serdechno-sosudistoy patologiyey [Microvascular reactivity in chronic obstructive pulmonary disease associated with cardiovascular disease]. *Sovremennyye problem nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2013, no. 3, pp. 134.
8. Naumov A. V., Prokofeva T. V., Saroyants L. V., Polunina O. S. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovaniya neopterin pri infarkte miokarda na fone khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Clinical-diagnostic value of the study of neopterin in myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin], 2018 vol. 25, no. 2, pp. 121–126.
9. Nesterova A. A., Glinka E. Yu., Tyurenkov I. N., Perfilova V. N. Belok Klotho – universal'nyy regulyator fiziologicheskikh protsessov v organizme [Protein Klotho – universal regulator of physiological processes in the organism]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Achievements of physiological sciences], 2020, vol. 51, no. 2, pp. 88–104.
10. Ostryy infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy: klinicheskie rekomendatsii [Acute myocardial infarction with the elevation of the ST segment electrocardiograms: clinical recommendations]. *Irkutsk: Ministerstvo zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, Obshchestvo spetsialistov po neotlozhnoy kardiologii* [Irkutsk: Ministry of Health of the Russian Federation, Society of Specialists in Emergency Cardiology], 2016, 56 p.
11. Uklistaya T. A. Subklinicheskoe vospalenie, antioksidantnyy status i sostoyanie vegetativnoy regulyatsii serdechnogo ritma u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s ishemiyskoy bolezniyu serdtsa [Subclinical inflammation, antioxidant status, vegetative regulation of heart rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary of heart disease]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Journal of new medical technologies], 2016, vol. 23, no. 2, pp. 61–66.
12. Uklistaya T. A., Guseynov G. T., Polunina O. S., Galimzyanov Kh. M. Vliyanie polimorfizma gena katalazy na razvitie serdechno-sosudistoy patologii pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The influence of catalase gene polymorphism on the development of cardiovascular pathology in chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov* [Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia], 2012, no. 4, pp. 53–58.
13. Buendia-Roldan I., Machuca N., Mejía M., Maldonado M., Pardo A., Selman M. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 10801.
14. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2019. Available at: <https://goldcopd.org/archived-reports/> (accessed 3 August 2020).
15. Larsson K., Janson C., Ställberg B., Lisspers K., Olsson P., Kostikas K., Gruenberger J. B., Gutzwiller F. S., Uhde M., Jorgensen L., Johansson G. Impact of COPD diagnosis timing on clinical and economic outcomes: the ARC-TIC observational cohort study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2019, vol. 14, pp. 995–1008.
16. Mathers, C. D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.*, 2006, vol. 3, no. 11, pp. e442.
17. Miravittles M., Roche N., Cardoso J., Halpin D., Aisanov Z., Kankaanranta H., Koblížek V., Śliwiński P., Bjermer L., Tamm M., Blasi F., Vogelmeier C. F. Chronic obstructive pulmonary disease guidelines in Europe: a look into the future. *Respir Res*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 11.
18. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., Kałużna-Oleksy M., Bil-Lula I. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases. *Biomed Res. Int.*, 2018, vol. 2018, pp. 1–17.
19. Portegies M. L., Lahousse L., Joos G. F., Hofman A., Koudstaal P. J., Stricker B. H., Brusselle G. G., Ikram M. A. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke. The Rotterdam study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 193, no. 3, pp. 251–258.
20. Prokofieva T. V., Kuzmichev K. Yu., Lipnitskaya E. A. The opportunities of the test with arterial occlusion in estimation of functional reserves of the microvasculature in patients with chronic obstructive lung disease. *Modern Science*, 2017, no. 4–2, pp. 93–95.
21. Rabe, K. F., Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2017, vol. 389, no. 10082, pp. 1931–1940.
22. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D., ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, 2019, vol. 40, no. 3, pp. 237–269.
23. Yuko K., Hiroshi K., Naoki I., Yoshihiro T., Tetsuya W., Kazuhisa A., Kazuto H. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*, 2016, vol. 194, no. 3, pp. 345–351.