

ОБЗОРЫ

УДК (616.12+616.24)-06:616.13-008.9(048.8)

DOI: 10.12737/article_5a9f2b6c723c93.71757652

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.А.Танченко, С.В.Нарышкина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ

В настоящее время хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) рассматривают как заболевание дыхательных путей с респираторными и системными проявлениями. Среди многочисленных сопутствующих заболеваний наибольшее влияние на тяжесть ХОБЛ оказывает сердечно-сосудистая патология. Эти заболевания объединены между собой такими патогенетическими факторами, как малоподвижный образ жизни, нарушение липидного обмена и гемостаза, эндотелиальная дисфункция. Основными патогенетическими механизмами развития сопутствующей кардиальной патологии у больных ХОБЛ являются тканевая гипоксия, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, активация нейрогуморальных систем, нарушение водно-электролитного обмена, а также хроническое системное воспаление. Вместе с тем, закономерности между изменением клинической картины, особенностями течения заболевания, а также исходами ХОБЛ в случае коморбидности остаются недостаточно изученными. Основное внимание на сегодняшний день направлено на внедрение в клиническую практику неинвазивных методов диагностики эластических свойств сосудов. Жесткость (ригидность) артериальной стенки, изученная с помощью метода объёмной сфигмографии относится к одним из информативных маркеров сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Скорость распространения пульсовой волны зависит от ригидности сосудистой стенки: чем выше ригидность сосуда, толще стенка сосуда и меньше его диаметр, тем быстрее распростра-

няется по нему пульсовая волна. Ранняя диагностика изменений артериальной ригидности и метаболических нарушений имеет значимое клинико-прогностическое значение и позволяет своевременно скорректировать терапию и предотвратить неблагоприятные последствия гемодинамических осложнений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная ригидность, кардиопульмональная патология, системное воспаление, оксидативный стресс, коморбидность.

SUMMARY

CLINICAL AND FUNCTIONAL PARTICULARITIES OF ARTERIAL STIFFNESS UNDER CONCOMITANT CARDIOPULMONARY PATHOLOGY (REVIEW)

O.A.Tanchenko, S.V.Naryshkina

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

At present time chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered to be an airway disease with respiratory and systemic manifestations. Cardiovascular diseases have the largest influence on COPD severity among numerous coexisting diseases. These diseases are united together with such pathogenic factors as a sedentary lifestyle, disorder of lipid metabolism and hemostasis, endothelial dysfunction. Tissue hypoxia, oxidative stress, endothelial dysfunction, activation of neurohumoral systems, disorder of water-electrolyte metabolism, and also chronic systemic inflammation are the basic pathogenetic mechanisms of development

of the coexisting cardiac pathology of patients with COPD. At the same time the regularities of changing of the clinical picture, peculiarities of a disease course, and also outcomes of COPD in case of comorbidity are still insufficiently studied. Today the main attention is focused on the introduction of noninvasive methods of diagnose of vessels' elastic properties into clinical practice. Stiffness (rigidity) of the arterial wall studied through the use of the volume sphygmography method is considered to be one of the informative markers of cardiovascular morbidity and mortality. Pulse wave velocity depends on the stiffness of the vessel wall: the higher the vessel's stiffness is, the thicker the vessel's wall is and the smaller its diameter is, then the faster the pulse wave velocity is. An early disease detection of changings of arterial stiffness and metabolic disorders has an important clinic and prognostic value and makes it possible to coordinate therapy timely with the combined cardiopulmonary pathology and avert negative consequences of hemodynamic complications.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial stiffness, cardiopulmonary pathology, systemic inflammation, oxidative stress, comorbidity.

На сегодняшний день хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание с прогрессирующим нарушением функции внешнего дыхания, характеризующееся воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными агентами. Таким образом, в определении данной нозологии основной акцент делается на бронхолегочных проявлениях. Однако в последние годы все чаще обсуждаются экстрапульмональные проявления ХОБЛ, такие как системное воспаление, дисфункция скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистые нарушения, остеопороз, метаболический синдром и сахарный диабет. Вместе с тем, закономерности в изменении клинической картины, течения заболевания, а также исходах ХОБЛ в случае коморбидности остаются недостаточно изученными [1, 21, 53]. Наиболее часто встречающимися коморбидными состояниями при ХОБЛ являются артериальная гипертензия – 28%, сахарный диабет – 14%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 10% [22, 30].

В исследовании Lung Health Study, в котором проводилось наблюдение за 5887 больными ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения на протяжении 5 лет, установлено, что при снижении объема ОФВ1 на каждые 10% риск сердечно-сосудистой летальности возрастал на 28%, риск нефатальных коронарных событий – на 20% (с учетом поправок на пол, возраст, курение и терапию). Проведенные наблюдения достаточно убедительно свидетельствуют о значительном влиянии ХОБЛ на сердечно-сосудистую заболеваемость и летальность [11, 33, 37, 39]. Причиной частой ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний может быть общий фактор риска – курение, а также персистирующее системное воспаление, хронические инфекции, прием некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность нервной системы (β 2-

адреномиметики) и др. [13, 25, 29, 32]. В настоящее время накапливается все больше данных о том, что хроническое персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии [14, 15, 34].

Взросшее понимание того, что ХОБЛ является системным заболеванием, имеет важное клиническое значение. Так, по данным ряда авторов, у пациентов с ХОБЛ в прогрессировании эндотелиальной дисфункции и развитии атеросклероза значительную роль играет хроническое персистирующее системное воспаление, способствующее росту кардиальной патологии у данной категории больных и увеличивает риск летальности [16, 41, 46]. Согласно данным популяционных исследований, у больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2-3 раза и составляет около 50% от общего количества смертельных случаев [6, 7, 8].

С целью улучшения интерпретации полученных показателей артериальной ригидности (АР) в настоящее время наиболее часто используется метод определения скоростных значений распространности пульсовой волны в аорте с помощью каротидно-фemorального наложения сфигмоматчиков и оценкой индекса аугментации, отображающего соотношение прямой и отраженной пульсовых волн, проходящих по артериальной стенке. Установлено, что жесткость сосудистой стенки является сильным независимым предиктором сердечно-сосудистых событий. Объемная сфигмометрия, реализуемая на основе приборов VaSera VS-1000 и VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония), является информативным и доступным методом определения основных параметров ригидности сосудистой стенки [22, 23].

Определение показателей жесткости сосудистой стенки в клинической практике необходимо осуществлять для проведения первичного скрининга лиц, относящихся к группе высокого сердечно-сосудистого риска и их последующего динамического мониторинга. Разработана математическая модель, которая позволяет только на основании динамического определения показателей жесткости сосудистой стенки количественно оценить улучшение релаксационных свойств левого желудочка. Установлено, что показатели артериальной жесткости нарастают по направлению от аорты и крупных эластических сосудов к периферическим артериям, определяя «градиент сосудистой жесткости» [38, 43, 47]. Жесткость аорты в физиологических условиях определяет ее гемодинамические функции, влияющие на трансформацию пульсативного кровотока в аорте, непрерывный капиллярный кровоток и амортизацию колебаний артериального давления, предотвращая их передачу на микроциркуляторное русло. Следовательно, градиент сосудистой жесткости оказывает в норме протективное действие на микроциркуляцию. Таким образом, патологическое изменение сосудистой жесткости оказывает повреждающее действие на микроциркуляторное

русло и может являться маркером проградидентных стадий сосудистого ремоделирования при ХОБЛ [50, 53]. На сегодняшний день установлено, что АР позволяет определить динамику сосудистого ремоделирования. Доказано, что одним из главных компонентов прогрессирования сердечно-сосудистой патологии является уменьшение эластических свойств сосудистой стенки. При проведении клинических исследований выявлено повышение показателей скорости пульсовой волны в аорте и индекса аугментации у пациентов с ХОБЛ, что свидетельствует о повышении жесткости аорты и центральных артерий по сравнению со здоровыми пациентами [5, 15, 24].

Интересно отметить, что получены отрицательные корреляции между увеличением показателей жесткости центральных артерий и снижением ОФВ₁/ФЖЕЛ и интенсивностью процессов ремоделирования легочной артерии при сочетании ХОБЛ с артериальной гипертензией. Например, изменения жесткости артерий, наблюдаемые при артериальной гипертензии, по некоторым данным коррелируют с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [9, 49, 51].

Установлено, что тканевая гипоксия, оксидативный стресс и системное воспаление на фоне ХОБЛ катализируют процессы ремоделирования крупных периферических артерий, приводя к гипертрофии сосудистой стенки и, следовательно, уменьшению их просвета. В настоящее время имеется достаточно данных, подчеркивающих важность определения ригидности артериальной стенки как показателя, характеризующего сосудистое ремоделирование. Таким образом, повышение жесткости центральных артерий на сегодняшний день можно отнести к важным дополнительным критериям при оценке тяжести коморбидных проявлений ХОБЛ [9, 18].

Доказано, что при обострении среднетяжелой ХОБЛ наблюдается резкое повышение скорости распространения пульсовой волны в аорте, возрастание жесткости центральных артерий с увеличением индекса аугментации, преждевременным возвратом обратной пульсовой волны к сердцу. Прогрессирующее увеличение жесткости сосудов приводит к повышению постнагрузки на миокард, провоцируя ухудшение коронарной перфузии. При этом у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ отмечено резкое снижение уровня основных показателей АР, таких как скорость распространения пульсовой волны и индекса аугментации, зависящих от сохранности функции эндотелия. Известно, что уровень скорости распространения пульсовой волны определяется функциональными и эластическими свойствами сосудистой стенки, а также сократительной способностью сердца и реологическими свойствами крови. По мере усугубления тяжести ХОБЛ и прогрессирующего нарастания гипоксемии отмечается возрастание вязкости крови и подавление активности и целостности сосудистого эндотелия и его структурная дезорганизация [5, 15, 17].

Развитие внелегочных проявлений ХОБЛ имеет

важнейшее клиническое и прогностическое значение. К примеру, кардиоваскулярные коморбидные проявления ХОБЛ обусловлены развитием эндотелиальной дисфункции и возникающей вследствие этого артериальной гипертензией, ИБС. Кроме того доказано, что избыточная АР существенно влияет на сердечную гемодинамику, увеличивая постнагрузку на миокард и ухудшая коронарный кровоток [8, 10, 14].

Важно отметить, что даже незначительное повышенные или находящиеся в пределах верхней границы нормы значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса сопровождаются существенным увеличением возраста сосудистой стенки. Данная зависимость является линейной: чем выше сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, тем выше сосудистый возраст. Одним из механизмов нарушения жесткости артерий является снижение эндотелиальной функции. Прогностической значимости эндотелиальной функции в последние годы уделяется серьезное внимание: по мнению многих исследователей, она ассоциируется с кардиоваскулярным риском. Эндотелиальная дисфункция и повышение жесткости сосудистой стенки появляются на ранних этапах развития ХОБЛ и, возможно, ускоряют наступление атеросклероза [23].

Установлено, что показатель скорости распространения пульсовой волны коррелировал с выраженностью обструкции дыхательных путей, системного воспаления и остеопороза. Кроме того, была выявлена положительная корреляция между скоростью распространения пульсовой волны и частотой сердечных сокращений [20, 22]. Показатели жесткости сосудистой стенки являются информативными критериями оценки вазопротективной эффективности антигипертензивной терапии. Снижение жесткости сосудистой стенки способствует улучшению диастолической функции левого желудочка в процессе адекватной органопротективной антигипертензивной терапии [11, 14, 24].

Интересно отметить, что при анализе параметров АР в зависимости от наличия общеизвестных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как курение, избыточная масса тела, гиперхолестеринемия, отягощенный наследственный анамнез, производственных факторов у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ишемическим поражением коронарных артерий, выявлено значимое увеличение показателей скорости пульсовой волны в аорте и сердечно-лодыжечного индекса сосудистой жесткости при одновременной встречаемости нескольких данных факторов по сравнению с аналогичными показателями у лиц, не имеющих в анамнезе кардиальных факторов риска заболевания. Кроме того отмечено независимое патогенетическое воздействие курения, дислипидемии, избыточной массы тела на атеросклеротическое поражение сосудистой стенки, что требует обязательного учета при разработке лечебно-профилактических мероприятий у больных с сочетанной кардиопульмональной патологией [29, 36].

Интересные данные получены при изучении АР в сочетании с биомаркерами эндотелиальной дисфунк-

ции у пациентов ХОБЛ тяжелого течения. Установлено, что увеличение показателей каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и снижение индекса аугментации на сонных и плечевых артериях сочеталось со значимым повышением активности биомаркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелина-1, являющегося основным эндотелиальным вазоконстриктором; гомоцистеином, оказывающим прямое повреждающее действие на эндотелиоциты; фактором Виллебранда, участвующем в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном гемостазе. При этом выявлено, что резкое повышение продукции эндотелина-1 сосудистым эндотелием под воздействием гомоцистеина приводит к продолжительному сосудистому спазму и снижению эластичности артерий за счет гипертрофии гладкомышечных клеток и перестройки эндотелиоцитов, способствующих утолщению интимы артерий и провоцирующей артериальную гипертензию [12, 13].

У больных ХОБЛ с ИБС выявлены выраженные процессы ремоделирования артериального сосудистого русла. Установлено, что скорость пульсовой волны зависит от ригидности сосудистой стенки: чем выше ригидность сосуда, толще стенка сосуда и меньше его диаметр, тем быстрее распространяется по нему пульсовая волна. Подчеркнуто, что к патогенетическим механизмам, способствующим формированию избыточной сосудистой жесткости у больных ХОБЛ и ИБС, относят гипоксию, вентиляционные нарушения, системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, дислипидемию, табакокурение, о чем свидетельствуют тесные корреляционные взаимосвязи показателей каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации аорты, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с O_2F_1 , показателем сатурации кислородом крови, $\text{TNF}\alpha$, С-реактивным белком, коэффициентом атерогенности [23, 48].

По современным представлениям, жесткость (ригидность) аорты и крупных артерий при ХОБЛ является независимым прогностическим фактором общей и сердечно-сосудистой смертности, более значимым, чем некоторые другие «классические» факторы сердечно-сосудистого риска, например, среднесуточное артериальное давление или уровень холестерина крови. Ухудшение показателя эластичности аорты на сегодняшний день является одним из проявлений естественного процесса старения организма, а уровень жесткости аорты соответствует «биологическому возрасту» человека [2, 5, 52]. Наиболее полно изучены особенности формирования и клиническое значение избыточной артериальной жесткости при атеросклерозе, артериальной гипертензии, ИБС [10, 25, 28]. Приведены результаты, демонстрирующие влияние повышенной жесткости артерий на исход и прогноз этих заболеваний. Считается, что центральным фактором, запускающим патогенетический каскад повреждения сосудов и сердца при ХОБЛ, является гипоксия. Тогда как оксидативный стресс и системное

воспаление при ХОБЛ ускоряют эти процессы, способствуют нарушению механических свойств артерий, увеличению толщины стенки сосуда и уменьшению просвета [33, 39, 40].

Установлено, что сердечно-сосудистые изменения являются наиболее обсуждаемыми из экстрапульмональных эффектов ХОБЛ. Среди них подробно описаны эндотелиальная дисфункция и различные варианты ремоделирования сердца и сосудов. Получены данные, свидетельствующие о том, что при ХОБЛ может быть повышена ригидность центральных артерий [11, 45]. Бронхиальная астма, особенно в период обострения, так же характеризуется нарушением функции эндотелия, дисфункцией миокарда правого и левого желудочка. Известно о транзиторном повышении артериального давления при обострении бронхиальной астмы, не последняя роль в котором может принадлежать нарушению механических свойств крупных артерий [19, 34].

Так же доказано, что как при ХОБЛ, так и при бронхиальной астме создаются условия для сердечно-сосудистых нарушений, и, в частности, для повышения ригидности артериального русла. К данным патогенетическим факторам можно отнести системное воспаление, оксидативный стресс, гипоксию, дисбаланс в системе протеиназы-ингибиторы, нейро-гуморальную дисфункцию [1, 3, 7, 35]. Кроме того, увеличение жесткости сосудов может происходить в результате реализации универсальных механизмов (воспалительных, оксидативных, протеиназных), приводящих к увеличению содержания в сосудистой стенке дезорганизованных волокон с повышенной жесткостью взамен нормально функционирующих эластических элементов [18, 29]. Однако в литературе имеются немногочисленные исследования, посвященные изучению механических свойств артерий при ХОБЛ и бронхиальной астме [14, 41].

Несмотря на богатый опыт изучения клинических и патогенетических аспектов при ХОБЛ, до сих пор неразрешенными остаются вопросы, связанные с внелегочными эффектами заболевания. Например, нарушение механических свойств центральных артерий и динамическое ухудшение церебрального кровотока, способные приводить к нарушению витальных функций при ХОБЛ [42, 47]. Вместе с тем, по данным крупных эпидемиологических исследований, одной из ведущих причин летальности больных ХОБЛ являются именно сердечно-сосудистые осложнения [49, 51].

Роль медиаторов системного воспаления в патогенезе атеросклероза детально описана. Установлено, что воспалительные механизмы способны повышать сосудистую жесткость, действуя путем стимуляции ремоделирования и последующего ангиосклероза. Действительно, воспаление низкой градации является хорошо известным фактором развития и прогрессирования атеросклероза и сердечно-сосудистых расстройств. Артериальная жесткость при сочетанном течении ХОБЛ может отражать общие патологические механизмы [43, 47].

Установлено, что процесс ремоделирования сосудов состоит из стадий функциональных и морфологических изменений, приводящих к нарушению основных сосудистых функций. На сегодняшний день изучено две основные функции артериального русла: проводящая и демпфирующая. К проводящей функции относят доставку определенного количества крови периферическим тканям в соответствии с их потребностями. Выполнение этой жизненно важной функции определяется сердечным выбросом, шириной просвета сосуда, целостностью сосудистой стенки, сопротивлением потоку крови. Демпфирующая функция обеспечивает угнетение осцилляций артериального давления, создаваемых сердцем. В результате происходит передача относительно стабильного давления крови периферическим тканям. Доказано, что данная функция зависит от эластических свойств артерий. Нарушение демпфирующей функции связано с увеличением жесткости артериальной стенки, что, в свою очередь, приводит к повышению систолического и пульсового давления, снижению диастолического давления, ускорению отраженной волны. В результате увеличивается постнагрузка на левый желудочек, развивается гипертрофия миокарда, ухудшается коронарная перфузия, нарушается диастолическая функция левого желудочка, развивается ИБС, сердечная, почечная недостаточность, мозговой инсульт [11, 27, 31, 42, 50].

Потенциальными факторами повреждения сосудов могут быть оксидативный стресс, гипоксия, локальное или диффузное воспаление в бронхолегочной системе, дисбаланс в системе протеаза-антипротеаза, нейрогуморальная дисфункция. Главными факторами, влияющими на эндотелий при ХОБЛ, считают клеточные и неклеточные медиаторы воспаления, бактериальные токсины, гипоксемию, свободные радикалы [2, 5, 26, 44].

На сегодняшний день увеличение жесткости сосудов связывают со структурно-анатомическими изменениями в их стенке, характеризующимися диффузным фиброэластическим утолщением интимы с ремоделированием эндотелия, изменением внеклеточного матрикса с повышением содержания и дезорганизацией коллагена, фрагментацией эластической мембраны, инфльтрацией стенок гладкими миоцитами, фиброзом и кальцификацией [12, 25, 37]. Выявлено значимое повышение АР у пациентов с ХОБЛ. При этом величина изменений в периферическом кровообращении была связана с тяжестью эмфиземы. Установлено, что АР зависела от повышения частоты сердечных сокращений, что можно объяснить активностью симпатической нервной системы у больных ХОБЛ. Считают, что в изменении периферического кровообращения при ХОБЛ могут быть задействованы атеросклероз, гиперреактивность симпатической нервной системы и системное воспаление [32, 33, 49].

Выявлена повышенная АР у больных ХОБЛ, более высокая у пациентов с тяжелой степенью, в сравнении с легкой и средней степенью тяжести. Доказано, что

тяжесть эмфиземы коррелирует с показателем каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны и является следствием системных эффектов ХОБЛ (воспаления, гипоксии, оксидативного стресса). При этом не было выявлено зависимости АР от курения, возраста, пола, ОФВ₁, уровня С-реактивного белка в крови [52]. В исследовании J.D.Maclay et al. [47] также было установлено, что у больных ХОБЛ АР повышена вне зависимости от стажа курения. Исследователями были сделаны выводы о том, что АР – независимое системное проявление ХОБЛ, которое не является результатом эндотелиальной дисфункции. Показано, что АР служит механическим звеном между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [28, 52]. T.J.Niranan et al. [48] изучали артериальную жесткость у пациентов с ХОБЛ, используя сердечно-лодыжечный сосудистый индекс. Установлено, что артериальная жесткость ассоциировалась с возрастом, степенью тяжести ХОБЛ и была значительно увеличена по сравнению с контрольной группой. Кроме того, выявлено ухудшение сосудистой функции по мере нарастания гипоксии. Предполагается, что хроническое системное воспаление, индуцированное гипоксией, может быть основным фактором, влияющим на артериальную жесткость у больных с поздней стадией ХОБЛ [7, 16, 48].

Т.А.Бродская и соавт. [5] показали, что у пациентов с ХОБЛ ригидность центральных артерий была выше, чем у здоровых лиц. При этом проявления АР носили постоянный характер и не повышались синхронно с тяжестью ХОБЛ. Интересно отметить, что жесткость аорты закономерно увеличивалась уже при первых двух стадиях ХОБЛ, но существенно снижалась, приближаясь к нормальным значениям у пациентов с третьей стадией заболевания. Установлено, что на первых этапах данной нозологии увеличение жесткости объясняется усилением «агрессивности» патогенетических факторов ХОБЛ, а снижение скоростного показателя распространения пульсовой волны в аорте на третьей стадии может быть спровоцировано нарастающей гиподинамией миокарда. Выявлена тесная взаимосвязь между повышением ригидности аорты при ХОБЛ и длительностью и тяжестью заболевания, а также выраженностью системных проявлений (гипоксемии, воспаления и оксидативного стресса) и функцией миокарда левого желудочка. Было определено, что повышение АР и центрального артериального давления можно считать одним из типичных системных проявлений у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии [4, 6, 39].

Таким образом, результаты современных исследований указывают на повышение АР и наличие эндотелиальной дисфункции у больных при сочетанной кардиопульмональной патологии. Однако на сегодняшний день биофизические механизмы, лежащие в основе коморбидности ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, недостаточно изучены. Дальнейшее выявление особенностей структурно-функциональных изменений сосудов у больных с ХОБЛ может иметь значимое клиническое значение, позволяющее опреде-

лить своевременные подходы к ранней диагностике, лечению и профилактике коморбидного течения ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: руководство для практических врачей. М.: Атмосфера, 2010. 240 с.
2. Авдеев С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? // Пульмонология. 2015. Т.25, №4. С.469–476. doi: <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476>
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. 2007. №2. С.104–113.
4. Аксёнова Т.А., Горбунов В.В., Пахоменко Ю.В. Суточное мониторирование центрального аортального давления и показателей артериальной ригидности при сочетании гипертензивной болезни с хронической обструктивной болезнью лёгких // Клиническая медицина. 2013. Т.91, №7. С.43–47.
5. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А., Моткина Е.В. Артериальная и миокардиальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких // Казанский медицинский журнал. 2008. Т.89, №5. С.642–647.
6. Будневский А.В., Чернов А.В., Исаева Я.В., Малыш Е.Ю. Клиническая эффективность применения комплексной программы легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом // Пульмонология. 2015. Т.25, №4. С.447–455. doi: <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-447-455>
7. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией // Пульмонология. 2015. Т.25, №1. С.50–57. doi: <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-50-57>
8. Гайнитдинова В.В., Бакиров А.Б., Ахметзянова Э.Х., Бердикаева Н.Ф., Закирова В.Б. Артериальная ригидность периферических сосудов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией // Казанский медицинский журнал. 2013. Т.94, №6. С.808–812.
9. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Нарушение функции внешнего дыхания при сочетанном течении хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезни сердца // Consilium Medicum. 2014. Т.16, №11. С.28–32.
10. Кароли Н.А., Долишня Г.Р., Ребров А.П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. 2012. №9. С.38–42.
11. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Артериальная жесткость и маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезнью легких // Материалы VII Съезда врачей-пульмологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. акад. РАН В.П.Колосова. Благовещенск, 2017. С.155–158.
12. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Фактор Виллебранда и дисфункция сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких // Амурский медицинский журнал. 2017. №1. С.41–43.
13. Лещенко И.В., Баранова И.И. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2012. Т.22, №2. С.108–117. doi: [10.18093/0869-0189-2012-0-2-108-117](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-108-117)
14. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2011. №4. С.109–117. doi: [10.18093/0869-0189-2011-0-4-109-117](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-4-109-117).
15. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2013. Т.23. №3. С.36-40. doi: [10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40)
16. Мамаева М.Г., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Логачева Н.С., Эйдемиллер Н.С., Кузьминова Т.Н., Салмина А.Б., Демко И.В. Клиникопатогенетические аспекты формирования артериальной ригидности и ремоделирования левых отделов сердца при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца // Пульмонология. 2014. №5. С.5–10. doi: [10.18093/0869-0189-2014-0-5-5-10](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-5-10)
17. Овчаренко С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия (обзор литературы) // Consilium medicum. 2012, №11. С.51–55.
18. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н. Ведение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией // Consilium medicum. 2013. №12. С.17–26.
19. Овчаренко С.И. К вопросу о диагностике хронической обструктивной болезни легких // Consilium medicum. 2014. Т.16, №12. С.17–26.
20. Овчаренко С.И., Галецкайте Я.К. Рофлумиласт в лечении больного хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения с полиморбидной патологией // Лечащий врач. 2015. №5. С.74–78.
21. Оттева Э.Н., Клинова Е.В., Гарбузова О.Г., Исакова В.Н., Бандурко Е.В. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая медицина. 2012. Т.90, №1. С.4–12.
22. Павленко В.И., Колосов В.П., Нарышкина С.В. Особенности коморбидного течения, прогнозирование и лечение хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Благовещенск: ФГБУ ДНЦ ФПД СО РАМН, 2014. 260 с.
23. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Оценка степени влияния кардиоваскулярных факторов на ригидность сосудистой стенки у больных с сочетанной кардиопульмональной патологией // Материалы XI международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2017) / под общ. ред. акад. РАН В.П.Колосова. Благовещенск, 2017. С.107–110.

24. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Клинико-функциональное течение хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца на фоне комплексной терапии с применением небиволола // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.43. С.34–39.
25. Калинкина О.Б. Влияние снижения массы тела на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и репродуктивную функцию у пациенток с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. 2015. Т.12, №2. С.14–18. doi: 10.14341/ОМЕТ2015214-18
26. Скотников А.С., Дохова О.М., Шульгина Е.С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ // Архив внутренней медицины. 2015. Т.25, №2. С.49–54. doi: 10.20514/2226-6704-2015-0-5-49-54
27. Скотников А.С., Дохова О.М. Место ХОБЛ в развитии и прогрессировании коморбидности // Лечащий врач. 2015. №10. С.17–20.
28. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Органопротективные и метаболические эффекты таурина при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2 // Consilium medicum. 2014. Т.16, №4. С.40–45.
29. Танченко О.А., Нарышкина С.В., Сивякова О.Н. Урсодеоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. Т.22, №1. С.82–86.
30. Танченко О.А., Нарышкина С.В., Решетникова Л.К. Особенности иммунного статуса у больных с метаболическим синдромом // Дальневосточный медицинский журнал. 2014, №2. С.20–23.
31. Троицкая Е.А., Старостина Е.С., Кобалава Ж.Д. Распространенность суррогатных маркеров атеросклероза и артериальной ригидности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией // Клиническая фармакология и терапия. 2017. Т.26, №4. С.34–38.
32. Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П., Мамаев А.Н., Карбышев И.А., Костюченко Г.И. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением // Пульмонология. 2014. Т.24, №6. С.25–32. doi:10.18093/0869-0189-2014-0-6-25-32
33. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol. 166, №3. P.333–339.
34. Bateman E., Calverley P.M., Fabbri L., Rabe K.F., Rennard S.I., Martinez F. J., Goehring U-M. Efficacy of roflumilast in patients with a history of frequent exacerbations: Pooled data from pivotal 12-month studies // Eur. Respir. J. 2010. Vol.36, Suppl.54. P.718s–719s.
35. Calverley P.M., Sanchez-Toril F., McIvor A., Teichmann P., Bredenbroeker D., Fabbri L.M. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol.176, №2. P.154–161.
36. Claessen H., Brenner H., Drath C., Arndt V. Repeated measures of body mass index and risk of health related outcomes // Eur. J. Epidemiol. 2012. Vol.27. №3. P.215–224.
37. Clini E., Crisafulli E., Radaeli A., Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association. Intern. Emerg. Med. 2013. Vol.8, №4. P.283–289.
38. Decramer M., Celli B., Kesten S., Lystig T., Mehra S., Tashkin D.P. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 374. №9696. P.1171–1178.
39. Dodd J.W., Hogg L., Nolan J., Jefford H., Grant A., Lord V.M., Falzon C., Garrod R., Lee C., Polkey M.I., Jones P.W., Man W.D., Hopkinson N.S. The COPD Assessment Test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicenter, prospective study // Thorax. 2011. Vol.66, №5. P.425–429.
40. Drummond M.B., Dasenbrook E.C., Pitz M.W., Murphy D.J., Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // JAMA. 2011. Vol.300, №20. P.2407–2416.
41. Eisner M.D., Blanc P.D., Sidney S., Yelin E.H., Lathon P. V., Katz P.P., Tolstykh I., Ackerson L., Iribarren C. Body composition and functional limitation in COPD // Respir. Res. 2007. Vol.8, №1. P.7–15.
42. Eze I.C., Schaffner E., Zemp E., von Eckardstein A., Turk A., Bettschart R., Schindler C., Probst-Hensch N. Environmental tobacco smoke exposure and diabetes in adult never-smokers // Environ. Health. 2014. Vol.13. P.74.
43. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R.M., Sterk P.J., Hoppers J.J., Bredenbroeker D., Bethke T.D., Hiemstra P.S., Rabe K.F. Reduction in sputum neutrophils and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD // Thorax. 2007. Vol.62, №12. P.1081–1087.
44. Groenewegen K.H., Schols A.M., Wouters E.F. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD // Chest. 2003. Vol. 124, №2. P.459–467.
45. Fortier C., Agharazii M. Arterial stiffness gradient // Pulse (Basel). 2015; Vol.3, №3-4. P.159–66.
46. Loscalzo J. Systems biology and personalized medicine: a network approach to human disease // Proc. Am. Thorac. Soc. 2011. Vol.8, 32. P.196–198.
47. Maclay J.D., McAllister D.A., Mills N.L., Paterson F.P., Ludlam C.A., Drost E.M., Newby D.E., Macnee W. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. Vol.180, №6. P.513–520.
48. Niranen T.J., Kalesan B., Larson M.G., Hamburg N.M., Benjamin E.J., Mitchell G.F., Vasan R.S. Aortic-brachial arterial stiffness gradient and cardiovascular risk in the community: The Framingham Heart Study // Hypertension. 2017. Vol.69, №6. P.1022–1028.

49. Rabe K.F., Bateman E.D., Donnell D., Witte S., Bredenbröker D., Bethke T.D. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol.366, №9485. P.563–571.

50. Schols A.M., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A., Wouters E.F. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol.82. №1. P.53–59.

51. Thomsen M., Dahl M., Lange P., Vestbo J., Nordestgaard B.G. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol.186, №10. P.982–988.

52. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention // *Lancet*. 2007. Vol.370, №9589. P.786–796.

53. Wells C.E., Baker E.H. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD // *COPD and Comorbidity / K.F.Rabe, J.A.Wedzicha, E.F.M.Wouters (eds). European Respiratory Society, Sheffield.* 2013. P.117–134. doi: 10.1183/1025448x.erm5913

REFERENCES

1. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease. Guide for practicing physicians. Moscow: Atmosfera; 2010. 240 (in Russian).

2. Avdeev S.N. Is it possible to improve prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Russian Pulmonology* 2015; 25(4):469–476 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476

3. Avdeev S.N. COPD as a systemic disease. *Pulmonologiya* 2007; (2):104–116 (in Russian).

4. Aksenova T.A., Gorbunov V.V., Pakhomenko Yu.V. 24-hour monitoring central aortic pressure in patients with hypertensive disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Klin. Med. (Mosk.)* 2013; 91(7):43–47 (in Russian).

5. Brodskaya T.A., Gelt'zer B.I., Nevzorova V.A., Motkina E.V. Arterial and myocardial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kazan medical journal* 2008; 89(5):642–647 (in Russian).

6. Budnevskiy A.V., Chernov A.V., Isaeva Y.V., Malysh E.Y. Clinical efficacy of pulmonary rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome. *Russian Pulmonology* 2015; 25(4):447–455 (in Russian). doi: <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-447-455>

7. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N. Large peripheral vessel remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in hypertension co-morbidity. *Russian Pulmonology* 2015; 25(1):50–57 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-50-57

8. Gajnitdinova V.V., Bakirov A.B., Akhmetzyanova E.Kh., Berdikaeva N.F., Zakirova V.B. Arterial stiffness of peripheral vasculature in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its association with arterial hypertension. *Kazan medical journal* 2013; 94(6):808–812 (in Russian).

9. Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Dys-

function of external respiration during combined course of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. *Consilium Medicum* 2014; 16(11):28–32 (in Russian).

10. Karoli N.A., Dolishnya G.R., Rebrov A.P. Arterial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klin. Med. (Mosk.)* 2012. №9. C.38–42 (in Russian).

11. Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Arterial stiffness and markers of endothelial dysfunction during chronic obstructive pulmonary disease. In: Proceedings of the VII conference of pulmonologists of Siberia and Far East. Blagoveshchensk; 2017:155–158 (in Russian).

12. Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Von Willebrand factor and vascular endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* 2017; 1:41–43 (in Russian).

13. Leshchenko I.V., Baranova I.I. Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology* 2012; (2):108–117 (in Russian). doi:10.18093/0869-0189-2012-0-2-108-117

14. Makarova M.A., Avdeev S.N. Arterial wall stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology* 2011; (4):109–117 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-4-109-117

15. Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Hypoxemia as a potential risk factor of endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology* 2013; (3):36–40 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40

16. Mamaeva M.G., Sobko E.A., Kraposhina A.Y., Solov'eva I.A., Logacheva N.S., Eydemiller N.S., Kuz'minova T.N., Salmina A.B., Demko I.V. Clinical and pathogenic aspects of arterial stiffness and the left heart remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease. *Russian Pulmonology* 2014; (5):5–10 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-5-10

17. Ovcharenko S.I. Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension (review). *Consilium medicum* 2012; 11:51–55 (in Russian).

18. Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N. Management of patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension. *Consilium medicum* 2013; 12:17–26 (in Russian).

19. Ovcharenko S.I. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium medicum* 2014; 16(12):17–26 (in Russian).

20. Ovcharenko S.I., Galetskayte Ya.K. Roflumilast in treatment of patients suffering from obstructive chronic pulmonary disease of severe clinical course with polymorbid pathology. *Lechashchiy vrach* 2015; 5:74–78 (in Russian).

21. Otteva E.N., Klinkova E.V., Garbuzova O.G., Isakova V.N., Bandurko E.V. Arterial rigidity, a marker of cardiovascular diseases. *Klin. Med. (Mosk.)* 2012; 90(1):4–12 (in Russian).

22. Pavlenko V.I., Kolosov V.P., Naryshkina S.V. Fea-

tures of comorbide course of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease, and their prognosis and treatment. Blagoveshchensk; 2014 (in Russian).

23. Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Assessment of the degree of influence of cardiovascular factors risk on stiffness of the vascular wall in patients with combined cardiopulmonary diseases. In: Proceedings of the XI International Scientific Conference "System Analysis in Medicine". Blagoveshchensk; 2017: 107–110 (in Russian).

24. Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Clinical and functional course of chronic obstructive pulmonary disease associated with ischemic heart disease against the complex therapy with Nebivolol. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2012; 43:34–39 (in Russian).

25. Kalinkina O.B. Impact of body mass decrease of patients with metabolic syndrome on cardiovascular risk factors and reproductive function. *Obesity and metabolism* 2015; 12(2):14–18 (in Russian). doi: 10.14341/OMET2015214-18

26. Skotnikov A.S., Dokhova O.M., Shulgina E.S. Systemic inflammation and complications of "vascular" comorbidity in patients with COPD. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2015; (5):49–54 (in Russian). doi: 10.20514/2226-6704-2015-0-5-49-54

27. Skotnikov A.S., Dokhova O.M., Shulgina E.S. Role of COPD in development and progressing of comorbidity. *Lechashchiy vrach* 2015; (10):17–20 (in Russian).

28. Statsenko M.E., Shilina N.N., Vinnikova A.A. Organoprotective and metabolic effects of taurine in the treatment of patients with chronic heart failure and diabetes mellitus type 2. *Consilium medicum* 2014; 16(4):40–45 (in Russian).

29. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V., Sivyakova O.N. Ursodeoxycholic acid in complex treatment of metabolic syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2012; 22(1):82–86 (in Russian).

30. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V., Reshetnikova L.K. Peculiarities of immune status in patients with metabolic syndrome. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2014; 2:20–23 (in Russian).

31. Troitskaya E.A., Starostina E.S., Kobalava Zh.D. Prevalence rate of surrogate markers of atherosclerosis and arterial rigidity of patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2017; 26(4):34–38 (in Russian).

32. Chuchalin A.G., Tseymakh I.Y., Momot A.P., Mamaev A.N., Karbyshev I.A., Kostyuchenko G.I. Changes in systemic inflammatory and hemostatic response in patients with co-morbidity of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure and obesity. *Russian Pulmonology* 2014; 24(6):25–32 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-25-32

33. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166(3):333–339.

34. Bateman E., Calverley P.M., Fabbri L., Rabe K.F., Rennard S.I., Martinez F. J., Goehring U-M. Efficacy of roflumilast in patients with a history of frequent exacerbations: Pooled data from pivotal 12-month studies. *Eur. Respir. J.* 2010; 36(Suppl.54):718s–719s.

35. Calverley P.M., Sanchez-Toril F., McIvor A., Teichmann P., Bredembroeker D., Fabbri L.M. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 176(2):154–161.

36. Claessen H., Brenner H., Drath C., Arndt V. Repeated measures of body mass index and risk of health related outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2012; 27(3):215–224.

37. Clini E., Crisafulli E., Radaeli A., Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association. *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8(4):283–289.

38. Decramer M., Celli B., Kesten S., Lystig T., Mehra S., Tashkin D.P. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9696):1171–1178.

39. Dodd J.W., Hogg L., Nolan J., Jefford H., Grant A., Lord V.M., Falzon C., Garrod R., Lee C., Polkey M.I., Jones P.W., Man W.D., Hopkinson N.S. The COPD Assessment Test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicenter, prospective study. *Thorax* 2011; 66(5):425–429.

40. Drummond M.B., Dasenbrook E.C., Pitz M.W., Murphy D.J., Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 300(20):2407–2416.

41. Eisner M. D., Blanc P. D., Sidney S., Yelin E. H., Lathon P. V., Katz P. P., Tolstykh I., Ackerson L., Iribarren C. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir. Res.* 2007; 8(1):7–15.

42. Eze I.C., Schaffner E., Zemp E., von Eckardstein A., Turk A., Bettschart R., Schindler C., Probst-Hensch N. Environmental tobacco smoke exposure and diabetes in adult never-smokers. *Environ. Health* 2014; 13:74.

43. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R.M., Sterk P.J., Hoppers J.J., Bredembroeker D., Bethke T.D., Hiemstra P.S., Rabe K.F. Reduction in sputum neutrophils and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007; 62(12):1081–1087.

44. Groenewegen K.H., Schols A.M., Wouters E.F. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124(2):459–467.

45. Fortier C., Agharazii M. Arterial stiffness gradient. *Pulse (Basel)* 2015; 3(3-4):159–166.

46. Loscalzo J. Systems biology and personalized medicine: a network approach to human disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011; 8(2):196–198.

47. Maclay J.D., McAllister D.A., Mills N.L., Paterson F.P., Ludlam C.A., Drost E.M., Newby D.E., Macnee W. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180(6):513–520.

48. Niranan T.J., Kalesan B., Larson M.G., Hamburg N.M., Benjamin E.J., Mitchell G.F., Vasan R.S. Aortic-brachial arterial stiffness gradient and cardiovascular risk in the community: The Framingham Heart Study. *Hyper-*

tension 2017; 69(6):1022–1028.

49. Rabe K.F., Bateman E.D., Donnell D. Witte S., Breidenbröker D., Bethke T.D. Roflumilast an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9485):563–571.

50. Schols A.M., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A., Wouters E.F. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82(1):53–59.

51. Thomsen M., Dahl M., Lange P., Vestbo J., Nordest-

gaard B.G. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186(10):982–988.

52. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet.* 2007; 370(9589):786–796.

53. Wells C.E, Baker E.H. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD. In: Rabe K.F., Wedzicha J.A., Wouters E.F.M. (eds). *COPD and Comorbidity*. European Respiratory Society, Sheffield; 2013:117–134. doi: 10.1183/1025448x.erm5913

Поступила 23.01.2018

Контактная информация

*Ольга Анатольевна Танченко,
кандидат медицинских наук,*

*доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.*

E-mail: olga.ol-tan@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga A. Tanchenko,

*MD, PhD, Associate Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy,
Amur State Medical Academy,*

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: olga.ol-tan@yandex.ru