

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Заболеваемость туберкулезом медицинских работников в противотуберкулезных учреждениях Свердловской области / Д.Н. Голубев, О.С. Егорова, И.Д. Медвинский, Ю.Д. Голубев // Урал. мед. журнал. – 2014. – № 6 (120). – С. 103.
2. Профессиональное заражение туберкулезом медицинских работников / А.А. Нафеев, С.Л. Мерцалова, А.В. Посеряев, Р.Н. Сябрикова [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранение и история медицины. – 2014. – № 5. – С. 20-22.
3. Профессиональный туберкулез у медицинских работников / С.В. Федорович [и др.] // Здоровье и ок-

- ружающая среда: сб. науч. тр.; редкол.: В.П. Филоннов (гл. ред.). – Минск, 2008. – Вып. 11. – С. 517-524.
4. Профилактика внутрибольничного инфицирования медицинских работников: Практическое руководство / Н.А. Семина, Е.П. Ковалева, В.Г. Акимкин [и др.]. – Москва, 2010.
5. Туберкулез в Україні: аналітично-статистичний довідник. – Київ, 2015-2016.
6. Сергеевнин В.И. Факторы риска туберкулеза легких у медицинских работников / В.И. Сергеевнин, Д.Л. Гуляев, Е.В. Сармометов // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – № 6 (231). – С. 27-31.

REFERENCES

1. Golubev DN, Egorova OS, Medvinsky ID, Golubev YuD. [Tuberculosis incidence in health care workers in anti-tuberculosis institutions of the Sverdlovsk region]. Ural Medical Journal. 2014;06(120):103. Russian.
2. Nafeev AA, Merzalova SL, Poseryev AV, Syabarkova RN, Nafeev NA. [Occupational TB Infection of Health Professionals]. Social Hygiene, Health Care, and History of Medicine. 2014;5:20-22. Russian.
3. Fedorovich SV et al. [Professional tuberculosis in health care workers]. Health and the environment: a

- collection of scientific papers. Belarus, Minsk. 2008;11:517-524. Russian.
4. Semina NA, Kovaleva EP, Akimkin VG et al. [Prevention of Intrahospital Infection of Medical Professionals: Practical Guide]. Moskva; 2010. Russian.
5. [Tuberculosis in Ukraine: analytical statistics. dir.]. Kyiv; 2015-2016. Ukainian.
6. Sergeevnin VI, Gulyaev DL, Sarmetov EV. [Risk Factors of Pulmonary Tuberculosis in Medical Workers]. Health of the Population and Habitat. 2012;6(231):27-31. Russian.



УДК 616.24-007.272-036.1:616.12-008.331.1-072.5:616-005.3-06 [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3\(part1\).142349](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142349)

**О.М. Коваленко,
В.В. Родіонова**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ
ГЕМОСТАЗУ ТА АКТИВНОСТІ
ТРИПСИНОПОДІБНИХ ФЕРМЕНТІВ КРОВІ
В КОМОРБІДНИХ ПАЦІЄНТІВ
З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ
ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ
ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра професійних хвороб та клінічної імунології
(зав. – д. мед. н., доц. К.Ю. Гашинова)
вул. Близня, 31, Дніпро, 49102, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Occupational Diseases and Clinical Immunology
Blyzhnia str., 31, Dnipro, 49102, Ukraine
e-mail: elen.rk@ukr.net*

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, гемостаз, активність трипсиноподібних ферментів, тютюнопаління*

Ключевые слова: *хроническое обструктивное заболевание легких, артериальная гипертензия, гемостаз, активность трипсиноподобных ферментов, курение*

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, hemostasis, activity of trypsin-like enzymes, smoking*

Реферат. Характеристика показателей гемостаза и активности трипсиноподобных ферментов крови у коморбидных пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и артериальной гипертензией. Коваленко Е.Н., Родионова В.В. Целью работы было исследование активности системы гемостаза и трипсиноподобных ферментов (ТПФ) крови у коморбидных пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) и артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от антропометрических, клинических особенностей и приверженности курению. В исследование было включено 87 пациентов: в I гр. - 39 больных ХОЗЛ А - D гр. I-IV ст. по GOLD в сочетании с АГ I - II ст., во II гр. - 38 больных с АГ I - II ст., в контрольную (К) гр. - 10 практически здоровых лиц. Исследование проводилось на фоне применения пациентами I и II групп стандартной базисной терапии, в стабильный период заболеваний. Степень адгезии тромбоцитов (тр) в обеих исследуемых группах была выше, чем в группе К. Как адгезивная активность, так и количество тр в I гр. были выше, чем во II гр. При положительном статусе курения и росте никотиновой зависимости у коморбидных пациентов с ХОЗЛ и АГ адгезивная активность тр повышалась. Уровень прокоагуляционных показателей плазменного звена гемостаза в обеих исследуемых группах не отличался, но был выше, чем в К гр. Повышение ИМТ и выраженности одышки по шкале mMRS при сочетании ХОЗЛ и АГ и повышение возраста - при АГ приводило к повышению активности плазменных факторов свертывания. В обеих группах выявлено повышение активности ТПФ крови, которая повышалась с увеличением массы тела, а в I гр. у пациентов с ОФВ1 $\geq 50\%$ дополнительное влияние на рост активности ТПФ имела частота обострений ХОЗЛ. В то же время уменьшение показателя ОФВ1 коррелировало с уменьшением активности ТПА. Вывод. У больных при сочетании ХОЗЛ и АГ возрастает активность тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, а также ТПФ крови. Курение, увеличение массы тела и частоты обострений способствует повышению протромботического потенциала.

Abstract. Characteristics of hemostasis system and activity of trypsin-like blood enzymes in comorbid patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension. Kovalenko O.M., Rodionova V.V. This work was aimed at studying the activity of the hemostasis system and trypsin-like blood enzymes (TLE) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and hypertension (H), depending on anthropometric, clinical features and smoking. The study included 87 patients. I group included 39 patients with COPD A – D, II-IV by GOLD and concomitant with H I-II stage, II group – 38 patients with H I - II stage, and K group – 10 apparently healthy persons. The study was conducted on the background of the use of standard basic therapy by patients from the 1st and 2nd groups in a stable period of disease. The degree of thrombocyte (tr) adhesion in I and II groups of patients was higher than in the K group. Both adhesive activity and the amount of tr in the I group was higher than in the II group. With positive status of smoking and increasing nicotine addiction in comorbid patients with COPD and H, the adhesive activity of tr increased. The level of the procoagulative parameters of the plasma part of hemostasis in the two studied groups was not statistically different, but was higher than in the K group. Increased BMR and dyspnoea by the mMRS scale in group with COPD and H and increased age of patients with H led to the increase in the activity of plasma coagulation factors. In I and II groups, the increase in blood TLE was observed, which increased with the body weight, while in comorbid patients in the subgroup with FEV1 $\geq 50\%$, the incidence of COPD exacerbation additionally effects the increase of TLE. In I group correlation between reduction of FEV1 with the decrease of TLE was revealed. In patients with COPD and AH activity of thrombocyte and plasma hemostasis, as well as trypsin-like blood enzymes, increases. Smoking, body weight gain and incidence of COPD exacerbation contribute to increased prothrombotic potential.

Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) займає 4 позицію серед причин смерті у світі, у 2015р. від ХОЗЛ померло 3,2 млн людей. ХОЗЛ переважно діагностується у хворих у віці старше 40 років та має високе коморбідне навантаження [11, 8]. Кардіоваскулярна патологія – найпоширеніша асоціація у хворих на ХОЗЛ. Майже 50% летальних кінців пов'язано із супутньою патологією, у першу чергу – кардіоваскулярною. Ішемічна хвороба серця діагностується у хворих на ХОЗЛ у 62% випадків [2]. У хворих на ХОЗЛ у 2-5 разів зростає виявлення ІХС, цукрового діабету, дисліпідемії, а також захворювань периферичних судин, ніж у загальній популяції, на 33% - виявлення артеріальної гіпертензії (АГ) [10].

У патогенетичному континуумі розвитку атеросклерозу та атеротромбозу ключову роль

відіграє пошкодження та активація системи судинного ендотелію і пов'язана з цим активація тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу [5,7]. При ХОЗЛ додатковий вплив на розвиток ендотеліальної дисфункції мають довготривала дія агресивних сполук тютюнового диму, промислових поллютантів, чинників системного запалення [2, 6, 8]. Регуляція процесів запалення, міжклітинних відношень, гемостазу, артеріального тиску (АТ), ремоделювання тканин пов'язані з численними ферментними системами, в основі функціонування яких лежить їх протеолітична активація. На теперішній час найбільш вивченими є біохімічні та фізіологічні механізми дії трипсиноподібних ферментів (ТПФ). Зміни співвідношень систем протеолітичних та антипротеолітичних ензимів сприяють розвитку порушень гемостазу з активацією,

переважно, протромботичних факторів, процесу ремоделювання судин та тканин. Так, розвиток емфіземи легенів, як прояв ремоделювання дистальних бронхіол та легеневої тканини при тривалому перебігу ХОЗЛ, є наслідком взаємодії та перерозподілу топічної активності систем протеаз та антипротеаз [1, 3, 4]. Вивчення та аналіз складних співвідношень факторів запалення, тромбогенезу, ензимної та метаболічної активності є метою багатьох наукових досліджень, особливо за умов зростаючої коморбідності респіраторної та кардіоваскулярної патологій.

Мета дослідження – дослідити активність системи гемостазу та трипсиноподібних ферментів крові в пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ і АГ залежно від антропометричних, клінічних особливостей перебігу захворювань та тютюнопаління.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження були включені 87 пацієнтів. До I групи (гр.) увійшли 39 хворих на ХОЗЛ А – D з порушенням функції зовнішнього дихання II – IV ст. за GOLD у поєднанні з артеріальною гіпертензією I–II стадії, до II гр. – 38 хворих з артеріальною гіпертензією I–II стадії, до контрольної (К) гр. – 10 практично здорових осіб. Діагноз ХОЗЛ був встановлений згідно з рекомендаціями GOLD 2018 [8]. Артеріальна гіпертензія була діагностована відповідно до Клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року [9]. Обстежені пацієнти мали стабільний стан (відсутність загострення ХОЗЛ та зафіксованих гіпертонічних кризів щонайменше протягом 2 останніх місяців) та надали згоду на участь у дослідженні.

Дослідження проводилося на тлі застосування пацієнтами I та II груп стандартної базисної терапії згідно з рекомендаціями GOLD та Клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013.

До дослідження не включалися пацієнти віком старше 80 років, з гострими серцево-судинними подіями в анамнезі, клінічно значущими порушеннями серцевого ритму, діагностованим цукровим діабетом, злоякісними новоутвореннями, перенесеним протягом останнього року оперативним втручанням.

Всім пацієнтам було проведено оцінку скарг, анамнестичних даних, визначення антропометричних показників (зріст, вага, індекс маси тіла (ІМТ)), фізикальне дослідження, вимірювання

офісного артеріального тиску (АТ), у групі хворих з поєднанням ХОЗЛ та АГ проведена оцінка тяжкості задишки (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – (mMRS)), частоти загострень протягом року, статусу паління та ніотинової залежності (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence – FTND), спірографічних даних (об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1), форсованої життєвої ємності легенів (ФЖЄЛ), їх співвідношення - ОФВ1/ФЖЄЛ). В осіб усіх досліджуваних груп було проведено оцінку показників гемостазу з визначенням кількості тромбоцитів (Тр), ступеня адгезії тр (аналізатор «Солар» 2110), активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), протромбінового індексу (ПТИ), тромбінового часу (ТЧ), активованого часу рекальцифікації (АЧР), фібриногену (Фг), розчинних фібрिनмономерних комплексів (РФМК), активності XIIа залежного лізису (XIIа ЗЛ), антитромбіну III (АТ III), міжнародного нормалізованого відношення (МНО) та визначення активності трипсиноподібних ферментів (АТПФ) плазми крові. Визначення АТПФ сироватки крові проводилося з використанням фотокolorиметричного модифікованого методу К.Н. Веремєнко (фотометр Human, Німеччина).

Статистична обробка даних з визначенням середніх показників, медіани та кватилей (Me [25 – 75]), критерієв Манна-Уїтні (U), Краскела-Уолліса (H), коефіцієнта рангових кореляцій Спірмена (r) (при їх достовірності на рівні $p < 0,05$) проводилася за програмою Statistika 6.1.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У I гр. середній бал тяжкості задишки за шкалою mMRS був $1,92 \pm 0,78$ бала, частота загострень за минулий рік – $1,89 \pm 0,77$, ступінь ніотинової залежності – 5 [0–6,0] балів. У цій групі була виявлена більш висока кількість Тр $260,0 [230,0–295,0] \times 10^9/\text{л}$, ніж у II гр. $217,5 [205,0–270,0] \times 10^9/\text{л}$ та в К гр. $(213,5 [198,0–238,0] \times 10^9/\text{л})$ (U - $p=0,014$, H - $p=0,017$, $p=0,03$). У II гр. та К гр. цей показник практично не відрізнявся. Ступінь адгезії Тр у I гр. становив 40,0 [34,0 – 52,0]% та був вищим, ніж у II гр. 35,0 [26,0 – 40,0]% та К гр. 32 [23,0 – 36,0]% (U: $p=0,015$ H: $p=0,043$). Ступінь адгезії Тр у II гр. також достовірно перевищував показник К гр. ($p=0,034$). При проведенні рангової кореляції був виявлений прямий зв'язок між підвищенням ступеня адгезії Тр у хворих з поєднанням ХОЗЛ і АГ та ступенем ніотинової залежності ($r=0,4889$). Цей факт підтверджує, що агресивні сполуки тютюнового диму є додатковим негативним впливовим фактором на стан судинного

ендотелію, при активації якого зростає ступінь адгезії Тр. У той же час у групі коморбідних пацієнтів не було виявлено статистично достовірного зв'язку між адгезивною активністю Тр із

віком, ІМТ, змінами ОФВ₁ та частотою загострень. У групі пацієнтів з ізольованою АГ кореляційні зв'язки показника адгезії Тр, віком та ІМТ також виявлені не були.

Таблиця 1

Характеристика осіб, що були включені до дослідження

Показник	I група (n=39)	II група (n=38)	K (n=10)
Середній вік, роки	56,7±6,26	57,9 ± 6,73	50,3±4,72
Чоловіки/жінки	33 (85%) / 6 (15%)	29 (76%) / 9 (24%)	7 (70%) / 3 (30%)
ІМТ, кг/м ²	26,78±3,89	27,4±3,44	24,5±0,71
Офісний САТ, мм рт.ст.	156,8 [147,9-172,3]	160,3 [149,5-176,2]	124,2 [116,4-131,8]
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	98,3 [89,4-99,8]	96,7 [87,6-98,5]	76,8 [74,2-81,6]

При аналізі коагуляційної ланки гемостазу (табл. 2) між показниками групи ХОЗЛ сполученого з АГ та групи АГ достовірної різниці виявлено не було. У той же час в обох групах рівні показників прокоагуляційної активності (АЧТЧ, ПТІ, ПЧ, АЧР, Фг, МНВ) перевищували аналогічні в К гр. У I гр. був виявлений зв'язок підвищення рівня Фг (r=0,394863) з віком пацієнтів, у свою чергу, з підвищенням концентрації Фг

збільшувалась і кількість РФМК (r=0,3824). У цій же групі хворих виявлено зменшення АЧР при зростанні ІМТ (r=0,4379). Тобто з підвищенням маси тіла та віку в пацієнтів при поєднанні ХОЗЛ та АГ зростає протромботичний потенціал. Додатково в цій групі був виявлений зв'язок зменшення ТЧ (r=0,4443) та рівня АТ III (r=0,3763) зі зростанням показника шкали mMRS.

Таблиця 2

Показники коагуляційної ланки гемостазу в досліджуваних групах

Показник	I група	II група	K група
АЧТЧ, сек	20,0 [17,3-21,7] p = 0,0094*	19,6 [17,3-20,5] p = 0,0037*	23,65 [22,8-26,0]
ПТІ, %	106,0 [99,0-109,0] p = 0,0869	106,0 [100,0-109,0] p = 0,0352	98,0 [95,0-101,0]
ПЧ, сек	15,6 [15,1-16,6] p = 0,0295	16,0 [15,4-16,3] p = 0,1473	16,55 [16,0-17,8]
АЧР, сек	40,0 [36,0-42,0] p = 0,00004	40,0 [37,0-42,0] p = 0,0006	51,0 [48,0-56,0]
Фібриноген, г/л	3,4 [2,88-4,22] p = 0,0005	3,3 [2,8-4,0] p = 0,0014	2,35 [2,0-2,8]
РФМК, x 10 ⁻² г/л	5,5 [4,0-8,5] p = 0,00005	4,5 [3,5-7,5] p = 0,0005	3,3 [2,5- 4,0]
ХПа- залежний лізис, хв.	10,0 [9,0-20,0] p = 0,1489	11,5 [8,0-30,0] p = 0,5280	9,0 [8,0-11,0]
Антитромбін III, %	103,0 [87,0-108,0] p = 0,0847	102,0 [87,0-110,0] p = 0,1955	109,0 [104,0-112,0]
МНВ	0,93 [0,90-1,02] p = 0,0002	0,93 [0,90-1,00] p = 0,0001	1,25 [1,1-1,4]

Примітки: * кр. Краскала – Уолліса при порівнянні з К гр., достовірність при рівні p<0,05).

У групі хворих з АГ було виявлено підвищення швидкості ХІа ЗЛ з віком ($r=0,4790$), її підвищення мало прямий кореляційний зв'язок з рівнем РФМК ($r=0,5354$), що додатково свідчить про ризики розвитку тромбозу при активації фібринолізу на тлі підвищеної протромботичної активності коагуляційних білків плазми.

У І та ІІ гр. хворих було виявлено значне підвищення АТПФ плазми при порівнянні з К гр. ($p=0,0076$ та $p=0,0114$) (табл. 3). Як у коморбідних пацієнтів, так і, особливо, у пацієнтів з АГ АТПФ зростала з підвищенням ІМТ ($r=0,3884$, $r=0,7666$). У коморбідних хворих при рівні $ОФВ_1 \geq 50\%$ з підвищенням частоти загострень зростала АТПФ ($r=0,5825$), але в підгрупі з $ОФВ_1 < 50\%$ частота загострень не впливала на рівень

АТПФ. Взагалі в І гр. було виявлено зменшення АТПФ при зменшенні рівня $ОФВ_1$ ($r=0,4244$), причому рівень $ОФВ_1$ мав пряму кореляцію з ІМТ ($r=0,4339$). Факт зменшення АТПФ при зростанні обмеження повітряного потоку, яке відповідає просунутій стадії ХОЗЛ та пов'язане зі структурними змінами – формуванням клінічно значущої емфіземи, можна пояснити змінами «цитокінового малюнка» запалення, характеру міжклітинних взаємодій, метаболічними розладами на тлі зниження нутритивного статусу та гіпоксії. Також не виключено, що це пов'язано з більш високою потребою в застосуванні пацієнтами цієї категорії препаратів як з топічним, так і системним протизапальним впливом.

Таблиця 3

Активність трипсиноподібних ферментів у сироватці крові

Показник	I група	II група	K група
АТПФ, мкмоль/л	76,13 [49,37- 102,18]	67,97 [49,37-109,93]	46,48 [34,17 – 50,35]
ІМТ, кг/м ²	26,78 ± 3,89 $r = + 0,3884^*$	27,4 ± 3,44 $r = + 0,7666^*$	24,5 ± 0,72 $r = 0,2561$
ОФВ ₁ , % від должного	45,7 [39,6 – 57,1] $r = +0,4244^*$	–	–

Примітки: * - кореляція Спірмена з показником АТПФ при рівні $p < 0,05$.

ВИСНОВКИ

1. При ізолюваній АГ зростає ступінь адгезії тромбоцитів, а при поєднанні ХОЗЛ та АГ збільшується кількість тромбоцитів, а їх адгезивна активність підвищуються ще в більшому ступені.

2. Позитивний статус тютюнопаління та висока ніотинова залежність у коморбідних пацієнтів на ХОЗЛ та АГ сприяють підвищенню адгезивної активності тромбоцитів.

3. При поєднанні ХОЗЛ і АГ та при ізолюваній АГ підвищується активність плазменої ланки гемостазу. Підвищення маси тіла і ступеня задишки при поєднанні патології та підвищення віку при АГ є предикторами активації плазмених

факторів згортання та ризику тромботичних ускладнень.

4. Висока активність трипсиноподібних ферментів крові як при АГ, так і при коморбідності ХОЗЛ та АГ, особливо при збільшеній масі тіла, підтверджує підвищення протромботичного потенціалу та можливого впливу на процеси ремоделювання органних структур.

5. У хворих з поєднанням ХОЗЛ та АГ при значному обмеженні повітряного потоку та зменшенні нутритивного статусу протеазна активність трипсиноподібних ферментів крові зменшується.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Басанець А.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та генетична схильність / А.В. Басанець, Н.В. Долінчук // Довкілля та здоров'я/ – 2017. – № 1. – С. 4-10. <https://cyberleninka.ru/article/n/hronichne-obstruktivne-zahvoryuvannya-legen-ta-genetichna-shilnist>

2. Бугаенко В.В. Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких / В.В. Бугаенко, В.А. Слободский, В.В. Товстуха // Укр. кардіол. журнал. – 2011. – № 5. – С. 72-77. http://journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2011/05/12_5_2011.pdf

3. Перцева Т. О. Рівень α 1-антитрипсину (ААТ) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) / Т. О. Перцева, К. Ю. Гашинова, Ю. І. Віклієнко // Медичні перспективи. – 2011. – Т. 16, – № 2. – С. 98-104. <https://docplayer.net/71147937-Klinichna-medicina-medichni-perspektivi-t-o-perceva-k-yu-gashinova-yu-i-viklienko.htm>

4. Родіонова В.В. Використання показника трипсиноподібної активності крові як маркера тяжкості перебігу легеневого фіброзу / В.В. Родіонова, О.В. Карасьова // Медичні перспективи. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 50-56. [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2\(part1\).129516](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2(part1).129516)

5. Cell adhesion Mechanisms in pletelets / D. Varga-Szabo, I. Pleines, B. Nieswandt // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2008. – Vol. 28. – P. 403–412. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.150474>

6. Chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, and outcome trials: comparisons with cardiovascular disease / S.D. Ramsey, F.D. Hobbs// Proc Am Thorac Soc. – 2006. – Vol. 3. – P.635–640. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963547>

7. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M. Gimbrone, G. García-Cardeña //

Circulation Research. – 2016. – Vol. 118.– P. 620-636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>

8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) The Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 report). <http://www.goldcopd.org>

9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281-1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>

10. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis Lancet Respir Med / W. Chen, J. Thomas, M. Sadatsafavi, JM. FitzGerald // Lancet Respir Med. – 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26208998>

11. World report on ageing and health // World Health Organization. – 2015. <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/en/>

REFERENCES

1. Basanets AV, Dolynchuk LV. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Genetic predisposition]. *Dovkillia ta zdorovia*. 2017;1:4-10. Ukrainian.

2. Bugayenko VV, Slobodskoi VA, Tovstukha VV. [Co-morbid conditions: coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukr. kardiolog. zhurnal*. 2011;5:72-77. Russian.

3. Pertseva TO, Gashynova KYu, Vikliienko YuI. [Level α 1-antitrypsin (AAT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Medichni perspektivi*. 2011;16(2):98-104. Ukrainian.

4. Rodionova VV, Karaseva OV. [The use of trypsin-like blood activity as a marker of pulmonary fibrosis severity]. *Medichni perspektivi*. 2018;23(2):50-56. Ukrainian.

5. Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion Mechanisms in pletelets. 2008;28:403-12.

6. Ramsey SD, Hobbs FD. Chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, and outcome trials: comparisons with cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:635-40.

7. Gimbrone M, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118:620-36.

8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) The Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [Internet]; 2018. Available from: <http://www.goldcopd.org>.

9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertension*. 2013;31:1281-357.

10. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, Fitz Gerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. [Internet]; 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26208998>.

11. World report on ageing and health. World Health Organization. [Internet]; 2015. Available from: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/en/>.

