

РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

В. А. НИКИТИН¹, Л. В. ВАСИЛЬЕВА¹, Е. М. ТОЛСТЫХ¹, А. С. НОГОВИЦЫНА²

¹ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, Россия

²Липецкая городская поликлиника № 7, г. Липецк, Россия

Часто локальное воспаление приобретает системный характер с тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях. В настоящее время изучение системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) сосредоточено на двух аспектах. Во-первых, это оценка воспалительной нагрузки путем определения содержания в крови маркеров воспаления. Во-вторых, в настоящее время общепризнано, что для ХОБЛ характерно развитие ряда внелегочных патологий и сопутствующих заболеваний. Какими бы ни были эти общие патогенетические механизмы, ясно одно: сердечно-сосудистые заболевания, снижение массы тела, остеопороз и ряд других «внелегочных» проявлений ХОБЛ связаны с наличием хронического системного воспаления.

Ключевые слова: системное воспаление, хроническая обструктивная болезнь легких

Для цитирования: Никитин В. А., Васильева Л. В., Толстых Е. М., Ноговицына А. С. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 61-66. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-61-66

ROLE OF SYSTEMATIC INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF COMORBIDITY IN CASE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

V. A. NIKITIN¹, L. V. VASILIEVA¹, E. M. TOLSTYKH¹, A. S. NOGOVITSYNA²

¹Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

²Lipetsk Municipal Polyclinic no. 7, Lipetsk, Russia

Often local inflammation develops into systemic one with total inflammatory response of endotheliocytes, plasma and cellular blood factors, connective tissue, and at the final stages it is manifested through microcirculatory disorders in vital organs and tissues. At present two aspects are being investigated related to systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Firstly, it is the evaluation of inflammatory load through testing the level of inflammation markers in blood. Secondly, now it is generally recognized that a number of typical extrapulmonary disorders and concurrent diseases develops in COPD patients. Regardless of these general pathogenic mechanisms, the one thing is clear: cardiovascular diseases, body weight loss, osteoporosis and a number of other extrapulmonary manifestations of COPD are related to systematic inflammatory response.

Key words: systemic inflammation, chronic obstructive pulmonary disease

For citations: Nikitin V.A., Vasilieva L.V., Tolstykh E.M., Nogovitsyna A.S. Role of systematic inflammation in the development of comorbidity in case of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 6, P. 61-66. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-61-66

Хроническое легочное воспаление – длительно протекающий воспалительный процесс, касающийся всех структур легочной ткани (bronхи, бронхиолы, альвеолы, легочные сосуды) с участием воспалительных клеток и множества провоспалительных медиаторов [3]. Часто локальное воспаление приобретает системный характер. Хроническое системное воспаление (ХСВ) – это типовой, мультисиндромный, патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях [15].

В основе как острого, так и ХСВ лежит единый патогенетический механизм – системная альтерация, провоцирующая генерализацию базовых механизмов программы воспалительного процесса,

предназначенных для реализации внутри очага воспаления, но не за его пределами. Хронические факторы системной альтерации, как правило, действуют кооперативно. В некоторых случаях можно выделить ключевые триггеры ХСВ, такие как иммунокомплексная патология при системных аутоиммунных заболеваниях или развитие пролонгированного краш-подобного синдрома при атеросклеротической окклюзии бедренной артерии. В других случаях изменяются многие параметры гомеостаза без признаков доминирующего звена хронической системной альтерации. Другой важной задачей является классификация заболеваний, имеющих риски развития ХСВ, исходя из степени вовлечения в их патогенез механизмов ХСВ [4].

Коморбидный фон пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) отягощен отнюдь не меньше, чем у «сосудистых» больных, при этом очевидно, что ХОБЛ по ряду клинических

и лабораторных показателей усугубляет клиническое течение абсолютного большинства известных заболеваний [1]. При хроническом воспалительном процессе в легких повышение уровня протеаз и оксидантов, вероятно, способствует деградации легочной ткани и прогрессированию ХОБЛ. Однако маркеры воспаления могут изменяться под воздействием и других заболеваний и, таким образом, при определенных обстоятельствах представляют не относящиеся к ХОБЛ фенотипы. Исследование биомаркеров относится к изучению молекул или материй (например, клеток, тканей), которые отражают прогрессирование заболевания [12].

В настоящее время изучение системного воспаления при ХОБЛ сосредоточено на двух аспектах. Во-первых, учитывая практические трудности обнаружения и количественного измерения бронхиального воспаления таким способом, который позволял бы при необходимости воспроизвести результат, представляется перспективной оценка воспалительной нагрузки путем определения содержания в крови маркеров воспаления. Во-вторых, в настоящее время общепризнано, что для ХОБЛ характерно развитие ряда внелегочных патологий и сопутствующих заболеваний. Какими бы ни были эти общие патогенетические механизмы, ясно одно: сердечно-сосудистые заболевания [22], снижение массы тела [37], остеопороз и ряд других «внелегочных» проявлений ХОБЛ связаны с наличием ХСВ [33].

Связь между системным воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, несомненно, существует [38]. Гаплотипы, связанные с повышением концентрации С-реактивного белка (СРБ), сами по себе не сопряжены с риском сердечно-сосудистых патологий [26]. Поэтому более вероятно, что СРБ – это маркер, а не причина таких сопутствующих заболеваний. При ХОБЛ имеется прямая связь между величиной системного воспалительного ответа и жесткостью артерий [40].

Среди основных медиаторов ХСВ выделяют: провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1, 2, 6, 8, 9, 12, 18) [35], фактор некроза опухоли (ФНО- α) [24], матриксные металлопротеиназы [21], СРБ [18] и т. д. Биомаркерами, специфичными для воспаления, вызванного ХОБЛ, сегодня можно считать изомеры десмозина [32], лейкотриен-В₄ [20], ИЛ-8 [30], эластазу нейтрофилов и сурфактантный протеин Д [29].

Кроме того, необходимо отметить, что в крови пациентов с ХОБЛ обнаруживают повышенные концентрации фибриногена [39], атриального (тип А) и мозгового (тип В) натрий-уретического пептида (NTproBNP) [23], а также Т-тропонина [19]. У пациентов с ХОБЛ уже на ранней стадии заболевания выявляются нарушение вазоактивной функции эндотелия, баланса противовоспалительных цитокинов, повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Развивающееся

системное воспаление и эндотелиальная дисфункция (ЭД) прямо и опосредованно способствуют не только формированию легочной гипертензии и хронического легочного сердца, но и развитию левожелудочковой недостаточности. Увеличение концентрации эндотелина в плазме крови при ХОБЛ может рассматриваться как один из признаков наличия ЭД. Этот биологически активный субстрат активизирует рецепторы на гладкомышечных клетках, вызывает стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию средней оболочки мелких сосудов, стимулирует дальнейшую активацию провоспалительных цитокиновых каскадов, поддерживает персистенцию хронического воспаления, усиливает адгезию тромбоцитов и образование микротромбов [7].

Предполагается, что СРБ является более строгим предиктором кардиоваскулярных событий, чем холестерин липопротеидов низкой плотности [34]. Взаимодействуя с другими провоспалительными медиаторами, СРБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки и образовании «пенистых» (ксантомных) клеток. Вместе эти изменения ведут к развитию острого воспаления, протекающего в основании атеромы, ее дестабилизации, вазоконстрикции, тромбообразованию и окклюзии ветвей венечных артерий [28].

Частыми осложнениями ХОБЛ являются тромботические осложнения и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА). К факторам, предрасполагающим к развитию ТЭЛА у больных ХОБЛ, относятся легочное сердце с наличием муральных тромбов в правом желудочке (ПЖ), нарушения агрегации тромбоцитов и фибринолиза, полицитемия, снижение уровня физической активности, системная воспалительная реакция организма, прием кортикостероидов, курение и аритмии [8].

Другой составляющей синдрома гиперкоагуляции при ХОБЛ, обеспечивающей протромботическое и провоспалительное состояние всех систем организма, является ожирение, встречающееся у пациентов с ХОБЛ в 31% случаев. Жировая ткань является эндокринным органом, депонирующим множество провоспалительных цитокинов (в том числе СРБ, ФНО, ИЛ-6), гормонов и нейромедиаторов. Более того, адипоциты вырабатывают большие концентрации адипоцитокинов, среди которых наиболее изучены лептин, адипсин, адипонектин, резистин и грелин, которые усугубляют прогрессивно протекающее системное воспаление и усугубляют интермиттирующую гипоксию, способную изменять метаболизм глюкозы посредством влияния на периферическую чувствительность тканей к инсулину [36].

Несмотря на то что у пациентов с ожирением уровень лептина должен быть повышен, у больных ХОБЛ ввиду развития гиперadreнергического состояния, обусловленного гиперкапнией, и в силу активности высоких концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) количество его

ниже должного [25]. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ имеет место так называемая резистентность к лептину, которая посредством активации супрессоров сигнальной системы цитокинов и подавления сигналов лептина способствует системному воспалению [31]. При сниженном уровне лептина у больных ХОБЛ с синдромом ожирения имеют место высокие титры концентраций другого гормона, продуцируемого жировой тканью, – адипонектина, который способствует у данных больных развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа (СД2). Примечательно, что в когорте пациентов с СД2 и сопутствующей ХОБЛ наблюдаются более высокие концентрации СРБ, фибриногена, ИЛ-6, ФНО- α , а также наименьший уровень плазменного альбумина по сравнению с лицами без обструктивных заболеваний легких независимо от их пола и возраста [2]. Уровни маркеров системного воспаления у пациентов с ХОБЛ остаются повышенными и без обострения заболевания. Сочетание ХОБЛ с метаболическим синдромом отягощает течение основного заболевания, что объясняется значительным повышением уровней провоспалительных цитокинов, в избытке секретируемых висцеральной жировой тканью [13].

Установлено, что метаболический синдром у пациентов с ХОБЛ приводит к значительному повышению риска сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС), у лиц молодого работоспособного возраста, ускоряя развитие коронарного атеросклероза в среднем на 10 лет [9]. Несмотря на то что основной причиной диастолических нарушений левого желудочка (ЛЖ) является гипертрофия его миокарда, в развитии диастолической дисфункции ЛЖ при ХОБЛ может играть роль нарушение межжелудочкового взаимодействия. В его основе лежат повышение жесткости миокарда желудочков и межжелудочковой перегородки, в том числе вследствие воздействия молекулярных компонентов воспаления непосредственно на миокард, нарушение синхронности функционирования ЛЖ и ПЖ. Кроме того, активация эластолиза при ХОБЛ приводит не только к деструктивным изменениям легочной ткани, но и к нарушению эластичности аорты, легочной артерии и миокарда обоих желудочков, что в сочетании с ЭД способствует формированию диастолической дисфункции и сердечной недостаточности. В свою очередь, диастолическая дисфункция ЛЖ впоследствии приводит к развитию левожелудочковой недостаточности. Повышение концентрации ЦИК свидетельствует о включении аутоиммунных механизмов в развитие заболевания. ЦИК, взаимодействуя с эндотелием сосудов большого и малого кругов кровообращения, могут усилить ЭД и замкнуть один из порочных кругов сосудистых изменений, приводя к прогрессированию основного заболевания и его осложнений. ЭД опосредует также и один из механизмов вовлечения

васкулярных процессов в патогенез хронического легочного сердца и лежит не только в основе развития микроциркуляторных расстройств у пациентов на ранних стадиях [11].

Артериальная гипертензия (АГ) и ХОБЛ представляют одно из самых частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней. Среди патогенетических механизмов АГ у больных ХОБЛ ведущая роль принадлежит первичной активизации симпатoadреналовой системы (САС).

Таким образом, к патогенезу АГ при ХОБЛ подключается почечное звено, заключающееся в гиперреактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышении активности юкстагломерулярного аппарата, гиперпродукции ренина и ангиотензина II, при этом почечный механизм формирования АГ при ХОБЛ быстро становится доминирующим. При бронхиальной обструкции в сочетании с АГ наблюдается высокая активность РААС уже в начальной стадии ХОБЛ и отмечается гиперактивность ее тканевых компонентов. Повышенная активность РААС может стать причиной гипокалиемии у пациентов с ХОБЛ, которая приводит к прогрессированию дыхательной недостаточности из-за снижения силы дыхательной мускулатуры [14].

Основными механизмами системной и легочной АГ на фоне ХОБЛ являются хроническая артериальная гипоксемия и гиперкапния [5]. Снижение напряжения кислорода в крови и тканях стимулирует хеморецепторы артериальных и венозных сосудов, вызывая усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны, и далее усиливает эфферентную симпатическую вазоконстрикторную активность на периферии. По мере усугубления бронхиальной обструкции и прогрессирования АГ повышается центральная α -адренергическая и дофаминергическая активность, которую повышают даже относительно короткие периоды гипоксии [16].

Помимо гипоксии, причиной повышения артериального давления у больных ХОБЛ могут служить резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов удушья, которые также приводят к значительной активации САС и развитию системной вазоконстрикции. Колебания интраторакального давления влияют не только на симпатическую нервную систему, но и на синтез гормонов, ответственных за регуляцию объема циркулирующей крови (простагландины, NTproBNP) [17].

Кроме того, у больных «пульмогенной» АГ выявлено преобладание явлений застоя в веноулярном отделе микроциркуляторного русла, к которым со временем присоединяются реологические расстройства, связанные с внутрисосудистой агрегацией эритроцитов, нарушением их функции и локальным стазом в микрососудах (эритроцитоз). Подавление механизмов активной модуляции тканевого крово-

тока сопровождается компенсаторным возрастанием роли пассивной модуляции, которая направлена прежде всего на разгрузку веноулярного звена микроциркуляторной системы [10].

Безусловно, что при освещенных выше механизмах патогенеза АГ и ХОБЛ взаимоотношению двух этих патологий способствуют неспецифическое персистирующее воспаление низкой градации и оксидативный стресс, которые приводят к развитию ЭД, повышению выработки эндотелина и тромбосана [27], а также к сосудистому ремоделированию и активации РААС [6].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А. Л. и др. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления // Рус. мед. журнал. – 2014. – № 11. – С. 811.
2. Воронкова О. О. Состояние системы провоспалительных цитокинов и неспецифических маркеров воспаления у больных ХОБЛ и динамика их на фоне лечения бронхолитическими средствами: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 112 с.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.): пер. с англ. / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2008. – 100 с.
4. Гусев Е. Ю. и др. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 3-10.
5. Дворецкий Л. И. Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление? // Пульмонология. – 2012. – № 6. – С. 5-11.
6. Жданов В. Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией // Актуальные проблемы пульмонологии: сб. науч. тр. – Ленинград, 1991. – С. 89-93.
7. Задионченко В. С. и др. Дисфункция эндотелия и процессы апоптоза у больных хроническим легочным сердцем // Рос. кардиологический журнал. – 2007. – Т. 63, № 1. – С. 84-87.
8. Задионченко В. С. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных ХОБЛ // Рус. мед. журнал. – 2003. – Т. № 9. – С. 535-539.
9. Зарубина Е. Г., Карпечкина Ю. Л., Прохоренко И. О. Влияние метаболического синдрома на скорость формирования ИБС у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье. – 2011. – № 1. – С. 27-33.
10. Клинические рекомендации: хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2003. – С. 168.
11. Кузубова Н. А. и др. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии левожелудочковой недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 41-45.
12. Лещенко И. В., Баранова И. И. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 108-117.
13. Рязанов А. С., Киреев С. А., Еременко Н. Н. Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме: роль системного воспаления // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 49-51.
14. Серебрякова В. И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкции бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Санкт-Петербург, 1998. – 55 с.

REFERENCES

1. Vertkin A.L. et al. Comorbidity in COPD: role of chronic systemic inflammation. *Russ. Med. Journal*, 2014, no. 11, pp. 811. (In Russ.)
2. Voronkova O.O. *Sostoyaniye sistemy provospalitelnykh tsitokinov i nespetsificheskikh markerov vospaleniya u bolnykh KHOBL i dinamika ikh na fone lecheniya bronkholiticheskimi sredstvami*. Diss. kand. med. nauk. [State of anti-inflammatory cytokine system and non-specific inflammation markers in COPD patients and its changes when treated by bronchodilators. Cand. Diss.]. Moscow, 2006, 112 p.
3. *Globalnaya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2007)*. (Russ. Ed.: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (revision as of 2011)). Edited by A.G. Chuchalin, Moscow, Atmoshera Publ., 2008, 100 p.
4. Gusev E.Yu. et al. Chronic systemic inflammation as a typical disorder. *Tsitokiny i Vospaleniye*, 2008, vol. 7, no. 4, pp. 3-10. (In Russ.)
5. Dvoretzkiy L.I. Anemia in those suffering from chronic obstructive pulmonary disease: comorbidity or systemic manifestation? *Pulmonologiya*, 2012, no. 6, pp. 5-11. (In Russ.)
6. Zhdanov V.F. *Kliniko-statisticheskaya kharakteristika bolnykh nespetsificheskimi zabolevaniyami legkikh s sistemnoy arterialnoy gipertenziei*. *Aktualnye problemy pulmonologii: sb. nauch. tr.* [Clinical and statistic characteristics of those suffering from non-specific pulmonary diseases and systemic arterial hypertension. Actual issues of pulmonology. Coll. of articles]. Moscow, Leningrad, 1991, pp. 89-93.
7. Zadiionchenko V.S. et al. Endothelium dysfunction and apoptosis process in those with chronic cor pulmonale. *Ross. Kardiologicheskyy Zhurnal*, 2007, vol. 63, no. 1, pp. 84-87. (In Russ.)
8. Zadiionchenko V.S. et al. Clinical and functional specific features of arterial hypertension in COPD patients. *Russ. Med. Journal*, 2003, vol. 9, pp. 535-539. (In Russ.)
9. Zarubina E.G., Karpechkina Yu.L., Prokhorenko I.O. Impact of metabolic syndrome on the rate of development of ischemic heart disease in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Vestnik Meditsinskogo Instituta «REAVIZ»: Reabilitatsiya, Vrach i Zdorovye*, 2011, no. 1, pp. 27-33. (In Russ.)
10. *Klinicheskie rekomendatsii: khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkikh*. [Clinical recommendations: chronic obstructive pulmonary disease]. Edited by A.G. Chuchalin, Moscow, Atmoshera Publ., 2003, pp. 168.
11. Kuzubova N.A. et al. Role of systemic inflammation and endothelium dysfunction in the development of left ventricular failure in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Pulmonologiya*, 2013, no. 4, pp. 41-45. (In Russ.)
12. Leschenko I.V., Baranova I.I. Inflammation biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2012, no. 2, pp. 108-117. (In Russ.)
13. Ryazanov A.S., Kireev S.A., Eremenko N.N. Specific clinical course of COPD in metabolic syndrome: role of systemic inflammation. *Ozhireniye i Metabolizm*, 2010, no. 2, pp. 49-51. (In Russ.)
14. Serebryakova V.I. *Kliniko-patologicheskie osobennosti neyroehndokrinnoy regulyatsii pri sochetanii arterialnoy gipertenzii s labilnoy i stabilnoy obstruktsii bronkhov v vozrastnom i polovom aspekte, korrektsiya vyyavlennykh narusheniy*. Diss. dokt. med. nauk. [Clinical and pathologic specific features of neuroendocrinal regulation with concurrent arterial hypertension with instable and stable bronchial obstruction in the age and gender aspect, management of detected disorders. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 1998, 55 p.

15. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю., Юрченко Т. Н. Системное воспаление – миф или реальность? // Вестник Российской академии наук. – 2004. – Т. 74, № 3. – С. 219-227.
16. Чичерина Е. Н., Шипицина В. В., Малых С. В. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 97-102.
17. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких. – М., 2003.
18. Brajer B. et al. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59, Suppl. 6. – P. 145-152.
19. Brekke P. H. et al. Troponin-T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 563-570.
20. Cazzola M. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 416-469.
21. Francios L. G. et al. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 19. – P. 189-199.
22. Friedman G. D., Klatsky A. L., Siegelau A. B. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death // *N. Engl. J. Med.* – 1976. – Vol. 294. – P. 1071-1075.
23. Groenewegen K. H. et al. COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – P. 350-357.
24. He J. Q. et al. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64. – P. 698-704.
25. Jenkins A. B., Markovic T. P. Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans // *Diabetologia.* – 1997. – Vol. 40. – P. 348-351.
26. Kaptoge S. et al. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 132-140.
27. Kataoka H. et al. The role of nitric oxide and the renin-angiotensin system in salt-restricted Dahl rats // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14, № 3. – P. 276-285.
28. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis // *Atherosclerosis.* – 2003. – Vol. 169. – P. 203-214.
29. Majo J. et al. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 17. – P. 946-953.
30. Manisto J., Haahtela T. Leukotriene receptor blockers and leukotriene synthesis inhibitors // *Nord. Med.* – 1997. – Vol. 112, № 4. – P. 122-125.
31. Mantzoroz C. S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130. – P. 671-680.
32. Pinto-Plata V. M. et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 23-28.
33. Raisz L. G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling // *Clin. Chem.* – 1999. – Vol. 45. – P. 1353-1358.
34. Ridker P. M., Rifai N., Rose L. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1557-1565.
35. Sabit. R. et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – P. 1259-1265.
36. Sauerwein H. P., Schols A. M. Glucose metabolism in chronic lung disease // *Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 21. – P. 367-371.
37. Schols A. M. Pulmonary cachexia // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 85. – P. 101-110.
38. Schunemann H. J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study // *Chest.* – 2000. – Vol. 118. – P. 656-664.
39. Sin D. D. et al. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2008. – № 2. – P. 65-74.
40. Zacho J. et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1897-1908.
15. Chereshev V.A., Gusev E.Yu., Yurchenko T.N. System inflammation – myth or reality? *Vestnik Rossiiskoy Akademii Nauk*, 2004, vol. 74, no. 3, pp. 219-227. (In Russ.)
16. Chicherina E.N., Shipitsina V.V., Malykh S.V. Comparative characteristics of clinical and functional disorders of the cardiovascular system in those suffering from chronic obstructive bronchitis. *Pulmonolojya*, 2003, no. 6, pp. 97-102. (In Russ.)
17. Shmelev E.I. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezнь legkikh*. [Chronic Obstructive Lung Disease]. Moscow, 2003,
18. Brajer B. et al. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2008, vol. 59, suppl. 6, pp. 145-152.
19. Brekke P.H. et al. Troponin-T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eur. Respir. J.*, 2008, vol. 31, pp. 563-570.
20. Cazzola M. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.*, 2008, vol. 31, pp. 416-469.
21. Francios L.G. et al. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2006, vol. 19, pp. 189-199.
22. Friedman G.D., Klatsky A.L., Siegelau A.B. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N. Engl. J. Med.*, 1976, vol. 294, pp. 1071-1075.
23. Groenewegen K.H. et al. COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*, 2008, vol. 133, pp. 350-357.
24. He J.Q. et al. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD. *Thorax*, 2009, vol. 64, pp. 698-704.
25. Jenkins A.B., Markovic T.P. Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans. *Diabetologia*, 1997, vol. 40, pp. 348-351.
26. Kaptoge S. et al. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 2010, vol. 375, pp. 132-140.
27. Kataoka H. et al. The role of nitric oxide and the renin-angiotensin system in salt-restricted Dahl rats. *Am. J. Hypertens.*, 2001, vol. 14, no. 3, pp. 276-285.
28. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. L. Lind. *Atherosclerosis*, 2003, vol. 169, pp. 203-214.
29. Majo J. et al. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur. Respir. J.*, 2001, vol. 17, pp. 946-953.
30. Manisto J., Haahtela T. Leukotriene receptor blockers and leukotriene synthesis inhibitors. *Nord. Med.*, 1997, vol. 112, no. 4, pp. 122-125.
31. Mantzoroz C.S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann. Intern. Med.*, 1999, vol. 130, pp. 671-680.
32. Pinto-Plata V.M. et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*, 2006, vol. 61, pp. 23-28.
33. Raisz L.G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin. Chem.*, 1999, vol. 45, pp. 1353-1358.
34. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.*, 2002, vol. 347, pp. 1557-1565.
35. Sabit. R. et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, pp. 1259-1265.
36. Sauerwein H.P., Schols A.M. Glucose metabolism in chronic lung disease. *Clin. Nutr.*, 2002, vol. 21, pp. 367-371.
37. Schols A.M. Pulmonary cachexia. *Int. J. Cardiol.*, 2002, vol. 85, pp. 101-110.
38. Schunemann H.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*, 2000, vol. 118, pp. 656-664.
39. Sin D.D. et al. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD?. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2008, no. 2, pp. 65-74.
40. Zacho J. et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359, pp. 1897-1908.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Никитин Владимир Анатольевич

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры терапии.
Тел.: 8 (473) 236-68-31.
E-mail: v.nikitin1@bk.ru

Васильева Людмила Валентиновна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой терапии.
Тел.: 8 (473) 236-68-31.
E-mail: ludmilvasil@mail.ru

Толстых Елена Михайловна

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней.
Тел.: 8 (473) 236-68-31.
E-mail: tolstykh-1980@mail.ru

Ноговоцына Анна Сергеевна

Липецкая городская поликлиника № 7,
заместитель главного врача по медицинским вопросам.
398046, г. Липецк, ул. Меркулова, д. 34.
E-mail: anna.0776@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Voronezh State Medical Academy named
after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036

Vladimir A. Nikitin

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Therapy Department.
Phone: +7 (473) 236-68-31.
E-mail: v.nikitin1@bk.ru

Liudmila V. Vasilieva

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of Therapy Department.
Phone: +7 (473) 236-68-31.
E-mail: ludmilvasil@mail.ru

Elena M. Tolstykh

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Department for Propedeutics of Internal Diseases.
Phone: +7 (473) 236-68-31.
E-mail: tolstykh-1980@mail.ru

Anna S. Nogovitsyna

Lipetsk Municipal Polyclinic no. 7
Deputy Head Doctor for Medical Issues
34, Merkulova St., Lipetsk, 398046
E-mail: anna.0776@mail.ru

Поступила 03.03.2017

Submitted as of 03.03.2017