

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Проф. А. Н. КОРЖ

CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES

A. N. KORZH

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Рассмотрены современные данные о хроническом обструктивном заболевании легких и его связи с сердечно-сосудистой патологией. Анализируются точки зрения о механизмах этой связи и возможностях их изучения. Показано, что легочные нарушения способствуют смерти от нелегочных заболеваний и обоснована важность предупреждения сердечно-сосудистой заболеваемости у больных хроническим обструктивным заболеванием легких.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, воспаление, сердечно-сосудистые заболевания.

Updated data about chronic obstructive diseases of the lungs and their association with cardiovascular pathology are featured. The opinions about the mechanisms of this association and possibilities to investigate it are analyzed. Pulmonary disorders are shown to promote death from nonpulmonary diseases. The possibility to predict cardiovascular diseases in patients with chronic obstructive lung diseases is substantiated.

Key words: chronic obstructive lung diseases, inflammation, cardiovascular diseases.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) представляет собой серьезную проблему из-за широкой распространенности, прогрессирующего течения, сокращения продолжительности жизни больных. По данным ВОЗ, в мире страдают ХОЗЛ 600 млн человек, и к 2020 г. число больных удвоится. Летальность от этого заболевания значительно возрастает начиная с 70-х гг. XX ст., причем почти треть умерших составляют лица трудоспособного возраста [1, 2].

В настоящее время мы располагаем всесторонней информацией о социально-экономических проблемах, связанных с ХОЗЛ, о его влиянии на жизнь пациента [3]. Считается, что пациенты с ХОЗЛ обычно умирают от развивающейся легочной недостаточности. Главным фактором риска смертности при ХОЗЛ в общей популяции несомненно является курение, так как среди курильщиков заболеваемость и смертность от ХОЗЛ более высока, чем среди некурящих. Курение является также важным фактором риска и ишемической болезни сердца (ИБС). Воздействие загрязнения окружающей среды, другого фактора риска ХОЗЛ, с еще значительно большей вероятностью служит пусковым механизмом сердечно-сосудистого события [4].

Эпидемиологические исследования показали, что и активное, и пассивное курение повышает риск ИБС [5]. Так, риск ИБС был на 30% выше у некурящих, но живущих в окружении курящих

людей по сравнению с некурящими, не испытывавшими влияния табачного дыма. Неудивительно, что риск активного курения гораздо выше, чем пассивного: курение одной сигареты в день повышало риск ИБС на 39%. Таким образом, у пациентов с ХОЗЛ существует повышенный шанс умереть от сердечно-сосудистой причины просто вследствие их прошлого и/или продолжающегося табакокурения.

Несмотря на то, что обычно курение сигарет считалось основным фактором, обуславливающим ассоциацию между сниженным объемом форсированного выдоха в 1 с (ОФВ1) и сердечно-сосудистыми заболеваниями, установлена связь, независимо от статуса курильщика, между сниженной ОФВ1 и патологией сердечно-сосудистой системы, при этом ОФВ1 оставался важным фактором после коррекции влияния табакокурения [6].

Эти данные дают основание полагать, что факторы, отличные от табакокурения, также играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых событий при ХОЗЛ. Более того, при этом возникают два важных вопроса. Во-первых, каковы доказательства того, что пациенты с ХОЗЛ умирают от сердечно-сосудистых причин, и если это так, то какова вероятность их смерти по сравнению с людьми с сопоставимым влиянием курения? Во-вторых, если сердечно-сосудистые заболевания более распространены среди пациентов с ХОЗЛ, какие факторы могли бы обуславливать это влия-

ние и можем ли мы модифицировать их воздействие путем применения существующей терапии для лечения ХОЗЛ?

Рассмотрим доказательства, указывающие на наличие связи между ХОЗЛ и сердечно-сосудистой патологией.

В ряде работ было высказано предположение, что существует независимая связь между ХОЗЛ и поражением сердечно-сосудистой системы и что это заболевание является предиктором сердечно-сосудистой смертности. В одном исследовании в результате оценки всех случаев смерти пациентов с ХОЗЛ по данным свидетельств о смерти было обнаружено, что причиной смерти в 42% случаях стало сердечно-сосудистое событие, в 26% — легочная недостаточность и в 9% — малигнизация опухоли [7]. В другом исследовании [8] анализ свидетельств о смерти, в которых ХОЗЛ упоминалось, но не было непосредственной причиной смерти, показал, что ею стали ИБС, рак легких и бронхопневмония. Однако необходимо помнить, что записи в свидетельствах о смерти содержат не очень жестко контролируемые данные и, следовательно, не могут быть достоверным источником информации. Более точные данные можно получить из клинических исследований, в которых независимый комитет анализирует причину смерти, используя наряду со свидетельствами о смерти информацию, включающую клинические записи и данные исследователей.

Получены строгие доказательства связи ХОЗЛ с сердечно-сосудистой смертностью. Так, L. Nuijart et al. [9] обследовали 5648 больных этим заболеванием. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность отмечались соответственно в 1,9 и 2,0 раза чаще у пациентов с ХОЗЛ по сравнению с пациентами без ХОЗЛ. Сердечная недостаточность была наиболее частой причиной госпитализации этих пациентов вследствие сердечно-сосудистого заболевания. S. Curkendall et al. [10], обследовав 11 493 больных ХОЗЛ, обнаружили, что сердечно-сосудистая смертность у них была в 2,07 раза выше, чем в группе пациентов без ХОЗЛ. S. Sydney et al. [11], на основании обследования 45 966 пациентов, установили, что риск госпитализации вследствие сердечно-сосудистого заболевания был в 2,09 раза выше и сердечно-сосудистая заболеваемость в 1,68 раза выше у больных ХОЗЛ по сравнению с пациентами без этого заболевания.

Важная информация получена в исследовании, посвященном изучению развития застойной сердечной недостаточности и последующий прогноз у 6669 пациентов, поступивших в больницу с острым инфарктом миокарда [12]. Диагноз ХОЗЛ был поставлен у 765 (11,5%) пациентов, и в этой группе выживаемость была значительно меньше, нежели у пациентов без легочных заболеваний. У больных ХОЗЛ с большей вероятностью развивалась застойная сердечная недостаточность (65,9%) по сравнению с пациентами без ХОЗЛ (52,0%).

Таким образом, исследования, проведенные в общей популяции больных с известным сердечно-сосудистым заболеванием и пациентами с ХОЗЛ без начального кардиологического диагноза, показывают, что наличие ХОЗЛ с большей вероятностью ассоциируется с сердечно-сосудистой смертностью, что может быть связано с этим заболеванием и табакокурением. Важной проблемой, особенно на уровне первичной помощи, является диагностическая неуверенность. ХОЗЛ и сердечная недостаточность имеют ряд накладываются друг на друга симптомов, а также факторов риска, в частности, курения. В таком случае рекомендуется проведение эхокардиографии для диагностики сердечной недостаточности, но доступ к этому методу исследования ограничен в первичном звене медицинской помощи. В одном перекрестном исследовании, включавшем 405 пациентов в возрасте 65 лет и старше с диагнозом ХОЗЛ, которые направлялись в стационар врачами первичного звена, но без подтвержденного диагноза сердечной недостаточности, у 20,5% обследованных была обнаружена прежде не распознанная сердечная недостаточность [13]. Следовательно, важное значение для улучшения диагностики сердечной недостаточности у пациентов с ХОЗЛ имеет тесная кооперация между врачами первичного звена, пульмонологами и кардиологами.

Признавая наличие причинной связи между ХОЗЛ и сердечно-сосудистой патологией, необходимо идентифицировать возможные механизмы, определяющие эту сочетанную патологию. В последнее время отмечается возрастающий интерес к изучению связи между воспалением и как сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и ХОЗЛ. Поэтому важно определить взаимодействие воспалительных процессов и изучить влияние лечения ХОЗЛ на сердечно-сосудистую смертность.

Рассмотрим возможные механизмы, обуславливающие связь между ХОЗЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИЗУЧАЕМОЙ ПАТОЛОГИИ

Имеется большое количество данных, указывающих на то, что хроническое легочное воспаление (вовлекающее повышенное число нескольких типов воспалительных клеток и множество провоспалительных медиаторов) является характерным для всех стадий ХОЗЛ и при этом интенсивность его увеличивается по мере прогрессирования заболевания, о чем свидетельствуют данные, полученные при изучении легочной ткани пациентов с мягким и тяжелым течением заболевания. Воспалительный процесс поражает не только дыхательные пути, но и прилежащие железистые структуры в крупных бронхах, адвентициальную ткань вокруг дыхательных путей и распространяется в участки эмфиземы, где может, пропорционально наличию ткани, быть интенсивным. Во время обострения заболевания обнаруживается больше воспалительных кле-

ток и цитокинов при бронхоальвеолярном лаваже и в индуцируемой мокроте [14, 15], но временной отрезок этих изменений и их связь с прогрессированием заболевания остаются неизученными. В дальнейшем подобные изменения отмечаются в сосудистой стенке.

Системные маркеры воспаления, особенно С-реактивный белок (СРБ), определяемый высокочувствительным методом, фибриноген и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) значительно повышены в плазме пациентов со стабильным ХОЗЛ по сравнению со здоровыми людьми [16]. Существуют доказательства, что уровень в крови системного фибриногена (важного маркера кардиоваскулярного риска) и интерлейкина (ИЛ)-6 резко повышается во время обострения ХОЗЛ и что увеличение содержания фибриногена более выражено, если при обострении имеют место выделение гнойной мокроты, интенсивный кашель и симптомы инфекции верхних дыхательных путей. Приведенные данные свидетельствуют о возможном вовлечении инфекции в повышение содержания фибриногена при ХОЗЛ. Однако увеличение системных маркеров воспаления при ХОЗЛ слабо связано с курением и более вероятно у пациентов с тяжелым течением заболевания [17].

Повышенные концентрации циркулирующих воспалительных медиаторов также выявляются при сердечно-сосудистых заболеваниях. Так, высокие концентрации СРБ, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , сывороточного амилоидного протеина А и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 идентифицированы как независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и особенно ассоциируются с острым коронарным синдромом и смертностью.

Из этих маркеров СРБ, острофазовый реактант, продуцируемый в печени в ответ на ИЛ-6, наиболее изучен. Несколько крупномасштабных проспективных исследований показали повышенные концентрации СРБ как предиктора кардиоваскулярного риска и смертности у здоровых лиц, больных, подвергающихся элективным реваскуляризационным процедурам, пациентов с острым коронарным синдромом, а также с тропониннегативным острым коронарным синдромом. Исследование примерно 28 000 практически здоровых американских женщин показало, что относительный риск кардиоваскулярных событий был выше при высоком СРБ и низкой концентрацией липопротеинов низкой плотности, нежели при низком содержании СРБ и высокой концентрации липопротеинов низкой плотности. Предполагается, что СРБ является более строгим предиктором кардиоваскулярных событий, чем холестерин липопротеинов низкой плотности [18].

Существуют данные о том, что более высокие концентрации различных системных маркеров воспаления ассоциируются с атеросклерозом и его осложнениями. Высказывается предположение, что СРБ может быть прямо вовлечен в атерогенез.

Остается неясным, является ли СРБ суррогатным маркером или играет причинную роль в этом процессе, несмотря на то, что прямой эффект СРБ в ускорении прогрессирования атеросклероза был описан. В этой модели СРБ в артериальной стенке при атерогенезе взаимодействовал с другими воспалительными медиаторами, участвуя в образовании пенных клеток, которые служат строительными блоками атеросклеротических бляшек [19]. Действительно, показана способность СРБ индуцировать экспрессию и синтез нескольких провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) в мононуклеарных клетках периферической крови человека и альвеолярных макрофагах, внутриклеточную молекулу адгезии-1, сосудистую молекулу алгезии-1 и ингибитор активатора плазминогена-1 в эндотелиальных клетках. Все эти изменения, вызванные воспалением, могли бы сдвинуть сосудистое равновесие в сторону провоспалительного, протромботического и вазоконстрикторного состояния.

Таким образом, возможно, что распространение интенсивного локального воспаления в дыхательных путях в системное кровообращение способствует увеличению концентрации специфических системных воспалительных маркеров и с течением времени приводит к развитию сердечно-сосудистого заболевания. Объясняет ли этот процесс наблюдаемые эпидемиологические ассоциации, остается невыясненным. Однако ХОЗЛ не единственное воспалительное заболевание, связанное с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Существуют данные о повышенном риске сердечно-сосудистой патологии при ряде заболеваний, таких как ревматоидный артрит, заболевание почек, болезни зубов, сахарный диабет 2-го типа, при которых хроническое воспаление играет заметную роль. Например, у пациентов с ревматоидным артритом частота сердечно-сосудистых событий почти в четыре раза выше по сравнению с общей популяцией [20], тогда как у пациентов с конечной стадией почечного заболевания кардиальная смертность в 100 раз выше, чем в популяции [21]. Ревматоидный артрит и атеросклероз имеют много общих воспалительных механизмов (включая повышенные концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , молекул адгезии, СРБ, а также повышенную активность моноцитов, тучных клеток, Т и В-клеток, эндотелиальных клеток). Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и СРБ, которые ассоциируются с сердечно-сосудистой патологией, значительно повышены у пациентов с острой почечной недостаточностью, заболеванием зубов и сахарным диабетом 2-го типа.

РОЛЬ ДРУГИХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХОЗЛ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Курение. Несмотря на многочисленные доказательства связи курения сигарет с ХОЗЛ и сердечно-сосудистой патологией, точные компоненты сигаретного дыма и механизмы, посредством

которых они оказывают свое действие при этих состояниях, не были полностью определены. Ограниченная информация, полученная в ряде исследований, позволяет предположить наличие общих путей их развития, поскольку влияние сигаретного дыма способствует воспалению, окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции при этих состояниях [22]. Влияние на функцию эндотелиальных клеток может быть особенно важным, так как есть информация, указывающая на то, что табакокурение может ослаблять ангиогенез эндотелиальных клеток легочной артерии при ХОЗЛ и вести к повреждению клеток и ремоделированию при сердечно-сосудистом заболевании, т. е. к эффектам, которые предрасполагают к развитию атерогенных и тромботических проблем. Однако дополнительные механизмы, отличные от тех, что ассоциированы с вызываемым табакокурением воспалением в легких и в коронарных сосудах, вероятно, играют роль в развитии сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОЗЛ.

Инфекции. Обострения ХОЗЛ ассоциируются с повышенным системным окислительным стрессом [14], хотя связь этого потенциально важного процесса с существующей бактериальной или вирусной инфекцией неясна. Не выяснена также системная роль персистирующей колонизации в нижних дыхательных путях при ХОЗЛ, процесса, способствующего обострениям и, возможно, ускоренному ослаблению легочной функции.

Имеется относительно небольшая информация о роли инфекции в этиологии сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на то, что роль окислительного стресса при сосудистом ремоделировании хорошо описана. Полагают, что вирусные (цитомегаловирус и вирус простого герпеса типа 1) и бактериальные (*Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, зубные инфекции) патогены могут ассоциироваться с воспалительными изменениями при атеросклерозе. Доказательство является наиболее строгим для респираторной бактерии *Chlamydia pneumoniae*. Показано, что у курильщиков и людей, бросивших курение, риск атеросклероза повышался только при наличии хронической инфекции. Более того, действие табачного дыма при наличии хронической инфекции также увеличивает риск атеросклероза у людей, уязвимых в отношении хронической инфекции [15].

Инсулинорезистентность. Обзор исследований метаболизма глюкозы при ХОЗЛ привел к гипотезе, что интермиттирующая гипоксия, характерная особенность ХОЗЛ по меньшей мере при его более тяжелых формах, нарушает метаболизм глюкозы путем влияния на периферическую чувствительность к инсулину у пациентов с ХОЗЛ [23]. В противоположность этому исследования, проведенные у больных с хронической сердечной недостаточностью, показали, что инсулинорезистентность как при ишемической сердечной недостаточности, так и при идиопатической дилатационной кардиомиопатии, вероятно,

является следствием нарушенной инсулиночувствительности утилизации глюкозы в скелетных мышцах. На основании имеющихся данных можно предположить, что инсулинорезистентность могла бы быть потенциальным механизмом сердечно-сосудистой патологии при ХОЗЛ, хотя эти механизмы нуждаются в дальнейшем изучении.

Отсутствие физической активности. У больных ХОЗЛ часто наблюдается значительная степень неспособности к физической деятельности. Отсутствие физической активности предполагается как другая потенциальная причина ишемической болезни сердца у этих пациентов.

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ХОЗЛ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Противовоспалительная терапия играет существенную роль в лечении обоих изучаемых заболеваний, хотя при сердечно-сосудистой патологии эта роль определяется другими причинами. Так, статины снижают частоту всех сердечно-сосудистых событий и общую смертность и обладают специфическими свойствами (включая противовоспалительные, антипролиферативные, антитромбогенные и антипротеолитические), которые ингибируют атерогенез и улучшают стабильность бляшки [24]. У пациентов со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом статины снижают содержание СРБ, холестерина липопротеинов низкой плотности и окислительный стресс, а также ингибируют провоспалительные межклеточные взаимодействия.

Результаты исследований с тиазолидинеином розиглитазоном показывают, что этот агент также обладает позитивными эффектами в отношении сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, проявляющимися в снижении формирования липопротеинов низкой плотности и снижении уровня СРБ, что потенциально ведет к стабилизации атеросклеротической бляшки и задержке/ингибированию дальнейшего развития бляшки.

Ингаляционные кортикостероиды могут уменьшать уровни воспалительных маркеров в крови больных ХОЗЛ и, следовательно, обладают потенциалом в улучшении кардиоваскулярного прогноза при этом заболевании.

В исследовании действия (при применении в течение двух недель) ингаляционного флютиказона пропионата (500 мкг 2 раза в сутки) и перорального преднизолона (30 мг/сутки) на сывороточные маркеры воспаления у пациентов со стабильным ХОЗЛ [25] было показано, что оба эти препарата значительно снижают концентрацию СРБ — соответственно на 50 и 63% от исходных величин по сравнению с группой плацебо, в которой СРБ уменьшался только на 8%. При дополнительной неделе лечения флютиказона пропионата уровни СРБ были ниже исходного уровня. Флютиказона пропионат, а не преднизолон, также значительно снижал уровни ИЛ-6 (на 26%) по

сравнению с исходным значением, хотя этот эффект был менее заметным, чем для СРБ. Однако эти факты требуют дальнейшего подтверждения в большей популяции пациентов.

Данные из другого проспективного исследования позволяют предположить, что ингаляционные кортикостероиды ассоциируются с более низкими уровнями СРБ у больных ХОЗЛ [26]. Более того, показано, что применение комбинированной терапии флутиказона пропионатом с длительнодействующим агонистом β_2 -рецепторов сальметеролом имеет более широкий спектр противовоспалительных эффектов, включая снижение числа $CD8^+$ в биоптатах бронхов, значительное снижение $CD45^+$, $CD4^+$, ФНО- α и интерферона- γ , а также уменьшение числа нейтрофилов и эозинофилов в мокроте.

Новые группы препаратов, направленные против специфических цитокинов, молекул клеточной адгезии, ядерного фактора карра- β и других медиаторов, влияющих на активность воспалительных клеток и маркеров, обнаруженных при ХОЗЛ, находятся в стадии разработки.

Эпидемиологические и клинические исследования ингаляционных кортикостероидов в комбинации с длительно действующими агонистами β_2 -рецепторов свидетельствуют о более выраженном эффекте при комбинированном назначении этих препаратов по сравнению с монотерапией. Клинические исследования демонстрируют значительный дополнительный эффект в отношении функции легких и уменьшение симптомов у пациентов, получавших комбинацию препаратов, по сравнению с ее компонентами, в то время как фармакоэпидемиологические исследования пока-

зывают, что комбинация ассоциируется с более выраженным снижением смертности и числа госпитализаций по сравнению с группой больных, получавших только ингаляционные кортикостероиды [27].

Таким образом, в настоящее время имеются существенные доказательства связи между ХОЗЛ и сердечно-сосудистой патологией, по результатам нескольких исследований, демонстрирующих, что курение сигарет и ограничение воздушного потока являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Возрастает число исследований, в которых поддерживается точка зрения о воспалительном базисе обоих состояний, обуславливающим возможность взаимного вовлечения в патологический процесс легких и системы кровообращения. Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения природы сердечно-сосудистых событий, ведущих к смерти больных ХОЗЛ, для того чтобы понять, как эти механизмы взаимодействуют на клеточном и физиологическом уровне. Лекарственные препараты, модифицирующие воспалительный процесс, могут явиться средством для изучения этих механизмов. Известно, что в то время как многие больные умирают от ХОЗЛ, еще больше пациентов умирают от других заболеваний, сочетающихся с ХОЗЛ. В настоящее время мы обладаем доказательствами, что легочные нарушения прямо способствуют смерти от нелегочной патологии. Это обуславливает особую важность задачи предупреждения сердечно-сосудистой заболеваемости у больных хроническим обструктивным заболеванием легких.

Литература

1. *Mannino D. M., Buist A. S.* Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends // *Lancet*.— 2007.— Vol. 370.— P. 765–773.
2. *Agusti A. G.* Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.*— 2005.— Vol. 2.— P. 367–370.
3. *Spencer S., Calverley P. M., Burge P. S.* Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD // *Eur. Respir. J.*— 2004.— Vol. 23.— P. 698–702.
4. *De Leon S. F., Thurston G. D., Ito K.* Contribution of respiratory disease to nonrespiratory mortality associations with air pollution // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2003.— Vol. 167.— P. 1117–1123.
5. Passive smoking and the risk of coronary heart disease. A meta-analysis of epidemiological studies / J. He, S. Vupputuri, K. Allen et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 340.— P. 920–926.
6. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, L. Wu, J. A. Anderson et al. // *Thorax*.— 2005.— Vol. 60.— P. 992–997.
7. *Camilli A. E., Robbins D. R., Lebowitz M. D.* Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease // *Am. J. Epidemiol.*— 1991.— Vol. 133.— P. 795–800.
8. *Hansell A. L., Walk J. A., Soriano J. B.* What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis // *Eur. Respir. J.*— 2003.— Vol. 22.— P. 809–814.
9. *Huiart L., Ernst P., Suissa S.* Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // *Chest*.— 2005.— Vol. 128.— P. 2640–2646.
10. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients / S. M. Curkendall, C. Deluise, J. K. Jones et al. // *Ann. Epidemiol.*— 2006.— Vol. 16.— P. 63–70.
11. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program / S. Sidney, M. Sorel, C. P. Quesenberry et al. // *Chest*.— 2005.— Vol. 128.— P. 2068–2075.
12. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction / E. Kjoller, L. Kober, K. Iversen et al. // *Eur. Heart J.*— 2004.— Vol. 6.— P. 71–77.

13. Unrecognised heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / F. H. Rutten, M. J. Cramer, D. E. Grobbee et al. // *Eur. Heart J.*— 2005.— Vol. 26.— P. 1887–1894.
14. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD / E. M. Drost, K. M. Skwarski, J. Sauleda et al. // *Thorax.*— 2005.— Vol. 60.— P. 293–300.
15. Active and passive smoking, chronic infections, and the risk of carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck study / S. Kiechl, P. Werner, G. Egger et al. // *Stroke.*— 2002.— Vol. 33.— P. 2170–2176.
16. *Sin D. D., Man S. F.* Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? // *Circulation.*— 2003.— Vol. 107.— P. 1514–1519.
17. *Mannino D. M., Ford E. S., Redd S. C.* Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination // *Am. J. Med.*— 2003.— Vol. 114.— P. 758–762.
18. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P. M. Ridker, N. Rifai, L. Rose et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 347.— P. 1557–1565.
19. *Zwaka T. P., Homback V., Torzewski J.* C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis // *Circulation.*— 2001.— Vol. 103.— P. 1194–1197.
20. *Turesson C., Jarenros A., Jacobsson L.* Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis — results from a community based study // *Ann. Rheum. Dis.*— 2004.— Vol. 63.— P. 952–955.
21. *Stenwinkel P.* Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease // *J. Ren. Nutr.*— 2003.— Vol. 13.— P. 144–148.
22. *Ambrose J. A., Barua R. S.* The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2004.— Vol. 43.— P. 1731–1737.
23. *Sauerwein H. P., Schols A. M.* Glucose metabolism in chronic lung disease // *Clin. Nutr.*— 2002.— Vol. 21.— P. 367–371.
24. The role of statins in vascular disease / P. E. Lams, J. I. Spark, P. A. Cowled, R. A. Fitzridge // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2004.— Vol. 27.— P. 6–16.
25. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, P. Lacy, E. York, S. F. Man // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2004.— Vol. 170.— P. 760–765.
26. The C-reactive protein (C-RP) is elevated in patients with COPD but not in smokers and non-smokers controls. CRP levels are influenced by use of MDI corticosteroids / V. M. Pinto-Plata, H. Mullerova, J. F. Toso et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2004.— Vol. 169.— P. A839–A892.
27. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD / L. Huiart, P. Ernst, X. Ranouil, S. Suissa // *Eur. Respir. J.*— 2005.— Vol. 25.— P. 634–639.

Поступила 07.12.2007