

УДК 616.24-001.28/.29:577.125.33]616-092.4

DOI: 10.12737/article\_5a9f273cb8bdc0.80232446

**АССОЦИАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ С МАРКЕРАМИ ДИСФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ****Е.Г.Кулик, В.И.Павленко, 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**

С целью анализа взаимосвязей параметров артериальной ригидности (АР) с маркерами дисфункции сосудистого эндотелия и системного воспаления, обследовано 69 больных ХОБЛ тяжелого течения, высокого риска (GOLD 2013), в стадии обострения. Жесткость сосудистой стенки определяли с помощью автоматического сфигмографа и сфигмоманометра VaSera VS-1000. Для исследования выбраны: каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны (PWV-аорта), правый и левый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (R/L-CAVI). Определение показателей системного воспаления и параметров сосудистого повреждения проводилось в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Анализ количественных характеристик АР у больных ХОБЛ тяжелой стадии, высокого риска выявил, что в целом, в группе изучаемые параметры были существенно выше показателей группы здоровых лиц. Средний возраст сосудов в группе больных превышал биологический на 11,5% и составил, в среднем,  $68,46 \pm 1,22$  лет. Внутригрупповой анализ выявил, что у больных ХОБЛ, имеющих значение R-CAVI свыше 9, концентрации биомаркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) были более высокие, чем в группе больных с R-CAVI менее 9. В ходе отдельного корреляционного анализа установлено, что повышение основных показателей АР ассоциировалось как с уровнем показателей системного воспаления, так и с биомаркерами ЭД. Полученные взаимосвязи свидетельствуют, что формирование избыточной сосудистой жесткости у больных ХОБЛ тяжелого течения, высокого риска сопряжено с активацией медиаторов воспаления и ЭД, в большей степени с высокими уровнями высокочувствительного С-реактивного белка, фибриногена, эндотелина-1, общего гомоцистенина и TNF- $\alpha$ , поэтому определение основных параметров АР рекомендованы, в первую очередь, данным больным. Регистрация событий, манифестирующих взаимозависимые изменения в процессах ремоделирования сосудистого русла, системного воспаления и эндотелиальной дисфункции позволит осуществить раннее выявление пациентов повышенного кардиоваскулярного риска и своевременную интенсификацию терапии данной категории больных.

*Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная жесткость, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, корреляционная связь.*

**SUMMARY****ASSOCIATION OF ARTERIAL STIFFNESS WITH MARKERS OF VASCULAR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE****E.G.Kulik, V.I.Pavlenko, S.V.Naryshkina**

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

In order to analyze the relationship between the indices of arterial stiffness and the markers of vascular endothelial dysfunction and systemic inflammation, 69 patients with severe COPD and high-risk (GOLD 2013) during an exacerbation were examined. The stiffness of the vascular wall was determined with the help of an automatic sphygmograph and a sphygmomanometer "VaSera VS-1000". For the study, the carotid-femoral pulse wave velocity (PWV-aorta), right and left cardiovascular vascular index (R/L-CAVI) were chosen. Determination of the indices of systemic inflammation and vascular damage was carried out in the blood serum by the method of enzyme immunoassay. Analysis of the quantitative characteristics of arterial stiffness in patients with severe COPD and high risk revealed that in general in the group the studied indices were significantly higher than those of healthy individuals. The mean age of the vessels in the group of patients exceeded the biological age by 11.5% and amounted, on average, to  $68.46 \pm 1.22$  years. The in-group analysis revealed that concentrations of biomarkers of systemic inflammation and endothelial dysfunction were higher in COPD patients with R-CAVI values greater than 9, compared with less than 9 in the R-CAVI group. In a separate correlation analysis, it was found that the increase in the basic indices of arterial stiffness was associated both with the level of the indicators of systemic inflammation, and with the biomarkers of endothelial dysfunction. The obtained interrelations show that the formation of excessive vascular stiffness in patients with severe COPD of high risk is associated with the activation of inflammatory mediators and endothelial dysfunction, mostly with high levels of high-sensitivity

**C-reactive protein, fibrinogen, endothelin-1, homocysteine and TNF- $\alpha$ , and that's why the determination of these parameters of AS is recommended, first of all, to these patients. The registration of events that manifest interdependent changes in the processes of vascular bed remodeling, systemic inflammation and endothelial dysfunction will allow early detection of patients with increased cardiovascular risk and timely intensification of therapy in this category of patients.**

*Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial stiffness, systemic inflammation, endothelial dysfunction, correlation.*

Несмотря на пристальное внимание ученых всего мира хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) сохраняет высокий уровень заболеваемости и смертности. Результаты исследования GARD (2014) показали, что распространенность ХОБЛ в общей популяции в Российской Федерации у лиц с респираторными симптомами достигает 15,3% [8]. Смертность людей, страдающих ХОБЛ, в 2012 году по данным ВОЗ составила около 6% всех случаев (более 3 млн человек). Итоги многочисленных эпидемиологических исследований показывают, что больные ХОБЛ имеют больший риск кардиоваскулярной смерти [7, 9, 10]. Сочетание ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии неслучайно, так как имеет ряд общих патогенетических взаимодействий, приводящих к их совместному развитию. Из них системное воспаление и эндотелиальная дисфункция (ЭД) поддерживается наибольшим количеством доказательств [12]. Очевидно, что для эффективных программ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений при ХОБЛ важным является раннее выявление поражения сосудистого русла.

На современном этапе для оценки степени сердечно-сосудистого риска используется интегральный показатель – жесткость сосудистой стенки. Согласно рекомендациям ESC (2007) наряду с другими клинико-функциональными методами повышенную артериальную ригидность (АР) относят к доклиническим критериям поражения органов-мишеней. Увеличение жесткости артерий ряд авторов считает связывающим звеном между ХОБЛ и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Однако вопросы, касающиеся изучения патогенетических механизмов ремоделирования сосудистого русла у пациентов с ХОБЛ, изучены недостаточно и остаются дискуссионными, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении с целью оптимизации методов профилактики кардиоваскулярных заболеваний у больных ХОБЛ.

Целью исследования было оценить взаимосвязь ригидности артериального русла с медиаторами системного воспаления и ЭД у больных ХОБЛ тяжелого течения, категории высокого риска.

#### Материалы и методы исследования

В открытое сравнительное исследование включено 69 больных ХОБЛ тяжелого течения, высокого риска

(GOLD, 2013), в стадии обострения, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Благоевещенской городской клинической больницы и Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (г. Благоевещенск), большинство из них составляли мужчины – 57 человек (82,6%). Средний возраст пациентов составил 61,4 $\pm$ 0,87 года. Длительность ХОБЛ, в среднем, составила 14,6 $\pm$ 2,5 лет, анамнез курильщика – 38,2 $\pm$ 3,56 пачка/лет. Диагноз был выставлен на основании анамнестических данных, результатов клинико-функциональных и лабораторных методов диагностики в соответствии с современными международными и национальными рекомендациями. Пациенты получали базовую терапию, предусмотренную медико-экономическими стандартами лечения ХОБЛ.

Группу здоровых лиц составили 15 курящих добровольцев в возрасте от 40 до 65 лет. Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Рекомендации для врачей по биомедицинским исследованиям на людях» и Международных согласительных документов по проблеме диагностики и лечения ХОБЛ. На проведение обследования от каждого пациента было получено информированное согласие. Общий протокол исследования одобрен Этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии.

Жесткость сосудистой стенки определяли с помощью автоматического сфигмографа и сфигмоманометра VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Принимая во внимание литературные данные, для исследования выбраны следующие информативные показатели: каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны (PWV-аорта), правый и левый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (R-CAVI, L-CAVI). CAVI – принципиально новый стандарт оценки истинной сосудистой жесткости, который базируется на теории Kozaburo Hayashi. Новизна этого метода заключается в определении специфической сосудистой жесткости артериальной стенки независимо от артериального давления. CAVI валидирован относительно «золотого стандарта» измерения АР [1]. В норме значение этого показателя составляет <8,0. Признаком возможного атеросклероза считают увеличение значения CAVI больше 9. Сосудистый возраст рассчитывали автоматически на том же приборе.

Определение показателей системного воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок (high-sensitivity C-reactive protein – hsCRP), фибриноген, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) проводилось в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем (Вектор-Бест, Россия).

Для выявления процессов активации или повреждения сосудистого эндотелия учитывались следующие биомаркеры: эндотелин-1 (ЭТ-1), общий гомоцистеин (ГЦ), сывороточное содержание которых определено с помощью набор-реагентов «Biomedica Gruppe» (Австрия) и «Axis-Shield» (Норвегия) методом ИФА. Концентрация антиген фактора Виллебранда (ФВ)

оценивалась в цитратной плазме с помощью тест-системы TECHNOZYM vWF Ag ELISA (Technoclone, Австрия).

Полученные данные обработаны методами непараметрической вариационной статистики с использованием прикладного программного пакета Statistica 10.0. Количественные данные представлены в виде среднего и 95% доверительного интервала. Для сравнения независимых выборок использовался критерий U Манна-Уитни. Для установления взаимосвязи показателей AP с показателями воспалительного ответа и ЭД использован метод ранговой корреляции Пирсона. Критический уровень значимости принимали менее 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Анализ количественных характеристик AP у боль-

ных ХОБЛ тяжелой стадии, высокого риска выявил, что в целом в группе изучаемые параметры были существенно выше показателей группы здоровых лиц (табл. 1). При этом наиболее значимые различия отмечены между величинами сосудистых индексов, которые отражают истинную жесткость артерий, вне зависимости от давления и отраженной волны. Так, значение PWV-аорта было выше на 25,7% (p<0,01), R-CAVI на 38,6% (p<0,001), L-CAVI на 39,9% (p<0,001). Поскольку существенных различий между R-CAVI и L-CAVI не было выявлено, в дальнейшем мы анализировали показатель R-CAVI. Средний возраст сосудов в группе больных превышал биологический на 11,5% (68,46±1,22 лет), причем разница с биологическим возрастом составила от 8 до 20 лет.

**Таблица 1**

**Показатели AP, маркеров воспаления и ЭД у больных ХОБЛ тяжелого течения, высокого риска (M±95%ДИ)**

Показатели	Здоровые лица (n=15)	Больные ХОБЛ (n=69)	p
PWV-аорта, м/с	6,41 [5,24–7,58]	8,06 [7,60–8,51]	<0,01
R-CAVI, ед.	6,89 [6,30–7,51]	9,56 [9,21–9,92]	<0,001
L-CAVI, ед.	6,84 [6,33–7,34]	9,57 [9,24–9,91]	<0,001
hsCPR, г/л	2,18 [1,77–2,59]	11,12 [10,52–11,72]	<0,001
Фибриноген, г/л	3,22 [3,05–3,39]	4,19 [3,96–4,41]	<0,01
IL-6, пг/л	3,65 [3,1–4,2]	18,19 [14,49–21,89]	<0,001
IL-8, пг/л	12,6 [11,48–13,72]	20,28 [16,79–23,76]	<0,01
TNF-α, пг/л	1,3 [0,71–1,89]	10,22 [9,10–11,34]	<0,001
ЭТ-1, фмоль/л	0,23 [0,15–0,31]	0,65 [0,60–0,69]	<0,001
ГЦ, мкмоль/л	11,63 [10,07–13,19]	18,32 [17,1–19,5]	<0,001
ФВ, Ед/мл	1,23 [1,07–1,39]	1,47 [1,39–1,56]	<0,05

При исследовании лабораторных признаков воспалительного ответа отмечено существенное повышение активности всех изучаемых показателей в группе больных, что подтверждает наличие системной воспалительной реакции. Привлекает внимание уровень hsCPR, который увеличен более чем в 5 раз (p<0,001). Согласно современным представлениям, уровень С-реактивного белка, устанавливаемый высокочувствительным методом (hsCPR), отражает вялотекущее воспаление в интима сосуда и проспективно определяет риск развития сосудистых осложнений, дополняя прогностическую информацию, которую дают классические факторы риска [5, 14].

Изучаемые провоспалительные цитокины в сыворотке крови больных также были достоверно превышены в сравнении с группой здоровых лиц: IL-6 в 4,9 раза (p<0,001), IL-8 в 1,6 раза (p<0,01), TNF-α в 8,2 раза (p<0,001). Суммарно показатели системного воспаления и концентрация провоспалительных цитокинов являются определяющими в развитии ЭД [2]. Среди изучаемых биомаркеров ЭД отмечено наиболее высокое содержание концентрации эндотелиального вазо-

констриктора ЭТ-1 (0,65 [0,60–0,69] фмоль/л).

При проведении внутрigrуппового анализа установлено (табл. 2), что повышение R-CAVI>9 было зарегистрировано у 47,8% больных. При этом пациенты с повышенным R-CAVI, по сравнению с группой пациентов с нормальным R-CAVI, характеризовались более высоким сосудистым возрастом (p<0,001) и более высоким значением PWV-аорты (p<0,01). Кроме этого у больных с повышенным R-CAVI отмечены более высокие показатели, характеризующие активность системного воспаления и дисфункцию сосудистого эндотелия.

С целью изучения вклада системного воспаления и ЭД в формирование избыточной сосудистой жесткости проведен отдельный корреляционный анализ основных параметров AP (PWV-аорта и R-CAVI), а также сосудистого возраста с некоторыми маркерами системного воспаления и ЭД. В ходе исследования установлено, что повышение основных показателей AP ассоциировалось как с показателями системного воспаления, так и с параметрами ЭД. Так обнаружены достоверные положительные связи умеренной силы

между PWV-аорта и IL-6 ( $r=0,302$ ;  $p<0,05$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,299$ ;  $p<0,05$ ), ЭТ-1 ( $r=0,255$ ;  $p<0,05$ ), ГЦ ( $r=0,299$ ;  $p<0,05$ ). Положительная связь средней силы выявлена между R-CAVI и уровнем фибриногена ( $r=0,336$ ;  $p<0,01$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,376$ ;  $p<0,01$ ), ФВ ( $r=0,289$ ;  $p<0,05$ ), ГЦ ( $r=0,320$ ;  $p<0,01$ ). Наиболее сильно показатель R-

CAVI ассоциировался с концентрацией hsCPR ( $r=0,513$ ;  $p<0,001$ ) и ЭТ-1 ( $r=0,437$ ;  $p<0,001$ ). Также выявлена тесная прямая корреляционная связь сосудистого возраста с hsCPR ( $r=0,450$ ;  $p<0,001$ ) и ЭТ-1 ( $r=0,435$ ;  $p<0,001$ ).

Таблица 2

**Характеристика больных в зависимости от величины R-CAVI (M $\pm$ 95%ДИ)**

Показатели	Группа с R-CAVI<9 (n=36)	Группа с R-CAVI>9 (n=33)	p
Возраст, лет	59,72 [58,8–61,56]	62,8 [61,4–72,6]	<0,05
Сосудистый возраст, лет	60,64 [58,18–63,10]	77,00 [75,52–78,48]	<0,001
PWV, м/с	7,34 [6,80–7,88]	8,84 [8,17–9,51]	<0,01
hsCPR, г/л	10,03 [9,25–10,82]	12,31 [11,55–13,07]	<0,001
Фибриноген, г/л	3,83 [3,59–4,08]	4,57 [4,23–4,91]	<0,01
IL-6, пг/л	15,93 [11,35–20,51]	20,66 [14,59–26,73]	>0,05
IL-8, пг/л	19,42 [14,52–24,33]	21,2 [16,01–26,42]	>0,05
TNF- $\alpha$ , пг/л	9,1 [8,04–10,16]	11,45 [9,42–13,47]	>0,05
ЭТ-1, фмоль/л	0,58 [0,53–0,63]	0,73 [0,64–0,81]	<0,05
ГЦ, мкмоль/л	17,04 [15,61–18,48]	19,7 [17,71–21,69]	<0,05
ФВ, Ед/мл	1,38 [1,26–1,51]	1,57 [1,47–1,68]	<0,05

В целом, полученные нами результаты согласуются с данными ряда исследований, по мнению авторов которых активность системного воспаления и ЭД выступают в качестве предикторов увеличения артериальной жесткости у данной категории больных [3, 6]. В тоже время следует отметить существующую противоречивость взглядов по обсуждаемой проблеме, поскольку в ряде работ не было обнаружено взаимосвязи между hsCPR, TNF- $\alpha$  [11] и основными параметрами, характеризующими состояние сосудистого русла у больных ХОБЛ, кроме того существует мнение, что AP не является следствием ЭД [13].

**Выводы**

1. У больных ХОБЛ тяжелого течения, высокого риска установлена высокая частота повышения AP (47,8%) при использовании CAVI. Формирование избыточной сосудистой жесткости сопряжено с активацией медиаторов воспаления и ЭД, в большей степени с высокими уровнями hsCPR, фибриногена, ЭТ-1, ГЦ и TNF- $\alpha$ , поэтому определение основных параметров AP рекомендованы, в первую очередь, данным больным.

2. Регистрация событий, манифестирующих взаимосвязанные изменения в процессах ремоделирования сосудистого русла, системного воспаления и ЭД позволит осуществить раннее выявление пациентов повышенного кардиоваскулярного риска и своевременную интенсификацию терапии данной категории больных.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э., Орлова

Я.А., Сумин А.Н., Баранов А.А., Бойцов С.А., Галявич А.С., Кобалава Ж.Д., Кожевникова О.В., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Новикова Д.С., Оганов Р.Г., Рогоза А.Н., Ротарь О.П., Сергацкая Н.В., Скибицкий В.В. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. №15(2). С.4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19

2. 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.

3. Мамаева М.Г., Демко И.В., Салмина А.Б., Собко Е.А., Малиновская Н.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Соловьева И.А. Клинико-патогенетические особенности формирования эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. 2016. Т.94. №2. С.113–120.

4. Павленко В.И. Взаимосвязь биомаркеров системного воспаления с показателями артериальной ригидности при хронической обструктивной болезни легких при сочетании с ишемической болезнью сердца // Медицинская иммунология. 2011. Т.13. №4-5. С.496.

5. 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. В.П.Колосова. Благовещенск, 2017. С.107.

6. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Ригидность периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании и без сочетания с ишемической болезнью сердца // Профилактическая медицина. 2010. Спец. выпуск. С.226–228.

7. 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.

8. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айзанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2014. №3. С.15–54. doi: <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54>

9. Cavallès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A., Goupil F., Gut-Gobert C., Marchand-Adam S., Meurice J.C., Morel H., Person-Tacnet C., Leroyer C., Diot P. Comorbidities of COPD // *Eur. Respir. Rev.* 2013. Vol.22, №130. P.454–475. doi: 10.1183/09059180.00008612

10. Mannino D.M., Doherty D.E., Buist A.S. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: finding from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Respir. Med.* 2006. Vol.100, №1. P.115–122.

11. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L., Mair G., Miller J., Anderson D., Newby D.E., Murchison J.T., Macnee W. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol.176, №12. P.1208–1214.

12. Maclay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms // *Chest.* 2013. Vol.143, №3. P.798–807. doi: 10.1378/chest.12-0938

13. COPD and Comorbidity / K.F.Rabe, J.A.Wedzicha, E.F.M.Wouters // *Eur. Respir. Soc. Monograph.* 2013. URL: <http://books.ersjournals.com/content/copd-and-comorbidity>

14. Sara J.D.S, Prasad M., Zhang M., Lennon R.J., Herrmann J., Lerman L.O., Lerman A. High-sensitivity C-reactive protein is an independent marker of abnormal coronary vasoreactivity in patients with non-obstructive coronary artery disease // *Am. Heart J.* 2017. Vol.190. P.1–11. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.035

## REFERENCES

1. Vasyuk Y.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Y.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E., Orlova Y.A., Sumin A.N., Baranov A.A., Boytsov S.A., Galyavich A.S., Kobalava Z.D., Kozhevnikova O.V., Konradi A.O., Lopatin Y.M., Mareev V.Y., Novikova D.S., Oganov R.G., Rogoza A.N., Rotar O.P., Sergatskaya N.V., Skibitsky V.V. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2016; 15(2):4–19 (in Russian). doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19

2. 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).

3. Mamaeva M.G., Demko I.V., Salmina A.B., Sobko E.A., Malinovskaya N.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Solov'eva I.A. Clinical and pathogenetic peculiarities of development of endothelial dysfunction and arterial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klin. Med. (Mosk.)* 2016; 94(2):113–120 (in Russian).

4. Pavlenko V.I. The interdependence of biomarkers of systemic inflammation with arterial rigidity in chronic obstructive pulmonary disease in combination with ischemic heart disease. *Meditsinskaya immunologiya* 2011; 13(4-5):496 (in Russian).

5. 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).

6. Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Rigidity of peripheral arteries in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination and without combination with coronary heart disease. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina* 2010; Suppl.: 226–228 (in Russian).

7. Pavlenko V.I., Kolosov V.P., Naryshkina S.V. Features of comorbide course of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease, and their prognosis and treatment. Blagoveshchensk; 2014 (in Russian).

8. Chuchalin A.G., Avdееv S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Russian Respiratory Society. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Russian Pulmonology* 2014; (3):15–54 (in Russian). doi: <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54>

9. Cavallès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A., Goupil F., Gut-Gobert C., Marchand-Adam S., Meurice J.C., Morel H., Person-Tacnet C., Leroyer C., Diot P. Comorbidities of COPD. *Eur. Resp. Rev.* 2013; 22(130):454–475. doi: 10.1183/09059180.00008612

10. Mannino D.M., Doherty D.E., Buist A.S. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: finding from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir. Med.* 2006; 100(1):115–122.

11. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L., Mair G., Miller J., Anderson D., Newby D.E., Murchison J.T., Macnee W. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176(12):1208–1214.

12. Maclay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest* 2013; 143(3):798–807. doi: 10.1378/chest.12-0938.

13. Rabe K.F., Wedzicha J.A., Wouters E.F.M., editors. COPD and Comorbidity. *Eur. Respir. Soc. Monograph*;

2013. Available at: <http://books.ersjournals.com/content/copd-and-comorbidity>

14. Sara J.D.S, Prasad M., Zhang M., Lennon R.J., Herrmann J., Lerman L.O., Lerman A. High-sensitivity C-re-

active protein is an independent marker of abnormal coronary vasoreactivity in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2017; 190:1-11. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.035

*Поступила 26.01.2018*

*Контактная информация*

*Екатерина Геннадьевна Кулик,  
ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии,  
Амурская государственная медицинская академия,  
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.*

*E-mail: rybas\_katya@mail.ru*

*Correspondence should be addressed to*

*Ekaterina G.Kulik,  
MD, Assistant of Department of Faculty and Polyclinic Therapy,  
Amur State Medical Academy,  
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.*

*E-mail: rybas\_katya@mail.ru*