

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: системные эффекты

М. А. Карнаушкина¹, С. В. Федосенко², Д. Л. Виноградов¹, Т. В. Стрельцова¹, Л. М. Огородова²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Цель работы: обобщение данных о связи проявлений системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), прежде всего легочной гипертензии (ЛГ).

Основные положения. Существует несколько точек зрения на связь патогенеза ХОБЛ с формированием коморбидных заболеваний. Рассматриваются взаимосвязь тяжести течения ХОБЛ и развития ЛГ, риска возникновения ССЗ, а также роль цитокинового механизма, фактора роста эндотелия и эндотелиина, белков острой фазы воспаления и оксидативного стресса в развитии системного воспаления при ХОБЛ.

Заключение. ХОБЛ является многофакторным заболеванием с многочисленными системными проявлениями, прежде всего с формированием сердечно-сосудистой патологии. Механизмом такого течения ХОБЛ может быть как «перетекание» медиаторов воспаления из легких в большой круг кровообращения, так и системное воспаление. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы окончательно прояснить роль этих механизмов в патогенезе ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, системное воспаление, оксидативный стресс.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Diseases: Systemic Effects

М. А. Karnaushkina¹, S. V. Fedosenko², D. L. Vinogradov¹, T. V. Streltsova¹, L. M. Ogorodova²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Siberian State Medical University, Tomsk

Objective of the Paper: To summarize data about the relationship between the manifestations of systemic inflammation associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the development of cardiovascular diseases (CVD), particularly pulmonary hypertension (PH).

Key Points: There are several opinions about the association between COPD and the development of comorbid conditions. The authors describe the relationship between the severity of COPD on the one hand and the development of PH and the risk for CVD, on the other. They also take a look at the roles of the cytokine-mediated mechanism, endothelial growth factor, endothelium, acute-phase proteins, and oxidative stress in the occurrence of systemic inflammation in patients with COPD.

Conclusion: COPD is a multi-factorial disease associated with numerous systemic manifestations, primarily cardiovascular disorders. Such evolution of COPD can be explained by some underlying pathways: either by release of inflammatory mediators from the lungs into systemic circulation or by systemic inflammation. Further research is required to fully clarify the role of these mechanisms in the pathogenesis of COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, systemic inflammation, oxidative stress.

Существует несколько точек зрения на связь патогенеза ХОБЛ с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), диабета, рака, остеопороза, мышечной дистрофии. Согласно одной из них, табачный дым вносит существенный вклад в возникновение системного воспаления и инициирует развитие таких коморбидных заболеваний. При этом легочные проявления ХОБЛ рассматриваются как один из симптомов «системного полиорганного воспаления» [4, 9, 11].

N. J. Sinden и соавт. считают, что основным механизмом системных проявлений ХОБЛ является механизм «перелива медиаторов воспаления», при котором клетки бронхиального эпителия и легочной паренхимы под воздействием аэропо-

люантов высвобождают воспалительные цитокины, а они, поступая в кровь, способствуют активации других провоспалительных клеток [32].

A. Agusti и соавт. придерживаются мнения, что механизм системного воспаления при ХОБЛ заключается в кооперации клеточных механизмов развития системного воспаления и генетических факторов [6].

Представленные точки зрения не вступают в противоречие между собой, а скорее дополняют друг друга [11].

Цель работы: обобщить данные о связи проявлений системного воспаления при ХОБЛ с развитием ССЗ, прежде всего легочной гипертензии (ЛГ).

Виноградов Дмитрий Леонидович — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: wind007@mail.ru

Карнаушкина Мария Александровна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: kar3745@yandex.ru

Огородова Людмила Михайловна — д. м. н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. E-mail: lt-ogorodova@mail.ru

Стрельцова Татьяна Всемировна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: svetlana963@list.ru

Федосенко Сергей Вячеславович — к. м. н., докторант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. E-mail: s-fedosenko@mail.ru

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Патофизиологическая связь между дыхательной и сердечно-сосудистой системами такова, что нарушение функции любой из них неизбежно сопровождается функциональными отклонениями в другой. У больных ХОБЛ определяются две группы патогенетических механизмов взаимного влияния патологических изменений в дыхательной и сердечно-сосудистой системах [11, 17].

Во-первых, следствием тяжелого течения ХОБЛ является формирование патологических изменений в сердечно-сосудистой системе, таких как правожелудочковая недостаточность и вторичная ЛГ. Данные изменения развиваются как осложнения основного заболевания и ухудшают его течение. Во-вторых, воздействие табачного дыма на организм человека приводит к возникновению системного воспаления и оксидативного стресса, что, в свою очередь, ведет к дисфункции эндотелия сосудов и появлению сопутствующих заболеваний. В таком случае ХОБЛ можно рассматривать как одно из проявлений системного воспалительного процесса [20, 30].

ССЗ — это наиболее часто встречающаяся коморбидная патология у больных ХОБЛ. Согласно данным, полученным в рамках мультицентрового клинического исследования, риск развития ССЗ в 2 раза выше у больных тяжелой и крайне тяжелой формой ХОБЛ, чем у курящих людей без признаков ХОБЛ [11]. Исследования Р. J. Barnes, В. R. Celli и S. S. Salvi, Р. J. Barnes выявили, что в сравнении с лицами, не страдающими хронической бронхообструктивной патологией, пациенты с ХОБЛ имеют более высокий риск смерти от инфаркта миокарда, не зависящий от возраста и пола [11, 30].

В ряде других исследований показано, что снижение $ОФВ_1$ может рассматриваться в качестве предиктора преждевременной смерти от ССЗ [26]. При этом у больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести выше риск умереть от инфаркта миокарда, нежели от дыхательной недостаточности [9, 11]. Схожие данные получены группой исследователей во главе с D. J. Hole (2007), которые обнаружили статистически значимую связь между снижением $ОФВ_1$ и повышенным риском развития ИБС, подтвержденную в исследованиях National Health and Nutrition Examination Survey (2007–2010) и Lung Health Study (2007–2010) [18].

По данным G. C. Donaldson и соавт. [16], частота обострений у пациентов с ХОБЛ, ассоциированных с назначением системных ГКС, положительно коррелирует с частотой возникновения ССЗ, таких как инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения [16].

Одним из актуальных маркеров риска развития ССЗ у больных ХОБЛ является уровень ригидности артериальной стенки, который может быть оценен путем измерения скорости пульсовой волны или с помощью тонометрии лучевой артерии [32]. Выявлено статистически значимое увеличение степени ригидности артериальной стенки у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами (курящими и некурящими) [7].

Аналогичные закономерности обнаружили Б. И. Гельцер и соавт. [2], показавшие, что у больных ХОБЛ ригидность центральных артерий выше, чем у здоровых лиц. По мнению авторов, повышение ригидности аорты при ХОБЛ тесно связано с длительностью и тяжестью заболевания, выраженностью системных проявлений и состоянием сократительной способности миокарда ЛЖ. Н. А. Кароли и А. П. Ребров [3] продемонстрировали, что для больных ХОБЛ характерны ста-

тистически значимо более широкий диаметр плечевой артерии и низкий уровень поток-зависимой дилатации сосудов, чем для здоровых некурящих лиц.

Е. А. Р. М. Romte и соавт. также выявили повышенную артериальную ригидность (АР) у пациентов с ХОБЛ. При этом степень АР положительно коррелировала с выраженностью обструкции дыхательных путей, степенью системного воспаления и остеопороза [29]. В исследованиях Р. J. Barnes и В. R. Celli обнаружено значимое повышение уровня АР при ХОБЛ, степень выраженности которой, по мнению авторов, ассоциирована с тяжестью эмфиземы [11]. Исследователи сделали вывод, что в процесс изменения периферического кровообращения у больных ХОБЛ могут быть вовлечены атеросклероз сосудов, гиперреактивность симпатической нервной системы и системное воспаление [5, 11, 17].

В связи с этим интересными представляются данные о взаимосвязи между выраженностью системного воспаления при ХОБЛ и развитием атеросклероза. Так, по сведениям Р. J. Barnes и В. R. Celli, увеличение количества атеросклеротических бляшек положительно коррелирует с повышением числа макрофагов и ИФН- γ -секретирующих Th1-лимфоцитов у больных ХОБЛ, что является признаком системного воспаления [11].

Н. А. Кароли и соавт. [3] обнаружили значительно большее число циркулирующих эндотелиальных клеток в крови у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми добровольцами, а Р. J. Barnes и соавт. сообщили о взаимосвязи между $ОФВ_1$, степенью тяжести эмфиземы и эндотелиальной дисфункцией у больных ХОБЛ [5, 11, 17].

Таким образом, повышенная АР может предрасполагать к развитию АГ и других ССЗ у пациентов с ХОБЛ, а также отражать выраженность системного воспаления. Важно отметить, что на фоне противовоспалительной терапии у больных ХОБЛ отмечалось уменьшение АР. Это свидетельствует о снижении интенсивности системного воспаления под действием фармакотерапевтических агентов [17]. В то же время именно системное воспаление, являющееся одним из ключевых звеньев в патогенезе ХОБЛ, определяющим основные механизмы поражения других органов и систем, в настоящее время рассматривается как причиннозначимый фактор развития системной эндотелиальной дисфункции и, как следствие, повышения ригидности артериальных стенок [6, 19, 23].

Приведенные выше результаты исследований соответствуют современной парадигме, связывающей возникновение сосудистых проявлений при ХОБЛ с формированием дисфункции эндотелия сосудов под влиянием факторов системного воспаления и оксидативного стресса.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Еще одним проявлением системного поражения сосудов при ХОБЛ является ЛГ. Согласно классификации, принятой на III Всемирном симпозиуме по легочной артериальной гипертензии, ЛГ при ХОБЛ — это «легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксемией» [20].

Точных данных по распространенности ЛГ у пациентов с ХОБЛ нет, что обусловлено прежде всего отсутствием крупных клинических исследований с участием большого количества пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести, различающихся по фенотипам, с оценкой давления в легочных артериях (P_{pa}) до и после физической нагрузки. По данным небольших выборок, $P_{pa} > 20$ мм рт. ст. выявлено у 35% больных тяжелой ХОБЛ. При проведении катетеризации сердца для

оценки распространенности умеренной ЛГ ($P_{ra} > 25$ мм рт. ст., или $> 3,33$ кПа) обнаружено повышение P_{ra} у 50% обследованных пациентов с ХОБЛ [1]. Существует статистически значимая взаимосвязь между $ОФВ_1$ и повышением P_{ra} при физической нагрузке. С другой стороны, распространенность тяжелой ЛГ ($P_{ra} > 35$ мм рт. ст., или $> 4,65$ кПа) невелика и не связана с показателями $ОФВ_1$ [17].

ЛГ — один из факторов прогноза течения ХОБЛ. С. J. Galban и соавт. в ходе 7-летнего наблюдения за 50 больными ХОБЛ показали, что легочное сосудистое сопротивление — один из наиболее сильных предикторов выживаемости в данной группе пациентов [19]. Согласно результатам нескольких долгосрочных исследований, в том числе Страсбургской группы, летальность при ХОБЛ тесно связана со степенью ЛГ. Так, при уровне P_{ra} 20–30 мм рт. ст. пятилетняя выживаемость пациентов составляет 70–90%, при значениях P_{ra} 30–50 мм рт. ст. — 30%, а при тяжелой ЛГ ($P_{ra} > 40$ мм рт. ст.) она стремится к нулю [32].

Следует отметить, что диагноз ЛГ является преимущественно морфологическим. Данные патогистологического исследования стенки легочных сосудов свидетельствуют о связи тяжести течения ХОБЛ с развитием ЛГ. При легкой и среднетяжелой формах ХОБЛ легочные артерии имеют утолщение интимы в связи с гиперплазией клеток гладкой мускулатуры, отложением эластических и коллагеновых волокон. У больных терминальной ХОБЛ и ЛГ наблюдается значительное утолщение интимы в легочных артериях. Начиная с легких степеней ХОБЛ сужается просвет легочных артериол и появляются признаки ЛГ [17].

Основным механизмом развития ЛГ при ХОБЛ является прямой патофизиологический механизм гипоксической вазоконстрикции, что подтверждается наличием статистически значимой связи между гипоксемией и степенью ЛГ. Так, в многоцентровом проспективном исследовании показано, что у всех больных с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ и выраженной ЛГ имеет место значительное снижение сатурации кислородом крови без явлений гиперкапнии [1].

Существуют и непрямые механизмы развития гипоксической легочной вазоконстрикции, сходные с приводящими к появлению ССЗ при ХОБЛ. К таким механизмам относится возникновение эндотелиальной дисфункции легочных сосудов при воздействии на их стенку факторов системного воспаления и оксидативного стресса. Вклад системного воспаления в развитие ЛГ у больных ХОБЛ до конца не ясен. Так, при обострении ХОБЛ в легочных сосудах наблюдается повышение уровней макрофагов, $CD8^+$ -Т-лимфоцитов и нейтрофилов [15]. Однако пока нет четкого понимания, является ли это проявлением системного или местного воспаления [17].

Есть данные, свидетельствующие о том, что дисфункция сосудистого эндотелия — отправная точка развития ЛГ при ХОБЛ. Дисфункция эндотелия может быть связана с его травмой табачным дымом и последующим оксидативным стрессом [24]. В дальнейшем при утяжелении болезни устойчивая гипоксемия и воспаление могут вызывать ремоделирование легочного сосудистого русла, способствуя тем самым прогрессированию ЛГ [11].

РОЛЬ ЦИТОКИНОВОГО МЕХАНИЗМА В РАЗВИТИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Уровень ИЛ-6 у больных ХОБЛ повышается (особенно во время обострений), что может быть причиной увеличения содержания в крови белков острой фазы, таких как СРБ [24, 33].

В ряде клинических исследований подтверждается параллельное прогрессирование легочно-сердечных расстройств у больных ХОБЛ, статистически значимо коррелирующее с ростом показателей ИЛ-1, ИЛ-6 и, особенно, ФНО- α [15, 22, 28]. В исследованиях А. Agusti и соавт., G. G. Brusselle и соавт. показано, что повышение уровня ИЛ-8 и обладающих высокой аффинностью к нему рецепторов CXCR2 статистически значимо связано с частотой и тяжестью обострений ХОБЛ, а также с выраженностью ЛГ [7, 13].

А. Agusti и соавт. обнаружили нарастание концентраций ИЛ-8, ИФН- γ в сыворотке крови больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ [6, 7].

Общим для полученных в ходе этих исследований данных является факт более высокого содержания провоспалительных цитокинов в крови у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами. Результат массированного поступления этих цитокинов в общий кровоток — развитие системной эндотелиальной дисфункции [4, 8].

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ И ЭНДОТЕЛИНА 1 В РАЗВИТИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Основная функция фактора роста эндотелия (VEGF) состоит в регулировании роста сосудов легких. Под воздействием VEGF происходит трансформация сосудистой сети легочной ткани вследствие усиления пролиферации фибробластов и стимуляции синтеза коллагена. Известно, что усиление апоптоза клеток эндотелия способствует блокированию VEGF-рецепторов и коррелирует со степенью тяжести эмфиземы [5, 10].

Кроме того, выявлена статистически значимая взаимосвязь уровня эндотелина 1 в крови с интенсивностью неона ангиогенеза в легких и экспрессией VEGF эндотелием новообразованных сосудов [35].

РОЛЬ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

СРБ является белком острой фазы, повышение содержания которого в плазме наблюдается у пациентов с ХОБЛ, особенно во время обострений. Значение СРБ в развитии системного воспаления по-прежнему остается спорным. Связь между увеличением уровня СРБ и риском ССЗ, скорее всего, обусловлена наличием таких негативных факторов, как курение, повышение веса и малоподвижный образ жизни [30].

Другой белок острой фазы, возможно, играющий роль в системном воспалении, — фибриноген. Плазменные концентрации фибриногена увеличиваются у больных ХОБЛ с частыми обострениями [21, 25]. Кроме того, обнаружено, что повышение уровня фибриногена ассоциировано с низкими значениями $ОФВ_1$ и высоким риском госпитализации у пациентов с ХОБЛ [31, 36].

Сывороточный амилоид SA-A, также относящийся к белкам острой фазы, высвобождается путем циркуляции провоспалительных цитокинов из печени и очага воспаления. SA-A является частью врожденного антибактериального иммунитета, его уровень повышается во время обострений ХОБЛ, а концентрация коррелирует с их тяжестью [23, 27].

У пациентов с ХОБЛ отмечается увеличение в крови содержания белка SP-D — поверхностно-активного вещества, которое секретируется пневмоцитами II типа и играет важную роль во врожденной защите от микроорганизмов [14, 23, 35].

Таким образом, несмотря на то что значение отдельных факторов, участвующих в механизме системного воспаления при ХОБЛ, остается не до конца изученным, данный патофизиологический механизм является одним из ведущих в развитии и прогрессировании ХОБЛ, задействованным также в формировании ЛГ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

ЗНАЧЕНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ


Во многих исследованиях, посвященных изучению механизмов воспаления, продемонстрировано существенное значение оксида азота (NO) в развитии воспаления при ХОБЛ [4]. В норме он играет важную роль в поддержании базального тонуса легочных сосудов. Р. А. Kirkham и Р. J. Barnes, С. Brindicci и соавт. показали, что вдыхание табачного дыма, как активное, так и пассивное, сопровождается нарушением эндотелий-NO-зависимой вазодилатации [12, 34]. Избыточное образование NO под действием NO-синтазы обнаруживается в клетке после ее стимуляции бактериальными токсинами, провоспалительными цитокинами. Такая стимуляция приводит

к высвобождению значительного количества NO, повреждающего клетки. При этом экспрессия NO-синтазы в артериальной эндотелии выше у курильщиков, чем некурящих. У курящих людей, страдающих ХОБЛ, выявлены и другие маркеры оксидативного стресса. Наблюдается значительное увеличение содержания продуктов ПОЛ у курящих добровольцев и пациентов с ХОБЛ. При этом их концентрация сильнее всего увеличивается в период обострения ХОБЛ [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является многофакторным заболеванием с многочисленными системными проявлениями, прежде всего развитием сердечно-сосудистой патологии. Механизмом такого течения ХОБЛ может быть как «перетекание» медиаторов воспаления из легких в большой круг кровообращения, так и системное воспаление. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы окончательно выяснить значение этих механизмов в патогенезе ХОБЛ. Важно изучить полиморфизмы генов, которые приводят к развитию системной воспалительной реакции при ХОБЛ, проявлениями чего могут стать сердечно-сосудистые заболевания, в частности легочная гипертензия.

ЛИТЕРАТУРА¹

1. Авдеев С. Н. Вторичная легочная гипертензия // Кардиология: Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Ю. Н. Беленковой, З. Г. Огановой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 761–766.
2. Гельцер Б. И., Бродская Т. А., Невзорова В. А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2008. № 1. С. 46–50.
3. Кароли Н. А., Долишняя Г. Р., Ребров А. П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких с наличием и в отсутствие ишемической болезни сердца // Кардиология. 2013. № 7. С. 56–61
4. Соодаева С. К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2011. № 4. С. 5–10
5. Adcock I. M., Caramori G., Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights // Respiration. 2011. Vol. 81. N 4. P. 265–284.
6. Agusti A., Edwards L. D., Rennard S. I., MacNee W. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype // PLoS One. 2012. Vol. 7. N 5: e37483.
7. Agusti A., Noguera A., Sauleda J., Sala E. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 21. N 2. P. 347–360
8. Amsellem V., Gary-Bobo G., Marcos E., Maitre B. et al. Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Vol. 184. N 12. P. 1358–1366.
9. Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs // PLoS Med. 2010. Vol. 7. N 3: e1000220.
10. Barnes P. J. The cytokine network in COPD // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2009. Vol. 41. N 6. P. 631–638.
11. Barnes P. J., Celli B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD // Eur. Respir. J. 2009. Vol. 33. N 5. P. 1165–1185.
12. Brindicci C., Kharitonov S. A., Ito M., Elliott M. W. et al. Nitric oxide synthase isoenzyme expression and activity in peripheral lungs of COPD patients // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. Vol. 181. N 1. P. 21–30.
13. Brusselle G. G., Joos G. F., Bracke K. R. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease // Lancet. 2011. Vol. 378. N 9795. P. 1015–1026.
14. Cosio M. G., Saetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. N 23. P. 2445–2454.
15. Doe C., Bafadhel M., Siddiqui S., Desai D. et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD // Chest. 2010. Vol. 138. N 5. P. 1140–1147.
16. Donaldson G. C., Hurst J. R., Smith C. J., Hubbard R. B. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // Chest. 2010. Vol. 137. N 5. P. 1091–1097.
17. Donnelly L. E., Barnes P. J. Defective phagocytosis in airways disease // Chest. 2012. Vol. 141. N 4. P. 1055–1062.
18. Ford E. S., Wheaton A. G., Mannino D. M., Presley-Cantrell L. et al. Elevated cardiovascular risk among adults with obstructive and restrictive airway functioning in the United States: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey from 2007–2010 // Respir. Res. 2012. Vol. 13. URL: <http://www.respiratory-research.com/content/13/1/115> (дата обращения — 15.08.2015).
19. Galbán C. J., Han M. K., Boes J. L., Chughtai K. A. et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression // Nat. Med. 2012. Vol. 18. N 11. P. 1711–1715.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf (дата обращения — 15.08.2015).
21. Gordon S., Plüddemann A. Tissue macrophage heterogeneity: issues and prospects // Semin. Immunopathol. 2013. Vol. 35. N 5. P. 533–540.
22. Hodge G., Mukaro V., Reynolds P. N., Hodge S. Role of increased CD8/CD28(null) T cells and alternative co-stimulatory molecules in chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Exp. Immunol. 2011. Vol. 166. N 1. P. 94–102.
23. Karayama M., Inui N., Suda T., Nakamura Y. et al. Antiendothelial cell antibodies in patients with COPD // Chest. 2010. Vol. 138. N 6. P. 1303–1308. 

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.

Библиографическая ссылка:

Карнаушкина М. А., Федосенко С. В., Виноградов Д. Л., Стрельцова Т. В. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: системные эффекты // Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология. 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 50–53.