Влияние терапии системными глюкокортикостероидами на эндотелиальную функцию и гемостаз у больных с инфекционным обострением хронической обструктивной болезни легких

1 – ГОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет", кафедра терапии и семейной медицины ФПК и ППС: 656099, Барнаул, пр. Ленина, 40;

2 – Алтайский филиал Гематологического научного центра Росздрава: 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 3;

3 – ГУЗ "Алтайская краевая клиническая больница": 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 3;

4 – МУЗ "Городская больница № 5": 656045, Барнаул, Змеиногорский тракт, 75;

5 – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

I.Ya.Tseimakh, A.P.Momot, G.I.Kostyuchenko, Yu.A.Filonova, T.A.Kornilova, I.P.Kramar, A.G.Chuchalin

Effects of therapy with systemic glucocorticosteroids on endothelial function and hemostasis in patients with infective exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Changes in basic parameters of vascular endothelial function and thrombinaemia were analyzed in 111 patients with acute infective exacerbation of COPD upon therapy with systemic steroids. In acute infective exacerbation of COPD, increased levels of endothelin-1 and homocysteine as endothelial dysfunction markers, substantial increase in plasma D-dimer level and changes in thrombocyte aggregation were found. Treatment with systemic steroids led to decreasing in endothelin-1 and D-dimer levels which directly related to C-reactive protein. In stable COPD, high D-dimer level persisted that was considered as thrombogenic and thromboembolic risks in COPD patients with cardiovascular comorbidity.

Key words: COPD exacerbation, endothelin-1, homocysteine, D-dimers, thrombocyte aggregation.

Резюме

Была проанализирована динамика основных показателей функциональной активности сосудистого эндотелия и тромбинемии у 111 больных с инфекционно-зависимым обострением хронической обструктивной болезни легких на фоне терапии системными глюкокортикостероидами (сГКС). Выявлено повышение уровней маркеров эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 и гомоцистеина, значительное повышение содержания в плазме D-димеров, изменение агрегационной функции тромбоцитов. Терапия сГКС сопровождалась уменьшением уровней эндотелина-1 и D-димеров, находившихся в прямой корреляционной связи с показателем С-реактивного белка. При достижении ремиссии сохранялось повышение уровня D-димеров, что указывает на тромбогенный и тромбоэмболический риск у пациентов с коморбидностью по заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, эндотелин-1, гомоцистеин, D-димеры, агрегация тромбоцитов.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является широко распространенным заболеванием, выявляемым у 4–6 % взрослого населения европейской популяции. ХОБЛ занимает 4–5-е место в мире среди причин смертности у лиц старше 45 лет и рассматривается экспертами Всемирной организации здравоохранения как единственное заболевание, характеризующееся прогрессирующим ростом смертности. В европейских странах показатели смертности, связанной с ХОБЛ, составили в 2003 г. от 6 до 95 человек на 100 000 населения [1–4]. Сочетание ХОБЛ с заболеваниями сердечно-сосудистой системы оценивается как распространенная и негативно влияющая на прогноз и качество жизни пациентов клиническая проблема [3–7]. В последние годы важная роль в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений ХОБЛ отводится дисфункции эндотелия (ДЭ). Показано повреждающее воздействие на сосудистый эндотелий воспалительных медиаторов, продуктов

системного окислительного стресса, которое способствует эндотелий-опосредованной активации коагуляционной и фибринолитической систем крови и рассматривается как значимый механизм развития легочной тромбоэмболии [8–10]. По данным исследования аутопсий, до 50 % больных с обострением ХОБЛ имели признаки легочной тромбоэмболии, в то время как прижизненная диагностика этого осложнения у больных ХОБЛ трудна, а неадекватная терапия ухудшает прогноз заболевания [11].

Обострение ХОБЛ ведет не только к прогрессированию дыхательной недостаточности, но и значительно повышает риск сосудистых заболеваний и тромбоэмболических осложнений. В то же время широко применяемые методы лечения обострения ХОБЛ, в первую очередь – фармакотерапия системными глюкокортикостероидами (сГКС), часто дают кратковременный клинический эффект, рецидивы симптоматики заболевания при прекращении курса

приема этих препаратов. Известно неблагоприятное влияние сГКС на показатели системы гемостаза и маркеры кардиоваскулярного повреждения [4, 12, 13]. Однако в литературе отсутствуют систематизированные данные о влиянии терапии сГКС на дисфункцию эндотелия и эндотелий — опосредованные нарушения гемостаза у больных с обострением ХОБЛ.

Целью исследования стал анализ системных проявлений дисфункции сосудистого эндотелия, активации гемостатических и воспалительных реакций у больных с инфекционно-зависимым обострением ХОБЛ, в т. ч. на фоне применения сГКС.

Материалы и методы

Были изучены данные 111 больных с клиническими признаками инфекционно-зависимого обострения ХОБЛ, имевшие 2 или 3 положительных критерия *Anthonisen et al.* (1987) [4]. Средний возраст пациентов составил $60,7 \pm 1,0$ года. Преобладали лица мужского пола (табл. 1). Индекс массы тела (ИМТ) у больных равнялся $25,2 \pm 0,5$ кг / м², индекс курения — $37,50 \pm 2,06$ пачки / лет. В исследуемой группе были широко распространены заболевания сердечно-сосудистой системы: хроническое легочное сердце диагностировано у 49 (44,1 %) пациентов, хроническая сердечная недостаточность (по критериям Национальных рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности

3-го пересмотра, 2009 г.) — у 54 человек (48,6 %), ишемическая болезнь сердца — у 23 (20,7 %), гипертоническая болезнь — у 62 (55,8 %), желудочковые и суправентрикулярные аритмии — у 17 (15,3 %), приобретенные пороки сердца — у 3 (2,7 %), атеросклероз экстракраниальных артерий и сосудов нижних конечностей — у 3 больных (2,7 %). Для дифференцированного анализа влияния инфекционного воспаления на исходы обострения ХОБЛ больные были разделены на 2 фенотипически отличающиеся подгруппы: 1-я подгруппа (92 человека; 82,9 %) — больные ХОБЛ без манифестного течения бронхоэктазии; 2-я подгруппа (19 человек; 17,1 %) — пациенты с ХОБЛ в сочетании с документированной бронхоэктазией (табл. 1).

Средний возраст больных в 1-й подгруппе составил 62 ± 1 год, во 2-й — $52,80 \pm 2,59$ года ($p < 0,001$). ИМТ у пациентов 1-й подгруппы был равен $25,10 \pm 0,53$ кг / м², 2-й подгруппы — $25,40 \pm 1,44$ кг / м² ($p > 0,5$). Обе подгруппы были сопоставимы по полу, средней массе тела, статусу курения, типами и стадиям ХОБЛ. Анализ дыхательной недостаточности (ДН) проводился с применением пульсоксиметрии и газоанализатора крови ABL5 (*Radiometer*, Дания), что позволило дифференцировать больных по степени тяжести и типу дыхательной недостаточности в соответствии с российскими рекомендациями [1]. Преобладали пациенты с I степенью и гипоксемическим типом ДН. Большинство больных с ДН II и III степени имели умеренную или тяжелую гиперкапнию, что потребовало проведения ИВЛ у 6 из них. Обе подгруппы были сопоставимы по тяжести

Таблица 1
Сравнительная характеристика больных с различными фенотипами инфекционного обострения ХОБЛ

Характеристика больных	Все больные (n = 111)		Подгруппы больных				p
	абс. число	%	1-я (n = 92)		2-я (n = 19)		
			абс. число	%	абс. число	%	
Пол, м / ж	91 / 20	82,0 / 18,0	78 / 14	84,8 / 15,2	13 / 6	68,4 / 31,6	> 0,1 / > 0,1
Статус курения:							
курящие	61	55,0	53	57,6	8	42,1	> 0,1
бывшие курильщики	21	18,9	18	19,6	3	15,8	> 0,1
некурящие	29	36,1	21	22,8	8	42,1	> 0,1
Тип ХОБЛ:							
бронхитический	93	83,8	77	83,7	16	84,2	> 0,5
эмфизематозный	18	16,2	15	16,3	3	15,8	> 0,5
Стадии ХОБЛ:							
I – легкая	8	7,2	8	8,7	0	0	> 0,1
II – среднетяжелая	26	23,4	23	25,0	3	15,8	> 0,2
III – тяжелая	57	51,3	44	47,8	13	68,4	> 0,05
IV – крайне тяжелая	20	18,0	17	18,5	3	15,8	> 0,5
ДН, всего	87	78,4	70	76,1	17	89,5	> 0,1
I степень ДН (SaO ₂ – 90–94 %)	67	60,4	53	57,6	14	73,7	> 0,1
II степень ДН (SaO ₂ – 75–89 %)	18	16,2	15	16,3	3	15,8	> 0,5
III степень ДН (SaO ₂ < 75 %)	2	1,8	2	2,2	0	0	> 0,5
Тип ДН:							
гипоксемический	75	86,2	60	85,7	15	88,2	> 0,5
гиперкапнический	12	13,8	10	14,3	2	11,8	> 0,5

Примечание: ДН – дыхательная недостаточность; SaO₂ – сатурация кислорода.

и типам ДН. У всех пациентов проводились динамическая оценка функции внешнего дыхания (ФВД) в тесте с бронходилататором при спирографии, микробиологическое исследование мокроты и бронхиальных смывов. У 42,3 % больных были выделены бактериальные возбудители, в т. ч. *Haemophilus influenza* – у 8,1 %, *Klebsiella pneumoniae* – у 7,2 %, *Streptococcus pneumoniae* – у 6,3 %, *Pseudomonas aeruginosa* – у 7,2 %, *Acinetobacter spp.* – у 7,2 %. У всех больных в связи с неэффективностью бронходилататоров и глюкокортикоидов в дозированных ингаляторах проводилась терапия сГКС (преднизолоном) в соответствии с рекомендациями Глобальной стратегии по ХОБЛ 2009 г. [4]. Также пациенты получали бронходилататоры короткого действия или бронходилататор длительного действия формотерол, антибактериальную терапию. Критериями достижения фазы ремиссии считались общепринятые критерии клинического излечения, положительная динамика показателей ФВД [4].

В группу контроля вошли 35 здоровых, никогда не куривших лиц со средним возрастом $25,90 \pm 1,36$ года. Среди них было 27 мужчин (77,1 %) и 8 женщин (22,9 %). В исследование также была включена группа сравнения – 27 фенотипически здоровых курящих лиц, среди них было 16 (59,3 %) мужчин и 11 (40,7 %) женщин (средний возраст – $28,90 \pm 2,06$ года).

В качестве одного из информативных показателей эндотелиальной дисфункции в настоящем исследовании использовался эндотелин-1 (ЭТ-1), который определялся в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием набора реагентов фирмы *Peninsula Laboratoris Inc.* (США). Оценка агрегационной функции тромбоцитов выполнялась на оптическом агрегометре "Биола-230LA" (Россия) с применением ристомидина, адреналина и коллагена в качестве агонистов агрегации (реагенты фирмы "Технология-Стандарт", Россия). Проводилась оценка плазменного содержания показателей тромбогенного риска – D-димеров и гомоцистеина в сыворотке крови методом иммуноферме-

нтного анализа с использованием реагентов фирмы *Axis-Shield PoC AS* (Норвегия). Для анализа взаимосвязей между активностью воспаления при обострении ХОБЛ и показателями эндотелиальной дисфункции, сопряженными с участием гемостатических реакций, проводилось количественное определение С-реактивного белка высокочувствительным методом твердофазного иммуноферментного анализа (вчСРБ) с применением тест-системы фирмы *Peninsula Laboratoris Inc.* (США).

Для статистической оценки результатов использовались критерий Стьюдента и методы корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность стационарного лечения в 1-й и 2-й подгруппах была примерно равной и составила соответственно $17,20 \pm 0,64$ и $18,40 \pm 1,61$ дня ($p > 0,2$). У всех больных снижалась выраженность клинических симптомов – кашля, степени гнойности и объема мокроты, одышки по шкале Борга [1], интоксикации, а также нормализовалась температура. У некоторых больных при достижении клинической ремиссии наблюдалось возрастание емкостных и динамических показателей проходимости дыхательных путей при спирографии (форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ, объема форсированного выдоха за 1-ю с – ОФВ₁).

У больных с инфекционнонезависимым обострением ХОБЛ статистически значимо повышался уровень ЭТ-1 и D-димеров при сопоставлении с контрольными данными, а также уровень D-димеров по отношению к показателям группы сравнения (табл. 2).

Появление этих значимых маркерных сдвигов ассоциировалось не только с патогенезом воспаления при ХОБЛ, но и с курением как независимым повреждающим воздействием. ЭТ-1 отражает выраженность эндотелиальной дисфункции, являясь продуктом экспрессии эндотелиоцитов. Дисбаланс, характеризующийся снижением активности

Таблица 2
Анализ показателей эндотелиальной дисфункции и тромбогенного риска у больных с различными фенотипами инфекционнонезависимого обострения ХОБЛ

Показатели	Контрольная группа	Группа сравнения	Подгруппы больных		p_2
			1-я	2-я	
ЭТ-1, фмоль / мл	$0,30 \pm 0,04$	$1,30 \pm 0,07$	$1,70 \pm 0,34$	$3,00 \pm 1,01$	$> 0,2$
p		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,01$	
p_1			$> 0,2$	$> 0,05$	
D-димер, мг / л	$0,10 \pm 0,01$	$0,40 \pm 0,09$	$1,40 \pm 0,31$	$2,10 \pm 0,43$	$> 0,1$
p		$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,001$	
p_1			$< 0,01$	$< 0,001$	
Гомоцистеин (ммоль / л)	$9,40 \pm 0,63$	$11,10 \pm 0,19$	$12,1 \pm 1,0$	$12,1 \pm 2,2$	$> 0,5$
p					
p_1		$< 0,02$	$< 0,05$ $> 0,2$	$> 0,2$ $> 0,5$	

Примечание: здесь и далее p – статистическая значимость различий подгрупп больных с контрольной группой; p_1 – статистическая значимость различий подгрупп больных с группой сравнения; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами больных.

НО-синтазы и увеличением экспрессии ЭТ-1, описан рядом авторов как проявление дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ, связанное с прогрессированием легочной гипертензии и атеросклеротическим поражением сосудов [8, 9].

Повышение уровня D-димеров плазмы, являясь надежным маркером тромбогенного риска [14], на наш взгляд, свидетельствует об активации нейтрофильного звена воспаления при инфекционно-зависимом обострении ХОБЛ.

О влиянии курения и системного воспаления при ХОБЛ на метаболические процессы в сосудистом эндотелии свидетельствует значительная распространенность гипергомоцистеинемии у больных ХОБЛ и в группе сравнения (повышение уровня гомоцистеина > 11 ммоль / л выявлено у 65 % больных ХОБЛ и 61 % обследованных в группе сравнения). Зарегистрирован статистически значимый более высокий уровень этого производного метионина у больных с обострением ХОБЛ и в группе сравнения по отношению к контрольной группе. Ведущими механизмами формирования гипергомоцистеинемии у больных ХОБЛ служили оксидативный стресс и нарушение синтеза оксида азота, который связывает гомоцистеин с образованием S-нитрозо-гомоцистеина. Показано, что при увеличении уровня гомоцистеина в плазме на 2,5 мкмоль / л риск инфаркта миокарда возрастает на 10 %, а риск инсульта — на 20 % [15]. Ранее нами было отмечено, что ХОБЛ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем можно предположить неблагоприятные клинические эффекты уже при умеренной гипергомоцистеинемии у этой категории больных.

При анализе агрегационной функции тромбоцитов установлено статистически значимое снижение уровня адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с инфекционно-зависимым обострением ХОБЛ в обеих подгруппах по отношению к показателям в группах контроля и сравнения. Кроме того, во 2-й подгруппе больных определено снижение чувствительности тромбоцитов к коллагену (табл. 3).

Указанные нарушения, как мы полагаем, являются следствием приобретенной недостаточности секреторной функции тромбоцитов и снижения вторичной агрегации под влиянием инфекционно-токсических воздействий бактериальных патогенов и вирусов, описанных в литературе [14]. Повышение степени ристомин-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с обострением ХОБЛ в 1-й подгруппе может быть связано с увеличением плазменного содержания фактора Виллебранда (VWF), который опосредует взаимодействие ристомина с тромбоцитами. С другой стороны, в условиях активации гемостаза, плазменный VWF играет важную роль адгезивного белка, обеспечивая фиксацию тромбоцитов на субэндотелиальном матриксе [14].

У больных с инфекционным обострением ХОБЛ на фоне терапии сГКС (преднизолон применялся в зависимости от тяжести обострения перорально и при внутривенных инфузиях в дозах 0,5–1,0 мг / кг безжировой массы тела) отмечено снижение показателя вЧСРБ в группе больных на $3,27$ мг / л ($p < 0,05$) при исходном уровне $7,80 \pm 2,15$ мг / л. Показатель ЭТ-1 после лечения у больных 1-й подгруппы уменьшился на $0,6$ фмоль / мл ($p < 0,05$), во 2-й подгруппе — на $0,9$ фмоль / мл ($p < 0,02$). Уровень D-димеров после лечения снизился на $0,8$ мг / л ($p < 0,02$) в 1-й подгруппе больных (табл. 4).

Терапия сГКС не сопровождалась улучшением агрегационной функции тромбоцитов, сохранялись нарушения ристомин-индуцированной и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов при достижении клинической ремиссии. Нами отмечена высокая степень корреляционной связи между уровнями вЧСРБ и ЭТ-1 в плазме крови ($r = 0,80$; $p < 0,001$), в то время как корреляционная связь между уровнями вЧСРБ и D-димеров плазмы крови в целом была низкой ($r = 0,40$; $p < 0,01$), только в период обострения обнаруживалась корреляционная связь средней степени между показателями вЧСРБ и D-димеров в плазме крови ($r = 0,65$; $p < 0,01$). Это свидетельствует в пользу сопряженности проявлений эндотелиоза, эндотелий-опосредованных нарушений гемостаза и системной воспалительной

Таблица 3
Анализ агрегационной функции тромбоцитов у больных с различными фенотипами инфекционно-зависимого обострения ХОБЛ (светопропускание, %)

Агрегация тромбоцитов с различными индукторами	Контрольная группа	Группа сравнения	Подгруппы больных		p_2
			1-я	2-й	
Ристомин	$105,60 \pm 8,37$	$147,00 \pm 25,43$	$153,60 \pm 18,83$	$143,9 \pm 38,7$	$> 0,5$
p		$> 0,1$	$< 0,05$	$> 0,2$	
p_1			$> 0,5$	$> 0,2$	
Адреналин	$84,4 \pm 9,8$	$90,10 \pm 14,11$	$57,20 \pm 5,66$	$46,80 \pm 4,82$	$> 0,2$
p		$> 0,5$	$< 0,02$	$< 0,001$	
p_1			$< 0,05$	$< 0,01$	
Коллаген	$80,70 \pm 7,43$	$81,20 \pm 11,47$	$74,40 \pm 4,54$	$57,70 \pm 4,62$	$< 0,01$
p					
p_1		$> 0,5$	$> 0,2$ $> 0,2$	$< 0,01$ $> 0,05$	

Таблица 4

Динамика показателей эндотелиальной дисфункции и тромбогенного риска у больных с различными фенотипами инфекционнозависимого обострения ХОБЛ на фоне терапии сГКС

Показатели	Контрольная группа	Подгруппы больных			
		1-я		2-я	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
вЧСРБ, мг / л	3,30 ± 0,14	6,50 ± 1,97	4,10 ± 1,16	13,30 ± 3,32	7,00 ± 1,29
p		> 0,1	> 0,2	< 0,01	< 0,01
p ₁			> 0,05		> 0,05
ЭТ-1, фмоль / мл	0,30 ± 0,04	1,80 ± 0,55	1,20 ± 0,38	2,30 ± 1,08	1,40 ± 0,92
p		< 0,01	< 0,05	> 0,05	> 0,2
p ₁			< 0,05		< 0,02
D-димер, мг / л	0,10 ± 0,01	1,40 ± 0,34	0,60 ± 0,12	1,60 ± 0,45	1,00 ± 0,26
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,02		> 0,2

Примечание: p – статистическая значимость различий подгруппы больных с контрольной группой; p₁ – статистическая значимость различий в подгруппах больных до и после лечения.

реакции в период инфекционнозависимого обострения ХОБЛ. В ряде исследований продемонстрирована высокая степень корреляции между уровнем СРБ, определенным с применением высокочувствительных количественных методов (вЧСРБ), и степенью выраженности системного воспаления у больных ХОБЛ [6, 9]. В то же время полученные данные свидетельствуют о длительно сохраняющемся тромбогенном риске у больных ХОБЛ при терапии сГКС не только в период обострения, но и при достижении фазы клинической ремиссии. Этот риск более выражен во 2-й подгруппе, что может быть обусловлено длительной персистенцией и высокими титрами бактериальных патогенов в нижних дыхательных путях. Системные глюкокортикоиды, обладая выраженными противовоспалительными эффектами при обострении ХОБЛ, в то же время оказывают негативное действие на функциональную активность эндотелия и метаболические процессы в сосудистой стенке, стимулируют синтез ряда факторов свертывания, подавляя фибринолитическую активность плазмы [13]. В связи с этим, на наш взгляд, требует пересмотра тактика применения сГКС как в отношении сокращения длительности лечения, так и сопровождения такой терапии препаратами антикоагулянтной направленности, наиболее оптимальными из которых представляются низкомолекулярные гепарины.

Заключение

У больных с инфекционным обострением ХОБЛ наблюдается повышение уровней ЭТ-1 и D-димеров в периферической крови, что указывает на дисфункцию эндотелия, сопряженную с активацией системы гемостаза и фибринолиза. Эти изменения развиваются на фоне гипергомоцистеинемии, являющейся широко распространенным нарушением метаболизма у этой категории пациентов.

Наблюдается высокая степень прямой корреляционной связи между показателем эндотелиальной дисфункции ЭТ-1 и показателем активности сис-

темного воспаления вЧСРБ как в период обострения ХОБЛ, так и при достижении клинической ремиссии. Показатель уровня D-димеров имеет значимую сопряженность с инфекционным воспалением в период обострения ХОБЛ.

Противовоспалительное действие сГКС у больных с инфекционнозависимым обострением ХОБЛ не сопровождается значимой положительной динамикой маркеров тромбогенного и тромбоэмболического риска, что делает целесообразным при коморбидности с заболеваниями сердечно-сосудистой системы включение в программу терапии низкомолекулярных гепаринов.

Литература

1. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 2: 597–651.
2. Maio S., Baldacci S., Carrozzi L. et al. The global burden of chronic respiratory diseases. Eur. Respir. Rev. 2006; 3: 21–29.
3. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы. Рус. мед. журн. 2008; 2: 58–65.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2009. www.goldcopd.org
5. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L. et al. Hospitalization and mortality in the Lung Health Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 333–339.
6. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur. Respir. J. 2009; 33: 1165–1185.
7. Sin D.D., Man S.F. COPD as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc. Am. Thorax Soc. 2005; 2 (1): 8–11.
8. MacNee W., MacLay J., McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorax. Soc.; 2008; 5: 824–833.
9. Polosa R., Cacciola R.R., Prosperini G. et al. Endothelial – coagulative activation during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Haematologica 2008; 93: 1275–1276.

10. *Gunen H., Gulbas G., In E. et al.* Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1243–1248.
11. *Parrillo J.E., Dellinger R.P.* Critical care medicine: principles of diagnosis and management in the adult. St. Louis: Mosby; 2002.
12. *Wouters E.F., Groenewegen K.H., Dentener M.A.* Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4 (8): 626–634.
13. *Brotman D.J., Girod J.P., Garcia M.J. et al.* Effects of short – term glucocorticoids on cardiovascular biomarkers. *J. Clin. Endocrinol.* 2005; 90: 3202–3208.
14. *Кузник Б.И.* Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство; 2010.
15. *Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н. и др.* Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека. *Рус. мед. журн.* 2009; 4: 224–227.

Информация об авторах

Цеймах Ирина Яковлевна – к. м. н., ассистент кафедры терапии и семейной медицины ФПК и ППС ГОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет Росздрава"; тел.: (3852) 68-50-29; факс: (3852) 68-50-23; e-mail: irintsei@rambler.ru

Момот Андрей Павлович – д. м. н., проф., директор Алтайского филиала Гематологического научного центра Росздрава; тел.: (3852) 26-92-87; e-mail: xyzan@yandex.ru

Костюченко Геннадий Иванович – д. м. н., проф., зам. главного врача по научной работе ГУЗ "Алтайская краевая клиническая больница"; тел. / факс: (3852) 68-98-56; e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Филонова Юлия Александровна – младший научный сотрудник НИИ пульмонологии при ЦНИЛ ГОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет Росздрава"; тел.: (3852) 68-50-29; факс: (3852) 68-84-38; e-mail: irintsei@rambler.ru

Корнилова Татьяна Александровна – зав. отделением пульмонологии № 2 МУЗ "Городская больница № 5"; тел.: (3852) 68-50-29; факс: (3852) 68-84-38; e-mail: takkorn@rambler.ru

Крамарь Ирина Петровна – ординатор отделения пульмонологии № 2 МУЗ "Городская больница № 5"; тел.: (3852) 68-50-29; факс: (3852) 68-84-38; e-mail: kramar0308@mail.ru

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., проф., акад. РАМН, директор ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo@pulmonology.ru

Поступила 22.02.11

© Коллектив авторов, 2012

УДК 616.24-036.12-085.357.45