



С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова

ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

S.N.Avdeev, G.E.Baymakanova

COPD and cardiovascular diseases: mechanisms of association

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к улучшению [1]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1 % (11,8 % у мужчин и 8,5 % у женщин) [2]. ХОБЛ является причиной значительной части визитов к врачу, обращений в отделения неотложной помощи и госпитализаций. Это единственная болезнь, при которой смертность продолжает увеличиваться. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти, что составляет около 4 % в общей структуре [3]. В настоящее время ХОБЛ рассматривают как заболевание дыхательных путей и легких с системными последствиями [1]. К основным системным проявлениям ХОБЛ относятся: снижение питательного статуса, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, анемия и сердечно-сосудистые осложнения [4].

Среди лидирующих, но нераспознанных причин смерти у больных ХОБЛ – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность (СН) [5–8]. По данным крупных популяционных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистых патологий у больных ХОБЛ повышен в 2-3 раза и составляет приблизительно 50 % от общего количества смертельных случаев [6, 9–12]. У пациентов с ХОБЛ частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выше, чем при обострении самой ХОБЛ [11, 13]. Наиболее частыми причинами госпитализации являются СН и ИБС [11], причем первая встречается в 3 раза чаще, чем в общей популяции [11].

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ

Частая распространенность ССЗ при ХОБЛ была доказана несколькими крупными эпидемиологическими исследованиями.

В поперечном исследовании *F.H.Rutten et al.* изучалась частота нераспознанной СН у больных пожилого возраста (средний возраст – $73,0 \pm 5,3$ года, 55 % мужчин) со стабильным течением ХОБЛ [14]. Анализировались данные 405 пациентов, которым диагноз ХОБЛ был выставлен врачами общей практики. Все они подверглись комплексному обследованию: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, ЭХО-КГ, легочные функциональные тесты. Постановка и ревизия диагнозов ХОБЛ и СН проводилась группой экспертов. Ранее не выявленная СН обнаружена в 20,5 % случаев (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 16,7–24,8), у 50 больных было сочетание ХОБЛ и СН. Из 83 пациентов с СН у 42 человек (50,6 %) была систолическая, а у 41 человек (49,4 %) – изолированная диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ). Отсутствие недостаточности правого желудочка (ПЖ) в этом исследовании авторы объясняют тем, что при ХОБЛ его размеры остаются относительно нормальными даже при наличии легочной гипертензии [15] и правожелудочковая дисфункция может возникать только на поздних стадиях ХОБЛ [16]. По мнению экспертов, ИБС была наиболее явной возможной причиной систолической дисфункции (СД) ЛЖ, тогда как гипертония, гипертрофия ЛЖ и мерцание предсердий были частой причиной изолированной диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. Авторы показали, что при включении в исследование больных ХОБЛ с уже верифицированным диагнозом СН ее частота составила бы 26 % случаев [14]. Таким образом, распространенность СН при стабильном течении ХОБЛ в 4 раза выше, чем в целом в популяции у лиц старше 65 лет [17].

E.Kjoller et al. изучали развитие и прогноз застойной СН у 6 669 пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [18]. Диагноз ХОБЛ был верифицирован у 765 (11,5 %) больных, относительный риск смерти (ОР) у них был выше в 1,44 раза по сравнению с пациентами без легочной патологии. У больных ХОБЛ чаще развивалась застойная СН (65,9 %), по сравнению с пациентами без легочной патологии (52 %) [18].

В недавно опубликованном обзоре представлены данные о распространенности СН при ХОБЛ [19]. Все исследования были разделены на 2 группы: с уже известным анамнезом ИБС и без нее. В 12 исследованиях 2-й группы число участников было небольшим, средний возраст — 53–68 лет. В 9 из них были представлены данные, полученные при стабильном, преимущественно тяжелом течении ХОБЛ. В 4 из 9 этих исследований (98 больных с ХОБЛ) распространенность СД ЛЖ при фракции выброса (ФВ) < 40–50 % была равна 0 [20–23]. В 5 исследованиях (283 пациента с ХОБЛ) распространенность СД ЛЖ колебалась от 3,8 до 16 % [24–28]. В 3 исследованиях представлены результаты наблюдения пациентов с обострением ХОБЛ. В 1 из них у всех 10 участвовавших больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией не были обнаружены признаки СД ЛЖ [29]. В остальных 2 исследованиях (99 пациентов) частота СД ЛЖ составила 23 и 32 % соответственно [30, 31].

В 6 исследованиях участвовали пациенты с анамнезом ИБС в возрасте 59–74 лет. Частота СД ЛЖ, по данным 5 из них, у пациентов с более или менее стабильным течением ХОБЛ колебалась от 10 до 46 % [32–36]. В другом исследовании изучалась распространенность СН у больных с анамнезом ХОБЛ или бронхиальной астмы (БА), которые обратились за неотложной медицинской помощью по поводу острого диспноэ. Частота СД ЛЖ (ФВ < 45 %) составила 18 %, а ранее нераспознанной СН — 20,9 % [37]. Диагноз СН выставлялся по шкалам *Framingham* [38] и *NHANES* [39], подсчет в которых ведется на основании анамнеза, физикального исследования и рентгенографии грудной клетки. В случае если установить диагноз было затруднительно, дополнительную информацию получали посредством ЭКГ и других кардиальных тестов [37]. Следует отметить, что только у 29 % участников исследования имелись данные ЭХО-КГ, и диагноз СН был основан на мнении 2 кардиологов [37].

Механизмы ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ

Табакокурение

Главный фактор развития ХОБЛ — табакокурение [40, 41], которое также провоцирует развитие ИБС и СН [42]. Отказ от курения при ХОБЛ позволяет замедлить прогрессирование заболевания и уменьшить выраженность его симптомов [43, 44]. Исследование *Lung Health Study III* продемонстрировало, что у больных, бросивших курить и периодически курящих, смертность от всех причин снизилась, по сравнению с актуальными курильщиками, на 45 и 30 % соответственно, кардиальная смерть — на 65 и 54 % соответственно [45]. Эти сведения согласуются с данными метаанализа, в котором констатировалось снижение смертности от всех причин на 40 % и на 1/3 при остром инфаркте миокарда после отказа от курения [46]. Напротив, продолжение курения являлось 3-м по значимости предиктором смертности после ИБС,

ХОБЛ (отношение шансов (ОШ) — 1,29; 95%-ный ДИ — 1,08–1,55) [47].

Эпидемиологические исследования доказали, что не только активное, но и пассивное курение повышает риск развития коронарной болезни сердца [48, 49]. Метаанализ 19 эпидемиологических исследований, изучавших связь пассивного курения и ИБС, показал, что риск ее развития был на 30 % выше у некурящих, которые проживали с курильщиками, чем у некурящих, проживавших с некурящими [49]. При курении 1 сигареты в день риск ИБС возрастал на 39 %. Таким образом, развитие фатальных кардиальных заболеваний у пациентов с ХОБЛ может быть обусловлено статусом бывшего или актуального курения. В то же время прекращение курения способствует быстрому снижению риска острых кардиальных событий и удлинению периодов стабильности атероматозной бляшки [50].

Несмотря на множество исследований роли сигаретного дыма, механизмы, посредством которых его компоненты оказывают свое воздействие, до конца не изучены [51, 52]. В некоторых публикациях выдвинуто предположение, что существуют общие пути воздействия сигаретного дыма: воспаление, оксидативный стресс и дисфункция артериального эндотелия как при ХОБЛ, так и при ССЗ [51–55]. Действие на эндотелиальную функцию может иметь особое значение, т. к. сигаретный дым, по данным немногочисленных исследований, негативно влияет на ангиогенез эндотелия артерий при ХОБЛ [55], что приводит к повреждению клеток и развитию кардиальной патологии [54, 56], предрасположенности к развитию атерогенных и тромботических осложнений.

Другой фактор риска развития ХОБЛ — атмосферное загрязнение поллютантами — существенно влияет на развитие кардиальных событий [57, 58]. В течение периодов повышенной загрязненности воздуха поллютантами возрастал уровень смертности, большей частью связанной с сердечными событиями [59–61].

Легочная функция

Снижение ОФВ₁ обычно связано с респираторной патологией (ХОБЛ, БА, легочный фиброз), которая характеризуется слабо выраженным персистирующим системным воспалением. Поскольку такой же процесс наблюдается при атеросклерозе, снижение ОФВ₁ может быть важным фактором риска заболеваемости и смертности в результате сердечно-сосудистой патологии независимо от статуса курения. Так, в поперечном исследовании *M.Zureik et al.* анализировались показатели ОФВ₁ и скорость пульсовой волны у 194 практически здоровых мужчин среднего возраста без наличия коронарной болезни сердца [62]. По скорости пульсовой волны судили о выраженности центральной артериальной эластичности, дисфункции эндотелия и наличии атеросклероза. Авторы показали, что независимое от всех установленных факторов риска атеросклероза снижение ОФВ₁ связано с увеличением скорости

пульсовой волны. С каждым падением ОФВ₁ на 193 мл скорость пульсовой волны увеличивалась на 2,5 м/с. Снижение ОФВ₁ / ФЖЕЛ было также обратно пропорционально скорости пульсовой волны, что позволяет считать этот показатель независимым фактором риска эндотелиальной дисфункции.

Зависимости между снижением ОФВ₁ и смертностью от ССЗ посвящено несколько популяционных исследований. Так, в проспективном исследовании *T.H.Beatty et al.* больные с наиболее высоким квинтилем ОФВ₁ имели ОР летальности от ССЗ 1,93 (95%-ный ДИ – 1,46–2,54) по сравнению с самым низким квинтилем ОФВ₁ [63]. *M.W.Higgins* и *J.V.Keller* в когортном исследовании *Tecumseh Cohort*, сравнив группы пациентов с ОФВ₁ ≥ 2 л и с ОФВ₁ < 2 л, выявили 5-кратное увеличение относительного риска смертности от ССЗ у больных со значениями ОФВ₁ < 2 л (ОР – 5,03; 95%-ный ДИ – 3,07–8,22) [64]. В исследовании *Harvard Six Cities Study* при самом высоком квинтиле ОФВ₁ ОР летальности у женщин составил 2,74 (95%-ный ДИ – 1,93–3,90), у мужчин – 1,42 (95%-ный ДИ – 1,07–1,90), по сравнению с самым низким квинтилем ОФВ₁ [65]. В таблице представлены результаты исследований, в которых изучалась взаимосвязь между снижением ОФВ₁ и смертностью в результате сердечно-сосудистой патологии [66–69].

В обзоре литературы, опубликованном *D.D.Sin et al.*, собраны данные 12 крупных продолжительных популяционных исследований, опубликованных до 2004 г., в которых анализировали зависимость риска кардиальной смерти от ОФВ₁. Общее число участников составило 83 880 человек, суммарный ОР – 1,99 (95%-ный ДИ – 1,71–2,29). После поправок на анамнез курения у некурящих получены аналогичные данные (суммарный ОР – 1,67, 95%-ный ДИ – 0,35–2,01) [70].

Скорость снижения ОФВ₁

Быстрое снижение ОФВ₁ является характерной особенностью ХОБЛ [71]. В исследовании *Men Born in 1914 Study* частота кардиоваскулярных событий среди курильщиков со снижением ОФВ₁ в 2 раза, на 2/3 и 1/3 составила 56,0; 41,0 и 22,7 событий на 1 000 человек в год соответственно ($p = 0,01$) [72]. В другом исследовании у больных с наиболее быстрым снижением ОФВ₁ за 16 лет риск развития фатальных кардиальных событий возрастал в 3–5 раз по сравнению с пациентами с замедленным снижением ОФВ₁. Статистический анализ проводился с учетом поправок на возраст, статус курения, ИМТ, первоначальный ОФВ₁, артериальную гипертензию, уровень сывороточного холестерина [73]. Даже у никогда не куривших выраженное снижение ОФВ₁ связано с 5–10-кратным ростом риска кардиальной смерти.

ОФВ₁ / ФЖЕЛ

Учитывая, что ОФВ₁ может снижаться при различных обструктивных и рестриктивных заболеваниях легких, важна оценка ОФВ₁ / ФЖЕЛ для характеристики обструкции дыхательных путей. В проспективном исследовании, длившемся 13 лет, был обследован 621 мужчина в возрасте 68 лет [10]. Были выявлены все коронарные события, определенные как фатальный или нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), или случаи смерти, обусловленные ИБС. Почти 60 % летальных исходов были подтверждены результатами аутопсий. После внесения поправок в статистическую модель с учетом статуса курения, потребления алкоголя, наличия стенокардии, сахарного диабета и физической активности риск развития коронарных событий у больных с наиболее высоким квинтилем ОФВ₁ / ФЖЕЛ (≥ 77,3 %) увеличивался в среднем на 73 % ($p = 0,01$) по сравнению

Таблица
Исследования взаимосвязи между снижением ОФВ₁ и сердечно-сосудистой смертностью

| Исследование | Популяция | Размер выборки | Возраст, лет | Средний ОФВ ₁ , л или %долж. | Курильщики, % | Разделение по ОФВ ₁ , л или %долж. | Наблюдение, лет | ОР сердечно-сосудистой летальности (95%-ный ДИ) | Поправка с учетом факторов |
|---|----------------|----------------|--------------|---|---------------|---|-----------------|---|--|
| <i>D.J.Hole et al.</i> , 1996 г. [66] | Великобритания | 15–411 | 45–64 | 2,83* 1,99** | 36 | Квинтили (≤ 73–75 % vs ≥ 108–113 %) | 15 | 1,56 (1,26–1,92)* 1,88 (1,44–2,47)** | Возраст, курение, АД, холестерин, ИМТ, социальный класс |
| <i>H.J.Schunemann et al.</i> , 1989 г. [67] | США | 1–195 | 47 | 2,8 | 58 | Квинтили (< 80 % vs ≥ 109–114 %) | 29 | 2,11 (1,20–3,71)* 1,96 (0,99–3,88)** | Возраст, курение, АД, ИМТ |
| <i>J.J.Hospers et al.</i> , 2000 г. [68] | Нидерланды | 5–382 | 36 | 98 % | 55 | < 80 % vs ≥ 100 % | 25 | 1,82 (1,42–2,34) | Пол, возраст, курение, ИМТ |
| <i>M.W.Knuiman et al.</i> , 1999 г. [69] | Австралия | 4–277 | 49 | 95 %* 100 %** | 45* 24** | Снижение ОФВ ₁ на каждые 10 %долж. | 20–26 | 1,10 (1,03–1,18)* 1,07 (1,00–1,24)** | Возраст, курение, симптомы, ИБС, кардиоваскулярные факторы риска |

Примечание: * – мужчины, ** – женщины. АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела.

с пациентами с самым низким квинтилем ($\leq 66,3\%$). Риск развития комбинированных желудочковых аритмий был на 83% чаще при самом низком квинтиле ОФВ₁ / ФЖЕЛ по отношению к наиболее высокому квинтилю ОФВ₁ / ФЖЕЛ. При сочетании снижения ОФВ₁ / ФЖЕЛ и аритмий риск развития коронарных событий увеличивался в 2 раза (ОР – 2,43; 95%-ный ДИ – 1,36–4,32) [10]. D.D.Sin и S.F.Man [74] в крупном когортном исследовании (6 629 человек) показали, что при тяжелой степени легочной обструкции (ОФВ₁ – $< 50\%$ долж., ОФВ₁ / ФЖЕЛ – $\leq 70\%$ долж.) на ЭКГ регистрировали в 2,1 раза больше признаков, характерных для вероятного или предшествующего ИМ. При средней степени обструкции дыхательных путей (ОФВ₁ – 50–80% долж.) риск развития кардиальных событий также оставался высоким (ОШ – 1,4), но меньше, чем при тяжелой обструкции.

Таким образом, все исследования демонстрируют четкую взаимосвязь между снижением ОФВ₁ и риском кардиальной смерти, независимо от статуса курения. Снижение ОФВ₁ является независимым установленным фактором риска смертности от ССЗ, как и табакокурение, артериальная гипертензия, что позволяет считать его адекватным параметром для ХОБЛ в популяционных исследованиях. Снижение показателя ОФВ₁ / ФЖЕЛ само по себе обуславливало рост риска развития коронарных событий на 30%, при сочетании с желудочковыми аритмиями риск коронарных событий возрастал в 2 раза. Анализ приведенных данных показал, что ХОБЛ является мощным независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Функциональные взаимосвязи

Очевидно, что сердце и легкие объединены общей физиологией. У пациентов с ХОБЛ существует несколько путей влияния на сердечную функцию как в состоянии покоя, так и во время физической нагрузки. Во-первых, у них повышена работа дыхания, что происходит в состоянии покоя и при тахипноэ. Потребность в кислороде может повышаться в > 2 раза при добровольной гипервентиляции, тогда как у здоровых лиц при 8–10-кратном ее увеличении потребность в кислороде повышается только на 25% [75]. Повышенная работа дыхания сопровождается повышением потребления кислорода до 50%, что является фактором риска у больных с сердечной недостаточностью [76].

Во-вторых, сама ХОБЛ является угрозой сердечной деятельности. Как известно, легочная гипертензия может развиваться у пациентов с ХОБЛ как в результате потери альвеолярно-капиллярного русла, так и вследствие хронической альвеолярной гипоксии с вторичной констрикцией сосудов. Легочное сердце, которое характеризуется гипертрофией и дилатацией ПЖ и правожелудочковой недостаточностью, классически развивается в результате хронической легочной гипертензии [77]. Рутинное использование длительной кислородотерапии у пациентов с гипоксической ХОБЛ улучшает их выжи-

ваемость [78, 79] и тем самым предотвращает вероятность развития легочного сердца за счет снижения легочной гипертензии при умеренном ее повышении [80, 81]. Эпизоды гипоксемии и гиперкапнии при ХОБЛ могут повышать давление в ПЖ, увеличивать давление на межжелудочковую перегородку и способны привести к СН [14].

Водно-электролитный баланс также страдает у пациентов ХОБЛ с легочным сердцем. Это объясняется патологической продукцией натрий-уретических гормонов в результате гипоксии и растяжением легочных сосудов и правых отделов сердца [77]. Однако даже при отсутствии легочной гипертензии у больных ХОБЛ может наблюдаться нарушение водного баланса. Факторы, которые способствуют развитию водно-электролитного дисбаланса при ХОБЛ, полностью не определены. Предполагается, что в развитии таких нарушений играют роль системные эффекты [82]. Поскольку легкое обычно приспособляется к увеличению минутного сердечного объема за счет вовлечения дополнительных сосудов, при нагрузке у больных ХОБЛ нарастает легочная гипертензия [83]. Кроме того, при нагрузке и повышении частоты дыхания сокращается время выдоха, что ведет к выраженному ограничению экспираторного воздушного потока и прогрессированию динамической гиперинфляции [84]. Динамическая гиперинфляция – главная причина диспноэ при физической нагрузке у больных ХОБЛ, которая обуславливает в дальнейшем повышенную работу дыхания. Легочной гиперинфляции также сопутствует повышенное внутригрудное давление, которое ограничивает венозную возврат крови и уменьшает сердечный выброс [76]. Кроме того, при ХОБЛ происходит активация нейрогуморальной регуляции, нарушающая стабильность парасимпатической и симпатической нервной системы [85, 86], что провоцирует риск развития аритмий и внезапной смерти при ХОБЛ.

Системное воспаление

В настоящее время ХОБЛ определяют как заболевание, характеризующееся локальным и системным воспалением [87, 88]. Предполагается, что усиление локального воспаления в бронхах, легочной паренхиме и сосудах оказывает системное воздействие и способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечной патологии у данных пациентов [66, 67, 89–91]. Подробно описанное воспаление при ХОБЛ и ССЗ способно объяснить этиологическую связь между этими патологиями.

Биомаркерами системного воспаления при ХОБЛ являются С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, нейтрофилы периферической крови, провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, TNF- α , хемокин IL-8 и др. [92]. При ХОБЛ частой находкой является повышение уровня маркеров воспаления не только "на территории легких", но и в периферической крови, что свидетельствует о наличии системной воспалительной реакции, или системного воспаления, у больных ХОБЛ [4]. Системные маркеры воспаления,

в частности СРБ, фибриноген и $\text{TNF-}\alpha$, значительно повышаются при стабильной ХОБЛ, по сравнению со здоровыми лицами [88, 89]. *W.Q. Gan et al.* отметили повышение уровня сывороточного СРБ у пациентов с ХОБЛ и его связь с риском развития сердечно-сосудистых событий [93]. *D.D. Sin* и *S.F. Man*, используя данные крупного популяционного исследования (6 629 человек), показали, что у лиц с тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ < 50 %) в 2,18 раз чаще встречался повышенный уровень СРБ ($\geq 2,2$ мг/л) и в 2,74 раза чаще – высокий уровень СРБ (> 10 мг/л), по сравнению с лицами без бронхиальной обструкции (с учетом поправки на возраст, пол, курение, индекс массы тела, сопутствующие заболевания) [89]. При умеренной обструкции (ОФВ₁ – 50–80 %) повышенный и высокий уровень СРБ обнаруживали в 1,41 и 1,56 раз чаще, чем у лиц с нормальными функциональными показателями [89]. Имеются сведения о выраженном повышении сывороточного фибриногена, важного маркера сердечно-сосудистого риска, и IL-6 при обострении ХОБЛ, особенно при усилении кашля и гиперпродукции гнойной мокроты [94]. Продукция провоспалительных цитокинов в легочной ткани, например IL-6, может привести к гиперкоагуляции, предрасполагая к тромбозам [94, 95]. Наконец, воспаление в легких посредством синтеза циркулирующих цитокинов, таких как макрофагальный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, вызывает мобилизацию лейкоцитов в периферической крови и / или их активацию, что может приводить к разрыву атеросклеротической бляшки [96–98].

Повышение концентрации циркулирующих провоспалительных медиаторов также происходит при ССЗ. СРБ, IL-6, IL-18, $\text{TNF-}\alpha$, сывороточный амилоид А, липопротеин-связанная фосфолипаза признаны независимыми факторами риска сердечно-сосудистой патологии, особенно острого коронарного синдрома, и смертности [99–105]. Высокая концентрация различных системных маркеров воспаления ассоциирована с атеросклерозом и его осложнениями [101, 106]. Наиболее изученным фактором риска является СРБ. Несколько крупномасштабных проспективных исследований изучали СРБ как фактор риска сердечно-сосудистой патологии и смертности у практически здоровых людей после операций ревазуляризации, при остром коронарном синдроме и тропонин-негативном коронарном синдроме [100, 101]. Исследование с участием почти 28 000 практически здоровых американских женщин показало, что относительный риск развития кардиальных событий был выше у обследуемых с высокой концентрацией СРБ и низким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) по сравнению с теми, у которых отмечался низкий уровень СРБ и высокие уровни ЛПНП [107]. По данным *J. Danesh et al.*, повышение уровня СРБ было связано с умеренным риском развития ССЗ [108].

В некоторых исследованиях было выдвинуто предположение, что СРБ является активным участником развития атеросклероза [101, 109, 110]. Одна-

ко остается неясным, играет ли СРБ опосредованную или непосредственную роль, хотя в некоторых исследованиях предполагалась активная роль СРБ в прогрессировании атеросклероза [101]. СРБ как центральный белок острой фазы воспаления может усиливать продукцию других цитокинов, активировать систему комплемента, стимулировать захват ЛПНП макрофагами, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием, т. е. увеличивать воспалительный каскад [111]. При взаимодействии с другими провоспалительными медиаторами СРБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки посредством связывания со специфическими рецепторами для СРБ на них, кроме того, за счет усиления захвата ЛПНП макрофагами он участвует в образовании "пенистых" клеток [112]. Действительно, было показано, что СРБ индуцирует синтез провоспалительных медиаторов IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и $\text{TNF-}\alpha$ периферическими мононуклеарными клетками и альвеолярными макрофагами [113], молекулами сосудистой адгезии типа I (VCAM-1), внутриклеточными молекулами адгезии типа I (ICAM-1) и ингибитора плазминогена типа I в эндотелиальных клетках [114, 115]. Все вместе эти воспалительные изменения ведут к воспалению, нестабильности атеромы, вазоконстрикции и тромбообразованию [101].

Таким образом, информативность показателя СРБ, определенного высокочувствительными методами, оказалась выше, чем у холестерина и ЛПНП. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с повышением уровня СРБ возрастает по мере увеличения показателей других факторов риска (холестерин, фибриноген, гомоцистеин и др.). По данным *Framingham Study*, уровни СРБ < 1 мг/л, 1–3 мг/л и ≥ 3 мг/л соответствовали низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых событий [116]. В исследовании *V.M. Pinto-Plata et al.*, если бы авторы использовали данную стратификацию СРБ у больных со стабильным течением ХОБЛ, почти 60 % из них оказались бы в категории высокого риска развития сердечно-сосудистых событий [117]. Следовательно, рост СРБ, маркера системного воспаления, особенно у больных ХОБЛ тяжелого течения, ассоциирован с повышенным риском развития кардиальных событий.

Хронические инфекции

Обострения ХОБЛ сопровождаются выраженным оксидативным стрессом [118], хотя взаимосвязь этого обстоятельства с бактериальной или вирусной инфекцией остается не совсем ясной. Кроме того, до конца не определена роль постоянной колонизации микроорганизмами респираторного тракта. Предполагается, что это фактор, который способствует инициации обострений и прогрессивному снижению легочной функции [94, 119]. Данные о роли инфекции при ССЗ немногочисленны. Описано участие вирусов (*Cytomegalovirus*, *Herpes simplex* типа I) и бактерий (*Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*), в патогенезе атеросклероза [120, 121]. Однако в недавно

проведенном рандомизированном клиническом исследовании роль *Ch. pneumoniae* в атерогенезе подвергнута сомнению. В исследовании участвовало 2 012 пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца, которые были разделены на 2 группы: 1-я получала азитромицин (600 мг), а 2-я — плацебо ежедневно в течение 1 года (в среднем 3,9 года). Конечными точками были смертность от ИБС, нефатальный ИМ, потребность в реваскуляризации коронарных артерий, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. Оказалось, что риск кардиальных событий не различался в основной группе и группе плацебо (446 и 449 пациентов соответственно). Кроме того, не было существенных различий в группах, где пациенты были стратифицированы по пороговым уровням титра антител *Ch. pneumoniae* [122].

Исследование *S.Kiechl et al.* продемонстрировало, что у актуальных и бывших курильщиков риск развития атеросклероза увеличивался при наличии хронической инфекции [123]. Кроме того, пассивное курение при наличии хронической инфекции может также повысить риск атеросклероза у лиц с предрасполагающими факторами [123].

Резистентность к инсулину

Обзор исследований метаболизма глюкозы при ХОБЛ показал, что, возможно, интермиттирующая гипоксия, характерная особенность в частности тяжелой ХОБЛ, может изменять метаболизм глюкозы посредством влияния на периферическую чувствительность к инсулину [124]. В то же время исследования по хронической СН продемонстрировали, что инсулинорезистентность часто встречается при ИБС, идиопатической дилатационной кардиомиопатии. Это может быть обусловлено снижением поглощения глюкозы скелетными мышцами, которое, в свою очередь, стимулируется инсулином [125]. Результаты этих исследований позволяют предположить, что инсулинорезистентность является потенциальным механизмом формирования сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ. Чтобы оценить важность этого механизма, необходимы дальнейшие исследования.

Низкая физическая активность

У пациентов с ХОБЛ очень часто значительно снижена физическая активность, что препятствует регулярным тренировкам. Предполагается, что снижение физической активности является потенциальной причиной повышения распространенности ИБС у данной категории больных [126].

Заключение

Таким образом, в настоящее время имеются данные, убедительно доказывающие ассоциацию ХОБЛ с ССЗ. Сердечно-сосудистые события являются главной причиной смерти пациентов с ХОБЛ независимо от ее стадии. Эти ассоциации возникают из-за общности факторов риска, особенно табакокурения.

Кроме того, большой вклад в повышение уровня сердечно-сосудистой заболеваемости при ХОБЛ вносят такие факторы, как нарушение функциональных легочных показателей, системное воспаление, хронические инфекции, резистентность к инсулину, низкая физическая активность и другие.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006. www.goldcopd.org/.
2. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–50.
3. Celli B.R., MacNee W., ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
4. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 347–360.
5. 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; 22: 809–814.
6. Camilli A.E., Robbins D.R., Lebowitz M.D. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 795–800.
7. Janssens J.P., Herrmann F., MacGee W., Michel J.P. Cause of death in older patients with anatomo-pathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001; 49: 571–576.
8. Rutten F.H., Moons K.G., Cramer M.J. et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study. *Br. Med. J.* 2005; 331: 1379.
9. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996; 348: 567–572.
10. Engstrom G., Wollmer P., Hedblad B. et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914", Malmö, Sweden. *Circulation* 2001; 103: 3086–3091.
11. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128: 2640–2646.
12. Rosengren A., Wilhelmsen L. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men. *Int. J. Epidemiol.* 1998; 27: 962–969.
13. Sidney S., Sorel M., Quesenberry C.P. Jr. et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128: 2068–2075.
14. Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E. et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1887–1894.
15. Biernacki W., Flenley D.C., Muir A.L., MacNee W. Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1988; 94: 1169–1175.
16. Kohama A., Tanouchi J., Hori M. et al. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. *Chest* 1990; 98: 794–800.

17. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709–721.
18. Kjoller E., Kober L., Iversen K. et al. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Eur. J. Heart. Fail.* 2004; 6: 71–77.
19. Rutten F.H., Cramer M.J., Lammers J.W. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur. J. Heart. Fail.* 2006; 8: 706–711.
20. Olvey S.K., Reduto L.A., Stevens P.M. et al. First pass radionuclide assessment of right and left ventricular ejection fraction in chronic pulmonary disease. Effect of oxygen upon exercise response. *Chest* 1980; 78: 4–9.
21. Yamaoka S., Yonekura Y., Koide H. et al. Noninvasive method to assess cor pulmonale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987; 92: 10–17.
22. Schena M., Clini E., Errera D., Quadri A. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. *Chest* 1996; 109: 1446–1451.
23. Boussuges A., Pinet C., Molenat F. et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2000; 162: 670–675.
24. Christianson L.C., Shah A., Fisher V.J. Quantitative left ventricular cineangiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1979; 66: 399–404.
25. Matthay R.A., Berger H.J., Davies R.A. et al. Right and left ventricular exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: radionuclide assessment. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 234–239.
26. Slutsky R.A., Ackerman W., Karliner J.S. et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with chronic obstructive lung disease. Assessment by first-pass radionuclide angiography. *Am. J. Med.* 1980; 68: 197–205.
27. Song G.J., Oldershaw P.J. Left ventricular dysfunction in obstructive lung disease: an echocardiographic and angiographic study of cor pulmonale patients with decreased mitral E-F slope. *Int. J. Cardiol.* 1989; 25: 47–53.
28. Vizza C.D., Lynch J.P., Ochoa L.L. et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998; 113: 576–583.
29. Jardin F., Gueret P., Prost J.F. et al. Twodimensional echocardiographic assessment of left ventricular function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 135–142.
30. Incalzi R.A., Pistelli R., Fuso L. et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 1092–1097.
31. Render M.L., Weinstein A.S., Blaustein A.S. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995; 107: 162–168.
32. Kline L.E., Crawford M.H., MacDonald W.J. et al. Noninvasive assessment of left ventricular performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1977; 72: 558–564.
33. Zema M.J., Masters A.P., Margouleff D. Dyspnea: the heart or the lungs? Differentiation at bedside by use of the simple Valsalva maneuver. *Chest* 1984; 85: 59–64.
34. Steele P., Ellis J.H., Van D. et al. Left ventricular ejection fraction in severe chronic obstructive airways disease. *Am. J. Med.* 1975; 59: 21–28.
35. Berger H.J., Matthay R.A., Loke J. et al. Assessment of cardiac performance with quantitative radionuclide angiocardiology: right ventricular ejection fraction with reference to findings in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Cardiol.* 1978; 41: 897–905.
36. MacNee W., Xue Q.F., Hannan W.J. et al. Assessment by radionuclide angiography of right and left ventricular function in chronic bronchitis and emphysema. *Thorax* 1983; 38: 494–500.
37. McCullough P.A., Hollander J.E., Nowak R.M. et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 2003; 10: 198–204.
38. McKee P.A., Castelli W.P., McNamara P.M., Kannel W.B. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 1441–1446.
39. Schocken D.D., Arrieta M.I., Leaverton P.E., Ross E.A. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 301–306.
40. Flecher C., Peto R., Tinker C., Speizer F.E. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. New York: Oxford University Press; 1976.
41. Mannino D.M., Gagnon R.C., Petty T.L., Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1683–1689.
42. U.S. Surgeon General. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Washington, DC: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.
43. Liao J.K. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol* 2002; 86: 5–18.
44. Gotto A.M. Jr., Farmer J.A. Pleiotropic effects of statins: do they matter? *Curr. Opin. Lipidol.* 2001; 12: 391–394.
45. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
46. Critchley J.A., Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *J. A. M. A.* 2003; 290: 86–97.
47. Dankner R., Goldbourt U., Boyko V., Reicher-Reiss H. Predictors of cardiac and non-cardiac mortality among 14,697 patients with coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 121–127.
48. He J., Vupputuri S., Allen K. et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease. A meta-analysis of epidemiological studies. *N. Eng. J. Med.* 1999; 340: 920–926.
49. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Environmental tobacco smoke exposure and ischemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br. Med. J.* 1997; 315: 973–980.
50. Liao J.K. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int. J. Cardiol.* 2002; 86: 5–18.
51. Ambrose J.A., Barua R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1731–1737.
52. Bohadana A., Tecluscu D., Martinet Y. Mechanisms of chronic airway obstruction. *Respir. Med.* 2004; 98: 139–151.
53. Burke A., Fitzgerald G.A. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 2003; 46: 79–90.
54. Puranik R., Celermajer D.S. Smoking and endothelial function. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 2003; 45: 443–458.
55. Su Y., Cao W., Han Z., Block E.R. Cigarette smoke extract inhibits angiogenesis of pulmonary artery endothelial cells:

- The role of calpain. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 287: L794–L800.
56. Pittilo M.R. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *Int. J. Exp. Pathol.* 2000; 81: 219–230.
 57. 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; 167: 1117–1123.
 58. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for heart disease in eight U.S. counties. *Epidemiology* 1999; 10: 17–22.
 59. Katsouyanni K., Zmirou D., Spix C. et al. Shortterm effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data. The APHEA Project. *Air Pollution Health Effects-A European Approach. Publ. Hlth Rev.* 1997; 25: 7–18 [discuss.: 19–28].
 60. Samet J.M., Dominici F., Currier F.C. et al. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987–1994. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1742–1749.
 61. Calverley P.M.A., Scott S. Is airway inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) a risk factor for cardiovascular events? *J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2006; 3: 233–242.
 62. Zureik M., Benetos A., Neukirch C. et al. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 2181–2185.
 63. Beaty T.H., Newill C.A., Cohen B.H. et al. Effects of pulmonary function on mortality. *J. Chronic. Dis.* 1985; 38: 703–710.
 64. Higgins M.W., Keller J.B. Predictors of mortality in the adult population of Tecumseh. *Arch. Environ. Hlth* 1970; 21: 418–424.
 65. Speizer F.E., Fay M.E., Dockery D.W., Ferris B.G.Jr. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: S49–S55.
 66. Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–715.
 67. Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656–664.
 68. Hospers J.J., Postma D.S., Rijcken B. et al. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1313–1317.
 69. Knuiman M.W., James A.L., Divitini M.L. et al. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann. Epidemiol.* 1999; 9: 297–306.
 70. Sin D.D., Wu L., Anderson J.A. et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992–997.
 71. Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1256–1276.
 72. Engstrom G., Hedblad B., Janzon L., Valind S. Respiratory decline in smokers and ex-smokers-an independent risk factor for cardiovascular disease and death. *J. Cardiovasc. Risk.* 2000; 7: 267–272.
 73. Tockman M.S., Pearson J.D., Fleg J.L. et al. Rapid decline in FEV₁: a new risk factor for coronary heart disease mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 390–398.
 74. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation* 2003; 107: 1514–1519.
 75. Cherniack R.M., Cherniack L., Naimark A. Respiration in health and disease. Philadelphia: W.B. Saunders; 1972. 323–324.
 76. Aliverti A., Macklem P.T. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration (Herrlisheim)* 2001; 68: 229–239.
 77. Rappaport E. *Cor pulmonale*. In: Murray J.J., Nadel J.A., Mason R.M., Boushey H., eds. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. 1631–1648.
 78. Medical Research Council. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1 (8222): 681–686.
 79. Kvale P.A., Cugell D.W., Anthonisen N.R. et al. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxic chronic obstructive lung disease. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
 80. Timms R.M., Khaja F.U., Williams G.W. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 1985; 102: 29–36.
 81. Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M. et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 493–498.
 82. de Leeuw P.W., Dees A. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease. *Eur Respir J* 2003; Suppl. 46: 33s–40s.
 83. Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286: 912–918.
 84. O'Donnell D.E., Revill S.M., Webb K.A. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 770–777.
 85. Andreas S., Anker S.D., Scanlon P.D. et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 2005; 128: 3618–3624.
 86. Newton G.E., Azevedo E.R., Parker J.D. Inotropic and sympathetic responses to the intracoronary infusion of a beta2-receptor agonist: a human in vivo study. *Circulation* 1999; 99: 2402–2407.
 87. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645–2653.
 88. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
 89. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–1519.
 90. Bang K.M., Gergen P.J., Kramer R. et al. The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort. *Chest* 1993; 103: 536–540.
 91. Wellenius G.A., Saldiva P.H., Batalha J.R. et al. Electrocardiographic changes during exposure to residual oil fly ash (ROFA) particles in a rat model of myocardial infarction. *Toxicol. Sci.* 2002; 66: 327–335.
 92. Wouters E.F.M. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 877–879.

93. *Gan W.Q., Paul Man S.F., Sin D.D.* The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127: 558–564.
94. *Wedzicha J.A., Seemungal T.A., MacCallum P.K. et al.* Acute exacerbations of COPD are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 210–215.
95. *Gong H. Jr., Sioutas C., Linn W.S.* Controlled exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient particles in metropolitan Los Angeles. *Res. Rep. Hlth Eff. Inst.* 2003; 118: 1–36 [discus.: 37–47].
96. *van Eeden S.F., Tan W.C., Suwa T. et al.* Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM10). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 826–830.
97. *Suwa T., Hogg J.C., Quinlan K.B. et al.* Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 935–942.
98. *Tan W.C., Qiu D., Liam B.L. et al.* The human bone marrow response to acute air pollution caused by forest fires. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1213–1217.
99. *Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Bang H. et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2004; 109: 837–842.
100. *Blake G.J., Ridker P.M.* C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (4, suppl. S): 37S–42S.
101. *Blake G.J.* Inflammatory biomarkers of the patient with myocardial insufficiency. *Curr. Opin. Crit. Care* 2003; 9: 369–374.
102. *Blankenberg S., Tiret L., Bickel C. et al.* AtheroGene Investigators. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002; 106: 24–30.
103. *Danesh J., Whincup P., Walker M. et al.* Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *Br. Med. J.* 2000; 321: 199–204.
104. *Koukkunen H., Penttila K., Kempainen A. et al.* C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann. Med.* 2001; 33: 37–47.
105. *Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M. et al.* Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149–2153.
106. *Lind L.* Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 169: 203–214.
107. *Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al.* Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1557–1565.
108. *Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M. et al.* C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the production of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1387–1397.
109. *Kinlay S., Selwyn A.P.* Effects of statins on inflammation in patients with acute and chronic coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91 (suppl. 4A): 9B–13B.
110. *Plutzky J.* Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88 (suppl. 8A): 10K–15K.
111. *Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. et al.* Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890–1896.
112. *Zwaka T.P., Homback V., Torzewski J.* C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194–1197.
113. *Wewers M.D.* Cytokines and macrophages, In: Remick D.G., Friedland J.S., eds. *Cytokines in health and disease.* New York: Marcel Dekker, 1997: 339–356.
114. *Devaraj S., Xu D.Y., Jialal I.* C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398–404.
115. *Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T.* Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165–2168.
116. *Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N.* C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
117. *Pinto Plata V.M., Mullerova H., Toso J.F. et al.* C-reactive protein in patients with COPD, control smokers, and non-smokers. *Thorax* 2006; 61: 23–28.
118. *Drost E.M., Skwarski K.M., Sauleda J. et al.* Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 2005; 60: 293–300.
119. *Wedzicha J.A., Donaldson G.C.* Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care* 2003; 48: 1204–1214.
120. *Grimes D.S., Hindle E., Dyer T.* Respiratory infection and coronary heart disease: progression of a paradigm. *Quart. J. Med.* 2000; 93: 375–383.
121. *Leinonen M., Saikku P.* Infections and atherosclerosis. *Scand. Cardiovasc. J.* 2000; 34: 12–20.
122. *Grayston J.T., Kronmal R.A., Jackson L.A. et al.* ACES Investigators. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1637–1645.
123. *Kiechl S., Werner P., Egger G. et al.* Active and passive smoking, chronic infections, and the risk of carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck study. *Stroke* 2002; 33: 2170–2176.
124. *Sauerwein H.P., Schols A.M.* Glucose metabolism in chronic lung disease. *Clin. Nutr.* 2002; 21: 367–371.
125. *Kempainen J., Tsuchida H., Stolen K. et al.* Insulin signalling and resistance with chronic heart failure. *J. Physiol.* 2003; 550: 305–315.
126. *Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G.* Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1245–1257.