

Патогенетические особенности формирования сердечно-сосудистого континуума при хронической обструктивной болезни легких

Н.Т.Ватутин^{1,2}, А.С.Смирнова^{1,2}, Д.В.Борт¹, Г.Г.Тарадин¹

1 – Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького: 83005, Украина, Донецк, пр. Ильича, 14;

2 – ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К.Гусака НАМН Украины»: 83000, Украина, Донецк, Ленинский проспект, 47

Резюме

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких рассматривается как системное заболевание с множественными вне-легочными проявлениями, которые в ряде случаев и определяют прогноз. При этом сердечно-сосудистые осложнения относятся к основным системным проявлениям заболевания. Появление кардиореспираторной коморбидности, сопровождающейся синдромом взаимного отягощения, формирует определенные особенности клинической картины ввиду общности некоторых звеньев патогенеза, которые включают развитие системного воспалительного ответа, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. В обзоре представлены основные патогенетические механизмы, характерные для данной коморбидной патологии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, патогенез.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-610-617

Pathogenic particularities of cardiovascular continuum in chronic obstructive pulmonary disease

N.T.Vatutin^{1,2}, A.S.Smironova^{1,2}, D.V.Bort¹, G.G.Taradin¹

1 – M.Gor'kiy Donetsk National Medical University: 14; Il'icha av., Donetsk, 83005, Ukraine;

2 – V.K.Gusak State Institute of Urgent and Reconstructive Surgery, National Medical Science Academy of Ukraine: 47, Leninskiy av., Donetsk, 83000, Ukraine

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is currently considered as a systemic disease with multiple extrapulmonary manifestations which can negatively affect the prognosis. Cardiovascular abnormalities are main systemic manifestations of COPD. Cardiovascular diseases and COPD have common pathogenic features that include the systemic inflammatory response, oxidative stress and endothelial dysfunction. Main pathogenic mechanisms of this comorbidity were discussed in this review.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease, pathogenesis.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является часто встречающейся патологией, которой способствуют такие факторы, как прогрессирующее загрязнение окружающей среды, популяризация табакокурения и широкое распространение вирусных инфекций. По данным ряда исследований [1, 2], распространенность ХОБЛ в мире у лиц старше 40 лет варьируется от 7 до 18,2 %. Ежегодно ХОБЛ является причиной смерти около 3 млн человек, а по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. ХОБЛ будет занимать 4-е место среди других причин летальности ввиду распространяющейся эпидемии курения и снижения смертности от других причин [3].

На протяжении последних десятилетий определение, диагностические критерии и подходы к терапии ХОБЛ неоднократно пересматривались. На сегодняшний день ХОБЛ определяется как подающееся профилактике и лечению заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока (обычно прогрессирующим) и ассоциируется с повышенным хроническим воспалительным ответом в дыхатель-

ных путях и легких на воздействие вредных частиц или газов [3]. Диагноз ХОБЛ должен предполагаться при наличии у больного хронического и прогрессирующего кашля, одышки и продукции мокроты, выраженность которых может меняться изо дня в день [4]. При этом снижение соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких < 0,7 считается ранним и достоверным признаком ограничения воздушного потока даже при сохранении ОФВ₁ > 80 %_{долж}.

Эпидемиология ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии

В настоящее время ХОБЛ рассматривается как системное заболевание с множественными внелегочными проявлениями, которые в ряде случаев и определяют прогноз. При этом сердечно-сосудистые осложнения относятся к основным системным проявлениям ХОБЛ [5]. Так, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) встречаются у пациентов с ХОБЛ чаще, чем в общей популяции, и у лиц старших воз-

растных групп достигают 62 %, а 15-летняя выживаемость таких пациентов составляет ≤ 25 % [6]. При этом у больных с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ на каждые 10 % снижения ОФВ₁ риск сердечно-сосудистой смерти возрастает на 28 %, других событий — на 20 % [7]. В соответствии с данными крупных эпидемиологических исследований, ведущей причиной летальности у больных ХОБЛ легкого / среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а ССЗ [8]. Определенный вклад в неблагоприятный прогноз таких пациентов вносит длительная терапия β_2 -агонистами, способная повысить риск нарушения ритма сердца и частоту инфаркта миокарда. При анализе частоты внезапной сердечной смерти у пациентов с ХОБЛ и изучении взаимосвязи этого показателя с общим сердечно-сосудистым риском и приемом бронходилататоров показано, что ХОБЛ ассоциируется с повышением риска внезапной сердечной смерти, который значительно возрастал при использовании β_2 -агонистов короткого действия [8].

Патогенетические механизмы ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии

При появлении кардиореспираторной коморбидности, сопровождающейся синдромом взаимного отягощения, формируются определенные особенности клинической картины ввиду общности некоторых звеньев патогенеза, что приводит к снижению эффекта лечения, ухудшению прогноза заболеваний и требует новых подходов к диагностике и лечебной тактике [9]. Согласно современным представлениям, развитие и прогрессирование кардиореспираторной коморбидной патологии объединено рядом факторов, к которым относятся курение, избыточная масса тела, низкая физическая активность, вторичный эритроцитоз, обструктивное апноэ во сне, нарушение гемодинамики в малом круге кровообращения. В патогенезе ССЗ и ХОБЛ можно выделить некоторые общие механизмы — развитие системного воспалительного ответа, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции (ЭД), которые являются ключевым звеном сердечно-сосудистого континуума [10, 11]. При этом формирование вторичной легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) с увеличением нагрузки на правые отделы сердца и левое предсердие приводит к ухудшению коронарного резерва, что усиливает ишемию миокарда обоих желудочков и ведет к прогрессированию как коронарной, так и легочной недостаточности.

В то же время отмечается и обратная зависимость, а именно — влияние ССЗ на развитие обострений ХОБЛ. В свою очередь, частота обострений не только влияет на качество жизни, но и в значительной степени определяет прогноз для таких пациентов. По результатам исследования причиной обострения ХОБЛ, требующей госпитализации, более чем в 40 % случаев явилась дестабилизация ССЗ [12]. Более драматично развивается ситуация при появлении нарушений ритма сердца. Так, госпитальная

летальность у пациентов с сочетанием тяжелого течения ХОБЛ и аритмии превышает 30 %, а у таких же пациентов, но без аритмии — 8 %.

Все сказанное позволяет создать картину порочного круга взаимной коморбидности ХОБЛ и ССЗ. Обострение ХОБЛ, вызывая системный воспалительный ответ и оксидативный стресс, ведет к ухудшению коронарного кровотока вследствие дестабилизации атеросклеротических бляшек, развития синдрома гиперкоагуляции и нарушения эндотелиальной функции сосудов. С другой стороны, снижение сердечного выброса на фоне усугубляющейся ишемии приводит к застою в малом круге кровообращения, что нарушает нормальные механизмы мукоцилиарного клиренса (МЦК). Нарушение МЦК, в свою очередь, способно приводить к обострению ХОБЛ как вследствие усиления обструкции, так и в результате активации микрофлоры [12].

Роль системного воспаления в развитии ЭД

Эндотелий сосудов представляет собой гормонально-активную ткань, которая регулирует сосудистый тонус путем высвобождения вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов и моделирует сократительную активность гладкомышечных клеток. Именно эндотелиальные клетки первыми испытывают воздействие свободных кислородных радикалов, окисленных липопротеинов низкой плотности, высоких концентраций холестерина и гидростатического давления внутри выстилаемых ими сосудов. При различных сосудистых заболеваниях и метаболических нарушениях способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы снижается, тогда как образование вазоконстрикторных факторов сохраняется или увеличивается, что приводит к ЭД [13]. Имеются данные, что локальный воспалительный ответ в легких сопровождается активацией системного воспаления, усилением оксидативного стресса и также приводит к нарушению эндотелиальной функции сосудов [14]. Указанные процессы обусловлены действием различных острофазовых показателей (С-реактивный белок — СРБ) и провоспалительных цитокинов (интерферон- γ , интерлейкины — IL, фактор некроза опухоли- α — TNF- α), уровень и активность которых существенно возрастают при многих хронических заболеваниях внутренних органов, в т. ч. при ХОБЛ [15]. Данные литературы свидетельствуют, что развитие ЭД в настоящее время является одним из основных факторов патогенеза ЛАГ при ХОБЛ.

К маркерам ЭД в настоящее время относят оксид азота (NO), sPЕСАМ-1 (растворимая форма тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы межклеточной адгезии), растворимые селектины, тромбомодулин и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и т. п. [16–18].

В последнее время в патогенезе болезней легких активно исследуется роль NO. Показано, что ЭД при ХОБЛ проявляется уменьшением вазодилатации, что может быть обусловлено как снижением осво-

бождения эндотелиального расслабляющего фактора, так и уменьшением восприимчивости сосудистых гладких мышц к этой субстанции [19]. При длительной гипоксии функции релаксации эндотелия снижаются, что служит причиной сужения сосудов легких и возникновения ЛАГ. NO при ХОБЛ определяет особенно высокую оксидативную активность в нижних отделах дыхательных путей, т. к. индуцибельная NO-синтаза экспрессируется в основном при их воспалении. *Е.Г.Зарубиной и соавт.* [20] проведено исследование эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса с помощью ультразвука у пациентов с ХОБЛ в стадии обострения и ишемической болезнью сердца (ИБС). Установлено, что прирост NO у больных с сочетанной патологией был меньшим в сравнении с группой только с ХОБЛ и группой с ИБС.

В некоторых работах представлены данные о повышении уровня селектина у больных ХОБЛ и ЛАГ, свидетельствующем о развитии ЭД [21, 22]. Как показали данные исследования [23], VEGF, являясь основным индуктором ангиогенеза, под воздействием IL в условиях гипоксии также способствует развитию эмфиземы и ЛАГ.

Важная роль в патогенезе ЭД отводится также эндотелину-1 – полипептиду, который синтезируется в бронхиальном эпителии, эндотелии и макрофагах. Нарастание его концентрации регистрируется у больных ХОБЛ и ЛАГ, провоцируя развитие вазоконстрикции и прогрессирование ЭД [24]. Так, при обследовании больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и гипертонической болезнью (ГБ) выявлена ЭД, проявляющаяся гиперпродукцией эндотелина-1 и натрийуретического пептида С (НУПС) [25]. При этом указано, что НУПС является более чувствительным косвенным маркером ЭД. Это свидетельствует об усугублении дефицита NO при сочетании ХОБЛ с ГБ по сравнению с монозаболеванием (ГБ, ХОБЛ). Аналогичные результаты получены в работе *С.А.Прибылова* [26], где у больных ХОБЛ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза выявлено более высокое содержание эндотелина-1 в плазме крови в сочетании с ЭД и повышением давления в легочной артерии, сопровождающееся диастолической дисфункцией миокарда. С целью фармакологической коррекции ЭД и ЛАГ при прогрессировании ХСН использована длительная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом в дозе 10 мг в сутки. На фоне лечения у больных отмечалась положительная динамика систоло-диастолической функции желудочков сердца при отсутствии негативного влияния на легочную функцию. Также имеются сведения, что эндотелин-1, помимо прочего, повышает адгезию тромбоцитов, что может способствовать развитию микротромбозов.

Считается [27], что в поддержании целостности эндотелия большую роль играют циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники (SEPCs). Есть данные, что при снижении уровня SEPCs нарушается системная функция сосудистой стенки, что

в свою очередь повышает сердечно-сосудистый риск. Так, в работе *S.Pizarro et al.* [28] у пациентов с ХОБЛ обнаружено снижение количества SEPCs, которые выполняют репаративную функцию в ответ на повреждение сосудистой стенки и / или тканевую ишемию, что в свою очередь приводило к прогрессированию атеросклероза и развитию ССЗ. В исследовании [29] у больных ХОБЛ в сочетании с ЛАГ отмечено снижение SEPCs. При этом количество и функциональные способности SEPCs имели отрицательную корреляционную связь с уровнем давления в легочной артерии. Предполагают, что в дисфункции SEPCs играет роль нарушение эпигенетической регуляции, что может способствовать развитию сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ (под эпигенетической регуляцией понимают механизмы изменения экспрессии генов, не затрагивающие последовательность нуклеотидов в ДНК) [30].

Также имеются сведения об участии Rho-киназы в повреждении эндотелия сосудов. На сегодняшний день известны 2 ее изоформы: Rho-киназа-1 и Rho-киназа-2. Последняя экспрессируется в клетках гладких мышц сосудов и эндотелиальных клетках. Активация Rho-киназы-2 активной GTP-связанной RhoA приводит к сенсibilизации кальция в гладкомышечных клетках через опосредованное фосфорилированием ингибирование активности фосфатазы легкой цепи миозина и посредством этого способствует повышению активности регуляторной легкой цепи миозина.

Известно, что Rho-киназа вовлечена в множество патофизиологических процессов, среди которых можно выделить следующие: сужение кровеносных сосудов, включая развитие миогенного тонуса и чрезмерную сократительную способность гладких мышц, сокращение гладкой мускулатуры бронхов, ХОБЛ, ЛАГ, ЭД, ССЗ и т. д. [31–33]. Эти данные подтверждаются рядом исследований. Так, в работе *Y.Bei et al.* [34] показано, что активация RhoA/Rho-киназы играет немаловажную роль в развитии ЭД у больных ХОБЛ. Обнаружено значительное снижение эндотелий-зависимой релаксации и уровня NO, в то время как активность RhoA/Rho-киназы была увеличена в легочных артериях пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. Таким образом, исследователи связали развитие ЭД у больных ХОБЛ с подавлением активности эндотелиальной NO-синтазы и активацией RhoA/Rho-киназы.

Системное воспаление и атеросклероз

В последние годы получены новые сведения о патофизиологических связях между атеросклерозом и ХОБЛ, в основе которых лежат такие явления, как системное воспаление, оксидативный стресс и ЭД [35, 36].

В инициации и прогрессировании атеросклероза особую роль играет системный воспалительный процесс – неотъемлемый спутник ХОБЛ – посредством воздействия на сосудистую стенку острофазовых

факторов (СРБ) и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL) [37]. СРБ может ускорять воспалительный каскад, активируя систему комплемента, тем самым стимулируя захват липопротеинов низкой плотности макрофагами, а также усиливая адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием. Взаимодействуя с другими провоспалительными медиаторами, СРБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки и образовании «пенистых» клеток. Вместе эти изменения ведут к развитию острого воспаления, протекающего в зоне атеромы, ее дестабилизации, вазоконстрикции, тромбообразованию и окклюзии ветвей венечных артерий [38].

Первые убедительные данные, обосновывающие прогностическую роль СРБ при атеросклерозе, были получены в ходе исследования MRFIT [39], по результатам которого продемонстрировано, что риск инфаркта миокарда и смерти от ИБС повышался в 3 раза в группе пациентов с наиболее высокой концентрацией СРБ. Аналогичные данные были получены в ходе крупного исследования MONICA [40], в котором спустя 8 лет от начала наблюдения частота ИБС оказалась на 50 % выше в группе пациентов с исходно увеличенным содержанием СРБ в плазме крови.

Интересно, что уровень маркеров воспаления повышен как при стабильном течении ХОБЛ, что подтверждено обнаружением прямой корреляционной связи между ее тяжестью и концентрациями провоспалительных цитокинов, так и при обострении заболевания, когда уровни маркеров воспаления увеличиваются в несколько раз [41]. Таким образом, каждое обострение ХОБЛ ассоциировано с повышенным риском развития новых сердечно-сосудистых событий вследствие развития атеросклероза и дестабилизации атеросклеротических бляшек [42].

Этот вывод был подтвержден результатами ряда исследований. Так, по итогам работы *А.А.Карновой и соавт.* [37] продемонстрировано, что в число предикторов более тяжелого атеросклеротического поражения коронарных артерий, помимо таких общеизвестных факторов риска, как возраст или сахарный диабет, также входит ХОБЛ. В работе [43] ультразвуковые признаки каротидного атеросклероза при I стадии изолированной ХОБЛ выявлялись у 33 % пациентов, при III–IV – у 72,2 %. В работе *В.М.Провоторова и соавт.* [44] подчеркнута, что системное воспаление, формирующееся при длительно протекающей ХОБЛ, является патогенетическим механизмом развития ИБС. При этом высокая концентрация маркеров системного воспаления ассоциирована с усугублением атеросклероза, развитием его осложнений и прогрессированием ИБС.

Системное воспаление и реологические свойства крови

Системное воспаление, характерное для больных ХОБЛ, вызывает также развитие эффекта *pro-coagu-*

lant. Высокий процент тромботических осложнений при ХОБЛ может быть объяснен значительным повышением сывороточного фибриногена как при стабильном течении заболевания, так и при его обострении [41]. В связи с этим повышение концентрации фибриногена в плазме крови рассматривается как независимый предиктор декомпенсации ССЗ и один из ключевых факторов, учитываемых при стратификации тяжести прогноза больных ХОБЛ.

Наиболее уязвимой группой в отношении тромботических осложнений ХОБЛ являются пожилые больные, у которых высокое содержание фибриногена в крови создает благоприятные условия для развития гиперкоагуляции. Этот факт подтверждается укорочением тромбинового времени и более высоким содержанием фибриназы в крови у больных ХОБЛ пожилого возраста, у которых период обострения ХОБЛ протекает с особенно высокой коагулянтной и низкой фибринолитической активностью. Так, *О.С.Полуниной и соавт.* [45] при оценке основных показателей системы гемостаза у пациентов с ХОБЛ ($n = 50$) в разных возрастных группах обнаружено статистически достоверное ($p < 0,01$) нарастание уровня фибриногена в периферической крови у пожилых больных ХОБЛ, в то время как у молодых чаще развивались разнонаправленные сдвиги в системе гемостаза, свидетельствующие о возникновении у одной части пациентов состояния гипер-, а у другой – гипокоагуляции. При этом у пожилых пациентов с ХОБЛ регистрировалось достоверно ($p < 0,05$) более высокое содержание фибриназы в крови ($99,2 \pm 0,1$ и $85,5 \pm 0,3$ соответственно) и укорочение тромбинового времени (до $9,00 \pm 0,01$ с). Аутокоагуляционный тест у лиц пожилого возраста с ХОБЛ по сравнению с больными молодого возраста также укорачивался, свидетельствуя о состоянии гиперкоагуляции.

Кроме того, в исследованиях гемостаза у больных ХОБЛ выявлены нарушения тромбоцитарного звена, наиболее выраженные у лиц с явлениями гипоксии [46]. Так, в работе *V.R.Biljak et al.* [47] у этой группы пациентов отмечался статистически более высокий уровень тромбоцитов по сравнению с контрольной группой. Аналогичные данные были получены в ходе исследования [48], в котором сделаны выводы о том, что при ХОБЛ наблюдаются не только реологические, но и агрегационные нарушения с увеличением количества активирующихся тромбоцитов.

Другой составляющей синдрома гиперкоагуляции при ХОБЛ, обеспечивающей протромботическое и провоспалительное состояние всех систем организма, является ожирение, встречающееся у $1/3$ таких больных [49, 50]. Известно [51], что жировая ткань является эндокринным органом, депонирующим множество провоспалительных цитокинов, гормонов и нейромедиаторов. Более того, адипоциты вырабатывают большое количество адипоцитокинов, которые усугубляют системное воспаление и гипоксию, что также способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [52, 53].

Таким образом, у больных ХОБЛ отмечается нарушение системы свертывания крови по типу гиперкоагуляции, что может приводить к развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

К настоящему времени опубликовано большое число исследований, демонстрирующих существование прямой связи между ХОБЛ и кардиоваскулярной патологией, центральное место в которой занимает системный воспалительный ответ. В патогенезе ССЗ и ХОБЛ выделяются и другие общие механизмы, к которым, прежде всего, относятся оксидативный стресс и ЭД. Все сказанное позволяет создать картину порочного круга взаимной коморбидности ХОБЛ и ССЗ. Наличие и обострение ХОБЛ, вызывая системный воспалительный ответ, ведет к ухудшению коронарного кровотока вследствие дестабилизации атеросклеротических бляшек, развития синдрома гиперкоагуляции и ЭД. С другой стороны, снижение сердечного выброса на фоне усугубляющейся ишемии приводит к застою в малом круге кровообращения, что нарушает нормальные механизмы МЦК. Появление кардиореспираторной коморбидности, сопровождающейся синдромом взаимного отягощения, формирует особенности клинической картины и диагностики, что вызывает определенные трудности в ведении таких пациентов.

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

- Murray C.J., Lopez A.D. Measuring the global burden of disease. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 448–457.
- Agusti A., Calverley P.M., Celli B. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). The updated 2015 report is available on 3. www.goldcopd.com).
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2014; 3: 15–54.
- Pan J., Xu L. Cai S.X. et al. The association of pulmonary function with carotid atherosclerosis in older Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD Subcohort. *Atherosclerosis.* 2015; 243 (2): 469–476.
- Крюков Н.Н., Шанина И.Ю., Протасов А.Д. Результаты функциональных тестов у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ. *Фундаментальные исследования.* 2011; 2: 83–88.
- Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 8–11.
- Беловол А.Н., Князькова И.И., Цыганков А.И. и др. Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких. *Практична ангиология.* 2015; 3 (70): 57–62.
- Кубажи Халил. Особенности течения и прогноза у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией: Дисс. ... канд. мед. наук. Рязань; 2013.
- Rodriguez-Miguelez P., Seigler N., Bass L. et al. Assessments of endothelial function and arterial stiffness are reproducible in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 1977–1986.
- Campo G., Pavasini R., Malagú M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015; 29 (2): 147–157.
- Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. *Русский медицинский журнал.* 2014; 5: 389–393.
- Ярмыш Н.В., Грозная Л.Н. Эндотелиальная дисфункция и ее регуляторные факторы. *Вісник проблем біології і медицини.* 2014; 2 (111): 37–43.
- Fabbri L.M., Rabe K.F., Ukena C. et al. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet.* 2007; 370: 797–799.
- Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериги Я.И. и др. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение.* 2014; 1 (85): 12–19.
- Pepene C.E. Soluble platelet/endothelial cell adhesion molecule (sPECAM)-1 is increased in polycystic ovary syndrome and related to endothelial dysfunction. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28 (5): 370–374.
- Hou H.F., Yuan N., Guo Q. et al. Citreoviridin enhances atherogenesis in hypercholesterolemic ApoE-deficient mice via upregulating inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0125956.
- Bakakos P., Patentalakis G., Papi A. Vascular biomarkers in asthma and COPD. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016; 16 (14): 1599–1609.
- Поплавская Э.Э., Лис М.А. Состояние функции эндотелия и активность фагоцитоза при хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2010; 1 (29): 29–31.
- Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний. *Клиническая медицина.* 2006; 5: 31–34.
- Takahashi T., Kubo H. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 303–314.
- Tanaseanu C., Tudor S., Tamsulea I. et al. Vascular endothelial growth factor, lipoprotein-associated phospholipase A2, sP-selectin and antiphospholipid antibodies, biological markers with prognostic value in pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease and systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Med. Res.* 2007; 12 (4): 145–151.
- Boeck L., Mandal J., Costa L. et al. Longitudinal measurement of serum vascular endothelial growth factor in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2015; 90 (2): 97–104.

24. Feng E.Z., Yang S.Y., Huang N.X. et al. Plasma endothelin-1 and nitric oxide correlate with ligustrazine alleviation of pulmonary artery hypertension in patients of chronic cor pulmonale from high altitude plateau during acute exacerbation. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2014; 30 (6): 532–537.
25. Akhmineeva A.Kh. Biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease concurrent with hypertensive disease or coronary heart disease. *Ter. Arkh.* 2014; 86 (3): 20–23 (in Russian).
26. Прибылов С.А. Легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и их коррекция лизиноприлом у больных с сердечной недостаточностью при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Кардиология*. 2006; 46 (9): 36–40.
27. Janssen W.J., Yunt Z.X., Muldrow A. et al. Circulating hematopoietic progenitor cells are decreased in COPD. *COPD*. 2014; 11 (3): 277–289.
28. Pizarro S., García-Lucio J., Peinado V.I. et al. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e106163.
29. Liu P., Zhang H., Liu J. et al. Changes of number and function of late endothelial progenitor cells in peripheral blood of COPD patients combined with pulmonary hypertension. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014 Sep. 16. [Epub ahead of print].
30. Paschalaki K.E., Starke R.D., Hu Y. et al. Dysfunction of endothelial progenitor cells from smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients due to increased DNA damage and senescence. *Stem. Cells*. 2013; 31 (12): 2813–2826.
31. Yoshii A., Iizuka K., Dobashi K. et al. Relaxation of contracted rabbit tracheal and human bronchial smooth muscle by Y-27632 through inhibition of Ca²⁺ sensitization. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 20 (6): 1190–1200.
32. Fukumoto Y., Matoba T., Ito A. et al. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2005; 91 (3): 391–392.
33. Steiöff K., Rütten H., Busch A.E. et al. Long term Rho-kinase inhibition ameliorates endothelial dysfunction in LDL-Receptor deficient mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 512 (2–3): 247–249.
34. Bei Y., Duong-Quy S., Hua-Huy T. et al. Activation of RhoA/Rho-kinase pathway accounts for pulmonary endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol. Rep.* 2013; 1 (5): e00105.
35. Song D., Fang G., Greenberg H. Liu S.F. Chronic intermittent hypoxia exposure-induced atherosclerosis: a brief review. *Immunol. Res.* 2015; 63 (1–3): 121–130.
36. Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Semenкова G.G., Shishkina E.S. Proinflammatory cytokines in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Klin. Med. (Mosk.)*. 2015; 93 (2): 5–9.
37. Карпова А.А., Рейдер Т.Н. Особенности поражения коронарного русла у пациентов с мультифокальным атеросклерозом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Фундаментальные исследования*. 2014; 4: 286–290.
38. Lin G.M., Liu K., Colangelo L.A. et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and association of high-sensitivity C-reactive protein concentrations with incident coronary heart disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 2016; 183 (1): 46–52.
39. Stamler J., Neaton J.D., Cohen J.D. et al. Multiple risk factor intervention trial revisited: a new perspective based on nonfatal and fatal composite endpoints, coronary and cardiovascular, during the trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2012; 1 (5): e003640.
40. Nilsson M., Trehn G., Asplund K. Use of complementary and alternative medicine remedies in Sweden. A population-based longitudinal study within the northern Sweden MONICA Project. Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease. *J. Intern. Med.* 2001; 250 (3): 225–233.
41. Dursunoglu N., Dursunoglu D., Yildiz A.I. et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with COPD. *Clin. Respir. J.* 2015. DOI: 10.1111/crj.12412. [Epub ahead of print].
42. Верткин А.Л., Скотников А.С., Губжожкова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта. *Лечащий врач*. 2013; 11: 85–88.
43. Акрамова Э.Г., Стручков П.В. Распространенность каротидного атеросклероза у больных ХОБЛ. *Пульмонология*. 2013; 3: 45–48.
44. Провоторов В.М., Будневский А.В., Семенова Г.Г., Шишкина Е.С. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2015; 93 (2): 5–9.
45. Полунина О.С., Михайлова И.А., Кудряшева И.А. Состояние системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких у пожилых. *Фундаментальные исследования*. 2005; 2: 32–33.
46. Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Удовиченко И.А. и др. Роль гипоксемии в формировании миокардиальных повреждений и нарушений гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2011; 41: 8–12.
47. Biljak V.R., Pancirov D., Cepelak I. et al. Platelet count, mean platelet volume and smoking status in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Platelets*. 2011; 22 (6): 466–470.
48. Костин В.И., Простакишина Ю.М., Шангина О.А., Солодилова Т.П. Агрегатное состояние крови у пожилых пациентов с ХОБЛ, страдающих депрессивными расстройствами. *Клиническая геронтология*. 2012; 11: 21–24.
49. Martin-Rodriguez E., Guillen-Grima F., Martí A, Brugos-Larumbe A. Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2015; 9 (5): 435–447.
50. Liu Y., Pleasants R.A., Croft J.B., Lugogo N. et al. Body mass index, respiratory conditions, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2015; 109 (7): 851–859.
51. Laurikka A., Vuolteenaho K., Toikkanen V., Rinne T. Adipocytokine resistin correlates with oxidative stress and myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 46 (4): 729–736.
52. Lis I., Pilarski Ł., Bogdański P. Omentin – a newly-discovered adipocytokine in insulin resistance pathogenesis. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2015; 39 (229): 56–60.
53. Nikseresht M., Sadeghifard N., Agha-Alinejad H., Ebrahim K. Inflammatory markers and adipocytokine responses to exercise training and detraining in men who are obese. *J. Strength. Cond. Res.* 2014; 28 (12): 3399–3410.

References

- Murray C.J., Lopez A.D. Measuring the global burden of disease. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 448–457.
- Agusti A., Calverley P.M., Celli B. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD). The updated 2015 report is available on 3. www.goldcopd.com).
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2014; 3: 15–54 (in Russian).
- Pan J., Xu L. Cai S.X. et al. The association of pulmonary function with carotid atherosclerosis in older Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD Subcohort. *Atherosclerosis.* 2015; 243 (2): 469–476.
- Kryukov N.N., Shanina I.Yu., Protasov A.D. Results of functional tests in patients with comorbidity of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2011; 2: 83–88 (in Russian).
- Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 8–11.
- Belovol A.N., Knyaz'kova I.I., Tsygankov A.I. et al. Improvement in therapy of patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Praktichna angiologya.* 2015; 3 (70): 57–62 (in Russian).
- Kubazhi Khalil. Disease course and prognosis in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease and hypertension: Diss. Ryazan'; 2013 (in Russian).
- Rodriguez-Miguel P., Seigler N., Bass L. et al. Assessments of endothelial function and arterial stiffness are reproducible in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 1977–1986.
- Campo G., Pavasini R., Malagú M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015; 29 (2): 147–157.
- Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. A paradigm of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; 5: 389–393 (in Russian).
- Yarmysh N.V., Groznaya L.N. Endothelial dysfunction and regulatory factors. *Visnik problem biologii i meditsini.* 2014; 2 (111): 37–43 (in Russian).
- Fabbri L.M., Rabe K.F., Ukena C. et al. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet.* 2007; 370: 797–799.
- Mamaeva M.G., Demko I.V., Verigo Ya.I. et al. Markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2014; 1 (85): 12–19 (in Russian).
- Pepene C.E. Soluble platelet/endothelial cell adhesion molecule (sPECAM)-1 is increased in polycystic ovary syndrome and related to endothelial dysfunction. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28 (5): 370–374.
- Hou H.F., Yuan N., Guo Q. et al. Citreoviridin enhances atherogenesis in hypercholesterolemic ApoE-deficient mice via upregulating inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0125956.
- Bakakos P., Patentalakis G., Papi A. Vascular biomarkers in asthma and COPD. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016; 16 (14): 1599–1609.
- Poplavskaya E.E., Lis M.A. Endothelial function and phagocytosis activity in comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2010; 1 (29): 29–31 (in Russian).
- Zarubina E.G., Mishina E.A., Osadchuk M.A. A role of endothelial dysfunction in pathogenesis of heart and respiratory disease comorbidity. *Klinicheskaya meditsina.* 2006; 5: 31–34 (in Russian).
- Takahashi T., Kubo H. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 303–314.
- Tanaseanu C., Tudor S., Tamsulea I. et al. Vascular endothelial growth factor, lipoprotein-associated phospholipase A2, sP-selectin and antiphospholipid antibodies, biological markers with prognostic value in pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease and systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Med. Res.* 2007; 12 (4): 145–151.
- Boeck L., Mandal J., Costa L. et al. Longitudinal measurement of serum vascular endothelial growth factor in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2015; 90 (2): 97–104.
- Feng E.Z., Yang S.Y., Huang N.X. et al. Plasma endothelin-1 and nitric oxide correlate with ligustrazine alleviation of pulmonary artery hypertension in patients of chronic cor pulmonale from high altitude plateau during acute exacerbation. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2014; 30 (6): 532–537.
- Akhmineeva A.Kh. Biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease concurrent with hypertensive disease or coronary heart disease. *Ter. Arkh.* 2014; 86 (3): 20–23 (in Russian).
- Pribylov S.A. Pulmonary hypertension, endothelial dysfunction and their correction with Lisinopril in patients with heart failure due to coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease comorbidity. *Kardiologiya.* 2006; 46 (9): 36–40 (in Russian).
- Janssen W.J., Yunt Z.X., Muldrow A. et al. Circulating hematopoietic progenitor cells are decreased in COPD. *COPD.* 2014; 11 (3): 277–289.
- Pizarro S., García-Lucio J., Peinado V.I. et al. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e106163.
- Liu P., Zhang H., Liu J. et al. Changes of number and function of late endothelial progenitor cells in peripheral blood of COPD patients combined with pulmonary hypertension. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014 Sep. 16. [Epub ahead of print].
- Paschalaki K.E., Starke R.D., Hu Y. et al. Dysfunction of endothelial progenitor cells from smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients due to increased DNA damage and senescence. *Stem. Cells.* 2013; 31 (12): 2813–2826.
- Yoshii A., Iizuka K., Dobashi K. et al. Relaxation of contracted rabbit tracheal and human bronchial smooth muscle by Y-27632 through inhibition of Ca²⁺ sensitization. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 20 (6): 1190–1200.
- Fukumoto Y., Matoba T., Ito A. et al. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart.* 2005; 91 (3): 391–392.

33. Steioff K., Rütten H., Busch A.E. et al. Long term Rho-kinase inhibition ameliorates endothelial dysfunction in LDL-Receptor deficient mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 512 (2–3): 247–249.
34. Bei Y., Duong-Quy S., Hua-Huy T. et al. Activation of RhoA/Rho-kinase pathway accounts for pulmonary endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol. Rep.* 2013; 1 (5): e00105.
35. Song D., Fang G., Greenberg H. Liu S.F. Chronic intermittent hypoxia exposure-induced atherosclerosis: a brief review. *Immunol. Res.* 2015; 63 (1–3): 121–130.
36. Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Semenkova G.G., Shishkina E.S. Proinflammatory cytokines in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Klin. Med. (Mosk.)*. 2015; 93 (2): 5–9.
37. Karpova A.A., Reyder T.N. Coronary injury in patients with multi-focal atherosclerosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 4: 286–290 (in Russian).
38. Lin G.M., Liu K., Colangelo L.A. et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and association of high-sensitivity C-reactive protein concentrations with incident coronary heart disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 2016; 183 (1): 46–52.
39. Stamler J., Neaton J.D., Cohen J.D. et al. Multiple risk factor intervention trial revisited: a new perspective based on nonfatal and fatal composite endpoints, coronary and cardiovascular, during the trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2012; 1 (5): e003640.
40. Nilsson M., Trehn G., Asplund K. Use of complementary and alternative medicine remedies in Sweden. A population-based longitudinal study within the northern Sweden MONICA Project. Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease. *J. Intern. Med.* 2001; 250 (3): 225–233.
41. Dursunoglu N., Dursunoglu D., Yıldız A.İ. et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with COPD. *Clin. Respir. J.* 2015. DOI: 10.1111/crj.12412. [Epub ahead of print].
42. Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Gubzhokova O.M. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of systemic inflammation and clinical and pharmacological role of roflumilast. *Lechashchiy vrach*. 2013; 11: 85–88 (in Russian).
43. Akramova E.G., Struchkov P.V. Severity of carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; 3: 45–48 (in Russian).
44. Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Semenkova G.G., Shishkina E.S. Proinflammatory cytokines in comorbidity of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93 (2): 5–9 (in Russian).
45. Polunina O.S., Mikhaylova I.A., Kudryasheva I.A. Hemostasis in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2005; 2: 32–33 (in Russian).
46. Kinyaykin M.F., Sukhanova G.I., Udovichenko I.A., et al. A role of hypoxemia in development of myocardial injury and hemostasis abnormalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2011; 41: 8–12 (in Russian).
47. Biljak V.R., Pancirov D., Cepelak I. et al. Platelet count, mean platelet volume and smoking status in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Platelets*. 2011; 22 (6): 466–470.
48. Kostin V.I., Prostakishina Yu.M., Shangina O.A., Solodilova T.P. Blood aggregation in elderly patients with COPD and depressive disorders. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2012; 11: 21–24 (in Russian).
49. Martin-Rodriguez E., Guillen-Grima F., Martí A, Brugos-Larumbe A. Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2015; 9 (5): 435–447.
50. Liu Y., Pleasants R.A., Croft J.B., Lugogo N. et al. Body mass index, respiratory conditions, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2015; 109 (7): 851–859.
51. Laurikka A., Vuolteenaho K., Toikkanen V., Rinne T. Adipocytokine resistin correlates with oxidative stress and myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 46 (4): 729–736.
52. Lis I., Pilarski Ł., Bogdański P. Omentin – a newly-discovered adipocytokine in insulin resistance pathogenesis. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2015; 39 (229): 56–60.
53. Nikseresht M., Sadeghifard N., Agha-Alinejad H., Ebrahim K. Inflammatory markers and adipocytokine responses to exercise training and detraining in men who are obese. *J. Strength. Cond. Res.* 2014; 28 (12): 3399–3410.

Received December 16, 2015
UDC 616.24-036.12-06:616.12

Информация об авторах

Ватутин Николай Тихонович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», и. о. зав. отделом неотложной и восстановительной кардиохирургии ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К.Гусака НАМН Украины»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: kafedra_vatutin@mail.ru

Смирнова Анна Сергеевна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ГО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», старший научный сотрудник отдела неотложной и восстановительной кардиохирургии ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К.Гусака НАМН Украины»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: a.smyrnova@mail.ru

Борт Дмитрий Витальевич – врач-интерн ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К.Гусака НАМН Украины»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: bortdima2@mail.ru

Тарадин Геннадий Геннадиевич – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ГО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: taradin@inbox.ru

Author information

Vatutin Nikolay Tikhonovich, MD, Professor, Head of Department of Hospital Internal Medicine, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University; Alternate Head of Division of Urgent and Reconstructive Cardiosurgery, V.K.Gusak' State Institute of Urgent and Reconstructive Surgery; National Medical Science Academy of Ukraine; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: kafedra_vatutin@mail.ru

Smyrnova Anna Sergeevna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Hospital Internal Medicine, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University, Senior Researcher at Division of Urgent and Reconstructive Cardiosurgery, V.K.Gusak' State Institute of Urgent and Reconstructive Surgery; National Medical Science Academy of Ukraine; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: a.smyrnova@mail.ru

Bort Dmitriy Vital'evich, Junior Physician at V.K.Gusak' State Institute of Urgent and Reconstructive Surgery; National Medical Science Academy of Ukraine; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: bortdima2@mail.ru

Taradin Gennadiy Gennadiyevich, PhD, Associate Professor at Department of Hospital Internal Medicine, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: taradin@inbox.ru