

Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные

С.И.Овчаренко[✉], З.Н.Нерсисян

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 1

Цель – представить обзор литературы по состоянию системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и собственные результаты.

Материалы и методы. Представлен обзор 56 литературных источников по заявленной теме. В собственное исследование были включены 65 больных (50 мужчин и 15 женщин), средний возраст 65,5±8,5 года, с ХОБЛ I–IV стадии в периоде стабильного течения заболевания, страдающих АГ 1, 2 и 3-й степени.

Результаты. Проанализировано состояние системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ в сочетании с АГ по данным литературы и оценены полученные результаты собственного исследования уровня маркеров воспалительного статуса и эндотелиальной дисфункции у обследованных больных. Выявлены высокие уровни изучаемых показателей (hsCRP, sICAM-1, эндотелин-1 и sP-селектин) у больных ХОБЛ в сочетании с АГ. При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые обратные связи активности изученных в работе маркеров с показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Заключение. У больных ХОБЛ в сочетании с АГ выявлены высокие уровни маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции (hsCRP, sICAM-1, эндотелин-1 и sP-селектин), что свидетельствует о наличии активного системного воспаления и дисфункции эндотелия у этих больных. В проведенной работе показано, что по мере ухудшения бронхиальной проходимости возрастает интенсивность маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, биомаркеры, С-реактивный белок, молекула межклеточной адгезии 1-го типа, эндотелин-1, P-селектин.

[✉]svetftk@mail.ru

Для цитирования: Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 8–12.

Systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension: review of the literature and our own data

S.I.Ovcharenko[✉], Z.N.Nersesian

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 1

The goal is to provide an overview of the literature on systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with arterial hypertension (AH) and our own results.

Materials and methods. A review of the 56 literature resources on the stated theme is presented. Our own study included 65 patients (50 men and 15 women), of mean age 65.5±8.5 years with COPD stages I–IV in a period of stability of the disease with hypertension 1, 2 and 3rd degree.

Results. The state of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with COPD combined with hypertension according to the literature and evaluated the results of our own research-level markers of inflammatory status and endothelial dysfunction in patients was examined. Revealed were high levels of the studied parameters (hsSRB, sICAM-1, endothelin-1 and SP-selectin) in patients with COPD associated with AH. During the correlation analysis, statistically significant feedbacks activity studied in the index markers forced expiratory volume in 1 second.

Conclusion. In patients with COPD combined with hypertension high levels of markers of inflammation and endothelial dysfunction (hsSRB, sICAM-1, endothelin-1 and SP-selectin), which indicate the presence of an active systemic inflammation and endothelial dysfunction in these patients were revealed. In the work carried out it shows that as the deterioration of bronchial obstruction increases the intensity of the markers of inflammation and endothelial dysfunction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, endothelial dysfunction, systemic inflammation, biomarkers, C-reactive protein, intercellular adhesion molecule type 1, endothelin-1, P-selectin.

[✉]svetftk@mail.ru

For citation: Ovcharenko S.I., Nersesian Z.N. Systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension: review of the literature and our own data. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 8–12.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) представляет одно из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней. По данным разных авторов, частота АГ при ХОБЛ варьирует в широких пределах, достигая 76,3%, и составляет в среднем 34,3% случаев [1–3].

Высокая частота сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии обусловлена генетической предрасположенностью и общими факторами риска: курение, пожилой возраст, мужской пол, малоподвижный образ жизни и ожирение.

Обзор литературы

Коморбидность ХОБЛ и АГ представляет собой совокупность сложных многоступенчатых патогенетических про-

цессов, среди которых трудно выделить ведущий фактор. Согласно современным представлениям, одним из основных патогенетических механизмов, объединяющих ХОБЛ и АГ, служит персистирующее системное воспаление, ведущее к формированию эндотелиальной дисфункции, которая является независимым предиктором неблагоприятного прогноза большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что делает эндотелий идеальной мишенью для терапии [4–6].

Последние исследования [1, 2, 5] выдвигают на повестку дня концепцию коморбидности, предполагающую формирование взаимосвязей и взаимовлияния между сосуществующими заболеваниями, а также наличие общих патогенетических механизмов, таких как хроническое воспаление низкой градации, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция.

К настоящему времени накапливается все больше данных о том, что не только локальное воспаление в бронхах, но и персистирующее системное воспаление, свойственное большому ХОБЛ, вносит существенный вклад в патогенез атеросклероза и других ССЗ у больных с бронхообструктивной патологией, способствуя развитию и прогрессированию дисфункции эндотелия, что и определяет интерес к данной проблеме и заставляет продолжать ее изучение.

Системное воспаление низкой градации присутствует у больных с умеренной и тяжелой степенью бронхиальной обструкции и ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии [7, 8]. У больных ХОБЛ выявлено наличие системного хронического воспаления низкой градации: определяются повышенные уровни интерлейкинов (ИЛ), циркулирующих иммунных комплексов, лейкоцитов как в период обострения, так и в период стабильного состояния пациентов [9, 10]. Указанные изменения нарастают по мере увеличения тяжести заболевания, развития дыхательной недостаточности, формирования легочного сердца.

Известно большое количество маркеров воспаления, уровень которых изменяется при ХОБЛ. Так, в исследовании J.Repine и соавт. [10, 11] в крови у больных ХОБЛ отмечено повышение концентрации циркулирующих CD8⁺-лимфоцитов, ИЛ-6, 8, 1 β , фактора некроза опухоли (ФНО)- α , лейкоцитарных молекул адгезии (сICAM-1), Р-селектина и острофазовых белков, включая С-реактивный белок (СРБ), не только в период обострения, но и в стадии ремиссии. Другие клинические исследования [12, 13] показали, что повышенное содержание в плазме крови молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), белков острой фазы (СРБ, фибриногена) свидетельствует о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ. Вместе с тем установлено, что СРБ является как маркером воспаления, так и фактором развития атеросклероза, так как, частично активируя эндотелиальные и гладкомышечные клетки, может оказывать негативное влияние на синтез оксида азота (NO) и усиливать дисфункцию эндотелия.

Многими исследователями было показано [14–16], что повышение уровня СРБ является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии, который используется как суррогатный маркер дисфункции эндотелия при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации.

В работе зарубежных исследователей L.Bautista и соавт. [17] было обнаружено, что повышение уровня СРБ при субклинических проявлениях васкулярной патологии является маркером развития не только сосудистых катастроф, таких как инфаркт миокарда и мозговой инсульт, что было показано на большой популяции пациентов в Роттердамском исследовании [18], но и становления АГ. Существуют предположения, что увеличение уровня СРБ может играть важную роль в прогрессировании атеросклероза у больных ХОБЛ [8].

Весьма долго диагностическое значение СРБ соотносили с его уровнями, превышающими 5 мг/л. При СРБ < 5 мг/л констатировали отсутствие системного воспалительного ответа, и точное определение СРБ в диапазоне от 1 до 5 мг/л не считали клинически значимым. В настоящее время в практику внедрены наборы, позволяющие определять уровни СРБ, которые сейчас называют базовыми. Базовый уровень СРБ – это концентрация, стабильно определяемая у практически здоровых лиц, а также у больных в отсутствие воспалительного процесса или вне обострения заболевания [19]. Именно для определения базового уровня СРБ используют методы высокочувствительного анализа (hsCRP). Во многих исследованиях было

подтверждено определение hsCRP как полезного показателя сердечно-сосудистого риска [12, 20–23]. Измерение базовых уровней hsCRP позволяет оценить степень риска развития острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти у лиц, не страдающих ССЗ. В норме последний обнаруживается в концентрации 0–1,1 мг/л (в среднем – 0,14 мг/л). При концентрациях hsCRP < 1,0 мг/л риск сосудистых осложнений минимальный, при 1,1–1,9 – низкий, при 2,0–2,9 – умеренный, при больших, чем 3 мг/л, – высокий. Эти данные подтверждаются результатами Фремингемского исследования, в котором уровень hsCRP > 3 мг/л был связан с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [24].

Существующие наблюдения, демонстрирующие ряд механизмов, в которых СРБ является медиатором дисфункции эндотелия, рожают новую основу для понимания патогенеза сосудистых заболеваний и служат задачей дальнейших исследований, синтеза профилактических средств и новой терапевтической стратегии для борьбы с сосудистыми повреждениями на фоне хронического неспецифического воспаления.

Что касается упомянутой ранее межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), то она относится к семейству иммуноглобулинов и служит функциональным лигандом для лейкоцитарного интегрина LFA-1 (Lymphocyte Function-Associated Antigen-1). Семейство ICAM включает 3 вида функционально-гетерогенных молекул: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3. Роль молекул группы ICAM наиболее существенна при миграции лейкоцитов в очаг воспаления. ICAM-1 экспрессируется в эндотелиальных клетках и клетках иммунной системы и активируется на фибробластах и эндотелиальных клетках воспалительными медиаторами типа ИЛ-1, ФНО и интерферона γ в течение нескольких часов, и его экспрессия коррелирует с миграцией лимфоцитов в область воспаления [25–27]. Высокий уровень ICAM-1 в плазме ассоциируется с атеросклерозом, инсультом, а также с развитием инфаркта миокарда в послеоперационном периоде [12, 28–29]. В высоких концентрациях растворимые адгезивные молекулы способствуют длительной хронической альтерации клеточных структур сосудистой стенки с поддержанием хронического системного воспаления [30–33].

Наиболее ранним этапом эндотелиального повреждения следует считать прилипание моноцитов к активированным клеткам эндотелия вследствие чрезмерной экспрессии на их поверхности молекул адгезии (ICAM-1). Торможение экспрессии молекул адгезии, в частности ICAM-1, предотвращает накопление воспалительных агентов в сосудистой стенке, что уменьшает их способность к эндотелиальному повреждению, характерному для ХОБЛ [34] и сердечно-сосудистой патологии [35].

Адгезивные молекулы могут стать клинически значимыми мишенями для противовоспалительной терапии. В настоящее время активно ведется поиск таких средств.

За последние годы накапливается все больше информации о том, что оценка состояния эндотелия может иметь важное клиническое значение для расширения понимания патогенеза многих заболеваний и прогнозирования развития осложнений. Данные литературы свидетельствуют о том, что развитие дисфункции эндотелия сегодня является одной из основных составляющих в патогенезе АГ и ХОБЛ. Под дисфункцией эндотелия понимают нарушение паритета между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных продуцентов эндотелия – с другой.

Наиболее полно изучены особенности формирования и клиническое значение повышенной артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ССЗ и

при сахарном диабете [36, 37]. Относительно недавно выполнены исследования, посвященные изучению эндотелиальной дисфункции у больных с респираторными заболеваниями [38, 39]. Однако клинико-патогенетические и функциональные аспекты этих нарушений неоднозначны и изучены недостаточно. Эндотелиальная дисфункция может иметь не только прогностическое значение, но и оказывать влияние на терапевтические подходы при заболеваниях органов дыхания.

Одними из основных патогенетических факторов, играющих важную роль при формировании как ХОБЛ, так и АГ и приводящих к развитию дисфункции эндотелия, принято считать гипоксию и артериальную гипоксемию [40, 41]. Гипоксия может разными путями приводить к развитию АГ, в том числе повышая симпатическую вазомоторную активность [40–44]. Вместе с тем гипоксия, наблюдаемая при ХОБЛ и АГ, сопровождается структурными изменениями эндотелиальных клеток и нарушением их функциональной активности, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции [45]. Существуют предположения, что гипоксия при ХОБЛ может способствовать повышению АД путем нарушения эндотелийзависимой вазодилатации [46–49].

Многими исследователями оценена эффективность определения в крови пациентов биомаркеров дисфункции эндотелия, так как это простой и объективный метод лабораторной диагностики, который предоставляет информацию о нормальных и патологических физиологических процессах. Принимая во внимание тот факт, что уровни циркулирующих биологически активных веществ в плазме крови зависят не только от степени выраженности дисфункции эндотелия, но и от других факторов (сопутствующая патология, иммунные заболевания, хронические инфекции), достоверные результаты, полученные в условиях отдельного исследования, могут не прослеживаться на популяционном уровне. В связи с этим на сегодняшний день при выборе маркера дисфункции эндотелия большое внимание уделяется его прогностической значимости в отношении риска развития ССЗ и их осложнений. Результаты ранее проведенных исследований [50] показали, что прогностической ценностью в большей степени обладают Е- и Р-селектины, эндотелин-1, фактор Виллебранда, молекулы клеточной адгезии и тромбомодулин.

Эндотелин-1 представляет собой крупный бициклический полипептид, состоящий из комбинации 21 аминокислоты. Эндотелин-1 оказывает мощное вазоконстрикторное действие, тормозит образование NO в сосудах, опосредует митогенный эффект, усиливает пролиферацию кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимулирует продукцию ряда цитокинов, факторов роста. В ответ на гипоксию отмечено увеличение продуцирования эндотелием сосудосуживающих субстанций наряду с уменьшением образования вазодилатирующих веществ. Эндотелин-1 рассматривается как маркер многих сосудистых патологий: ишемической болезни сердца [51], инфаркта миокарда, атеросклеротического повреждения сосудов [52], АГ, преэклампсии и эклампсии, почечной васкулярной патологии, ишемических повреждений мозга, неинфекционных легочных заболеваний, са-

харного диабета. У больных ХОБЛ с гипоксемией уровень эндотелина-1 в артериальной крови выше, чем у больных ХОБЛ без гипоксемии [4].

Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием происходит посредством специальных адгезивных молекул, которые представлены как на эндотелиоцитах, так и на лейкоцитах. Одним из классов адгезивных молекул являются селектины (Р, Е, L). На эндотелии представлены Р- и Е-селектины. Повышение адгезивности эндотелия имеет большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия при воспалении, атеросклерозе, септическом шоке и других патологических процессах [53]. Р-селектин относится к факторам, накапливающимся в эндотелии и выделяющимся из него при стимуляции. Адгезивные молекулы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении, что подтверждается данными одного из последних исследований, выполненного E.Oelsner и соавт. (2013 г.), по результатам которого у больных ХОБЛ отмечались высокие уровни маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелина-1 и адгезивных молекул (Р-селектина и ICAM-1), активность которых нарастала по мере усиления бронхиальной обструкции [54]. Эти данные подтверждаются также результатами Фремингемского исследования, в котором у больных ХОБЛ отмечались высокие уровни маркеров воспаления: СРБ, ICAM-1 и Р-селектина, активность которых имела обратную зависимость со значением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [55]. В зарубежном исследовании J.Zhonghua и соавт. также было показано повышение концентрации Р-селектина у больных ХОБЛ, нарастающее в период обострения заболевания [56].

В многочисленных проспективных исследованиях [4–6] показана взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у больных с ишемической болезнью сердца, АГ, периферическим атеросклерозом. Именно поэтому в настоящее время сформулирована концепция об эндотелии как органе-мишени при проведении профилактики и лечения ССЗ.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция и хроническое персистирующее воспаление – взаимосвязанные процессы, играющие ключевую роль в развитии и прогрессировании как ХОБЛ, так и АГ. Данные механизмы постоянно потенцируют друг друга, создавая порочный круг, и способствуют становлению и прогрессированию АГ при ХОБЛ.

Это положение нашло подтверждение в собственном исследовании, в котором с целью определения прогностически значимых маркеров воспалительного статуса и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ в сочетании с АГ, с учетом анализа ранее проведенных исследований в этой области, были изучены следующие маркеры: hsСРБ, sICAM-1, эндотелин-1 и sP-селектин.

Материалы и методы

В исследование были включены 65 больных (50 мужчин и 15 женщин, средний возраст 65,5±8,5 года, индекс курящего человека 44,6±19,9 пачко-года, ОФВ₁ 56,6±18,2%) с ХОБЛ I–IV стадии в периоде стабильного течения заболе-

Активность маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ в сочетании с АГ		
Маркеры	Исходные уровни маркеров (n=40), Me [25;75 перцентиль]	Нормальные значения
<i>Воспалительный статус</i>		
hsСРБ, мг/л	6,30 [4,55; 8,15]	0–1,1
sICAM-1, нг/мл	875,4 [763,2; 984,7]	102–825
<i>Эндотелиальная дисфункция</i>		
Эндотелин-1, фмоль/мл	3,97 [0,70; 7,03]	медиана 0,26
sP-селектин, нг/мл	195,89 [115,59; 262,69]	67–193

вания, страдающих АГ 1, 2 и 3-й степени повышения артериального давления (АД). Длительность ХОБЛ от момента постановки диагноза составляла $5,5 \pm 4,1$ года, длительность АГ – $11,1 \pm 8,7$ года. Это были пациенты с эссенциальной гипертензией, становление которой существенно предшествовало развитию ХОБЛ. В выборке преобладали больные со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ и II стадией АГ. При анализе распределения больных по степени повышения АД чаще встречались 2 и 3-я степени, преобладал высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты исследования уровня маркеров воспалительного статуса и эндотелиальной дисфункции обследованных пациентов представлены в таблице.

Заключение

При анализе полученных результатов активности маркеров воспалительного статуса и эндотелиальной дисфункции были выявлены высокие уровни изучаемых показателей (hsCRP, sICAM-1, эндотелин-1 и sP-селектин) у этих больных, что свидетельствует о наличии активного системного воспаления и дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ в сочетании с АГ. При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые обратные связи активности изученных в работе маркеров с показателем ОФВ₁. Таким образом, в проведенной работе было показано, что по мере ухудшения бронхиальной проходимости возрастает интенсивность маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Литература/References

- Zadionchenko V.S. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких — клинико-патогенетические параллели и возможности терапии. Рос. кардиол. журн. 2009; 6: 62–9. / Zadionchenko V.S. Arterial'naia gipertonii i khronicheskai obstruktivnaia bolezni' legkikh — kliniko-patogene-ticheskie paralleli i vozmozhnosti terapii. Ros. kardiolog. zhurn. 2009; 6: 62–9. [in Russian]
- Karoli N.A., Rebrov A.P. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 1999; 4: 9–16. / Karoli N.A., Rebrov A.P. Komorbidnost' u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh: mesto kardiovas-kuliarnoi patologii. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 1999; 4: 9–16. [in Russian]
- Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 333–9.
- Suylen RI, Smits JF, Daemen MJ. Pulmonary artery remodeling difference in hypoxia and monocrotaline induced pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2008; 157: 1423–8.
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease. Circulation 2001; 104: 263–8.
- Lucher TF, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. Atherosclerosis 1995; 118: 81–90.
- Ridker P, Cannon C, Morrow D et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med 2005; 352: 20.
- Sin DD, Man SF. 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: 1514–9.
- Nosratala D, Bernardo R. Mechanisms of Disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. Nat Clin Pract Nephrology 2006; 2 (10): 582–93.
- Repine JE, Bast A, Lankhorst L. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 341–57.
- Henning B, Diana JN, Toborek M, McClain CJ. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism. J Am Coll Nutr 1994; 13: 224–31.
- Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. Clinica Chimica Acta 2006; 368: 33–47.
- Corrado E, Rizzo M, Tantillo R et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study. Stroke 2006; 37: 482–6.
- Ridker PM, Haughe P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. J Investig Med 1998; 46: 391–5.
- Ridker PM, Hennekens CH. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836–43.
- Saetta M, Baraldo S, Corbino L et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 711–1.
- Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? J Hypertens 2001; 19: 857–61.
- Van Der Meer IM, de Maat MP, Hak AE. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. Stroke 2002; 33: 2750–5.
- Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. Клинико-лабораторный консилдум. 2008; 2 (21): 37–48. / Vel'kov V.V. S-reaktivnyi belok v laboratornoi diagnostike ostrykh vospaleni i v otsenke riskov sosudistykh patologii. Kliniko-laboratornyi konsilium. 2008; 2 (21): 37–48. [in Russian]
- Genest J, McPherson J, Frohlich R et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society. Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult—2009 recommendations. Can J Cardiol 2009; 25: 567–79.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107: 499–511.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. Lancet 2009; 373: 1175–82.
- Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K et al. Positive association between high-sensitivity C-reactive protein and incidence of type 2 diabetes mellitus in Japanese workers: 6-year follow-up. Diabetes 2013; 29 (5): 398–405.
- Wilson PWF et al. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. Circulation: cardiovascular quality and outcomes 2008; 1: 92–7.
- Shichiri M et al. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. Hypertension; 15: 493–6.
- Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. Cell 1994; 76: 301–14.
- Искандарова Л.Р., Хайбулина Н.Г., Амирова А.Р. и др. Показатели межклеточных молекул адгезии, иммунной системы при артериальной гипертонии. Современные наукоемкие технологии. 2005; 10: 43–4. / Iskandarova L.R., Khaibulina N.G., Amirova A.R. i dr. Pokazateli mezhkletochnykh molekul adgezii, immunnoi sistemy pri arterial'noi gipertonii. Sovremennye naukoemkie tekhnologii. 2005; 10: 43–4. [in Russian]
- Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. Immunology Today 1993; 14 (10): 506–12.
- Grabie N, Tarrío ML, Newton G et al. Foxp3+inducible regulatory T Cells suppress endothelial activation and leukocyte recruitment. J Immunol 2011; 187: 3521–9.
- Ceriello A, Falletti E, Motz E et al. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. Horm Metab Res 1998; 30: 146–9.
- Meydani M. Omega-3 fatty acids alter soluble markers of endothelial function in coronary heart disease patients. Nutr Rev 2000; 58: 56–9.
- Pontiroli AE, Pizzocri P, Koprivec D. Body weight and glucose metabolism have a different effect on circulating levels of ICAM-1, E-selectin, and endothelin-1 in humans. Eur J Endocrinol 2004; 150: 195–200.
- Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. Atherosclerosis 2002; 161: 233–42.
- Riise GC, Larsson S, Lofdahl GG, Andersson BA. Circulating cell adhesion molecules in bronchial lavage and serum in COPD patients with chronic bronchitis. Eur Respir J 1994; 7: 167–37.
- David MP. Endothelin, Angiotensin, and Oxidative Stress in Hypertension. Hypertension 2005; 45: 477.
- Недогода С.В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны как плацдарм и мишень для фармакотерапии. В помощь практическому врачу. 2012; 1 (41): 113–6. / Nedogoda S.V. Sosudistaia zhestkost' i skorost' rasprostraneniia pul'sovoi volny kak platsdarm i mishen' dlia farmakoterapii. V pomoshch' prakticheskomu vrachu. 2012; 1 (41): 113–6. [in Russian]

37. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2001; 37: 1236–41.
38. Гельцер Б.И. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2008; 1: 38. / Gel'tser B.I. Otsenka arterial'noi rigidnosti u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Pul'monologiya*. 2008; 1: 38. [in Russian]
39. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ. Stiffness and Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 175: 1259–65.
40. Мухарьямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Кардиология*. 1974; 12 (34): 55–61. / Mukharliamov N.M., Sattbekov Zh.S., Suchkov V.V. Sistemnaia arterial'naia gipertenziia u bol'nykh khronicheskimi nespetsificheskimi zabolevaniiami legkikh. *Kardiologiya*. 1974; 12 (34): 55–61. [in Russian]
41. Палеев Н.Р. Существует ли «пульмогенная гипертензия»? *Кардиология*. 2002; 6: 51–3. / Paleev N.R. Sushchestvuet li «pul'mogennaia gipertenziia»? *Kardiologiya*. 2002; 6: 51–3. [in Russian]
42. Александров А.И. Легочная гемодинамика и функциональное состояние сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1992. / Aleksandrov A.I. Legochnaia gemodinamika i funktsional'noe sostoianie serdtsa pri khronicheskikh nespetsificheskikh zabolevaniiax legkikh. *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb.*, 1992. [in Russian]
43. Бобров В.А. Состояние миокарда, гемодинамика и прессорные гуморальные субстанции у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией. *Клин. медицина*. 1989; 11: 31–5. / Bobrov V.A. Sostoianie miokarda, gemodinamika i pressornye gumoral'nye substantsii u bol'nykh bronkhial'noi astmoi i arterial'noi gipertenziei. *Klin. meditsina*. 1989; 11: 31–5. [in Russian]
44. Глезер Г.А. Артериальная гипертония. М.: Издательство Атмосфера, 1996. / Glezer G.A. Arterial'naia gipertoniia. M.: Izdate'l'stvo Atmosfera, 1996. [in Russian]
45. Серебрякова В. И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений. Автореф. дис. ... д-р мед. наук. СПб, 1998. / Serebriakova V. I. Kliniko-patologicheskie osobennosti neiroendokrinoi reguliatsii pri sochetanii arterial'noi gipertenzii s labil'noi i stabil'noi obstruktsiei bronkhov v vozrastnom i polovom aspekte, korrektsiia vyjavlennykh narushenii. *Avtoref. dis. ... d-r med. nauk. SPb*, 1998. [in Russian]
46. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Glelland GA et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl Med J* 1991; 324: 1539.
47. Schiffrin EL. The endothelium of resistance arteries: physiology and role in hypertension. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 54 (1): 17–25.
48. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Atheroscler Thromb* 1998; 4 (3): 118–27.
49. Simon A, Castro A, Kaski JC. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54 (2): 211–7.
50. Ribeiro OF, Alves AJ, Teixeira M et al. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness. *Rev Port Cardiol* 2009; 28 (10): 1121–51.
51. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein et al. M. Role of Endothelin-1 in the Active Constriction of Human Atherosclerotic Coronary Arteries. *Circulation*. 2001; 104: 1114.
52. Rongen GA, Smits P, Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. *Physiology, pathophysiology and clinical implications*. *Neth J Med* 1994; 44 (1): 26–35.
53. Libby P, Ridker PM, Masseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–43.
54. Oelsner EC, Pottinger TD, Burkart KM, Allison M. Adhesion molecules, endothelin-1 and lung function in seven population-based cohorts. *Biomarkers* 2013; 18 (3): 196–203.
55. Walter RE, Wilk JB, Larson MG, Vasan RS. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study. *Chest* 2008; 133 (1): 19–25.
56. Zhonghua Jie He He, Hu Xi Za Zhi. Integrin-associated proteins in blood plasma of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Article in Chinese* 2010; 33 (4): 265–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Овчаренко Светлана Ивановна – д-р. мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: svettk@mail.ru
Нерсисян Зара Никитична – ассистент каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова