

Маркеры системного воспаления как предикторы кардиологических осложнений у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца

Г.Л.Игнатова[✉], В.Н.Антонов

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64
[✉]iglign@mail.ru

Актуальность коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) в настоящее время остается на достаточно высоком уровне. В генезе заболеваний немаловажную роль играет бронхиальное и системное воспаление, обуславливающее основные клинические и функциональные проявления. В связи с высокой ролью в развитии обострений ХОБЛ *Streptococcus pneumoniae* первоочередное внимание уделяется вопросам вакцинопрофилактики. Целью данного исследования явилось изучение влияния вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13) на клинические и функциональные проявления системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС. **Материалы и методы.** В протокол включены 36 вакцинированных пациентов с ХОБЛ и ИБС, 42 невакцинированных пациента с ХОБЛ и ИБС. Проанализированы количество обострений ХОБЛ и ИБС, основные кардиологические события, число госпитализаций в стационар и случаев развития пневмоний, функциональные показатели. Исследованы маркеры воспаления – уровень С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, прокальцитонина. **Результаты.** Вакцинация ПКВ13 позволяет уже через год наблюдения добиться достоверного снижения основных показателей воспаления – СРБ и фибриногена (на 12 и 20% соответственно). Более выраженным показателям системного воспаления соответствуют и более выраженные клинические проявления при обострениях ХОБЛ и ИБС. В течение 1 года после вакцинации у пациентов на фоне достоверного снижения уровней СРБ и фибриногена происходит достоверное снижение количества кардиологических событий (в 4,3 раза) и связанных с ними госпитализаций (в 2,6 раза). Еще более показательные результаты можно проследить на примере снижения обострений ХОБЛ (в 9 раз), госпитализаций (7,4 раза) и количества пневмоний (6 раз).

Выводы: 1. Показатели системного воспаления СРБ и фибриноген могут выступать как предиктор нежелательных кардиологических осложнений у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС. 2. Контроль динамики уровня прокальцитонина может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки вероятности наличия бактериального воспаления и эффективности проводимой терапии. 3. Вакцинация ПКВ13 позволяет снизить уровень системного воспаления уже через 1 год после ее применения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, вакцинопрофилактика, маркеры системного воспаления.

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Маркеры системного воспаления как предикторы кардиологических осложнений у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 40–44. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000042

Journal Article

Systemic inflammatory markers as predictors of cardiac complications in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease

G.L.Ignatova[✉], V.N.Antonov

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64
[✉]iglign@mail.ru

The characteristics of comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and ischemic heart disease (IHD) still remain very important. The systemic inflammation, leading to the major clinical and functional manifestations, plays a very important role in the genesis of this disease. The main attention is paid to preventive vaccination due to the important role of *Streptococcus pneumoniae* in developing the relapse of COPD. The aim of the study is to examine the impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on the clinical and functional features of systemic inflammation in patients with COPD and IHD.

Materials and methods. The study included 36 vaccinated patients with COPD and IHD and 42 non-vaccinated patients with COPD and IHD. We have analyzed the number of relapses of COPD and IHD, major adverse cardiac events, the number of admissions to hospital and of pneumonia cases and functional parameters. We have been monitoring the inflammatory markers, such as C-reactive protein (CRP), fibrinogen and procalcitonin.

Results. The vaccine PCV13 allows achieving statistically significant reduction of the basic indicators of inflammation (such as CRP and fibrinogen: 12 and 20%, respectively) within a year of observation. The significant systemic inflammatory indicators show significant clinical manifestations of relapse of COPD and IHD. One year after receiving vaccination the patients will have not only statistically significant reduction of CRP and fibrinogen, but also will show statistically significant reduction of adverse cardiac events (4.3 times) and the number of admissions to hospital (2.6 times). Even more indicative results can be seen in the example of reducing relapses of COPD (9 times), the number of admissions to hospital (7.4 times) and pneumonia cases (6 times).

Conclusions: 1. Such indicators of systemic inflammation as CRP and fibrinogen can play a role of predictors of adverse cardiac events in patients with comorbid course of COPD and IHD. 2. The dynamic monitoring of procalcitonin can be used as an additional highly informative method of assessing the probability of bacterial infection and the effectiveness of applied therapy. 3. The vaccine PKV13 allows reducing the level of systemic inflammation after 1 year of the application.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, ischaemic heart disease, preventive vaccination, systemic inflammatory markers.

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N. Systemic inflammatory markers as predictors of cardiac complications in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 40–44. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000042

Актуальность рассмотрения проблемы коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) остается достаточно высокой уже долгое время [1, 2]. ХОБЛ и ИБС являются социально значимыми заболеваниями, вносящими колоссальный вклад в структуру заболеваемости и смертности. Во-первых, респираторные и сердечно-сосудистые заболевания, и в частности ХОБЛ и ИБС, имеют общие факторы риска – курение, урбанизацию, низкую физическую активность, старение популяции, генетическую предрасположенность [1, 3].

Во-вторых, ИБС и ХОБЛ имеют общий механизм в виде формирования системного воспаления. 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 [3]. Существует ряд предположений о взаимосвязи кардиоваскулярной патологии и ХОБЛ, в основе которой лежат гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, цитокиновый дисбаланс, избыточная сосудистая жесткость [3]. Известно, что снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на 10% увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий – на 20% [4, 5].

В-третьих, воспаление поддерживается инфекционными агентами. Среди основных причин обострений ХОБЛ удельный вес инфекционных обострений заболевания достигает 80%, из них 50% бактериальной этиологии. Полученные в последнее время данные не только верифицируют бронхолегочную инфекцию, подтверждая ее роль при обострениях ХОБЛ, но и свидетельствуют о взаимосвязи тяжести обострения заболевания и характера выделенной микробной флоры. Так, у больных с обострением ХОБЛ с показателями $ОФВ_1 > 50\%$ от должных основным этиологическим фактором инфекционного обострения (почти 50%) оказались *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [6].

Обострение ХОБЛ является главной причиной кардиоваскулярной смертности не только во время и сразу после острых событий, но и в долгосрочной перспективе. G. Donaldson и соавт. установили, что риск развития острых кардиоваскулярных событий особенно высок в период обострений ХОБЛ [7]. В связи с этим специфические методы профилактики, направленные на предотвращение будущих обострений бактериальной этиологии, должны применяться как можно шире и в ранние сроки развития заболевания. ХОБЛ характеризуется наличием местного (бронхиального) и системного патологического воспалительного ответа. Маркеры бронхиального воспаления достаточно трудны для количественного анализа и в большинстве случаев определяются по основным клиническим проявлениям обострения ХОБЛ [8]. Системное воспаление играет немаловажную роль в патогенезе сопутствующих ХОБЛ заболеваний, в частности, сердечно-сосудистой системы. Для прогнозирования исходов и ответа на терапию представляется перспективным количественное определение так называемых маркеров воспаления.

Кроме того, представляет интерес взаимосвязь влияния иммунологических нарушений, происходящих при обострении легочной патологии, в частности ХОБЛ, на вид и частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с коморбидной патологией. Пневмококковая инфекция увеличивает потребность миокарда в кислороде, нарушая при этом и уровень оксигенации на этапе вентиляции-перфузии [9, 10]. Обострения ХОБЛ, развитие пневмонии и инвазивная бактериальная инфекция на их фоне также повышают уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, способствующих тромбозу и подавлению систолической функции желудочков [10]. При-

мечательно, что снижение сократимости желудочков было показано при вовлечении в процесс Toll-рецепторов (TLR)-2, TLR-4 и TLR-5, представленных на поверхности кардиомиоцитов пептидогликанами *S. aureus*, липополисахаридом *Escherichia coli* и флагеллином *Salmonella typhimurium* соответственно. Тем не менее исследования с флагеллином продемонстрировали, что активация TLR не вызывала гибель кардиомиоцитов *in vivo* и негативные эффекты носили обратимый характер. Клеточная же стенка пневмококков способна проникать внутрь кардиомиоцитов по PAFR-зависимому пути и TLR-2-независимому пути и негативно влиять на сократимость сердечной мышечной ткани у мышей и крыс без гибели кардиомиоцитов. Таким образом, активация врожденного иммунитета разными бактериальными компонентами может обратимо нарушить сердечную функцию, не вызывая, судя по всему, гибели кардиомиоцитов или объясняя наличие нарушений сердечно-сосудистой системы после перенесенного острого заболевания [10]. Приведенные литературные данные основаны в основном на морфологическом материале *in vitro*, без достаточной подкреплённости клиническими данными или их интерполяцией на рутинную практику.

В приведенных данных основной акцент делается на тот факт, что изменения сердечно-сосудистой системы носят именно преходящий характер и могут быть потенциально вакцинопредотвращаемыми. Целью нашей работы было изучить влияние уровня маркеров системного воспаления на вид и частоту кардиологических осложнений у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС, а также влияние вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13) на возможность их профилактики.

Материал и методы

В исследование были включены 78 пациентов мужского пола с ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК), проходившие лечение в областной клинической больнице №4 г. Челябинска в 2015–2016 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) 2016 г. [11]. Диагноз ИБС соответствовал критериям нозологии согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2006 г.) и Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.) [12–14]. ФК стенокардии соответствовал классификации Канадской ассоциации кардиологов (1976 г.). Критерием включения было наличие минимум одного обострения ХОБЛ и какого-либо кардиологического события за последний год наблюдения.

Структура пациентов представлена в табл. 1 и 2. Всем больным было проведено комплексное клиническое обследование, которое включало клиническую оценку; оценку жалоб, данных анамнеза; физикальное, лабораторное и инструментальные исследования. Проведены оценка функции внешнего дыхания – спирография на аппарате MicroLab (Англия), общая бодиплетизмография на приборе MasterScreen Body (Jaeger, Германия). Трансторакальная эхокардиография выполнена на эхосканере Vivid E9 (Норвегия). Проанализировано количество обострений ХОБЛ и ИБС, госпитализаций в стационар. Исследованы маркеры воспаления – уровень С-реактивного белка – СРБ (норма лаборатории 0–5 мг/л), фибриногена (норма 2,0–4,0 г/л), прокальцитонина (норма до 0,15 нг/мл). Лабораторные исследования проводились в сертифицированной лаборатории «Инвитро». Для вакцинопрофилактики использовалась ПКВ13 Превенар-13. Контроль показателей производился исходно и спустя 1 год после вакцинации.

После подтверждения диагноза ХОБЛ и ИБС больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=36) – вакцинированные пациенты с ХОБЛ и ИБС, 2-я группа (n=42) – с

ХОБЛ и ИБС, по каким-либо причинам не прошедшие вакцинацию. Группы однородны по возрасту и числу пациентов. В контрольную группу вошли 15 мужчин без подтвержденного диагноза ХОБЛ, без анамнестических и физикальных данных ИБС.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica для Windows 13. Использовался t-тест с неравными дисперсиями треххвостовой [15]. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции К.Пирсона.

Результаты и обсуждение

Как видно из представленных в табл. 1 и 2 данных, различий в группах не было, пациенты однородны по возрасту и основным параметрам. В структуре преобладали больные с более тяжелыми степенями тяжести ХОБЛ – 63% с GOLD III и 31% с GOLD IV. Среди пациентов с ИБС преимущественно наблюдался III ФК стенокардии – 77%. При сопоставлении пациентов в группах отмечалось, что более тяжелым степеням тяжести ХОБЛ соответствуют более выраженные ФК стенокардии. При ХОБЛ воспаление не ограничивается тканью бронхов и легких, его признаки обнаруживаются также и в системном кровотоке [8, 16]. Основные исследования в этой области сообщают о подъеме концентрации СРБ, фибриногена и фактора некроза опухоли α , а также более высоком числе лейкоцитов в крови больных ХОБЛ по сравнению с пациентами контрольной группы [17]. При этом практически нет данных о маркерах воспаления при коморбидности ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, хотя подчеркивается общность воспалительного генеза обоих заболеваний [2, 7, 16, 18]. Также в доступной литературе недостаточно информации о влиянии вакцинопрофилактики на маркеры воспаления как при изолированной ХОБЛ, так и при сочетанной патологии. В предыдущих исследованиях нами была доказана эффективность вакцинации конъюгированной вакциной ПКВ13, в частности, ее влияние на клинические функциональные показатели у пациентов с ХОБЛ и ИБС [19]. Следующим этапом была поставлена цель проанализировать динамику изменения маркеров бронхиального и системного воспаления у больных ХОБЛ и ИБС, взаимосвязь данных показателей с клиническими маркерами.

Фактом наличия системного воспаления является повышение уровней основных маркеров – СРБ и фибриногена [17]. Основным маркером инфекционного генеза данного воспаления может служить определение прокальцитонина. В табл. 3 представлены данные по динамике этих показателей исходно и через 1 год наблюдения после вакцинации. Все три изучаемых маркера являются достаточно чувствительными показателями [20] системного воспаления, однако также известно, что прокальцитонин является более специфичным маркером бактериальной инфекции, чем СРБ [17, 20]. В связи с этим контроль динамики уровня прокальцитонина может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки вероятности наличия бактериального воспаления и эффективности проводимой терапии, хотя определение уровней СРБ и фибриногена на практике более доступно.

Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной позволяет уже через год наблюдения добиться достоверного снижения основных показателей воспаления – СРБ и фибриногена (на 12 и 20% соответственно). Уровень прокальцитонина имеет тенденцию к снижению, но без статистической достоверности. Это можно объяснить тем, что несмотря на эффективность проводимой терапии уровень инфекционного воспаления остается на достаточно напряженном уровне и поддерживается. В подгруппе без вакцинации, даже учитывая тот факт, что пациенты получали местную ингаляционную противовоспалительную и бронходилатирующую терапию, положительной динами-

Степень тяжести ХОБЛ по GOLD 2016 г.	Группа 1, число пациентов	Группа 2, число пациентов	Средний возраст, лет (M \pm m)
GOLD II	1	2	63,52 \pm 4,19
GOLD III	24	22	63,22 \pm 3,91
GOLD IV	11	18	63,68 \pm 4,84
Всего	36	42	63,47 \pm 4,31

ФК стенокардии	Число пациентов	Средний возраст, лет (M \pm m)
I	4	63,12 \pm 4,27
II	8	63,26 \pm 4,15
III	66	63,27 \pm 3,95
Всего	78	63,21 \pm 4,12

ки маркеров системного воспаления продемонстрировано не было.

Следующим шагом было сравнение лабораторных показателей воспаления и клинических маркеров. Были проанализированы основные кардиологические и респираторные события – обострения сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ. Основные результаты представлены в табл. 4–6. Эти данные иллюстрируют выводы многих клинических исследований и обзоров, касающихся коморбидности ХОБЛ и ИБС. А.Patel и соавт. отмечают, что ИБС не только повышает риск обострений, но и ухудшает ее симптомы и удлиняет срок реабилитации пациентов с ХОБЛ. В ряде исследований было установлено, что обострение ХОБЛ является главной причиной кардиоваскулярной смертности не только во время и сразу после острых событий, но и в долгосрочной перспективе. G.Donaldson и соавт. установили, что риск развития острых кардиоваскулярных событий особенно высок в период обострений ХОБЛ [7].

В табл. 6 представлены данные об обострениях ХОБЛ, связанных с ними госпитализациях и количестве пневмоний. Частые обострения ХОБЛ наблюдались в среднем у 70% наблюдавшихся пациентов на момент обращения. При первоначальном осмотре у 55% пациентов 1-й группы отмечалось более 1 обострения, во 2-й группе этот показатель составил 63%. У пациентов, вакцинированных ПКВ13, через год наблюдения отмечается снижение числа обострений практически в 9 раз – с 54 до 6 случаев. У невакцинированных больных обострения уменьшились до 68 случаев против 78 исходно, в основном за счет пересмотра бронходилатационной терапии.

В 7,4 раза снизилось количество госпитализаций в группе вакцинированных пациентов и практически не изменилось во 2-й группе. В анализ случаев стационарного лечения включались случаи только обострений ХОБЛ, без учета эпизодов нестабильной стенокардии. Одним из основных показателей эффективности вакцинации было количество пневмоний на фоне течения ХОБЛ и ИБС. В течение первого года наблюдения после вакцинации препаратом Превенар-13 отмечались снижение числа случаев в 6 раз – 2 эпизода против 12 исходно в группе после вакцинации и увеличение количества пневмоний до 17 против 15 в группе невакцинированных пациентов.

Таким образом, из представленных данных видно, что более выраженным показателям системного воспаления соответствуют и более выраженные клинические проявления при обострениях ХОБЛ и ИБС. В течение 1 года после вакцинации у пациентов на фоне достоверного снижения уровней СРБ и фибриногена происходит достоверное сни-

транслоцируются в миокард. Из-за относительного отсутствия ламининового рецептора и PAFR на поверхности кардиомиоцитов бактерии остаются преимущественно вне клеток, но во время репликации они выделяют токсины, такие как пневмолизин, поражающий кардиомиоциты, и фрагменты клеточной стенки, подавляющие сократимость миокарда. В силу пока еще неизвестных причин это не приводит к активации иммунных клеток, что позволяет бактериям и дальше размножаться и расширять зоны микропоражений. В конечном итоге это приводит к нарушению электрофизиологической проводимости или сократимости миокарда, что является основой развития острых сердечных событий. Предполагается, что во время инфекции опосредованные микропоражениями миокарда поражения сердца, повышенная нагрузка на миокард на фоне инфекции, вентиляционно-перфузионная недостаточность и воздействие факторов воспаления в совокупности приводят к основным кардиологическим событиям, в том числе и неблагоприятному исходу.

У вакцинированных пациентов происходит некоторое повышение респираторных функциональных показателей, но они статистически недостоверны. В то же время значение фракции выброса и изменения на электрокардиограмме носят выраженный достоверный характер, что может говорить об обратимом характере повреждения кардиомиоцитов при инфекционных поражениях сердечно-сосудистой системы.

Выводы

1. Показатели системного воспаления СРБ и фибриноген могут выступать как предиктор нежелательных кардиологических осложнений у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС.
2. Контроль динамики уровня прокальцитонина может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки вероятности наличия бактериального воспаления и эффективности проводимой терапии.
3. Вакцинация ПКВ13 позволяет снизить уровень системного воспаления уже через 1 год после ее применения.

Литература/References

1. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы. Рус. мед. журн. 2008; 2: 58. / Chuchalin A.G. Khronicheskaya obstruktivnaia bolezn' legkikh i soputstvuiushchie zabolevaniia. Chast' I. KhOBL i porazheniia serdechno-sosudistoi sistemy. Rus. med. zhurn. 2008; 2: 58. [in Russian]
2. Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю. и др. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. ПМЖ. 2014; 11: 811. / Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Tikhonovskaia E.Iu. i dr. Komorbidnost' pri KhOBL: rol' khronicheskogo sistemnogo vospaleniia. RMZh. 2014; 11: 811. [in Russian]
3. Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Науч. ведомости БелГУ. 2013; 4 (147): 12–7. / Korreia L.L., Lebedev T.Iu., Efreмова O.A. Problema polimorbidnosti pri sochetanii khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'i legkikh i nekotorykh serdechno-sosudistykh zabolevanii. Nauch. vedomosti BelGU. 2013; 4 (147): 12–7. [in Russian]
4. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005; 2 (1): 8–11.
5. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. Chest 2005; 127: 1952–9.
6. Авдеев С.Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия. ПМЖ. 2003; 22: 1205. / Avdeev S.N. Obostrenie KhOBL: znachenie infektsionnogo faktora i antibakterial'naiia terapiia. RMZh. 2003; 22: 1205. [in Russian]
7. Боев С.С., Доценко Н.Я., Шехунова И.А., Дедова В.О. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Вопр. рациональной терапии. <http://therapia.ua/therapia/2015-/2-95>. / Boev S.S., Dotsenko N.Ia., Shekhunova I.A., Dedova V.O. Sochetanie khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'i legkikh i ishemichekoi bolezn'i serdtsa. Vopr. ratsional'noi terapii. <http://therapia.ua/therapia/2015-/2-95>. [in Russian]
8. Hurst JR. Роль бронхиального и системного воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. <https://medi.ru/info/3914/> / Hurst JR. Rol' bronkhial'nogo i sistemnogo vospaleniia v patogeneze khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'i legkikh. <https://medi.ru/info/3914/> [in Russian]
9. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G et al. Cardiac Complications in Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. PLoS Med 2011; 8 (6): e1001048. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001048
10. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The Association between Pneumococcal Pneumonia and Acute Cardiac Events. Clin Infect Dis 2007; 45: 158–65.
11. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016.
12. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A Report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 1999; 33: 7: 2092–197.
13. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1334–81.
14. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (6. Прил. 4). http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii/ / Diagnostika i lechenie stabil'noi stenokardii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2008; 7 (6. Pril. 4). http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii/ [in Russian]
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиасфера, 2006. / Rebrova O.Iu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. M.: Mediasfera, 2006. [in Russian]
16. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax 2004; 59: 574–80.
17. Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериги Я.И. и др. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. Сиб. мед. обозрение. 2014; 1 (85). <http://cyberleninka.ru/article/n/markery-sistemnogo-vospaleniya-i-endotelialnoy-disfunktsii-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkikh/> / Mamaeva M.G., Demko I.V., Verigo Ia.I. i dr. Markery sistemnogo vospaleniia i endotelial'noi disfunktsii u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'iu legkikh. Sib. med. obozrenie. 2014; 1 (85). <http://cyberleninka.ru/article/n/markery-sistemnogo-vospaleniya-i-endotelialnoy-disfunktsii-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkikh/> [in Russian]
18. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. ПМЖ. 2014; 5: 389. / Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. Paradigma komorbidnosti: sintropiia KhOBL i IBS. RMZh. 2014; 5: 389. [in Russian]
19. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Нарушения функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС. Consilium Medicum. 2014; 16 (11): 28–32. / Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Narusheniia funktsii vneshnego dykhaniia pri sochetanom techenii KhOBL i IBS. Consilium Medicum. 2014; 16 (11): 28–32. [in Russian]
20. Зубарев А. Прокальцитонин – новый маркер для диагностики тяжелой инфекции (обзор). <http://criticare.chat.ru/004.html> / Zubarev A. Proka'ltitonin – novyi marker dlia diagnostiki tiazheloi infektsii (obzor). <http://criticare.chat.ru/004.html> [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: iglign@mail.ru

Антонов Владимир Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: ant-vn@yandex.ru