

Маркеры дисфункции эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца

Н.А. Кароли, А.П. Ребров

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Резюме

Нарушение функции эндотелия является потенциальной основой патофизиологической связи между хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Известно, что вазорегулирующая функция эндотелия является прогностическим фактором риска возникновения сердечно-сосудистых событий. Изучение состояния сосудистой стенки, эндотелия, его функциональной активности представляет огромный интерес как органа-мишени при ХОБЛ и при ишемической болезни сердца (ИБС), и особый интерес у коморбидных пациентов, наиболее часто встречающихся в реальной клинической практике.

Цель данной работы – оценка состояния сосудистой стенки у больных ХОБЛ и ИБС.

Материалы и методы. Обследованы 108 больных ХОБЛ: 71 пациент с ХОБЛ без ИБС и 37 пациентов с ХОБЛ и ИБС. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с критериями GOLD (2013) после проведения спирометрического исследования. Критериями включения являлись: возраст менее 40 и более 80 лет, наличие сахарного диабета, патология сосудов, хроническая почечная и печеночная недостаточности, хронические заболевания в фазе обострения, заболевания бронхов и легких другой этиологии. Для изучения функции эндотелия проводили пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови определяли по методу J. Hladovec (1978).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что у коморбидных пациентов с ХОБЛ и ИБС имеются более выраженные нарушения вазорегулирующей функции эндотелия по сравнению с аналогичными показателями у больных ХОБЛ без ИБС. В то же время у пациентов с ХОБЛ без ИБС несколько более выражены повреждение сосудистой стенки и проявления ремоделирования плечевой артерии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, эндотелий, сосудистая стенка.

Для цитирования: Кароли Н.А., Ребров А.П. Маркеры дисфункции эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (3): 22–26. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000061

Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease

N.A. Karoli, A.P. Rebrov

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

Chronic obstructive pulmonary disease is associated with increased cardiovascular mortality. Endothelial dysfunction may underpin this association. Vascular endothelial dysfunction is known to be an important prognostic marker for cardiovascular events.

The aim of this study was to evaluate the state of the vascular wall in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with chronic coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. The study included 108 patients: 37 patients with COPD and CAD and 71 patients with COPD without CAD. Endothelial function was studied in tests with reactive hyperemia and nitroglycerin. The number of blood plasma desquamated endothelial cells were determined by the Hladovec method. In patients with COPD identified are signs of vascular wall remodeling: thickening wall of the brachial artery, reduction of the flow-mediated vasodilation. Patients with COPD in combination with CHD demonstrated higher impairments of the vasoregulatory dysfunction of endothelial of the vascular wall.

Conclusion. In patients with COPD combined with chronic coronary heart disease more pronounced endothelial dysfunction with disturbance of endothelium-dependent vasomotor reactions.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, endothelial dysfunction, vascular wall.

For citation: Karoli N.A., Rebrov A.P. Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (3): 22–26. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000061

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПА – плечевая артерия

РГ – реактивная гиперемия

СРБ – С-реактивный белок

ТИМ – толщина комплекса интима–медиа

ФК – функциональный класс

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются лидирующими причинами заболеваемости и смертности в мире. ХОБЛ является важной социально значимой проблемой современной пульмонологии и здравоохранения в целом и к 2020 г. будет занимать 5-е место в структуре заболеваемости и 3-е место в структуре смертности среди всех болезней [1]. Прогноз заболевания наиболее неблагоприятен при

сочетании ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В проспективных популяционных исследованиях продемонстрировано, что степень ограничения воздушного потока является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий, что определяет причинно-следственную связь между обструкцией дыхательных путей и сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 3]. Уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на 10%

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	ХОБЛ (n=71)	ХОБЛ и ИБС (n=37)	ХОБЛ и ИМ (n=17)
Возраст, лет	55,00±0,72	56,41±1,14	59,59±1,68**
Мужчины, %	98,7	100	100
ИМТ, кг/м ²	24,27±0,49	27,37±0,98**	27,04±1,37*
Длительность курения, лет	36,39±1,15	39,58±1,47	40,24±2,34
Пачка/лет, усл. ед.	40,80±2,05	50,63±3,88*	54,12±6,87*
Длительность кашля, лет	20,37±0,94	18,16±1,22	17,59±2,09
Длительность одышки, лет	8,61±0,60	8,38±0,90	7,53±1,36
Наличие артериальной гипертензии, %	69,0	70,3	58,8
Систолическое АД, мм рт. ст.	141,08±2,69	133,75±3,20	131,33±4,96
Диастолическое АД, мм рт. ст.	89,80±1,60	83,59±1,93	81,67±3,07
ЖЕЛ, %	56,04±1,52	59,93±2,74	60,50±3,89
ФЖЕЛ, %	38,88±2,22	42,30±3,42	40,50±4,80
ОФВ ₁ , %	33,17±1,48	34,55±2,17	32,23±2,99

Примечание. АД – артериальное давление, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких. Достоверность различий показателей больных ХОБЛ с группой контроля: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

увеличивает общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую – на 28%, а риск развития ИБС – на 20% [2–6]. Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИБС, являются одной из основных причин первичных и повторных госпитализаций пациентов с ХОБЛ, а также одной из основных причин смерти больных с ХОБЛ [1–7]. Смертность от инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта у пациентов, страдающих ХОБЛ, составляет 48,8%, что в 2 раза выше, чем в общей популяции, в то время как смертность от дыхательной недостаточности при обострении ХОБЛ составляет 23,3%, а смертность от рака легких – 20,9% [7].

ХОБЛ также является независимым фактором риска развития ИБС наряду с возрастом, дислипидемией, артериальной гипертензией [3, 8]. Хотя курение является установленным фактором риска как атеросклероза, так и ХОБЛ, данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что увеличение сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ является независимым от курения [3, 8]. Механизмы, лежащие в основе взаимоотношений между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, остаются неясными. Рассматривается ряд причинных факторов, ведущих, помимо влияния сигаретного дыма, к повреждению сосудистой стенки и формированию атеросклеротических бляшек: гипоксия, системное воспаление и окислительный стресс, активация симпатической нервной системы и снижение физической активности [9–12].

Нарушение функции эндотелия является потенциальной основой патофизиологической связи между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Известно, что вазорегулирующая функция эндотелия является прогностическим фактором риска возникновения сердечно-сосудистых событий [13–16]. Изучение состояния сосудистой стенки, эндотелия, его функциональной активности представляет огромный интерес как органа-мишени при ХОБЛ и при ИБС, и особый интерес у коморбидных пациентов, наиболее часто встречающихся в реальной клинической практике.

Цель данной работы – оценка состояния сосудистой стенки у больных ХОБЛ и ИБС.

Материалы и методы

Обследованы 108 больных ХОБЛ: 71 пациент с ХОБЛ без ИБС и 37 пациентов с ХОБЛ и ИБС [17 больных с перенесенным ИМ и 20 пациентов с подтвержденной стенокардией II–III функционального класса (ФК)]. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с критериями GOLD (2013) после проведения спирометрического исследования. Критериями исключения являлись: возраст менее 40 и более 80 лет, наличие сахарного диабета, патология сосудов, хроническая почечная и печеночная недостаточности, хронические заболевания в фазе обострения, заболевания бронхов и легких другой этиологии.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Все они были с тяжелым течением ХОБЛ. Больных обследовали в период стабильного состояния. Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. Больные с сочетанием ХОБЛ и ИБС были несколько старше по возрасту, имели больший индекс массы тела (ИМТ) и интенсивность курения.

Группу контроля составили 20 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту с больными ХОБЛ.

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Для изучения функции эндотелия проводили пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином [17]. Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему ACUSON 128 XP/10, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Использовалась стандартная, описанная в литературе методика пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая дилатация) и пробы с нитроглицерином 0,05 мг (эндотелийнезависимая дилатация).

Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови определяли по методу J. Hladovec (1978). Метод основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами

Сведения об авторах:

Ребров Андрей Петрович – д.м.н., зав. каф. госпитальной терапии лечебного фак-та

Контактная информация:

Кароли Нина Анатольевна – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии лечебного фак-та; тел.: +7(917)213-69-86; e-mail: nina.karoli.73@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7464-826X

Таблица 2. Повреждение эндотелия и параметры исследования ПА у больных ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС (M±m)

Показатель	Контроль (n=20)	ХОБЛ (n=71)	ХОБЛ и ИБС (n=37)	ХОБЛ и ИМ (n=17)
Исходный диаметр ПА, мм	4,08±0,11	4,14±0,08	4,29±0,10	4,35±0,16
Толщина стенки ПА, мм	0,34±0,03	0,46±0,02**	0,45±0,03*	0,41±0,03*
Начальная скорость кровотока, м/с	0,68±0,03	0,65±0,02	0,67±0,02	0,66±0,04
Потокзависимая дилатация 30 с, %	11,79±1,46	9,31±0,79	6,69±0,90***	7,52±1,62*
Потокзависимая дилатация 60 с, %	15,43±1,37	11,40±0,85*	8,46±0,90***	9,70±1,45**
НТГ-индуцированная дилатация, %	20,65±1,59	19,78±1,28	18,00±1,57	18,71±2,18
Индекс НТГ/потокзависимая дилатация, усл. ед	1,41±0,12	2,01±0,20*	2,60±0,36*	2,13±0,22**
Гиперемия, % увеличения скорости	84,77±13,81	107,82±6,32	95,36±5,61	86,22±5,82
Индекс РГ/потокзависимая дилатация, усл. ед.	6,02±1,13	12,51±1,48**	15,27±2,05***	12,71±2,24**
ЦЭК, на 100 мкл	6,88±0,86	11,70±1,33*	9,84±1,32	6,20±0,83

Примечание. НТГ – нитроглицерин.

Достоверность различий показателей больных ХОБЛ с группой контроля: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$. Достоверность различий показателей больных с наличием и отсутствием ИБС: # $p<0,05$.

с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата. Забор образцов крови проводился из локтевой вены в утренние часы, натощак.

Статистическая обработка производилась при помощи пакетов статистических программ «Microsoft Excel», «БИОСТАТИСТИКА». Среди методов обработки использовались простая статистика, *t*-критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни, частотный критерий Пирсона (χ^2). Различие между изучаемыми параметрами признавалось достоверным при $p<0,05$.

Результаты

Результаты исследования состояния эндотелия и вазорегулирующей активности ПА у больных ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС представлены в **табл. 2**. У больных ХОБЛ без ИБС выявлены признаки повреждения эндотелия в виде повышения количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) по сравнению с лицами контрольной группы ($p<0,05$). Частота выявления ≥ 10 циркулирующих эндотелиоцитов на 100 мкл у пациентов с ХОБЛ была больше, чем у больных ХОБЛ с перенесенным ИМ (46,3 и 10% соответственно, $p<0,05$).

Как видно из полученных данных, у пациентов с ХОБЛ выявлены признаки ремоделирования сосудистой стенки в виде тенденции к увеличению толщины стенки ПА, более выраженное у больных ХОБЛ без ИБС. У пациентов с ХОБЛ выявлено снижение потокзависимой вазодилатации, при этом более выражена вазорегулирующая дисфункция эндотелия у коморбидных больных ХОБЛ и ИБС.

Проведен расчет чувствительности ПА к изменению стимула – напряжению сдвига на эндотелии у больных ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС в разные периоды

заболевания (**табл. 3**). Среднее значение напряжения сдвига на эндотелии у больных ХОБЛ с ИБС и без ИБС не отличалось от аналогичного показателя у здоровых лиц. Изменение напряжения сдвига при пробе с реактивной гиперемией (РГ) у пациентов с ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС достоверно не отличалось от аналогичного показателя у лиц группы контроля.

Изменение диаметра ПА у пациентов с ХОБЛ и ИБС достоверно меньше аналогичного показателя у лиц группы контроля и у пациентов с ХОБЛ без ИБС. У больных ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС установлено снижение чувствительности ПА к напряжению сдвига при проведении пробы с РГ, что свидетельствует о выраженном нарушении вазорегулирующей функции сосудистой стенки у этих больных.

У коморбидных пациентов с ХОБЛ и ИБС в отличие от больных с ХОБЛ без ИБС выявлены взаимосвязи между количеством циркулирующих эндотелиоцитов и уровнем С-реактивного белка (СРБ; $r=0,47$, $p<0,05$), количеством конгломератов ЦЭК и количеством лейкоцитов ($r=0,48$, $p<0,05$). У коморбидных пациентов выявлена взаимосвязь между чувствительностью ПА и циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК; $r=-0,46$, $p<0,05$). При проведении корреляционного анализа установлены взаимосвязи между риском развития коронарной болезни сердца в течение ближайших 10 лет у пациентов с ХОБЛ без ИБС и количеством ЦЭК ($r=0,73$, $p<0,01$); установлены взаимосвязи между риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (SCORE) и количеством ЦЭК ($r=0,56$, $p<0,05$), конгломератов ЦЭК ($r=0,78$, $p<0,01$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у коморбидных пациентов с ХОБЛ и ИБС имеются более выраженные нарушения вазорегулирующей функции эндотелия по сравнению с аналогичными показателями

Таблица 3. Повреждение эндотелия и параметры исследования ПА у больных ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС (M±m)

Показатель	Контроль (n=20)	ХОБЛ (n=71)	ХОБЛ и ИБС (n=37)	ХОБЛ и ИМ (n=17)
τ_0 , дин/см ²	33,48±1,79	32,10±1,09	31,96±1,36	31,33±2,42
τ_1 , дин/см ²	54,10±3,66	59,12±2,07	57,52±2,55	53,29±3,43
$\Delta\tau$, дин/см ²	20,62±3,22	27,02±1,71	25,56±1,80	21,96±1,72
ΔD , см	0,05±0,005	0,04±0,003	0,03±0,004***	0,03±0,006
К, усл. ед.	0,05±0,02	0,003±0,01**	0,01±0,002*	0,01±0,004*

Примечание. Достоверность различий показателей больных ХОБЛ с группой контроля: * $p<0,05$, ** $p<0,01$.

Достоверность различий показателей больных с наличием и отсутствием ИБС: # $p<0,05$.

у больных ХОБЛ без ИБС. В то же время у пациентов с ХОБЛ без ИБС несколько более выражены повреждение сосудистой стенки и проявления ремоделирования ПА.

Обсуждение

Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИБС, являются одной из основных причин первичных и повторных госпитализаций пациентов с ХОБЛ, одной из основных причин смерти больных с ХОБЛ [1–9, 18]. Длительный латентный период между началом заболевания и клинической манифестацией атеросклероза требует идентификации лиц с субклинической, потенциально обратимой стадией сердечно-сосудистого заболевания. В этой связи различные маркеры субклинического атеросклероза изучаются как потенциальные предикторы кардиоваскулярного риска [19]. Толщина комплекса интимы–медии (ТИМ) ПА рассматривается как новый, легко определяемый параметр для верификации субклинического атеросклероза. Продемонстрировано значение ТИМ ПА как независимого предиктора сердечно-сосудистых событий [19, 20]. В нашей работе у больных ХОБЛ (как с наличием, так и отсутствием ИБС) выявлены признаки ремоделирования ПА в виде утолщения стенки ПА и повреждения сосудистой стенки. При этом у пациентов с ХОБЛ и ИБС эти проявления выражены несколько меньше, чем у пациентов с ХОБЛ без ИБС. Это может быть связано с тем, что после перенесенного ИМ пациенты получают более активную и регулярную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины и др.). В нашей работе не выявлено взаимосвязи между ТИМ ПА и риском кардиоваскулярных событий, в то время как в исследовании М.Н. Urban и соавт. (2017) установлено двукратное повышение 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ и повышенной ТИМ ПА [20]. Возможно, это связано с различными методиками оценки риска (SCORE и Фрамингемская шкала). В то же время выявленные нами взаимосвязи между развитием атеросклероза у больных ХОБЛ и нарушением потокзависимой вазодилатации поддерживаются данными других авторов [21].

Ранняя диагностика любого заболевания является определяющим фактором для своевременного эффективного лечения с благоприятным прогнозом и профилактикой осложнений. Эндотелий представляет собой активный метаболический орган, который становится первым органом-мишенью при сердечно-сосудистых заболеваниях, а эндоте-

лиальная дисфункция является одним из ключевых звеньев патогенеза и предшествует повреждению сосудов независимо от их органной локализации. В настоящее время убедительно показано, что оценка вазорегулирующей функции эндотелия коррелирует с другими инвазивными методами, при этом эта процедура представлена для неинвазивной и быстрой периферической оценки функции артерий. Потокзависимая вазодилатация является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, хорошо коррелирует с инвазивной оценкой функции эндотелия коронарных артерий и тяжестью ИБС [22–24]. Нарушения вазорегулирующей активности эндотелия у больных ХОБЛ ранее продемонстрированы в некоторых исследованиях [25–28]. В нашей работе, как и в ряде других, установлено, что эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС более выражена, чем у пациентов с ХОБЛ без ИБС или у больных ИБС без ХОБЛ [28].

Сравнение результатов исследования функции эндотелия у больных двух групп представляет определенные методические трудности, так как у одних пациентов значительно возрастала скорость кровотока при пробе с РГ, но не происходило достоверного изменения диаметра сосуда, а у других пациентов меньше изменялась скорость кровотока при значимом увеличении диаметра артерии. Учитывая эти изменения, проведен расчет чувствительности ПА к изменению стимула – напряжению сдвига на эндотелии у больных ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС. У пациентов с ХОБЛ как с ИБС, так и без ИБС установлено снижение чувствительности ПА к напряжению сдвига при проведении пробы с РГ, что свидетельствует о выраженном нарушении вазорегулирующей функции сосудистой стенки у этой категории больных. Полученные нами результаты подтверждают данные других авторов о снижении чувствительности ПА к напряжению сдвига на эндотелии, обусловленному увеличенным потоком крови, у коморбидных больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ [28].

Заключение

Таким образом, сочетание ИБС и ХОБЛ оказывает негативное влияние на состояние сосудистой стенки. Повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция при коморбидной патологии выражены в большей степени, чем при монопатологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs. Updated 2013. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013Feb13.pdf
2. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, et al. Lung function and cardiovascular risk. *Circulation*. 2002;106(20):2555-60.
3. 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(6):1952-9. <https://doi:10.1378/chest.127.6.1952>
4. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28(6):1245-57. <https://doi:10.1183/09031936.00133805>
5. Macnee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(8):824-33. <https://doi:10.1513/pats.200807-071TH>
6. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):73-83. [https://doi:10.1016/S2213-2600\(12\)70060-7](https://doi:10.1016/S2213-2600(12)70060-7)
7. Plywaczewski R, Maciejewski J, Bednarek M, Zieliński J, et al. Causes of deaths in COPD patients in primary care setting - a 6-year follow-up. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83(3):193-202. <https://doi:10.5603/PiAP.2015.0031>
8. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada: cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16(1):63-70. <https://doi:10.1016/j.annepidem.2005.04.008>
9. Sabit R, Thomas P, Shale DJ, et al. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD. *Chest*. 2010;138(1):47-51. <https://doi:10.1378/chest.09-2764>
10. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):50-60. <https://doi:10.1513/pats.200411-056SF>

11. Watz H, Waschki B, Boehme C, et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(7):743-51. [https://doi: 10.1164/rccm.200707-1011OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200707-1011OC)
12. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest.* 2011;140(2):331-42. [https://doi: 10.1378/chest.10-2521](https://doi.org/10.1378/chest.10-2521)
13. Кароли Н.А., Ребров А.П. Вазорегулирующая активность эндотелия и легочная гипертензия. *Терапевтический архив.* 2004;76(12):39-44 [Karoli NA, Rebrov AP. Vasoregulating activity of the endothelium and pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive.* 2004;76(12):39-44 (In Russ.)].
14. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J.* 2010;31(9):1142-8. [https://doi:10.1093/eurheartj/ehq010](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq010)
15. Lind L, Berglund L, Larsson A, et al. Endothelial function in resistance and conduit arteries and 5-year risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123:1545-51. [https://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.984047](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.984047)
16. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, et al. Risk stratification for post-operative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation.* 2002;105(13):1567-72.
17. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5.
18. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ХОБЛ: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2009;4:9-16 [Karoli NA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular disorders. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.* 2009;4:9-16 (In Russ.)].
19. Weidinger F, Frick M, Alber HF, et al. Association of wall thickness of the brachial artery measured with high-resolution ultrasound with risk factors and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;89(9):1025-9.
20. Urban MH, Eickhoff P, Funk GK, et al. Increased brachial intima-media thickness is associated with circulating levels of asymmetric dimethylarginine in patients with COPD. *Int J of COPD.* 2017;12:169-76. [https://doi: 10.2147/COPD.S118596](https://doi.org/10.2147/COPD.S118596)
21. Chandra D, Gupta A, Stollo PJ Jr, Fuhrman CR, Leader JK, Bon J, Slivka WA, Shoushtari AH, Avolio J, Kip KE, Reis S, Sciarba FC. Air-flow Limitation and Endothelial Dysfunction. Unrelated and Independent Predictors of Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(1):38-47. [https://doi:10.1164/rccm.201510-2093OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201510-2093OC)
22. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangre D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1235-41.
23. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 1997;129(1):111-8.
24. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(1):H2-12. [https://doi: 10.1152/ajpheart.00471.2010](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00471.2010)
25. Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, Camen G, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1194-204. [https://doi: 10.1183/09031936.00144612](https://doi.org/10.1183/09031936.00144612)
26. Clarenbach CF, Sievi NA, Brock M, et al. Lung Volume Reduction Surgery and Improvement of Endothelial Function and Blood Pressure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(3):307-14. [https://doi:10.1164/rccm.201503-0453OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0453OC)
27. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, Kohansal R, Burghuber OC. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1211-8. [https://doi: 10.1164/rccm.200709-1412OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200709-1412OC)
28. Попова М.А., Долгополова Д.А., Терентьева Н.Н. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, протекающей в коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2016;1:32-9 [Popova MA, Dolgopolova DA, Terent'eva NN. Features of endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease occurring in comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease. *Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal.* 2016;1:32-9 (In Russ.)].

Поступила 01.10.2017