

© МАМАЕВА М. Г., ДЕМКО И. В., ВЕРИГО Я. И., КРАПОШИНА А. Ю., СОЛОВЬЕВА И. А., ХЕНДОГИНА В. Т.
УДК 577.27:[616-002+611.018.74-008.6]:616.24-036.12

МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

М. Г. Мамаева, И. В. Демко, Я. И. Вериги, А. Ю. Крапошина, И. А. Соловьева, В. Т. Хендогина
ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней
№ 2 с курсом ПО, зав. — д. м. н., проф. И. В. Демко.

Резюме. *Результатами многочисленных исследований доказано влияние системного воспаления на формирование дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ. В представленном обзоре показано, что в этом процессе активное участие принимают цитокины, молекулы межклеточной адгезии, белки острой фазы, эндотелин-1, оксид азота. Для оценки повреждения эндотелия используется определение артериальной ригидности, а также уровни экспрессии цитокинов и молекул клеточной адгезии.*
Ключевые слова: ХОБЛ, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, артериальная ригидность.

MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

M. G. Mamaeva, I. V. Demko, Y. I. Verigo, A. Yu. Kraposhina, I. A. Solovieva, V. T. Hendogina
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Abstract. *Numerous studies have shown the impact of systemic inflammation on the formation of endothelial dysfunction in patients with COPD. In this review it is shown that cytokines, intercellular adhesion molecules, acute phase proteins, endothelin-1, nitric oxide take an active part in this process. To assess endothelial damage are used the definition of arterial rigidity, as well as the level of expression of cytokines and cell adhesion molecules.*
Key words: COPD, endothelial dysfunction, systemic inflammation, arterial rigidity.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это заболевание с прогрессирующим нарушением функции внешнего дыхания, которое связано с воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными агентами и газами [28].

По современным представлениям ХОБЛ характеризуется хроническим ограничением скорости воздушного потока, разнообразными патологическими изменениями в легких, существенными внелегочными проявлениями и серьезными сопутствующими заболеваниями, которые могут дополнительно отягощать течение ХОБЛ у отдельных пациентов и ухудшать прогноз. [18, 34, 43].

Большие надежды в медицинской диагностике ХОБЛ связывают с анализом уже известных, и поиском новых биомаркеров, которые позволят оценить различные аспекты ХОБЛ, такие как патогенез, тяжесть, прогноз болезни и ответ на терапию [18, 23].

Маркеры системного воспаления и их клиническое значение

Основным местом воспаления при ХОБЛ являются малые дыхательные пути, однако активное воспаление присутствует также в крупных бронхах, легочной паренхиме и легочных сосудах [28]. При проведении многочисленных исследований обнаружено наличие в легких провоспалительных цитокинов и других медиаторов [19, 45].

В индуцированной мокроте и жидкости бронхо-альвеолярного лаважа обнаруживают присутствие высоких уровней TNF- α , IL-8, оксида азота еще более увеличивающихся в период обострения [38].

IL-8 является эффективным нейтрофильным хемоаттрактантом и связан с накоплением нейтрофилов в дыхательных путях больных ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ, уровень IL-8 в мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, конденсате выдыхаемого воздуха и сыворотке повышены по сравнению со здоровыми людьми, еще более уровень IL-8 возрастает при обострении, способствуя нейтрофилии дыхательных путей [31].

По данным многих авторов, у больных ХОБЛ отмечается повышение уровня маркеров воспаления в периферической крови, что свидетельствует о наличии системной воспалительной реакции [42]. Системная воспалительная реакция или системное воспаление развивается с ранних стадий заболевания, когда клинические проявления минимальны, либо отсутствуют вообще [1]. Это подтверждает повышенный уровень маркеров воспаления в периферической крови, а именно: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, нейтрофильной эластазы, провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , хемокина IL-8, IFN- α , TФР- β , фактора роста фибробластов, эпителиальных и эндотелиальных факторов роста [12, 16]. Уровень провоспалительных цитокинов

и СРБ у больных ХОБЛ зависит от степени тяжести заболевания и может меняться под влиянием некоторых лекарственных средств, повышаться в период обострения заболевания [25]. Увеличение некоторых маркеров воспаления и медиаторов в плазме крови у пациентов с ХОБЛ связано со значительными внелегочными эффектами, такими как сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция скелетных мышц. В исследованиях показано, что при стабильной ХОБЛ отмечается низкий уровень системного воспаления с увеличением в крови уровня лейкоцитов, белков острой фазы, СРБ, фибриногена и воспалительных цитокинов (TNF- α), в то время как при обострении ХОБЛ, отмечается более высокий уровень IL-6, СРБ и фибриногена [42].

Повышение уровня СРБ в крови у больных со стабильной ХОБЛ может являться прогностическим маркером госпитализаций и смерти от ХОБЛ. Следует отметить, что СРБ можно считать независимым предиктором кардиоваскулярной смертности [40]. По данным О.А. Цветковой, уровень маркера воспаления СРБ зависит от фактора риска курения и возраста больного [13, 14].

При ХОБЛ наблюдается дисбаланс между протеазами и эндогенными антипротеазами. Повышается активность эндогенных протеаз. Матриксные металлопротеиназы (ММП) продуцируют некоторые воспалительные клетки, в том числе макрофаги и нейтрофилы. Повышенные уровни коллагеназы (ММП-1) и желатиназы В (ММП-9) были обнаружены в БАЛ пациентов с эмфиземой. Существует заметное увеличение экспрессии и активности ММП-2 и ММП-9 в паренхиме пациентов с эмфиземой по сравнению с пациентами, имеющих неизмененные легкие [17].

Одним из известных регуляторов воспаления является нейтрофильная эластаза (НЭ), причем в разных ситуациях она может выступать и как провоспалительный, и как противовоспалительный агент. Известна литическая активность нейтрофильной эластазы (НЭ) в отношении многих растворимых протеинов – в том числе цитокинов воспаления (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α). Описана способность нейтрофильной эластазы *in vitro* блокировать 1-й и 3-й рецепторы комплемента, что снижает миграцию Т-лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления, подавляет их адгезивные свойства. Избыточная продукция нейтрофильной эластазы наблюдается при различных воспалительных заболеваниях легких, в том числе при ХОБЛ [2]. В исследовании T. S. Larpette et al., изучавших клеточный состав бронхиальных биопсий и БАЛ, доказано повышение уровня нейтрофилов и высвобождение нейтрофильной эластазы, которая способствует повреждению тканей и гиперсекреции слизи, что в конечном итоге приводит к сужению дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ. Нейтрофильный характер воспаления дыхательных путей с участием нейтрофильной эластазы, способствует прогрессированию ХОБЛ [32]. В отдельных работах показано участие E-селектинов в патогенезе обострения ХОБЛ. Сделан вывод, что повышение уровня E-селектина может являться прогностическим маркером обострений ХОБЛ у пациентов [46].

Эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ

С системным воспалением тесно взаимосвязана эндотелиальная дисфункция. Эндотелий – внутренняя выстилка сосудов – состоит приблизительно из $1-6 \times 10^{13}$ клеток. Эндотелий интимы сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. Эндотелиальная дисфункция может быть определена как дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [6]. Активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов. Заболевания, сопровождающиеся повреждением эндотелия, ассоциируются с повышением смертности. Нарушение функции эндотелия лежит в основе нарушения механических свойств артерий, что, в свою очередь, вызывает нарушения гемодинамики и может стать причиной серьезной кардиоваскулярной патологии [20]. Эндотелиальная дисфункция выступает в качестве первых проявлений сосудистых осложнений ХОБЛ, обнаруживаясь уже на ранних стадиях заболевания, усугубляет нарастающие дыхательную недостаточность, гипоксемию и гипоксию тканей [16, 39]. При бронхиальной обструкции, развивающаяся гипоксия при нарастающей неравномерности альвеолярной вентиляции, способствует изменению легочной гемодинамики. На фоне хронической гипоксемии отмечается утолщение мышечного слоя легочных артерий, мускуляризация прекапиллярных легочных сосудов, пролиферация гладкомышечных клеток и фибробластов адвентиция, повышение содержания коллагена и эластина в стенке легочных сосудов [5, 49]. Данные литературы указывают на ведущую роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе легочной гипертензии при ХОБЛ. Развитие легочного сердца с изменением сначала правых, а затем и левых отделов сердца, по данным некоторых авторов, можно рассматривать как системное проявление ХОБЛ. [16, 18, 47].

Маркеры эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ

К общепринятым маркерам эндотелиальной дисфункции относятся: оксид азота, определяемый в плазме периферической крови косвенным методом, растворимая форма тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы межклеточной адгезии (sPЕСАМ-1) и количество слущенных эндотелиоцитов, а также растворимые селектины (эндотелиальные, лейкоцитарные и тромбоцитарные), тромбомодулин и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [4, 10, 21, 49].

Результатами многочисленных исследований доказано участие оксида азота в патогенезе легочной гипертензии. Оксид азота является мощным сосудорасширяющим фактором. Сокращение базального синтеза NO является механизмом легочной гипертензии [24, 27, 29].

В работах отдельных авторов представлены данные о повышении уровней P- и sE-селектина у пациентов с первичной и вторичной легочной гипертензией, свидетельствующие о развитии эндотелиальной дисфункции у этих пациентов. [41].

В работе G. Cella et al. [21] показано повышение уровня тромбомодулина и тканевого фактора ингибирования (TFPI), в то время как уровень растворимых селективных (sES, sLS, sPS) и растворимой молекулы межклеточной адгезии (sPECAM-1) был снижен у больных ХОБЛ без тяжелой легочной гипертензии в сравнении с контрольной группой. В работе И. В. Тихоновой с соавт. доказано достоверное увеличение количества десквамируемых эндотелиоцитов в крови у больных ХОБЛ в период ремиссии и в период обострения в 1,4 и в 4 раза соответственно [11].

В работе N. F. Voelkel показана роль VEGF в развитии эмфиземы легких. VEGF, находящийся в легочной ткани и гладкомышечных клетках, индуцируемый IL-1 и IL-6, увеличивает экспрессию супероксиддисмутазы в эндотелиальных клетках и защищает их от окислительного стресса. Хроническая блокада рецепторов VEGF стимулирует апоптоз, что приводит к эмфиземе легких, редукции капиллярной сети и может быть причиной легочной гипертензии. [49].

В основе кардиоваскулярных расстройств при ХОБЛ лежит раннее формирование эндотелиальной дисфункции в малом и большом кругах кровообращения, изменение коллаген-эластинового обмена в стенках сосудов, повышение симпатической активности с дисбалансом синтеза катехоламинов, нарушением роли легких в метаболизме вазоактивных веществ (оксид азота, простаглицина, простагландина и др.). Важная роль в патогенезе сосудистых нарушений отводится эндотелину-1 (ЭТ-1) – крупному бициклическому полипептиду, синтезирующемуся в бронхиальном эпителии, эндотелии и в альвеолярных макрофагах. Этот фактор вазоконстрикции повышает, помимо прочего, адгезию тромбоцитов, что может приводить к микротромбозам. Нарастание концентрации в крови эндотелина-1 происходит при гипоксемии, вирусной инфекции, что наблюдается при обострении ХОБЛ и способствует дальнейшему прогрессированию эндотелиальной дисфункции [30]. У пациентов с легочной гипертензией как первичной, так и вторичной доказано наличие избыточной продукции ЭТ-1 [26]. В ранее проведенных исследованиях ЭТ-1 ассоциировался с дилатацией правых отделов сердца, левого предсердия, с легочной гипертензией, с нарастанием IL-6 и TNF, с тенденцией к развитию сердечно-сосудистых событий в последующие два года. Таким образом, ЭТ-1 может иметь прогностическое значение для выявления риска сердечно-сосудистых событий при ХОБЛ [7].

В исследовании P. Eickhoff показано влияние возраста, пола, уровня СРБ, глюкозы крови, уровня снижения ОФВ1 на вазодилатирующую функцию эндотелия у больных ХОБЛ. В этом же исследовании было установлено повышение уровня IL-6 и фибриногена у пациентов с ХОБЛ в сравнении с группой контроля [25]. Доказана связь бронхиальной обструкции и бронхиального воспаления, сопровождающегося увеличением количества нейтрофилов и макрофагов в жидкости БАЛ, проявляющегося уменьшением ОФВ1 и системной воспалительной реакцией с повреждением эндотелия [36, 44, 51].

Прогностической значимости эндотелиальной дисфункции в последние годы уделяется серьезное внимание.

По мнению ряда исследователей, она ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском. [43,47].

Артериография – метод оценки эндотелиальной дисфункции

Одним из методов, способных оценить эндотелиальную дисфункцию, является метод определения артериальной ригидности [8]. Увеличение ригидности артерий рекомендуется относить к доклиническим признакам поражения органов-мишеней наряду с традиционными клиническими [3]. Среди главных факторов прогрессирования сердечно-сосудистой патологии выделяют потерю эластичности сосудов [9]. Однако J.D. Macclay et al. сделали выводы о том, что артериальная ригидность – это независимое системное проявление ХОБЛ, которое не является результатом эндотелиальной дисфункции. Авторы считают, что артериальная ригидность является механическим звеном между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [33]. В исследовании D. A. McAllister et al. показано, что артериальная ригидность является независимым предиктором сердечно-сосудистого риска, она связана с наличием атероматозных бляшек у больных ХОБЛ, увеличивающих сердечно-сосудистый риск в сравнении с группой контроля. Сочетание эмфиземы и артериальной ригидности обусловлено общими патофизиологическими процессами и в ткани легких, и в сосудистом русле и является следствием системных эффектов ХОБЛ (воспаление, окислительный стресс, гипоксемия), факторов окружающей среды и деградацией эластина и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса [35, 37, 48].

Таким образом, потеря эластичности сосудов может играть роль самостоятельного патогенетического фактора в формировании синдрома взаимного отягощения при развитии кардиоваскулярной патологии у пациентов с обструктивными заболеваниями легких.

Одним из наиболее изученных параметров, характеризующих сосудистую жесткость, является скорость распространения пульсовой волны (СПРВ), а также индекс аугментации и центральное артериальное давление [22]. В исследовании С. М. McEniery с соавт. было установлено, что скорость распространения пульсовой волны в аорте и плечевой артерии коррелировала с уровнем СРБ, возрастом и уровнем АД [52]. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые предикторы риска сердечно-сосудистых осложнений ХОБЛ и мишени фармакотерапии [3].

В табл.1 приведены основные положения, отражающие клиническое значение наиболее известных маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

По мере накопления данных возникает много сложностей по их интерпретации, воспроизводимости и корреляции с другими параметрами заболевания [23], в связи с этим, дальнейшее изучение профиля биомаркеров является необходимым и важным для верификации причин обострения ХОБЛ, для оценки индивидуального риска, ответа на терапию, поиска возможных взаимосвязей с ориентированными на пациента результатами. В настоящее время оценка биомаркеров – это новый инструмент ведения больных ХОБЛ.

Таблица 1

Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ

Маркер	Участие в патогенеза	Локализация	Клиническое значение
Интерлейкин-1 β (IL-1 β)	Стимулирует Т-лимфоциты и привлекает их в очаг воспаления	Альвеолярные макрофаги	Определяется на ранних стадиях ХОБЛ
Интерлейкин-6 (IL-6)	Регулятор роста и дифференциации В-лимфоцитов, а также процесса биосинтеза ими антител	Активированные CD4+ Т-лимфоциты (Th2), тучные клетки, эозинофилы	Определяется на ранних стадиях ХОБЛ, может использоваться для определения активности процесса
Интерлейкин-8 (IL-8)	Участвует в создании градиента для хемотаксиса фагоцитирующих клеток	Макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты, клетки эпидермиса	Является специфичным для ХОБЛ, определяется в разных биологических средах, может использоваться для оценки активности воспалительного процесса
TNF- α	Обладает цитотоксическим действием, иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами, стимулирует синтез MMP-1, стимулирует продукцию муцина	Активированные макрофаги	Не является специфичным для ХОБЛ
Нейтрофильная эластаза (Катепсин G, Протеиназа 3)	Снижает миграцию Т-лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления, фактор торможения фагоцитоза, вызывает повреждение тканей, развитие эмфиземы, гиперсекрецию слизи	Нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты	Требует использования дорогостоящих реактивов. Может быть использована в качестве маркера активации и секреторной дегрануляции нейтрофильных лейкоцитов; нарушения дыхательной функции легких
Матриксные металлопротеиназы (MMP-1, MMP-2, MMP-9)	Способствуют высвобождению TNF- α макрофагами, что приводит к рекрутированию нейтрофилов и выработке ими нейтрофильной эластазы, участвуют в деградации коллагена IV типа, фибронектина, эластина	Макрофаги, нейтрофилы, моноциты, фибробласты, эндотелиоциты, кератиноциты, остеобласты	Требует дорогостоящего оборудования и специальных реактивов. MMP-9- показатель коллагенолитической активности может использоваться как маркер активности процесса при хронической бронхолегочной патологии
CRP	Индуктирует классический путь активации комплемента, модулирует функцию фагоцитов, регулирует функцию нейтрофилов, усиливает или угнетает фагоцитоз, модулятор активации тромбоцитов	Гепатоциты	Требует использования специальной аппаратуры и реактивов. Белок острой фазы, не является высокоспецифичным при ХОБЛ, может использоваться в комплексной оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ
Фибриноген	Превращается в нерастворимый фибрин – основу сгустка при свёртывании крови. Фибрин впоследствии образует тромб, завершая процесс свёртывания крови	Гепатоциты	Не является специфичным маркером для ХОБЛ, может использоваться в комплексной оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ
Оксид азота (NO)	NO отвечает за вазодилаторный эффект релаксирующего фактора, выделяемого эндотелием. Полагают, что вазодилаторное действие NO направлено против вазоконстрикторного эффекта эндотелинов	Эндотелиоциты	Нестабильность NO, невозможно использовать стандартные методы, требуется специальная аппаратура, реактивы. Характеризуя нарушение функции эндотелия, не является специфичным маркером при ХОБЛ
sPECAM-1	CD31 играет основную роль в адгезии лимфоцитов к сосудистой стенке	Лимфоциты крови, эндотелий, тромбоциты, макрофаги, гранулоциты, Т/NK-клетки мегакариоциты, фибробласты, остеокласты	Является специфичным маркером эндотелиальной дисфункции, может использоваться для оценки повреждения эндотелия при ХОБЛ. Требует дорогостоящих реактивов, оборудования
Слущенные эндотелиоциты		Эндотелиоциты крови	Используется для оценки повреждения эндотелия. Требует специального оборудования, но позволяет экономить средства при использовании расчетной формулы
Селектины: E-селектин (CD62E), P-селектин (CD62P), L-селектин (CD62L)	Регуляция адгезии лейкоцитов (усиливает способность к миграции, адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию в процессе острого воспаления)	Активированные эндотелиальные клетки	Требует специальных реактивов, оборудования, позволяет оценить степень воспаления дыхательных путей при ХОБЛ
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	Основной индуктор ангиогенеза, VEGF осуществляет свои эффекты через рецепторы эндотелиальных клеток, Экспрессия VEGF регулируется гипоксией. Стимулирует апоптоз, фагоцитоз, способствует развитию эмфиземы легких	Клетки эндотелия	Не является сугубо специфичным маркером ХОБЛ, требует использования дорогостоящих реактивов
Эндотелин-1 (ЭТ-1)	В физиологических концентрациях ЭТ-1 действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию	Бронхиальный эпителий, эндотелий, альвеолярные макрофаги	Используется для оценки повреждения эндотелия. Не является сугубо специфичным маркером ХОБЛ, однако, повышение концентрации ЭТ-1 у больных ХОБЛ имеет прогностическое значение при нарушении сердечной деятельности, при инфаркте миокарда
Тромбомодулин (CD141)	Взаимодействуя с тромбином, активирует протеин C, действует как антикоагулянт через активацию факторов fVa, fVIIIa, fXa и fXIIIa	Эндотелиальные клетки	Не является сугубо специфичным маркером ХОБЛ, повышение концентрации в плазме свидетельствует о повреждении эндотелия

Литература

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 104-116.
2. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 3-8.
3. Гельцер Б. И., Бродская Т. А., Невзорова В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. — 2008. — № 1. — С. 45-50.
4. Инжутова А. И., Ларионов А.А., Салмина А. Б. и др. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — № 5. — С. 85-88
5. Кароли Н. А., Ребров А. П. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Терапевтический архив. — 2005. — № 3. — С. 87-93.
6. Кароли Н. А., Ребров А. П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. — 2005. — № 9. — С. 10-16.
7. Кузнецов А.Н., Круглова И. С., Некрасов А. А., Мельниченко О. В. Эндотелин-1в развитии легочной гипертензии и ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких // Медицинский альманах. — 2011. — № 3. — С. 120-122.
8. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? // Пульмонология. — 2011. — № 6. — С. 73-79
9. Орлова Я.А. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // Сердце. — 2006. — № 5. — С. 65-69.
10. Петрова М.М., Салмина А.Б., Инжутова А.И. Современные подходы к диагностике эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью // Сибирское медицинское обозрение. — 2007. — Т. 45, № 4. — С. 17-20.
11. Тихонова И.В., Танканаг А. В., Косякова Н. И. и др. Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. — 2008. — № 1. — С. 57-61.
12. Цветкова О. А., Воронкова О. О. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. — 2005. — № 3. — С. 96-100
13. Цветкова О.А., Воронкова О.О. Динамика провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α в сравнении с неспецифическими маркерами воспаления у больных ХОБЛ на фоне терапии β_2 -агонистами длительного действия. // XI Всероссийский конгресс «Человек и лекарство». Сборник тезисов. — М., 2004. — С. 278.
14. Цветкова, О.А., Воронкова О.О. Роль провоспалительных цитокинов в прогрессировании ХОБЛ и их динамика на фоне длительной бронхолитической терапии. // Российское респираторное общество. XIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник тезисов. — М., 2004. — С. 546.
15. Andreassen H., J. Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22, № 46. — P. 2s-4s.
16. Augusti A.G., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 21, № 2. — P. 347-360.
17. Barnes P. J. Mechanisms in COPD: differences from asthma // Chest. — 2000. — Vol. 117. — P. 10S-14S.
18. Barnes P. J., Celli B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 33. — P. 1165-1185.
19. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22. — P. 672-688.
20. Boussuges A., Rossi P., Gouitaa M. et al. Alteration in the peripheral circulation in COPD // Clin. Physiol. Funct. Imag. — 2007. — Vol. 27. — P. 284-290.
21. Cella G., Saetta M., Baraldo S. et al. Endothelial cell activity in chronic obstructive pulmonary disease without severe pulmonary hypertension // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2005. — Vol. 11, № 4. — P. 435-440.
22. Chen C., Nevo E. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function // Circulation. — 1997. — Vol. 95, № 7. — P. 1827-1836.
23. Cozzola M., Novelli G. Biomarkers in COPD // Pulm. Pharmacol. Ther. — 2010. — Vol. 23, № 6. — P. 493-500.
24. Dinh-Xuan A. T., Higenbottam T. W., Clelland C. A. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 1539-1547.
25. Eickhoff P., Valipour A., Kiss D. Determinants of systemic vascular function in patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 178. — P. 1211-1218.
26. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension // Chest. — 1998. — Vol. 111. — P. 208S-212S.
27. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 214-221.
28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report // National Heart, Lung, and Blood Institute. Update 2011. www.goldcopd.com.
29. Hampl V., Herget J. Role of Nitric Oxide in the Pathogenesis of Chronic Pulmonary Hypertension // Physiol. Rev. — 2000. — Vol. 80, № 4. — P. 1337-1372.

30. Jeffery P.K. Remodeling in asthma and COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care.* – 2001. – Vol. 164. – P. 28-38.
31. Koarai A., Sugiura H., Yanagisawa S. Oxidative stress enhances toll-like receptor 3 response to double-stranded RNA in airway epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 42. – P. 651-660.
32. Lapperre T. S., Willems L. N. A., Timens W. et al. Small airways dysfunction and neutrophilic inflammation in bronchial biopsies and BAL in COPD // *Chest.* – 2007. – Vol. 131, № 1. – P. 53-59.
33. Maclay J. D., McAllister D. A., Mills N. L. et al. Vascular dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 513-520.
34. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 962-969.
35. McAllister D. A., Maclay J. D., Mills N. L. et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 1208-1214.
36. Moro L., Pedone C., Scarlata S. et al. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // *Angiology.* – 2008. – Vol. 59, № 3. – P. 357-364.
37. Motkina E. V., Nevzorova V.A. State of vascular endothelium function and chronic inflammation in COPD // *Pacific Medical Journal.* – 2005. – № 2. – P. 34-37.
38. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M.A. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 527-534.
39. Pistelli R., Baldari F., Sammarro S. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Ist. Super Sanita.* – 2003. – Vol. 39, № 4 – P. 485-493.
40. Ridker P. M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49 – P. 2129-2138.
41. Sakamaki F., Kyotani S., Nagara N. et al. Increased plasma P-selectin and decreased thrombomodulin in pulmonary arterial hypertension were improved by continuous prostacyclin therapy // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2720-2725.
42. Samy N., El-Maksoud A., Khayyal A. et al. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease // *New York Science J.* – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 25-32.
43. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 1245-1257.
44. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation – is there a link? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16. – P. 1968-1971.
45. Sun Y., Wu F., Sun F., Huan P. Adenosine promotes IL-6 release in airway epithelia // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 4173-4181.
46. Takahashi T., Kobayashi S., Fujinori N. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67. – P. 1067-1074.
47. Tkac J., Man P. S. F., Sin D. S. Systemic consequences of COPD // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2007 – Vol. 1 – P. 47-59.
48. Vivotdjev I., Minet C., Wuyam B. et al. Significant improvement in arterial stiffness after endurance training in patients with COPD // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – P. 585-592.
49. Voelkel N. F., Tuder R.M. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: a for what human disease? // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106, № 6. – P. 733-738.
50. Voelkel N.F., Cool C.D. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, № 46. – P. 28s-32s.
51. Wanner A., Mendes E. S. Airway endothelial dysfunction in asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 1344-1351.
52. Yasmin, McEniery C. M., Wallace S. et al. C-Reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals // *Arter. Throm. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 969-974.

References

1. Avdeev S. N. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease // *Pulmonology.* – 2007. – № 2. – P. 104-116.
2. Averyanov A.V. The role of neutrophil elastase in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // *Cytokines and Inflammation.* – 2007. – Vol. 6, № 4. – P. 3-8.
3. Geltser B.I., Brodskaya T. A., Nevzorov V.A. Evaluation of arterial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Pulmonology.* – 2008. – № 1. – P. 45-50.
4. Inzhutova A.I., Larionov A.A., Salmina A. B. et al. Molecular and cellular mechanisms of endothelial dysfunction of various origins // *The Siberian Medical Journal.* – 2010. – № 5. – P. 85-88
5. Karoli N. A., Rebrov A. P. Some mechanisms of the development of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Therapeutic Archives.* – 2005. – № 3. – P. 87-93.
6. Karoli N. A., Rebrov A. P. Endothelial dysfunction and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Clinical Medicine.* – 2005. – № 9. – P. 10-16.
7. Kuznetsov A.N., Kruglova I.S., Nekrasov A. A., Melnichenko O. V. Endothelin-1 in development of pulmonary hypertension and cardiac remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Medical Almanac.* – 2011. – № 3. – P. 120-122.
8. Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Arterial rigidity and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what comes first? // *Pulmonology.* – 2011. – № 6. – P. 73-79.

9. Orlova Ya.A. Arterial rigidity as an integrated indicator of cardiovascular risk: physiology, methods of assessment and medical correction // *Heart*. – 2006. – № 5. – P. 65-69.
10. Petrova M.M., Salmina A.B., Inzhutova A.I. Modern approaches to the diagnosis of endothelial dysfunction in hypertensive patients // *Siberian Medical Review*. – 2007. – Vol. 45, № 4. – P. 17-20.
11. Tikhonova I.V., Tankanag A. V., Kosyakova N. I. et al. Changes in the level of inflammatory markers and the state of peripheral blood flow in the the microvasculature of the skin in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Pulmonology*. – 2008. – № 1. – P. 57-61.
12. Tsvetkova O.A., Voronkova O.O Status of proinflammatory cytokines system in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Pulmonology*. – 2005. – №3. – P. 96-100.
13. Tsvetkova O.A., Voronkova O.O. Dynamics of proinflammatory cytokines IL-6 and TNF-alpha compared with nonspecific markers of inflammation in patients with COPD on base of β 2-agonist therapy, long-acting. // XI All-Russian Congress "Man and medicine." Book of abstracts. – M., 2004. – P. 278.
14. Tsvetkova O.A., Voronkova O.O. The role of inflammatory cytokines in the progression of COPD and their dynamics on the base of prolonged bronchodilator therapy // *Russian Respiratory Society. XIV National Congress on Respiratory Diseases. Book of abstracts*. – M., 2004. – P. 546.
15. Andreassen H., J. Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, № 46. – P. 2s-4s.
16. Augusti A.G., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21, № 2. – P. 347-360.
17. Barnes P. J. Mechanisms in COPD: differences from asthma // *Chest*. – 2000. – Vol. 117. – P. 10S-14S.
18. Barnes P. J., Celli B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1165-1185.
19. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 672-688.
20. Bousuges A., Rossi P., Gouitaa M. et al. Alteration in the peripheral circulation in COPD // *Clin. Physiol. Funct. Imag.* – 2007. – Vol. 27. – P. 284-290.
21. Cella G., Saetta M., Baraldo S. et al. Endothelial cell activity in chronic obstructive pulmonary disease without severe pulmonary hypertension // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2005. – Vol. 11, № 4. – P. 435-440.
22. Chen C., Nevo E. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, № 7. – P. 1827-1836.
23. Cozzola M., Novelli G. Biomarkers in COPD // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 23, № 6. – P. 493-500.
24. Dinh-Xuan A. T., Higenbottam T. W., Clelland C. A. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 1539-1547.
25. Eickhoff P., Valipour A., Kiss D. Determinants of systemic vascular function in patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 1211-1218.
26. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension // *Chest*. – 1998. – Vol. 11. – P. 208S-212S.
27. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 214-221.
28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report // *National Heart, Lung, and Blood Institute. Update 2011. www.goldcopd.com*.
29. Hampl V., Herget J. Role of Nitric Oxide in the Pathogenesis of Chronic Pulmonary Hypertension // *Physiol. Rev.* – 2000. – Vol. 80, № 4. – P. 1337-1372.
30. Jeffery P.K. Remodeling in asthma and COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care*. – 2001. – Vol. 164. – P. 28-38.
31. Koarai A., Sugiura H., Yanagisawa S. Oxidative stress enhances toll-like receptor 3 response to double-stranded RNA in airway epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 42. – P. 651-660.
32. Lapperre T. S., Willems L. N. A., Timens W. et al. Small airways dysfunction and neutrophilic inflammation in bronchial biopsies and BAL in COPD // *Chest*. – 2007. – Vol. 131, № 1. – P. 53-59.
33. Maclay J.D., McAllister D. A., Mills N. L. et al. Vascular dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 513-520.
34. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 962-969.
35. McAllister D. A., Maclay J. D., Mills N. L. et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 1208-1214.
36. Moro L., Pedone C., Scarlata S. et al. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // *Angiology*. – 2008. – Vol. 59, № 3. – P. 357-364.
37. Motkina E. V., Nevzorova V.A. State of vascular endothelium function and chronic inflammation in COPD // *Pacific Medical Journal*. – 2005. – № 2. – P. 34-37.
38. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M.A. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 527-534.
39. Pistelli R., Baldari F., Sammarro S. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Ist. Super. Sanita.* – 2003. – Vol. 39, № 4 – P. 485-493.
40. Ridker P. M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49 – P. 2129-2138.

41. Sakamaki F., Kyotani S., Nagara N. et al. Increased plasma P-selectin and decreased thrombomodulin in pulmonary arterial hypertension were improved by continuous prostacyclin therapy // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 2720-2725.
42. Samy N., El-Maksoud A., Khayyal A. et al. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease // *New York Science J*. – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 25-32.
43. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. // *Eur. Respir. J*. – 2006. – Vol. 28. – P. 1245-1257.
44. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation – is the a link? // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2001. – Vol. 16. – P. 1968-1971.
45. Sun Y., Wu F., Sun F., Huan P. Adenosine promotes IL-6 release in airway epithelia // *J. Immunol*. – 2008. – Vol. 180. – P. 4173-4181.
46. Takahashi T., Kobayashi S., Fujinori N. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67. – P. 1067-1074.
47. Tkac J., Man P. S. F., Sin D. S. Systemic consequences of COPD // *Ther. Adv. Respir. Dis*. – 2007 – Vol. 1 – P. 47-59.
48. Vivodtzev I., Minet C., Wuyam B. et al. Significant improvement in arterial stiffness after endurance training in patients with COPD // *Chest*. – 2010. – Vol. 137. – P. 585-592.
49. Voelkel N.F., Tuder R.M. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodelling: a for what human disease? // *J. Clin. Invest*. – 2000. – Vol. 106, № 6. – P. 733-738.
50. Voelkel N.F., Cool C.D. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J*. – 2003. – Vol. 22, № 46. – P. 28s-32s.
51. Wanner A., Mendes E. S. Airway endothelial dysfunction in asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2010. – Vol. 182. – P. 1344-1351.
52. Yasmin, McEniery C. M., Wallace S. et al. C-Reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals // *Arter. Throm. Vasc. Biol*. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 969-974.

Сведения об авторах

Демко Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО, эндокринологии и профессиональной патологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2283469; e-mail: demkoba@mail.ru.

Мамаева Марина Геннадьевна – аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, эндокринологии и профессиональной патологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2283469; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru.

Вериги Яна Игоревна – аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, эндокринологии и профессиональной патологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2283469; e-mail: vesna13@list.ru.

Крапошина Ангелина Юрьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, эндокринологии и профессиональной патологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2283469; e-mail: Angelina-maria@inbox.ru.

Соловьева Ирина Анатольевна – аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, эндокринологии и профессиональной патологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2283469; e-mail: Solovieva.irena@inbox.ru.

Хендогоина Валентина Трофимовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, эндокринологии и профессиональной патологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2283469.

© КОЗЛОВ Е.В.

УДК: [616.24-036.12+616.12-008.331.1]:616.8-008.64

ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Е. В. Козлов

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет
имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ,

ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра пропедевтики
внутренних болезней и терапии, зав. – д.м.н., проф. Е. И. Харьков.

Резюме. Проблема коморбидности затрагивает врачей различных специальностей. Наблюдается тесная анатомо-физиологическая взаимосвязь между хроническим обструктивным заболеванием легких и сердечно-сосудистой патологией, в результате проблема из пульмонологической переходит в кардио-пульмонологическую, а развивающиеся тревожно-депрессивные расстройства у данной категории больных усугубляют тяжесть состояния и проведение лечебно-реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, тревожно-депрессивные расстройства.