

Какую информацию дает С-реактивный белок у больных ХОБЛ?

С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – хроническое воспалительное заболевание, связанное с воздействием неблагоприятных факторов внешней среды [1]. Основной локализацией воспаления при ХОБЛ являются малые дыхательные пути [2], однако активное воспаление присутствует также и в крупных бронхах, легочной паренхиме и легочных сосудах [1]. При ХОБЛ часто обнаруживается повышение уровня маркеров воспаления не только “на территории легких”, но и в периферической крови, что свидетельствует о наличии системного воспаления [3]. К биомаркерам системного воспаления при ХОБЛ относятся **С-реактивный белок (СРБ)**, фибриноген, нейтрофилы периферической крови, провоспалительные цитокины – интерлейкины 1β , 6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и др. [4]. Интерес к изучению роли биомаркеров системного воспаления при ХОБЛ обусловлен их участием в поддержании воспаления и прогрессировании болезни.

Одним из наиболее доступных для определения биомаркеров системного воспаления является СРБ. История использования данного маркера в медицинской практике богата неожиданными открытиями, значительно расширившими представления о его роли при различных патологических процессах в организме. За последнее десятилетие были разработаны высокочувствительные методы определения СРБ (с чувствительностью $<0,5$ мг/л), которые открыли новые диагностические возможности [5]. С такой чувствительностью можно улавливать изменения уровня СРБ в условиях не только острого, но и хронического воспаления слабой степени выраженности.

СРБ принадлежит к семейству плазменных белков пентраксинов, является α_2 -глобулином. Его молекула состоит из 5 одинаковых субъединиц, связанных между собой в кольцевую симметричную структуру [6]. В отличие от всех других белков острой фазы СРБ не содержит углеводного компонента.

В условиях воспаления, инфекции либо повреждения тканей плазменный СРБ синтезируется преимущественно гепатоцитами под контролем провоспалительных цитокинов: главным образом – интерлейкина-6, в меньшей степени – интерлейкина-1 и ФНО- α [7]. СРБ осуществляет сразу несколько функций: медиаторную, транспортную, иммуномодулирующую. СРБ активирует систему комплемента, блокирует продукцию медиаторов воспаления за счет связывания фосфолипидов мембран, участвует в регуляции функций иммунокомпетентных клеток [8].

Сергей Николаевич Авдеев – докт. мед. наук, зам. директора НИИ пульмонологии Росздрава.

Гульсара Есенгельдиевна Баймаканова – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2, Казахский национальный медицинский университет, Алматы.

У практически здоровых лиц содержание СРБ в сыворотке крови не превышает 5 мг/л (медиана у молодых доноров составляет 0,8 мг/л) [9]. При патологии концентрация СРБ может повышаться в интервале 5–500 мг/л (и более) [10].

СРБ при обострении ХОБЛ

Обострение ХОБЛ служит одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более быстрому прогрессированию заболевания, к значимому снижению качества жизни, сопряжено с существенными расходами на лечение и является основной причиной смерти больных ХОБЛ [11].

Наиболее частыми причинами обострения становятся инфекционные агенты (бактерии и вирусы). При диагностике инфекционного обострения ХОБЛ иногда трудно исключить пневмонию на основании рентгенологических методов. Это объясняется трудностями интерпретации результатов клинических и параклинических методов обследования у данной группы больных. Предполагается, что по уровню СРБ возможно разграничить эндобронхиальное и паренхиматозное инфекционное воспаление. При ретроспективном анализе у пациентов с гнойным бронхитом обнаружены более низкие концентрации СРБ (18 ± 3 мг/л), чем у больных внебольничной пневмонией (217 ± 16 мг/л) [12].

У больных, госпитализированных с обострением ХОБЛ ($n = 166$), уровни СРБ сильно варьировали, будучи у части пациентов нормальными [13]. Пневмония была диагностирована у 51 больного, в этой группе медиана концентрации СРБ равнялась 97 мг/л (интерквартильный интервал 49–145 мг/л). Среди 115 пациентов, у которых не было пневмонии, 46% имели нормальный уровень СРБ (<10 мг/л); при этом у больных без гнойной мокроты уровень СРБ составлял 8 мг/л ($2,9–16$ мг/л), что достоверно ниже, чем у больных с гнойной мокротой, – 45 мг/л ($8,5–86$ мг/л). Полученные данные свидетельствуют о роли СРБ как маркера активной бактериальной инфекции, что важно для решения вопроса о назначении антибактериальной терапии. Это особенно актуально при отсутствии достоверных методов верификации клинически значимой инфекции у больных ХОБЛ.

У больных с обострением ХОБЛ при наличии роста бактерий в образцах гнойной мокроты уровень СРБ был выше, чем у пациентов со слизистой мокротой [14]. У всех больных с доказанным инфекционным обострением ХОБЛ уровень СРБ превышал 10 мг/л, составив в среднем 103 ± 98 мг/л. Значительное повышение концентрации СРБ было обнаружено при пневмококковой инфекции (в среднем 156 мг/л) и при инфекции *M. catarrhalis* (190 мг/л). Уровень СРБ коррелировал с лейкоцитозом периферической крови ($r = 0,44$, $p < 0,01$) и снижался на фоне лечения.

СРБ как маркер тяжести ХОБЛ

В недавно проведенном популяционном исследовании было показано, что уровни СРБ в сыворотке крови у больных стабильной ХОБЛ выше, чем у здоровых лиц (4,1 и 1,8 мг/л соответственно) [15]. Это отражает общий системный уровень воспаления, который сопровождается как стабильное течение ХОБЛ, так и обострение болезни. Повышенные уровни СРБ имелись у пациентов с низкими значениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), причем у бывших курильщиков с ХОБЛ уровень СРБ оставался более высоким, чем в контрольной некурящей группе (рис. 1).

Dentener et al. при сравнении сывороточных маркеров воспаления у больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ 34% от должного) и группы контроля также отметили повышение уровней СРБ (11,8 против 4,1 мг/л) и лейкоцитов крови (7,2 × 10⁹/л против 4,8 × 10⁹/л) у больных ХОБЛ, которые снижались на фоне терапии [16].

Наличие системного воспаления у больных стабильной ХОБЛ было показано в метаанализе 14 исследований, посвященных изучению маркеров системного воспаления при ХОБЛ (СРБ, фибриногена, ФНО-α и лейкоцитов крови) [17]. Уровень СРБ в сыворотке крови у больных ХОБЛ был достоверно выше, чем в группах сравнения, – в среднем на 1,86 мг/л (95% доверительный интервал (ДИ) 0,75–2,97 мг/л), причем концентрация СРБ увеличивалась по мере прогрессирования заболевания (снижения ОФВ₁) [18].

Важными функциональными маркерами тяжести ХОБЛ служат не только традиционные параметры бронхиальной обструкции (такие как ОФВ₁), но и показатели легочной гиперинфляции. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ постоянно прогрессирует, что обуславливает низкую выживаемость больных [20]. de Torres et al. впервые показали обратную корреляционную связь между легочной гиперинфляцией и уровнем СРБ [15]. Это предполагает, что легочная гиперинфляция связана не только с дистрофическими изменениями в легких, но и с достаточно активным системным воспалительным процессом, маркером которого является СРБ.

Толерантность к физическим нагрузкам у больных ХОБЛ с повышенными уровнями СРБ значительно меньше, чем у больных ХОБЛ с нормальными значениями СРБ: меньше пройденная дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой (301 ± 96 против 355 ± 120 м), время нагрузки в субмаксимальном эргоспирометрическом тесте (8 против 13 мин) и максимальная мощность в эргоспирометричес-

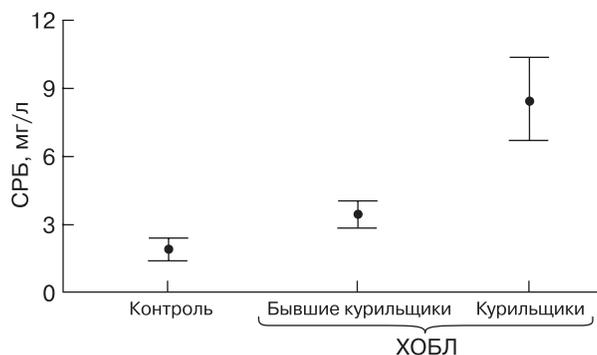


Рис. 1. Уровни СРБ в сыворотке крови у больных ХОБЛ и у здоровых лиц [15].

ком тесте (51,8 ± 24,0 против 63,0 ± 29,3 Вт) [19]. У больных ХОБЛ показаны сильные отрицательные корреляционные связи концентрации СРБ с парциальным давлением кислорода в артериальной крови ($r = -0,4$) и с дистанцией в тесте с 6-минутной ходьбой ($r = -0,3$) [15, 18, 21].

В ряде исследований было выявлено, что повышение уровня СРБ у больных ХОБЛ ассоциировано со снижением их качества жизни. Сумма баллов по шкале качества жизни госпиталя Святого Георгия у больных ХОБЛ с повышенной концентрацией СРБ была больше (т.е. качество жизни было хуже), чем у больных с нормальными значениями СРБ: 51,5 против 47 баллов (различие ≥4 баллов является клинически значимым) [19]. Достоверные различия имелись и по домену симптомов: 64,7 против 54,2 балла ($p = 0,003$).

Вместе с тем в некоторых исследованиях не обнаружено различий по концентрации СРБ среди курящих и бывших курильщиков, больных ХОБЛ, а также между курящими и некурящими здоровыми людьми [18]. Вариабельность повышения СРБ может зависеть от генетических факторов: выявлена значительная ассоциация (около 40–50%) между концентрациями СРБ и определенными генотипами больных, в частности геном протеина В сурфактанта [4, 22].

СРБ и системные проявления ХОБЛ

К основным системным проявлениям ХОБЛ относятся снижение питательного статуса, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, анемия и сердечно-сосудистые эффекты.

Снижение питательного статуса (кахексия) является частым спутником ХОБЛ [23]. “Необъяснимое” снижение массы тела встречается у 10–15% больных с легкой–среднетяжелой стадиями ХОБЛ и у 50% больных с крайне тяжелой стадией ХОБЛ (наличием хронической гипоксемии) [24]. Некоторые авторы считают, что дисфункция скелетной мускулатуры становится прямым следствием системных эффектов ХОБЛ [25], другие предполагают, что миопатия – независимый процесс, вносящий свой вклад в системное воспаление [26]. Причины снижения массы тела и дисфункции скелетной мускулатуры при ХОБЛ изучены недостаточно. Важное значение имеет повышение основного обмена [27], причиной чего может быть увеличение потребления кислорода скелетными мышцами. Среди факторов, увеличивающих потребление кислорода, обсуждается роль системного воспаления, гипоксии, приема некоторых лекарственных препаратов (например, β₂-агонистов) [28–30]. При обследовании 102 больных тяжелой ХОБЛ обнаружено, что повышение уровня СРБ служит маркером увеличения основного обмена и уменьшения функциональной активности больных [19]. У больных ХОБЛ с концентрацией СРБ >5 мг/л индекс массы тела и индекс тощей массы тела были значительно меньше, чем у больных ХОБЛ с низкими уровнями СРБ [31].

У больных ХОБЛ, даже не принимавших ингаляционные или системные глюкокортикостероиды (ГКС), частота развития остеопороза составляет около 50%, что вдвое выше, чем среди лиц того же возраста, не страдающих ХОБЛ [32]. Причины развития остеопении и остеопороза у больных ХОБЛ включают низкую физическую активность, курение, прием ГКС, снижение уровня половых гормонов, гиперкапнию, снижение массы тела и системное воспаление [33]. При обследовании крайне тяжелых больных ХОБЛ было ус-

тановлено, что повышение уровня СРБ служит предиктором остеопороза (наряду с недавней потерей массы тела, повышением концентрации растворимых рецепторов ФНО- α , приемом системных ГКС) [34].

ХОБЛ традиционно рассматривается как одна из важнейших причин полицитемии, однако анемия тоже нередко встречается у больных ХОБЛ – до 12,6% среди мужчин и 8,2% среди женщин [35]. О важной роли системного воспаления в развитии анемии при ХОБЛ свидетельствуют данные о том, что уровень СРБ существенно повышен у больных ХОБЛ с анемией по сравнению с больными без анемии [36].

СРБ и сердечно-сосудистые события у больных ХОБЛ

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого–среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, а сердечно-сосудистые события [37, 38]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) обнаруживают не менее чем у 50% больных ХОБЛ [39]. ХОБЛ является важным фактором риска развития атеросклероза, наличие ХОБЛ повышает риск развития ССЗ в 2–3 раза, и даже умеренно выраженная бронхиальная обструкция может повышать риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и внезапной смерти [39–42].

Остается до сих пор неясным, почему функциональные легочные показатели являются предикторами смертности больных. Причиной частой ассоциации ХОБЛ и ССЗ может быть общий фактор риска – курение [43], а также прием некоторых лекарственных средств (β_2 -агонисты и др.) [44]. Кроме того, нарушение бронхиальной проходимости может способствовать гипоксемии, в сочетании с нарушением коронарного кровотока усугубляющей состояние больного. Накапливается всё больше данных о том, что персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и ССЗ [39]. Популяционные исследования показали связь между концентрацией СРБ и повышением риска смерти от ИБС [37, 39].

Sin et al. проанализировали карты 6629 участников эпидемиологического исследования NHANES III, которые были разделены на 4 группы: без бронхиальной обструкции, легкая, среднетяжелая и тяжелая обструкция [39]. Лица с тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ < 50% от должного) в 2,2 раза чаще имели повышенные уровни СРБ (>2,2 мг/л) и в 2,7 раза чаще – высокие уровни СРБ (>10 мг/л) по сравнению с лицами без бронхиальной обструкции (с учетом поправки на возраст, пол, курение, индекс массы тела, сопутствующие заболевания). У индивидумов с умеренной обструкцией (ОФВ₁ 50–80% от должного) повышенные и высокие уровни СРБ обнаруживали в 1,4 и 1,6 раза чаще, чем у лиц без обструкции.

Хроническое персистирующее системное воспаление играет важную роль в патогенезе атеросклероза [45, 46]. Например, СРБ – белок активной фазы, уровень которого повышен при воспалительных процессах (в том числе при сахарном диабете, ожирении, ХОБЛ), может усиливать продукцию других цитокинов, активировать систему комплемента, стимулировать захват макрофагами липопротеинов низкой плотности, усиливать адгезию лейкоцитов к эндотелию, т.е.

усиливать воспалительный каскад [47]. Поэтому не удивительно, что СРБ является мощным независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [48, 49]. По данным Framingham Study, уровни СРБ <1 мг/л, 1–3 мг/л и >3 мг/л соответствовали низкому, умеренному и высокому риску сердечно-сосудистых событий [49].

Недавно были представлены первые данные о взаимосвязи маркеров системного воспаления и легочной гипертензии у больных ХОБЛ (n = 43) [50]. При наличии легочной гипертензии плазменные уровни СРБ (3,6 против 1,8 мг/мл) и ФНО- α (4,2 против 3,1 пкг/мл) были существенно выше, чем в группе сравнения. При проведении множественного линейного регрессионного анализа оказалось, что лишь два фактора – парциальное давление кислорода в артериальной крови и концентрация СРБ – служат независимыми предикторами повышения систолического давления в легочной артерии. Полученные данные свидетельствуют о патогенетической роли системного воспаления в развитии легочной гипертензии у больных ХОБЛ.

СРБ и прогноз у больных ХОБЛ

В ряде исследований было продемонстрировано, что высокие уровни маркеров системного воспаления у больных ХОБЛ могут быть ассоциированы с более частыми госпитализациями, быстрым прогрессированием заболевания и большей летальностью.

Dahl et al. изучали влияние системного воспаления на прогноз у больных ХОБЛ [51]. Исследование было основано на данных, полученных в ходе продолжающегося исследования Copenhagen City Heart Study, и включало 1302 больных с бронхиальной обструкцией, наблюдение за которыми проводилось в течение 8 лет. За это время 185 больных (14%) были госпитализированы в стационар по поводу обострения ХОБЛ, а 83 пациента (6%) умерли от ХОБЛ. Частота госпитализаций, а также смертность от ХОБЛ и от любых причин были достоверно выше у пациентов с уровнем СРБ >3 мг/л по сравнению с больными с СРБ \leq 3 мг/л (p = 0,001). Относительный риск неблагоприятных событий после внесения поправок (на возраст, пол, ОФВ₁, стаж курения, наличие ИБС) составил у больных ХОБЛ с уровнем СРБ >3 мг/л:

госпитализации по поводу обострения ХОБЛ – 1,4 (95% ДИ 1,0–2,0);

смерти от ХОБЛ – 2,2 (95% ДИ 1,2–3,9);

смерти от любых причин – 1,4 (95% ДИ 1,1–1,8).

Таким образом, уровень СРБ в сыворотке крови является сильным независимым предиктором смертности больных ХОБЛ.

В исследовании Man et al. проводился анализ взаимосвязи между уровнями сывороточного СРБ и сердечно-сосудистыми событиями (нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, потребовавшие госпитализации; смерть от ИБС или церебрального инсульта) у больных легкой–среднетяжелой ХОБЛ [52]. Исследование включало 4803 больных из базы данных Lung Health Study. Уровни СРБ в сыворотке крови были ассоциированы с летальностью от всех причин, сердечно-сосудистой летальностью и летальностью от рака легкого. Больные с наиболее высоким квинтилем СРБ имели относительный риск летальности от всех причин 1,8 (95% ДИ 1,3–2,6) по сравнению с наиболее низким квинтилем СРБ;

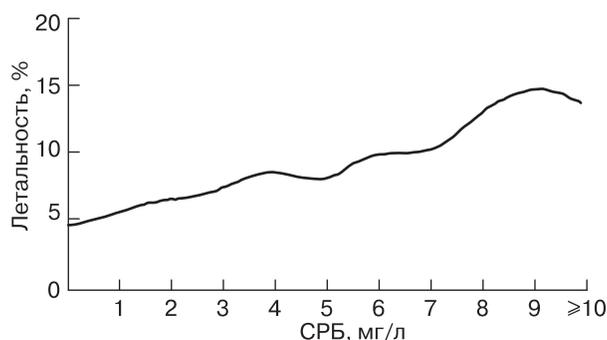


Рис. 2. Риск летальности больных ХОБЛ от всех причин в зависимости от уровня СРБ [52].

относительный риск сердечно-сосудистой летальности и летальности от рака легкого у них составил 1,5 и 1,9. Зависимость летальности больных ХОБЛ от уровня СРБ представлена на рис. 2.

В исследовании Cano et al. изучался прогноз больных с терминальными стадиями дыхательной недостаточности [53]. В исследование были включены 446 больных (средний возраст 68,5 года, 43% больных страдали ХОБЛ), получавших длительную кислородотерапию или респираторную поддержку в домашних условиях. Общее время наблюдения за больными составило $14,3 \pm 5,6$ мес. Госпитализации в стационар потребовались 254 (57%) больных (в среднем 1,8 случая). Выживаемость больных в течение 1 года и 2 лет составила 93 и 69%. Независимыми предикторами госпитализаций явились прием пероральных ГКС, ОФВ₁ и уровень СРБ плазмы, а предикторами летальности – уровень СРБ плазмы, индекс массы тела, парциальное давление кислорода в артериальной крови и прием пероральных ГКС. Таким образом, уровень СРБ служит независимым предиктором госпитализаций и летальности больных с терминальной дыхательной недостаточностью, в том числе при ХОБЛ.

СРБ и прогрессирование ХОБЛ

В двух исследованиях было продемонстрировано, что высокие уровни СРБ ассоциированы с более быстрым прогрессированием ХОБЛ.

Shaaban et al. изучали зависимость между уровнями СРБ и ежегодным снижением ОФВ₁ у 531 человека в общей популяции (средний возраст 37 ± 7 лет, 58% – курильщики) на протяжении 8,5 лет [54]. Исходный уровень ОФВ₁ имел обратную корреляционную связь с концентрацией сывороточного СРБ ($p = 0,002$). Изменения уровней СРБ на протяжении исследования находились в зависимости от ежегодного снижения ОФВ₁. Средняя скорость падения ОФВ₁ у больных с повышением уровня СРБ, стабильными значениями СРБ и со снижением уровня СРБ составила 36, 30 и 24 мл в год соответственно ($p = 0,001$).

В исследовании Man et al. также было показано, что высокие уровни СРБ у больных ХОБЛ ассоциированы с более быстрым ежегодным снижением ОФВ₁ ($p < 0,001$) [52]. Таким образом, повышение уровня СРБ с течением времени ассоциировано с более быстрым ежегодным падением ОФВ₁.

Заключение

СРБ является важным маркером системного воспаления при ХОБЛ. В период обострений заболевания СРБ слу-

жит маркером активной бактериальной инфекции, что важно для решения вопроса о назначении антибактериальной терапии. Новые аспекты участия СРБ в патогенезе ХОБЛ, осложнений заболевания и коморбидных состояний позволяют широко использовать данный маркер в клинической практике для оценки активности системного воспаления и прогноза.

Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006. www.goldcopd.org
2. Hogg J.C. et al. // N. Engl. J. Med. 2004. V. 350. P. 2645.
3. Agustí A.G.N. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. P. 347.
4. Wouters E.F.M. // Eur. Respir. J. 2006. V. 27. P. 877.
5. Clyne B., Olshaker J.S. // Emerg. Med. 1999. V. 17. P. 1019.
6. Hirschfield G.M., Pepys M.B. // Q. J. Med. 2003. V. 96. P. 793.
7. Kolb-Bachofen V. // Immunobiology. 1991. V. 183. P. 133.
8. Pepys M.B., Hirschfield G.M. // J. Clin. Invest. 2003. V. 111. P. 1805.
9. Shine B. et al. // Clin. Chim. Acta 1981. V. 117. P. 13.
10. Hutchinson W.L. et al. // Clin. Chem. 2000. V. 46. P. 934.
11. Donaldson G.C. et al. // Thorax. 2002. V. 57. P. 847.
12. Smith R.P. // Chest. 1995. V. 107. P. 1028.
13. Weis N., Almdal T. // Eur. J. Intern. Med. 2006. V. 17. P. 88.
14. Dev D. et al. // Respir. Med. 1998. V. 92. P. 664.
15. de Torres J.P. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 27. P. 902.
16. Dentener M.A. et al. // Thorax. 2001. V. 56. P. 721.
17. Gan W.Q. et al. // Thorax. 2004. V. 59. P. 574.
18. Pinto-Plata V.M. et al. // Thorax. 2006. V. 61. P. 23.
19. Broekhuizen R. // Thorax. 2006. V. 61. P. 17.
20. Casanova C. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 171. P. 591.
21. Koechlin C. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 538.
22. Hersh C.P. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 28. P. 1156.
23. De Benedetto F. et al. // Monaldi Arch. Chest Dis. 2003. V. 59. P. 314.
24. Schols A.M. et al. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1993. V. 147. P. 1151.
25. Koechlin C. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 672.
26. Maltais F., Debigare R. // Monaldi Arch. Chest Dis. 2003. V. 59. P. 338.
27. Schols A.M. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2000. V. 6. P. 110.
28. Pouw E.M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 158. P. 797.
29. Sridhar M.K. // Lancet. 1995. V. 345. P. 1190.
30. Amoroso P. et al. // Thorax. 1993. V. 48. P. 882.
31. Schols A.M. et al. // Thorax. 1996. V. 51. P. 819.
32. Katsura H., Kida K. // Chest. 2002. V. 122. P. 1949.
33. Ionescu A.A., Schoon E. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. Suppl. 46. P. S64.
34. Forli L. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2007. V. 24: in press.
35. Chambellan A. et al. // Chest. 2005. V. 128. P. 1201.
36. John M. et al. // Chest. 2005. V. 127. P. 825.
37. Hole D.J. et al. // Br. Med. J. 1996. V. 313. P. 711.
38. Anthonisen N.R. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 333.
39. Sin D.D. et al. // Chest. 2005. V. 127. P. 1952.
40. Schunemann H.J. et al. // Chest. 2000. V. 118. P. 656.
41. Bang K.M. et al. // Chest. 1993. V. 103. P. 536.
42. Sin D.D., Man S.F. // Circulation. 2003. V. 107. P. 1514.
43. Anthonisen N.R. et al. // JAMA. 1994. V. 272. P. 1497.
44. Heindl S. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 597.
45. Ridker P.M. et al. // Circulation. 1999. V. 100. P. 230.
46. Ross R. // N. Engl. J. Med. 1999. V. 340. P. 115.
47. Verma S. et al. // Circulation. 2002. V. 105. P. 1890.
48. Danesh J. et al. // Br. Med. J. 2000. V. 321. P. 199.
49. Ridker P.M. // Circulation. 2003. V. 107. P. 391.
50. Joppa P. et al. // Chest. 2006. V. 130. P. 326.
51. Dahl M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 175. P. 250.
52. Man S.F.P. et al. // Thorax. 2006. V. 61. P. 849.
53. Cano N.J.M. et al. // Chest. 2004. V. 126. P. 540.
54. Shaaban R. et al. // Respir. Med. 2006. V. 100. P. 2112. ●