

УДК 616.24-008.811.6-036.12(616-056.52+616.12-008.331.1):576.344

ОЖИРЕНИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КОМОРБИДНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**О.А.Танченко, С.В.Нарышкина***Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95***РЕЗЮМЕ**

Коморбидный фон пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)отягощен не меньше, чем при сердечно-сосудистой патологии. При этом ХОБЛ, в свою очередь, по ряду клинико-лабораторных и инструментальных показателей усугубляет клиническое течение абсолютного большинства известной сегодня патологии. Установлено, что последствия ожирения проявляются такими тяжелыми заболеваниями, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность. Ключевым в патогенезе ХОБЛ является хроническое воспаление, которое способствует развитию необратимого бронхообструктивного компонента, изменению паренхимы легких. Среди основных медиаторов хронического системного воспаления выделяют провоспалительные интерлейкины, продуцируемые жировой тканью, способствующие развитию и прогрессированию инсулинорезистентности. Согласно современным данным, инсулинорезистентность усугубляет дисфункцию эндотелия вследствие накопления свободных жирных кислот, возрастания уровней провоспалительных адипокинов и фактора некроза опухоли-альфа. На сегодняшний день тромботические осложнения ХОБЛ в целом и тромбоэмболия легочного ствола в частности являются весьма распространенным явлением, что требует дальнейших научных разработок. Установлено, что основной составляющей синдрома гиперкоагуляции является коморбидность ХОБЛ с абдоминальным ожирением, встречающимся у пациентов с ХОБЛ в 31% случаев. Таким образом, изучение механизмов взаимодействия системных воспалительных реакций, ассоциированных с ХОБЛ у пациентов с сопутствующим ожирением и хронической сердечной недостаточностью позволит совершенствовать методы профилактики и лечения осложнений данной коморбидной патологии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром, жировая ткань, адипокины, интерлейкины.

SUMMARY**OBESITY, METABOLIC DISORDERS AND HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: MODERN CONCEPTS OF COMORBIDITY (REVIEW)****O.A.Tanchenko, S.V.Naryshkina***Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

Background comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is burdened by no less than for cardiovascular disease. COPD, in turn, on a number of clinical-laboratory and instrumental indices worsens the clinical course of the absolute majority of known disease today. Large epidemiological studies have shown the effects of obesity to appear with serious diseases such as diabetes, hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure. Chronic inflammation contributing to the development of irreversible bronchial obstruction and changes in the lung parenchyma is the most important in the pathogenesis of COPD. Among the major mediators of chronic systemic inflammation pro-inflammatory interleukins produced by adipose tissue and contributing to the development and progression of insulin resistance are identified. According to current data, insulin resistance worsens endothelial dysfunction due to the accumulation of free fatty acids, increased levels of proinflammatory adipocines and tumor necrosis factor-alpha. Today thrombotic complications of COPD in general and of pulmonary thromboembolism in particular are a very common occurrence that requires further scientific developments. Comorbidity with abdominal obesity common in patients with COPD in 31% of cases was established to be the main component of a hypercoagulable syndrome. Thus, the study of mechanisms of interaction of systemic inflammatory responses associated with acute exacerbation of COPD in patients with concomitant obesity and chronic heart failure will allow to improve the methods of prevention and treatment of complications of the comorbid disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, obesity, insulin resistance, hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, adipose tissue, adipokines, interleukins.

Согласно данным многочисленных исследований, в настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается глобальной мировой проблемой, так как относится к числу заболеваний, широко распространенных во всем мире [1–3, 20]. По данным исследования Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) распространенность ХОБЛ составляет 9,34 на 1 тыс. населения среди мужчин и 7,33 на 1 тыс. населения среди женщин старше 40 лет [7, 8, 19], занимая 5 место среди ведущих причин нетрудоспособности, что влечет за собой значительный экономический и со-

циальный ущерб.

По последним сообщениям, ХОБЛ обуславливает 2,75 млн летальных исходов в год, что составляет 4,8% всех причин [6, 9, 17]. Установлено, что летальность у больных ХОБЛ достигает 28% в популяции пациентов в возрасте 65 лет и старше [5, 7, 15]. Отмечена тенденция к увеличению заболеваемости: за период с 1990 по 1999 гг. данный показатель увеличился на 25% у мужчин и 69% у женщин. На сегодняшний день ХОБЛ стала третьей ведущей причиной смерти среди неинфекционных заболеваний [1, 5, 8, 21, 60]. По прогнозам в течение ближайших 10 лет общая смертность, обусловленная ХОБЛ, увеличится более чем на 30%, превысив 4,7 млн смертельных исходов в год.

Согласно современным представлениям, воспаление, лежащее в основе ХОБЛ, проявляется не только в дыхательных путях, но и носит системный характер [1, 12, 18]. Таким образом, в настоящее время ХОБЛ рассматривают как заболевание дыхательных путей с респираторными и системными проявлениями, влияющее на качество жизни и выживаемость [2, 10, 11, 15, 17, 61]. Основными патогенетическими механизмами развития сопутствующей патологии у больных с ХОБЛ являются тканевая гипоксия, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, активация нейрогуморальных систем, нарушение водно-электролитного обмена, а также хроническое системное воспаление [1, 6].

Сопутствующие заболевания у этой категории больных рассматриваются как результат системного воспаления [3, 4, 18, 19, 58]. В новом определении ХОБЛ, вошедшем в основной документ по менеджменту ХОБЛ – Глобальную стратегию диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD, 2014), подчеркивается огромная роль сопутствующих заболеваний со значительными внелегочными системными проявлениями (ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, остеопороз) в увеличении тяжести течения основного заболевания (влияние на качество жизни и выживаемость пациентов с ХОБЛ). Среди многочисленных сопутствующих заболеваний наибольшее влияние на тяжесть ХОБЛ оказывают сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и сахарный диабет. Вместе с тем, закономерности между изменением клинической картины, особенностями течения заболевания, а также исходов ХОБЛ в случае коморбидности остаются недостаточно изученными [18, 45]. Распространенность метаболического синдрома среди больных ХОБЛ, особенно на ранних ее стадиях, составляет 21-53%. Увеличение случаев метаболического синдрома среди больных ХОБЛ может быть связано с повышением распространенности ожирения, уменьшением физической активности, курением, использованием глюкокортикостероидов, прогрессированием инсулинорезистентности [16, 19, 31, 32].

Сочетание ХОБЛ и абдоминального ожирения – ос-

новного компонента метаболического синдрома – является достаточно распространенной клинической ситуацией. На сегодняшний день установлено достоверное преобладание ожирения среди больных ХОБЛ в сравнении с общей популяцией [33, 34]. Пациенты ХОБЛ на фоне ожирения чаще госпитализируются и дольше пребывают в стационаре, имеют больше дней нетрудоспособности и нуждаются в повышенных объемах лекарственной терапии, чем больные ХОБЛ без ожирения [28, 36, 47]. Ключевым моментом патогенеза как ХОБЛ, так и метаболического синдрома служит концепция хронического персистирующего системного воспаления, результатом которого являются функциональные и структурные изменения других органов и систем [37, 42].

При ожирении снижается эластичность грудной клетки, уменьшается ее экскурсия; при высоком стоянии диафрагмы у пациентов с висцеральным типом ожирения уменьшается дыхательный объем легких, застойные явления по малому кругу кровообращения вызывают вентиляционно-перфузионное несоответствие [7, 17].

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о нарастании распространенности метаболического синдрома. В настоящее время последняя приобретает характер эпидемии, составляя от 37 до 46% [4, 9, 22, 38, 42]. Распространенность данного симптомокомплекса в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета 2 типа, а в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%. Выделение больных с метаболическим синдромом имеет большое клиническое значение, так как при назначении своевременного адекватного лечения можно добиться значительного уменьшения выраженности основных его компонентов, таких как сахарный диабет, абдоминальное ожирение, АГ [35, 47, 48]. Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром, как «пандемию XXI века». В России, согласно критериям ВОЗ, метаболический синдром выявляется у 18,6% мужчин в возрасте до 40 лет и у 44,4% мужчин от 40 до 55 лет. У женщин метаболический синдром встречается реже – у 7,3% до 40 лет и у 20,8% – от 40 до 55 лет [9, 44, 45].

Согласно данным многочисленных исследований, у больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти превышен в 2-3 раза и составляет около 50% общего количества случаев летальности [17]. Смертность от сердечно-сосудистой заболеваемости у людей с метаболическим синдромом существенно выше по сравнению с показателем смертности без него. Метаболический синдром ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это может проявляться в повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, увеличении размеров полости левого желудочка, левого предсердия, правого желудочка и правого предсердия, повышения гемодинамического давления в легочных капиллярах [9, 14, 17]. Причем, многие из этих нарушений проявляются независимо от

наличия АГ. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ происходит ремоделирование не только правых, но и левых отделов сердца. Поражение левых отделов может приводить к развитию левожелудочковой сердечной недостаточности. Ее диагностика связана с определенными трудностями, так как зачастую левожелудочковая сердечная недостаточность маскируется проявлениями острой и хронической дыхательной недостаточности [24, 44, 49]. Поэтому актуальным является выявление признаков ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ на ранней стадии.

Среди патогенетических механизмов АГ у больных ХОБЛ ведущая роль принадлежит первичной активизации симпато-адреналовой системы (САС). Основным механизмом системной и легочной АГ на фоне ХОБЛ являются хроническая артериальная гипоксемия и гиперкапния [54]. Снижение напряжения кислорода в крови и тканях стимулирует хеморецепторы артериальных и венозных сосудов, вызывая усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны, и далее повышает эфферентную симпатическую вазоконстрикторную активность на периферии. По мере усугубления бронхиальной обструкции и прогрессирования АГ повышается центральная α -адренергическая и дофаминергическая активность, которую повышают даже относительно короткие периоды гипоксии [26, 60]. При оксидативном стрессе и системном воспалении при ХОБЛ происходит повышение жесткости артерий, приводящей к нарушению их механических свойств, утолщению стенки сосудов и повышению периферического сопротивления [7, 40, 61].

Повышение активности САС посредством увеличения выработки катехоламинов способствует нарушению функционального состояния центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы и усилению модулирующего влияния адренокортикотропного гормона на минералокортикоидную функцию надпочечников, что приводит к увеличению секреции альдостерона [39, 56]. Таким образом, к патогенезу АГ при ХОБЛ подключается звено, заключающееся в гиперреактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышении активности юкстагломерулярного аппарата, гиперпродукции ренина и ангиотензина II, при этом почечный механизм формирования АГ при ХОБЛ быстро становится доминирующим. При бронхиальной обструкции в сочетании с АГ наблюдается высокая активность РААС уже в начальной стадии ХОБЛ и отмечается гиперактивность ее тканевых компонентов [23, 35, 51]. Повышенная активность РААС может стать причиной гипокалиемии у пациентов с ХОБЛ, которая в свою очередь приводит к прогрессированию дыхательной недостаточности из-за снижения силы дыхательной мускулатуры [40].

Частота АГ у больных ХОБЛ в среднем составляет 35%. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ, имеющих 5 и более обострений в течение года, риск острого инфаркта миокарда увеличивается в 5 раз, что может

быть связано с дополнительной нагрузкой на гемодинамику с увеличением сократительной работы сердца, ростом давления в легочной артерии, усилением работы дыхательных мышц, активизацией САС и РААС, а также с выбросом провоспалительных цитокинов из очага воспаления в системный кровоток [28, 29].

На сегодняшний день хроническое латентное системное воспаление считается одним из основных звеньев патогенеза ожирения и основной причиной встречаемости и распространенности тяжелых форм ХОБЛ с избыточной массой тела [53].

Доказано, что лептин участвует в регуляции Т-клеточной пролиферации и способен активировать макрофаги, а также способствовать пролиферации сосудов [14, 15]. В ряде исследований показана роль С-реактивного белка, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) не только в регуляции воспалительного процесса, ассоциированного с ХОБЛ, но и в механизмах прогрессирования хронической сердечной недостаточности, усугубляющей прогноз заболевания [7, 19, 22]. В недавнем клиническом исследовании была выявлена взаимосвязь между содержанием TNF- α и удлинением комплекса QRS, ассоциированным с десинхронизацией миокарда и повышением риска трепетания предсердий, венозных тромбов и тромбоэмболий [63].

В настоящее время частота тромбоэмболий среди причин смертности больных ХОБЛ достигает 29% [4, 13, 30]. По данным аутопсии, у больных ХОБЛ признаки немассивной тромбоэмболии легочной артерии обнаруживаются в 39% случаев и зачастую ассоциированы с имеющейся у пациентов избыточной массой тела и признаками хронической сердечной недостаточности. Ожирение на сегодняшний день считается одной из составляющих синдрома гиперкоагуляции и встречается у пациентов с ХОБЛ в 31% случаев [28, 48].

Известно, что ХОБЛ значительно увеличивает риск прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и вероятность летального исхода. У пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ на каждые 10% снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду риск сердечно-сосудистой смертности возрастает на 28%. Следовательно, на сегодняшний день показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду рассматривается как фактор прогнозирования сердечно-сосудистой смертности [7, 8, 24, 29]. Можно предположить, что высокая частота сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии обусловлена генетической предрасположенностью, а также общими факторами риска: курение, мужской пол, пожилой возраст, гиподинамия и ожирение [17–19, 52].

Наличие ожирения у больных ХОБЛ сопровождается более выраженным снижением уровня физической активности и возрастанием частоты госпитализаций в отличие от больных с нормальной массой тела. В новой редакции GOLD (2014 г.) по-новому оценивается влияние обострений на тяжесть и течение заболевания. Выделен фенотип ХОБЛ «с ча-

стыми обострениями». Показано, что в группе пациентов, переносящих более двух обострений в год, значительно возрастает уровень воспалительных маркеров в мокроте и крови, увеличивается риск повторных обострений, снижается качество жизни [47], быстрее происходит прогрессирование бронхиальной обструкции [7, 9, 50, 56], достоверно увеличивается смертность [6, 14].

Ожирение – один из главных факторов метаболического синдрома, способствующих развитию инсулинорезистентности и иммунного воспаления [6, 18, 20, 23, 35]. Жировая ткань – огромный эндокринный орган, источник диabetогенных и атерогенных биологически активных веществ – адипокинов, наиболее изучены из которых лептин, адипонектин, резистин. Установлено, что адипоциты секретируют гормоны и цитокины, которые осуществляют как центральную регуляцию энергетического обмена (лептин), так и периферическое действие на чувствительность тканей к инсулину (резистин). Высказываются предположения о том, что лептин является важным фактором, связывающим ожирение, обменные и сердечно-сосудистые нарушения [14, 21, 32, 33].

Принято считать, что одни гормоны подавляют иммунную реактивность, а другие их стимулируют [1, 8, 42]. Так, адипоцитокينات, секретируемые жировой тканью, участвуют в регуляции не только пищевого поведения, энергозатрат, но и иммунологических процессов, усугубляя проградидентно протекающее системное воспаление и интермиттирующую гипоксию, способствуя изменению метаболизма глюкозы посредством влияния на периферическую чувствительность клеток к инсулину [31, 34, 42]. Можно предположить, что состояние иммунной системы является одним из определяющих факторов развития метаболического синдрома [14, 36, 55].

Установлено, что адипонектин, продуцирующийся бурой и белой жировой тканью, может регулировать многие звенья атерогенеза. В частности, он тормозит апоптоз клеток эндотелия, пролиферацию интимы и гладкомышечных клеток сосудов, подавляет воспаление и формирование «пенистых клеток» из макрофагов, стимулирует выработку противовоспалительного цитокина IL-10, подавляет секрецию TNF- α , а также процессы воспаления в адипоцитах и макрофагах. Лептин, повышающийся при ожирении, стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов из макрофагов, способствующих воспалению и повышению артериального давления. При ожирении преобладает вазоконстрикторный эффект лептина. Резистин продуцируется в жировой ткани, в моноцитах и макрофагах и может приводить к инсулинорезистентности в печени, а также действовать на иммунные клетки. Резистин вовлечен в процессы воспаления, дисфункции эндотелия и гладкомышечных клеток, тромбоза и ангиогенеза. Доказано, что секреция этого белка стимулируется воспалительными цитокинами – TNF- α и IL-6. Кроме того, резистин ухудшает функцию эндотелия посредством увеличения содержания эндотелина-

1 и снижения уровня оксида азота. Резистин, вырабатываемый из эпикардальной жировой ткани больных с острым коронарным синдромом, повышает проницаемость клеток сосудов [9, 26].

Инсулинорезистентность, прогрессирующая при метаболическом синдроме, вызывает последующее воспаление за счет повышения уровня свободных жирных кислот и нарушения противовоспалительных свойств инсулина, сопровождающегося стимуляцией секреции лептина адипоцитами [4, 5, 9, 43]. Согласно современным представлениям, повышенный уровень лептина создает высокую вероятность тромбозов и приводит к повышению артериального давления [7, 14, 25, 46]. Инсулинорезистентность усугубляет дисфункцию эндотелия вследствие накопления свободных жирных кислот, возрастания уровней провоспалительных адипокинов и TNF- α [6, 14, 41, 62].

Наряду с этим в литературе отсутствуют данные о состоянии адипокиновой системы и системном воспалении при коморбидном течении ХОБЛ и метаболического синдрома.

В последние годы большое внимание исследователей уделяется изучению биологически активных пептидов, продуцируемых жировой тканью. Долгое время адипоциты рассматривали как относительно инертное, статическое энергетическое депо. В настоящее время жировая ткань признана активным эндокринным и паракринным органом.

В настоящее время ведется активное изучение нарушений секреции и метаболизма лептина при различных патологических состояниях, в первую очередь при ожирении. У большинства лиц, страдающих ожирением, концентрация лептина в периферической крови в несколько раз превышает величину этого показателя у людей с нормальной массой тела, что свидетельствует о развитии при ожирении нарушения чувствительности периферических тканей к лептину, то есть лептинорезистентности. Однако вопросы возможной взаимосвязи лептина с инсулинорезистентностью и другими маркерами метаболического синдрома и иммунным спектром при коморбидном течении ХОБЛ и метаболического синдрома в настоящее время остаются неизученными.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, метаболическим синдромом и разными кардиометаболическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2, что, естественно, отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни лиц с ожирением [26–28, 30, 32]. НАЖБП, особенно на стадии стеатоза, характеризуется относительно доброкачественным и медленно прогрессирующим течением, однако неалкогольный стеатогепатит при отсутствии своевременной терапии может прогрессировать и приводить к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [41]. По данным исследований, ожирение, гипертриглицеридемия и инсулинорезистентность – наиболее значимые факторы, способ-

ствующие развитию НАЖБП и ее прогрессированию [2, 6, 52, 58]. При ожирении распространенность разных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и колеблется от 75 до 93% [5, 29, 34, 46].

В последнее время доказано, что НАЖБП усугубляет инсулинорезистентность, так как свободные жирные кислоты при связывании с внутриклеточными мессенджерами передачи сигнала инсулина блокируют этот процесс, приводя к развитию инсулинорезистентности в печени и системной гиперинсулинемии. Гормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению (нарушение секреции кортизола и половых стероидов), в свою очередь также способствуют усугублению инсулинорезистентности [1, 2, 6, 44].

Весьма актуальным и недетализированным остается вопрос взаимодействия эндокринной и иммунной систем. Доказано, что на клетках иммунной системы существуют рецепторы к таким гормонам как глюкокортикоиды, инсулин, тестостерон, эстрадиол, эндорфины. Установлено, что гормоны способны регулировать иммунный ответ на клеточном и гуморальном уровне, воздействуя на транспорт циклических нуклеотидов, на контакт антигена с лимфоцитами, пролиферацию последних, синтез лимфокинов, однако сведений по изучению данного вопроса при коморбидном течении ХОБЛ и метаболического синдрома практически нет. Установлено, что при ХОБЛ отмечается искажение иммунного ответа. Полагают, что в патогенезе ХОБЛ важную роль играют Т-лимфоциты [19, 50, 54, 59]. Взаимодействие хемокиновых рецепторов с лигандами на поверхности Т-клеток стимулирует их миграцию из клеток в легкие, где они участвуют в формировании воспалительной реакции. В настоящее время описан иммунологический статус при ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания [18, 32, 34, 43].

У пациентов с метаболическим синдромом установлены достоверные корреляционные взаимосвязи между некоторыми показателями клеточного и гуморального иммунитета с уровнем лептина и индексом инсулинорезистентности, а также с показателями холестаза. При метаболическом синдроме наблюдается угнетение Т-клеточного звена иммунной системы (CD3+, CD4+, CD8+) в сочетании с признаками активации гуморального звена иммунитета (IgG), что косвенно свидетельствует о наличии аутоиммунного синдрома и требует учета при лечении больных данной группы [31, 33–35, 59]. Однако вопросы по изучению иммунной системы при ХОБЛ сочетанной с метаболическим синдромом не получили должного освещения.

Связующим звеном между инсулинорезистентностью, повреждением β -клеток и сердечно-сосудистыми заболеваниями является оксидативный стресс. Он приводит к нарушению функции эндотелия, что вызывает уменьшение выработки оксида азота, увеличение выработки адгезивных молекул, вазоконстрикторного и других факторов, которые затем

приводят к воспалению, тромбозу, поражению сосудистой стенки, стимуляции развития атеросклеротической бляшки. Между тем природа этих взаимосвязей при коморбидном течении ХОБЛ и метаболического синдрома не детализирована [53, 55].

Доказано, что наличие хронического воспаления у пациентов с ХОБЛ приводит к повышенному расходу энергии в состоянии покоя. В результате у них повышается масса жировой ткани, что сопровождается ростом системных маркеров воспаления. Имеются данные, что снижение функции легких может быть фактором риска для развития резистентности к инсулину и появлению изменений углеводного и липидного обмена, провоцируя развитие оксидативного стресса, утяжеляя течение воспалительных процессов в слизистой оболочке дыхательных путей и способствуя прогрессированию ХОБЛ [18, 57, 63].

Таким образом, изучение механизмов взаимодействия системных воспалительных реакций, ассоциированных с коморбидностью ХОБЛ и основных компонентов метаболического синдрома (абдоминального ожирения, метаболических нарушений, АГ) позволит определить пути комплексного подхода к своевременным лечебно-профилактическим мероприятиям сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: карманное руководство для практических врачей. М.: Атмосфера, 2010. 160 с.
2. Авдеев С.Н. Антибактериальная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2010. №2. С.96–106.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. 2007. №2. С.104–113.
4. Авдеев С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? // Пульмонология. 2015. № 4. С. 469–476.
5. Архипов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность: особенности совместной терапии // Пульмонология. 2010. №6. С.120–126.
6. Клиническая эффективность применения комплексной программы легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом / А.В.Будневский, А.В.Чернов, Я.В.Исаева, Е.Ю. Малыш // Пульмонология. 2015. №4. С.447–455.
7. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией // Пульмонология. 2015. №1. С.50–57.
8. Абдоминальное ожирение: клинико-социальные аспекты проблемы / В.Б.Гриневиц, Е.И.Сас, Ю.А.Кривчук, О.И.Ефимов // Ожирение и метаболизм. 2012. Т.9, №3. С.28–32.

9. Морбидное ожирение / под ред. И.И.Дедова. М.: МИА, 2014. 608 с.
10. Колосов В.П., Трофимова А.Ю., Нарышкина С.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. Благовещенск, 2011. 132 с.
11. Колосов В.П., Манакон Л.Г., Перельман Ю.М. Скрининговая оценка хронических респираторных заболеваний: итоги реализации I этапа проекта ВОЗ-GARD на территории Амурской области // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.46. С.8–18.
12. Механизмы этиопатогенеза и пути коррекции неспецифических заболеваний дыхательной системы / М.Т.Луценко, Ю.М.Перельман, В.П.Колосов, А.Б.Пирогов, А.Н.Одиреев, В.П.Самсонов. Благовещенск, 2005. Т.1. 224 с.
13. Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией / В.А.Никитин, Е.В.Гостева, Л.В.Пышнограева, Л.В.Васильева // Пульмонология. 2015. № 4. С.440–445.
14. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н. Ведение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией // Consilium medicum. 2013. Т.15, №11. С.33–37.
15. Овчаренко С.И. К вопросу о диагностике хронической обструктивной болезни легких // Consilium medicum. 2014. Т.16, №12. С.17–26.
16. Овчаренко С.И., Галецкайте Я.К. Рофлумиласт в лечении больного хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения с полиморбидной патологией // Леч. врач. 2013. №5. С.74–78.
17. Клиникопатогенетические аспекты формирования артериальной ригидности и ремодулирования левых отделов сердца при сочетании хронической болезни легких и ишемической болезни сердца / М.Г.Мамаева, Е.А.Собко, А.Ю.Крапошина, И.А.Соловьева, Н.С.Логачева, Н.С.Эйдемиллер, Т.Н.Кузьмина, А.Б.Салмина, И.В.Демко // Пульмонология. 2014. №5. С.5–10.
18. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Особенности проявления безболевого ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких // Кардиология. 2012. Т.52. №2. С.36–40.
19. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Особенности состояния системы оксиданты-антиоксиданты при хронической обструктивной болезни легких сочетанной с ишемической болезнью сердца // Профилактическая медицина. 2012. Т.15, №1. С.75.
20. Павленко В.И., Нарышкина С.В., Колосов В.П. Клинико-функциональное течение хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца на фоне комплексной терапии с применением крестора // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.45. С.29–34.
21. Первые результаты анализа российской части европейского регистра по кардиореабилитации (European Cardiac Rehabilitation Database-EuroCaReD) с участием 13 стран / Н.В.Погосова, О.Ю.Соколова, Ю.М.Юферева, И.В.Осипова, И.Н.Рямзина // Кардиология. 2015. Т.55, №2. С.49–56.
22. Калинин О.Б. Влияние снижения массы тела на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и репродуктивную функцию у пациенток с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. 2015. Т.12, №2. С.14–18.
23. Кобылянский В.И., Бабаджанова Г.Ю. К диагностике нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета у больных хронической обструктивной болезнью легких // Рос. мед. журн. 2014. №1. С.26–29.
24. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Клинический случай наблюдения пациента с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени // Consilium medicum. 2015. Т.17, №4. С.59–61.
25. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и ожирением, без нарушения функции почек / С.А.Савельева, О.К.Виколова, Ю.Е.Баутина, А.А.Крячкова, М.Ш.Шамхалова, И.М.Кутырина, М.В.Шестакова // Ожирение и метаболизм. 2012. Т.9, №3. С.14–19.
26. Самородская И.В. Новая парадигма ожирения // Леч. врач. 2014. №12. С.48–52.
27. Синопальников А.И. Новое в фармакотерапии хронической обструктивной болезни лёгких-предотвращение обострений заболевания (фокус на рофлуиласт) // Клин. медицина. 2014. Т.92, №2. С.57–64.
28. Скотников А.С., Дохова О.М., Шульгина Е.С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ // Архив внутренней медицины. 2015. №2. С.49–54.
29. Скотников А.С., Дохова О.М., Шульгина Е.С. Место ХОБЛ в развитии и прогрессировании коморбидности // Леч. врач. 2015. №10. С.17–20.
30. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Органопротективные и метаболические эффекты таурина при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2 // Consilium medicum. 2014. Т.16, №4. С.40–45.
31. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Урсодеооксиголевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом // Якутский мед. журн. 2010. Т.32. №4. С.38–40.
32. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Урсодеооксиголевая кислота в лечении метаболического синдрома // Дальневост. мед. журн. 2011. №1. С.19–21.
33. Танченко О.А., Нарышкина С.В., Сивякова О.Н. Урсодеооксиголевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2012. Т.22, №1. С.82–86.
34. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Эффективность урсодеооксиголевой кислоты при метаболическом синдроме // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2011. Т.44, №1. С.80–84.
35. Танченко О.А., Нарышкина С.В., Решетникова Л.К. Особенности иммунного статуса у больных с метаболическим синдромом // Дальневост. мед. журн. 2014. №2. С.20–23.

36. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / И.Н.Горелик, Е.Н.Калманова, З.Р.Айсанов, А.Г.Чучалин // Пульмонология. 2010. №1. С.100–105.

37. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением / А.Г.Чучалин, И.Я.Цеймах, А.П.Момот, А.Н.Мамаев, И.А.Карбышев, Г.И.Костюченко // Пульмонология. 2014. №6. С.25–32.

38. Efficacy of roflumilast in patients with a history of frequent exacerbations: Pooled data from pivotal 12-month studies / E.Bateman [et al.] // Eur. Respir. J. 2010. Vol.36, Suppl.54. P.718s–719s.

39. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from INSPIRE study / P.M.Carvey [et al.] // Chest. 2011. Vol.139, №3. P.505–512.

40. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease / P.M.Carvey [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol.176, №2. P.154–161.

41. Repeated measures of body mass index and risk of health related outcomes / H.Claessen [et al.] // Eur. J. Epidemiol. 2012. Vol.27, №3. P.215–224.

42. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association / E.Clini [et al.] // Intern. Emerg. Med. 2013. Vol.8, №4. P.283–289.

43. Frequency of exacerbations adversely impacts the course of COPD / M.Decramer [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. Vol.181. P.1526.

44. The COPD Assessment Test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study / J.W.Dodd [et al.] // Thorax. 2011. Vol.66, №5. P. 425–429.

45. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / M.B.Drummond [et al.] // JAMA. 2008. Vol.300, №20. P.2407–2416.

46. Body composition and functional limitation in COPD / M.D.Eisner [et al.] // Respir. Res. 2007. №8. P.7.

47. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2012. Vol.380, №9859. P. 2095–2128.

48. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2014). URL: <http://www.goldcopd.com>.

49. Reduction in sputum neutrophils and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD / D.C.Grootendorst [et al.] // Thorax. 2007. Vol.62, №12. P.1081–1087.

50. Groenewegen K.H., Schols A.M., Wouters E.F. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD // Chest. 2003. Vol.124, №2. P.459–467.

51. The preclinical pharmacology of roflumilast-A se-

lective oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease / A.Hatzelmann [et al.] // Pulm. Pharmacol. Ther. 2013. Vol.23, №4. P.235–256.

52. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R.Hurst [et al.] // N. Engl. J. Med. 2010. Vol.363, №12. P.1128–1138.

53. Loscalzo J. Systems biology and personalized medicine: a network approach to human disease // Proc. Am. Thorac. Soc. 2011. Vol.8, №2. P.196–198.

54. Osborn O., Olefsky J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease // Nat. Med. 2012. Vol.18, №3. P.363–374.

55. Rabe K.F. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Expert. Rev. Respir. Med. 2010. Vol.4, №5. P.543–555.

56. Rabe K.F. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Br. J. Pharmacol. 2011. Vol.163, №1. P.53–67.

57. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial / K.F.Rabe [et al.] // Lancet. 2005. Vol.366, №9485. P.563–571.

58. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. Peculiarities of immune status in patients with metabolic syndrome / Proceedings of the XII Russian-Chinese biomedical forum Innovative treatment methods in traditional Russian and Chinese medicine // Amur. Medical Journal. 2015. Vol.11. №3. P.104–105.

59. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / M.Thomsen [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol.186, №10. P.982–988.

60. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention // Lancet. 2007. Vol.370, №9589. P.786–796.

61. Wells C.E., Bacer E.H. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD // Eur. Respir. Monograph. 2013. Vol.59. P.117–134.

62. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naive, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus / E.F.Wouters [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol.97, №9. P.1720–1725.

63. Zhang Zhengxun, Liu Xincan, Chen Xiaoling, Li Shengjun, Zhang Xiaoyi, Wang Honghui. Relation of QRS duration and TNF α in patients with cardiac desynchronization of chronic heart failure // Heart. 2011. Vol.97, Suppl.3. A222.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease: a pocket guide for practicing physicians. Moscow: Atmosfera; 2010 (in russian).

2. Avdeev S.N. Antibacterial therapy in acute exacerbation of chronic obstructive lung disease. *Pulmonology* 2010; (2):96–106 (in russian).

3. Avdeev S.N. COPD as a systemic disease. *Pul-*

monology 2007; (2):104–116 (in russian).

4. Avdeev S.N. Is it possible to improve prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pulmonology* 2015; (4):469–476 (in russian).

5. Arkhipov V.V. Chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: particularities of co-treatment. *Pulmonology* 2010; (6):120–126 (in russian).

6. Budnevskiy A.V., Chernov A.V., Isaeva Y.V., Malyshev E.Y. Clinical efficacy of pulmonary rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome. *Pulmonology* 2015; (4):447–455 (in russian).

7. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N. Large peripheral vessel remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in hypertension co-morbidity. *Pulmonology* 2015; (1):50–57 (in russian).

8. Grinevich V.B., Sas E.I., Kravchuk Yu.A., Efimov O.I. Abdominal obesity: clinical and social aspects of the problem. *Ozhirenie i metabolism* 2012;9(3):28–32 (in russian).

9. Dedov I.I., editor. Morbid obesity. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo; 2014 (in russian).

10. Kolosov V.P., Trofimova A.Yu., Naryshkina S.V. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Blagoveshchensk; 2011 (in russian).

11. Kolosov V.P., Manakov L.G., Perelman J.M. Screening estimation of chronic respiratory diseases: the results of realization of World Health Organization project first stage – GARD on the territory of the Amur region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2012; (46):8–18 (in russian).

12. Lutsenko M.T., Perelman J.M., Kolosov V.P., Pirogov A.B., Odireev A.N., Samsonov V.P. The mechanisms of pathogenesis and trends of correction of non-specific lung diseases. Vol.1. Blagoveshchensk; 2005 (in russian).

13. Nikitin V.A., Gosteva E.V., Pyshnograeva L.V., Vasil'eva L.V. Combination therapy with bisoprolol and amlodipine in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension. *Pulmonology* 2015; (4):440–445 (in russian).

14. Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N. Management of patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension. *Consilium medicum* 2013; 15(11):33–37 (in russian).

15. Ovcharenko S.I. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium medicum* 2014; 16(12):17–26 (in russian).

16. Ovcharenko S.I., Galetskayte Ya.K. Roflumilast in treatment of patients suffering from obstructive chronic pulmonary disease of severe clinical course with polymorbid pathology. *Lechashchiy vrach* 2013; (5):74–78 (in russian).

17. Mamaeva M.G., Sobko E.A., Kraposhina A.Y., Solov'eva I.A., Logacheva N.S., Eydemiller N.S., Kuz'minova T.N., Salmina A.B., Demko I.V. Clinical and pathogenic aspects of arterial stiffness and the left heart remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary

disease and coronary artery disease. *Pulmonology* 2014; (5):5–10 (in russian).

18. Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Manifestations of Painless Myocardial Ischemia in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Kardiologiya* 2012; 52(2):36–40 (in russian).

19. Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Features of the oxidants-antioxidants system status in chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease. *Profilakticheskaya meditsina* 2012; 15(1):75 (in russian).

20. Pavlenko V.I., Naryshkina S.V., Kolosov V.P. Clinical and functional course of chronic obstructive pulmonary disease combined with ischemic heart disease against the background of complex therapy with Crestor. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2012; (45):29–34 (in russian).

21. Pogosova N.V., Sokolova O.Yu., Yufereva Yu.M., Osipova I.V., Ryamzina I.N. First Results of Analysis of the Russian Part of the European Register on Cardiac Rehabilitation EuroCaReD (European Cardiac Rehabilitation Database). *Kardiologiya* 2015; 55(2):49–56 (in russian).

22. Kalinkina O.B. Impact of body mass decrease of patients with metabolic syndrome on cardiovascular risk factors and reproductive function. *Obesity and metabolism* 2015; 12(2):14–18 (in russian).

23. Kobylanskiy V.I., Babadzhanova G.Yu. About the diagnostic of disorder of tolerance to glucose and diabetes mellitus in patients with chronic obstructive lung disease. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2014; (1):26–29 (in russian).

24. Komshilova K.A., Troshina E.A. Clinical observation of patient with obesity and non-alcoholic fatty liver disease case study. *Consilium medicum* 2015; 17(4):59–61 (in russian).

25. Savel'eva S.A., Vikulova O.K., Bautina Yu.E., Kryachkova A.A., Shamkhalova M.Sh., Kutyrina I.M., Shestakova M.V. The efficacy and safety of dual blockage of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with type 2 diabetes, hypertension and obesity without renal dysfunction. *Obesity and metabolism* 2012; 9(3):14–19.

26. Samorodskaya I.V. The new paradigm of obesity. *Lechashchiy vrach* 2014; (12):48–52 (in russian).

27. Sinopalnikov A.I. Novel trends in pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease -prevention of exacerbations (focus on roflumilast). *Klinicheskaya meditsina* 2014; 92(2):57–64 (in russian).

28. Skotnikov A.S., Dokhova O.M., Shulgina E.S. Systemic inflammation and complications of "vascular" comorbidity in patients with COPD. *Archive of internal medicine* 2015; (5):49–54 (in russian).

29. Skotnikov A.S., Dokhova O.M., Shulgina E.S. Role of COPD in development and progressing of comorbidity. *Lechashchiy vrach* 2015; (10):17–20 (in russian).

30. Statsenko M.E., Shilina N.N., Vinnikova A.A. Organoprotective and metabolic effects of taurine in the treatment of patients with chronic heart failure and diabetes mellitus type 2. *Consilium medicum* 2014; 16(4):40–45 (in russian).

31. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. Ursodeoxycholic acid in complex treatment of patients with a metabolic syndrome. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal* 2010; 32(4):38–40 (in russian).
32. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. Ursodeoxycholic acid in the treatment of metabolic syndrome. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2011; (1):19–21 (in russian).
33. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V., Sivyakova O.N. Ursodeoxycholic acid in complex treatment of patients with a metabolic syndrome. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2012; 22(1):82–86 (in russian).
34. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. The effectiveness of ursodeoxycholic acid in the case of metabolic syndrome. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka* 2011; 44(1):80–84 (in russian).
35. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V., Reshetnikova L.K. Peculiarities of immune status in patients with metabolic syndrome. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2014; (2):20–23 (in russian).
36. Gorelik I.N., Kalmanova E.N., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. Functional and structural disorders in patients with co-existing chronic obstructive lung disease and ischaemic heart disease. *Pulmonology* 2010; (1):100–105 (in russian).
37. Chuchalin A.G., Tseymakh I.Y., Momot A.P., Mamaev A.N., Karbyshev I.A., Kostyuchenko G.I. Changes in systemic inflammatory and hemostatic response in patients with co-morbidity of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure and obesity. *Pulmonology* 2014; (6):25–32 (in russian).
38. Bateman E., Calverley P.M., Fabbri L., Rabe K.F., Rennard S.I., Martinez F. J., Goehring U-M. Efficacy of roflumilast in patients with a history of frequent exacerbations: Pooled data from pivotal 12-month studies. *Eur. Respir. J.* 2010; 36(Suppl.54):718s–719s.
39. Calverley P.M., Stockley R.A., Seemungal T.A., Hagan G., Willits L.R., Riley J.H., Wedzicha J.A. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from INSPIRE study. *Chest* 2011; 139(3):505–512.
40. Calverley P.M., Sanchez-Toril F., McIvor A., Teichmann P., Bredenbroeker D., Fabbri L.M. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 176(2):154–161.
41. Claessen H., Brenner H., Drath C., Arndt V. Repeated measures of body mass index and risk of health related outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2012; 27(3):215–224.
42. Clini E., Crisafulli E., Radaeli A., Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association. *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8(4):283–289.
43. Decramer M., Celli B., Kesten S., Liu D., Tashkin D.P. Frequency of exacerbations adversely impacts the course of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181:A1526.
44. Dodd J.W., Hogg L., Nolan J., Jefford H., Grant A., Lord V.M., Falzon C., Garrod R., Lee C., Polkey M.I., Jones P.W., Man W.D., Hopkinson N.S. The COPD Assessment Test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011; 66(5):425–429.
45. Drummond M. B., Dasenbrook E. C., Pitz M.W., Murphy D.J., Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(20):2407–2416.
46. Eisner M.D., Blanc P.D., Sidney S., Yelin E.H., Lathon P.V., Katz P.P., Tolstykh I., Ackerson L., Iribarren C. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir. Res.* 2007; 8:7.
47. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2095–2128.
48. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2014). Available at: www.goldcopd.com.
49. Grootendorst D. C., Gauw S.A., Verhoosel R.M., Sterk P.J., Hespers J.J., Bredenbroeker D., Bethke T.D., Hiemstra P.S., Rabe K.F. Reduction in sputum neutrophils and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007; 62(12):1081–1087.
50. Groenewegen K.H., Schols A.M., Wouters E.F. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124(2):459–467.
51. Hatzelmann A., Morcillo E.J., Lungarella G., Adnot S., Sanjar S., Beume R., Schudt C., Tenor H. The preclinical pharmacology of roflumilast-A selective oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 23(4):235–256.
52. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., Locantore N., Müllerova H., Tal-Singer R., Miller B., Lomas D.A., Agusti A., Macnee W., Calverley P., Rennard S., Wouters E.F., Wedzicha J.A. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(12):1128–1138.
53. Loscalzo J. Systems biology and personalized medicine: a network approach to human disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011; 8(2):196–198.
54. Osborn O., Olefsky J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat. Med.* 2012; 18(3):363–374.
55. Rabe K.F. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2010; 4(5):543–555.
56. Rabe K.F. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163(1):53–67.
57. Rabe K.F., Bateman E.D., O'Donnell D., Witte S., Bredenbroeker D., Bethke T.D. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9485):563–571.
58. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. Peculiarities of immune status in patients with metabolic syndrome. In:

Proceedings of the XII Russian-Chinese biomedical forum Innovative treatment methods in traditional Russian and Chinese medicine. *Amur. Medical Journal* 2015; 11(3):104–105.

59. Thomsen M., Dahl M., Lange P., Vestbo J., Nordestgaard B.G. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186(10):982–988.

60. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589):786–796.

61. Wells C.E., Bacer E.H. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD. *Eur. Respir. Monograph.* 2013;

59:117–134.

62. Wouters E.F., Bredenbröker D., Teichmann P., Brose M., Rabe K.F., Fabbri L.M., Göke B. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naive, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(9):1720–1725.

63. Zhang Zhengxun, Liu Xincan, Chen Xiaoling, Li Shengjun, Zhang Xiaoyi, Wang Honghui. Relation of QRS duration and TNF α in patients with cardiac desynchronization of chronic heart failure. *Heart* 2011; 97(Suppl.3):A222.

Поступила 29.12.2015

Контактная информация

Ольга Анатольевна Танченко,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: amurgma@list.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga A. Tanchenko,

MD, PhD, Associate Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: amurgma@list.ru