

10.21518/2079-701X-2017-4-81-85

Г.Л. ИГНАТОВА, д.м.н., профессор, В.Н. АНТОНОВ, к.м.н.

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ И МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ И ИБС

В статье обсуждается проблема коморбидного течения ХОБЛ и ИБС, определение маркеров воспаления и прогностических индексов BODE, DOSE и ADO. Целью данного исследования явилось изучение влияния вакцинации ПКВ13 на клинические и функциональные проявления системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС, а также взаимосвязь с прогностическими индексами. Материалы и методы: в исследование были включены 36 пациентов мужского пола с ХОБЛ и 36 пациентов с ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией II—III ФК, проходившие лечение в областной клинической больнице №4 г. Челябинска в 2015—2016 гг. Выводы: 1. Пациенты с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС имеют статистически значимые клинические и функциональные нарушения, проявляемые увеличением степени одышки и снижением ОФВ1. 2. У больных с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС на фоне коморбидной патологии уровни показателей системного воспаления — С-реактивного белка, фибриногена и прокальцитонина более выражены, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ. 3. Контроль динамики уровня прокальцитонина может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки вероятности наличия бактериального воспаления и эффективности проводимой терапии. 4. Прогностические индексы BODE, DOSE и ADO имеют однонаправленную динамику к снижению под влиянием вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной. 5. Вакцинация ПКВ13 позволяет снизить уровень системного воспаления уже через 1 год после ее применения.

Ключевые слова: ХОБЛ, ИБС, вакцинопрофилактика, маркеры системного воспаления, прогностические индексы.

G.L. IGNATOVA, MD, Prof., V.N. ANTONOV, PhD in Medicine

South Ural State Medical University, MoH RF, Chelyabinsk

PROGNOSTIC INDICES AND MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH COPD AND CAD

The article discusses the problem of COPD combined with CAD, determination of inflammatory markers and the prognostic BODE, DOSE and ADO indices. The aim of the study was to evaluate the effect of PCV13 immunization on clinical and functional manifestations of systemic inflammation in patients with COPD and CAD, as well as the relationship with the prognostic markers. Material and methods: The study included 36 male patients with COPD and 36 patients with COPD and CAD, FC II-III stable angina who were treated at Regional Clinical Hospital _4 in Chelyabinsk during the period 2015--2016. Conclusions: 1. Patients with COPD combined with CAD had statistically significant clinical and functional disorders manifested by an increase in the degree of dyspnea and reduction in FEV1. 2. In patients with COPD concomitant with CAD, against the background of the comorbidities, the levels of systemic inflammation markers — C-reactive protein, fibrinogen and procalcitonin — were more overt than in patients only with COPD. 3. Monitoring changes in procalcitonin levels could be used as an additional highly informative method for estimating the probability of the presence of bacterial inflammation and effectiveness of therapy. 4. The prognostic BODE, DOSE and ADO indices tend to decrease unidirectionally under the impact of vaccination with pneumococcal conjugate vaccine. 5. PCV13 can reduce the level of systemic inflammation within 1 year after its application.

Keywords: COPD, CAD, vaccine prophylaxis, markers of systemic inflammation, prognostic indexes.

Обсуждение проблем коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) в отечественной и зарубежной печати в последнее время является едва ли не главной темой [1—5]. Это обусловлено множеством причин. Во-первых, и ХОБЛ, и ИБС являются социально значимыми заболеваниями, формируя значительный пул пациентов. ИБС диагностируют более чем у одной трети пациентов с инструментально и клинически подтвержденной ХОБЛ, а распространенность ИБС

возрастает по мере увеличения тяжести ХОБЛ, достигая 60% при выраженной бронхиальной обструкции, и значительно повышается с возрастом [1]. В 2014 г. были опубликованы данные международного эпидемиологического исследования, посвященного изучению актуальной ситуации с хроническими заболеваниями органов дыхания в России GARD (Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями). При проведении спирометрического исследования диагноз ХОБЛ был поставлен 21,8% респон-

ТАБЛИЦА 1. *Возрастной состав и структура пациентов с ХОБЛ*

Степень тяжести ХОБЛ по GOLD 2016	Группа 1, n	Группа 2, n	Средний возраст, М ± м
GOLD II	1	2	63,52 ± 4,19
GOLD III	24	22	63,22 ± 3,91
GOLD IV	11	12	63,75 ± 5,75
Всего	36	36	63,49 ± 4,61

дентов. Экстраполируя эти данные на общую популяцию, можно предположить, что доля больных со спирометрически подтвержденным диагнозом ХОБЛ составила бы 15,3% населения России, или 21 986 100 человек. Полученный результат более чем в 9,3 раза больше официальных статистических данных (2 355 275,6 человек) [6].

Во-вторых, ХОБЛ и ИБС являются классическим примером коморбидности, имея общие этиологические и патогенетические механизмы формирования [5]. Высокая коморбидность ХОБЛ и ССЗ делает актуальным углубленное изучение особенностей сочетанной кардиопульмональной патологии [4]. Как известно, ХОБЛ имеет как легочные, так и экстрапульмональные проявления [4]. Первые, как правило, связаны с хроническим ограничением скорости воздушного потока и наиболее выражены в функциональных показателях нарушения респираторной функции. При этом известно, что снижение ОФВ1 на 10% увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий — на 20% [7, 8]. В качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, среди которых фигурируют повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, атеросклероз с формированием ИБС, развитие системного воспаления [5]. К биомаркерам системного воспаления, которые обычно используются для мониторинга заболевания у пациентов с ХОБЛ, относятся С-реактивный белок (СРБ), фибриноген и лейкоциты [9]. Повышенный уровень в крови любого из них или их совокупности может быть связан с риском развития сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ, прежде всего сердечно-сосудистых осложнений [5].

В-третьих, высокая распространенность ХОБЛ и ИБС увеличивает экономические потери, как прямые, так и косвенные. По данным Крысанова И.С. (2014), экономическое бремя ХОБЛ в РФ (прямые затраты без учета затрат на медикаментозную терапию) составляет 61,6 млрд руб. В структуре прямых затрат государства на лечение ХОБЛ в РФ 77% приходится на госпитализацию, 21% на амбулаторно-поликлиническое обслуживание, 2% на скорую медицинскую помощь. Наибольшая доля затрат на лечение ХОБЛ связана с обострениями заболевания [12]. Большую часть этих обострений можно предупредить с помощью вакцинопрофилактики. Данные ВОЗ по разным странам убедительно показывают, что специфическая вакцинопрофилактика является наиболее доступным и экономичным способом влияния на заболеваемость [13].

С целью оценки терапевтической тактики ведения пациентов с ХОБЛ и прогноза заболевания более 10 лет используются индексы BODE, DOSE и ADO. Прежде всего, это связано с внелегочными эффектами ХОБЛ и имеет важное клиническое и прогностическое значение [13]. Оценка состояния больных с помощью шкал позволяет лучше, чем только по функциональным показателям (ОФВ1, мИТ), прогнозировать риск летальности у таких больных, в т. ч. и риск летальности от респираторных причин [14].

Целью данного исследования явилось изучение влияния вакцинации ПКВ13 на клинические и функциональные проявления системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС, а также взаимосвязь с прогностическими индексами BODE, DOSE, ADO.

ТАБЛИЦА 2. *Возрастной состав и структура пациентов с ИБС*

Функциональный класс стенокардии	Число пациентов, n	Средний возраст, М ± м
ФК I	2	63,92 ± 4,29
ФК II	6	63,62 ± 4,17
ФК III	28	63,85 ± 4,75
Всего	36	63,795 ± 4,40

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 36 пациентов мужского пола с ХОБЛ и 36 пациентов с ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией II—III ФК, проходившие лечение в областной клинической больнице №4 г. Челябинска в 2015—2016 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) 2016 г. [13]. Диагноз ИБС соответствовал критериям нозологии согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2006 г.) и Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.) [15—17]. ФК стенокардии соответствовал классификации Канадской ассоциации кардиологов (1976 г.). Критерием включения было наличие минимум одного обострения ХОБЛ за последний год наблюдения.

Структура пациентов представлена в *таблицах 1 и 2*. Всем больным было проведено комплексное клиническое обследование, которое включало клиническую оценку; жалобы; данные анамнеза; физикальное, лабораторное и инструментальные исследования. Проведена ФВД-спирография на аппарате Microlab (Англия), общая бодиплетизмография на приборе MasterScreen Body (Jaeger, Германия). Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (Medical Research Council Scale — MRC; C.Fletcher, 1952) в баллах от 0 до 4. Проанализировано количество обострений ХОБЛ, госпитализаций в стационар и число случаев развития пневмоний. Проведен 6-минутный тест, проанализирована частота госпитализаций с обострениями ХОБЛ. Рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по стандартной

формуле: $IMT = \text{масса тела в килограммах} / (\text{рост в метрах})^2$. Рассчитаны прогностические оценочные индексы BODE, DOSE, ADO. Исследованы маркеры воспаления — уровень С-реактивного белка (норма лаборатории 0—5 мг/л), фибриногена (норма 2,0—4,0 г/л), прокальцитонина (норма до 0,15 нг/мл). Лабораторные исследования проводились в сертифицированной лаборатории INVITRO.

После подтверждения диагноза ХОБЛ и ИБС больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n = 36) — пациенты с ХОБЛ, 2-я группа (n = 36) — с ХОБЛ и ИБС. Группы однородны по возрасту и числу пациентов. В контрольную группу вошли 15 мужчин без подтвержденного диагноза ХОБЛ, без анамнестических и физикальных данных ИБС.

Для вакцинопрофилактики использовалась 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13). Контроль показателей производился исходно и спустя 1 год после вакцинации.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При ХОБЛ воспаление не ограничивается тканью бронхов и легких, его признаки обнаруживаются также и в системном кровотоке [9]. Основные исследования в этой области сообщают о подъеме концентрации С-реактивного белка, фибриногена и альфа-фактора некроза опухоли (ФНО), а также более высоком числе лейкоцитов в крови больных ХОБЛ по сравнению с контрольными пациентами. При этом практически нет данных о маркерах воспаления при коморбидности ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваниях, хотя подчеркивается общность воспалительного генеза обеих заболеваний [11]. Так же в доступной литературе недостаточно информации о влиянии вакцинопрофилактики на маркеры воспаления как при изолированной ХОБЛ, так и при сочетанной патологии. В предыдущих исследованиях нами была доказана эффективность вакцинации конъюгированной вакциной ПКВ13, в частности ее влияние на клинические функциональные показатели у пациентов с ХОБЛ и ИБС [5]. Следующим этапом была поставлена цель проанализировать динамику

изменения маркеров бронхиального и системного воспаления у больных с ХОБЛ и ИБС.

Как видно из представленных данных в *таблицах 1 и 2*, различий в группах не было, пациенты однородны по возрасту и основным параметрам. В структуре преобладали больные с более тяжелыми степенями тяжести ХОБЛ — 63% с GOLD III и 31% с GOLD IV. Среди пациентов с ИБС преимущественно наблюдался III ФК стенокардии — 77%. При сопоставлении пациентов в группах отмечалось, что более тяжелым степеням тяжести ХОБЛ соответствуют более выраженные ФК стенокардии.

Фактом наличия системного воспаления является повышение уровней основных маркеров — С-реактивного белка и фибриногена [11]. Основным маркером инфекционного генеза данного воспаления может служить определение прокальцитонина. В *таблице 3* представлены данные по динамике этих показателей исходно и через один год наблюдения после вакцинации.

Исходно в обеих группах отмечается повышение уровней маркеров воспаления, что доказывает факт наличия системного воспаления у этих больных. Причем в группе с сочетанием ХОБЛ и ИБС их уровень оказался больше, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ, хотя и не статистически достоверно. Спустя год после вакцинации ПКВ13 различия становятся еще более значимыми. При этом у больных с ХОБЛ и ИБС наблюдается статистически достоверное снижение уровней маркеров воспаления ($p < 0,05$). Все три изучаемых маркера являются достаточно чувствительными показателями [11] системного воспаления, однако также известно, что прокальцитонин (РСТ) является более специфичным маркером бактериальной инфекции, чем С-реактивный белок (CRP) [18]. В связи с этим контроль динамики уровня РСТ может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки вероятности наличия бактериального воспаления и эффективности проводимой терапии, хотя определение уровней CRP и фибриногена на практике более доступны.

Основными клиническими проявлениями бронхиального воспаления, по данным большинства авторов [4], является степень одышки, нестабильность бронхиального дерева в виде увеличения количества обострений ХОБЛ и числа госпитализаций. Проявлением взаимосвязи бронхиального и системного воспаления может явиться развитие пневмоний на фоне обострения ХОБЛ. Нами были изучены данные показа-

ТАБЛИЦА 3. Динамика основных маркеров воспаления

Группы пациентов	n	С-реактивный белок, мг/л		Фибриноген, г/л		Прокальцитонин, нг/мл		Досто- вер- ность
		Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год	
Группа 1 (ХОБЛ)	36	6,33 ± 2,37	5,66 ± 1,50	4,47 ± 0,86	4,22 ± 0,90	0,20 ± 0,11	0,19 ± 0,10	
Группа 2 (ХОБЛ + ИБС)	36	7,47 ± 2,30	6,63 ± 2,68*	5,72 ± 1,29	4,61 ± 0,89*	0,25 ± 0,18	0,21 ± 0,12	p1-2 < 0,05 p3-4 < 0,05
Контрольная группа	15	1,12 ± 0,11	1,23 ± 0,10	2,2 ± 0,13	2,2 ± 0,10	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	
Достоверность		p1-2 < 0,05	p1-2 < 0,05	p1-2 < 0,05				

* $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 4. Показатели степени одышки и ОФВ1

Группы пациентов	n	Степень одышки по MRC, баллы		ОФВ1, %		Отношение ОФВ1/ФЖЕЛ		Досто- вер- ность
		Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год	
Группа 1 (ХОБЛ)	36	3,30 ± 0,61	2,05 ± 0,62*	46,16 ± 4,39	46,5 ± 4,19	51,86 ± 4,19	51,89 ± 2,2	*p1-2 < 0,05
Группа 2 (ХОБЛ+ИБС)	36	3,53 ± 0,55	1,75 ± 0,62*	38,94 ± 5,23**	39,53 ± 4,19**	50,47 ± 3,89	51,12 ± 3,34	*p < 0,05
Контрольная группа	15	0,34 ± 0,12	0,35 ± 0,14	78,53 ± 3,14	78,68 ± 3,17	82,74 ± 4,24	82,68 ± 5,11	
Достоверность				**p1-2 < 0,05	**p1-2 < 0,05			

*p < 0,05. **p < 0,05.

тели. Динамика ОФВ1 и степени одышки по MRC представлены в таблице 4.

Как видно из представленных результатов в таблице 4, степень одышки, оцененная в баллах по шкале MRC, имеет статистически значимую тенденцию к уменьшению в обеих группах, причем у пациентов ХОБЛ и ИБС более выраженную ($p < 0,05$). Одышка у больных с сочетанной патологией имеет сложный генез и зависит как от проявлений сердечной недостаточности, так и степени бронхиальной обструкции.

Степень бронхиальной обструкции, определенная при проведении исследования функции внешнего дыхания, была достоверно ниже в группе пациентов с коморбидной патологией. Достоверной динамики через год наблюдения после проведенной вакцинации отмечено не было. Одним из основных показателей эффективности вакцинации было уменьшение количества пневмоний на фоне течения ХОБЛ. В течение первого года наблюдения после вакцинации отмечалось снижение числа случаев в 6 раз — 2 эпизода против 12 исходно в группе с изолированной ХОБЛ и 2 пневмонии против 15 в группе ХОБЛ и ИБС.

Частые обострения ХОБЛ наблюдались в среднем у 70% наблюдавшихся пациентов на момент обращения. У больных с изолированной ХОБЛ у 50% отмечалось более 1-го обострения, во второй группе этот показатель составил 65%. У пациентов, вакцинированных ПКВ13, через год наблюдения отмечалось снижение числа обострений практически в 9 раз — с 54 до 6 случаев в группе с ХОБЛ, и с 68 до 7 в подгруппе с ХОБЛ и ИБС. При анализе структуры обращений 95% трактовались как неинфекционные обострения.

В 7,4 раза снизилось количество госпитализаций в группе пациентов с ХОБЛ и в 7,75 раза в группе с ХОБЛ и ИБС. В ана-

лиз случаев стационарного лечения включались случаи только обострений ХОБЛ, без учета эпизодов нестабильной стенокардии.

Составляющие прогностических индексов BODE, DOSE, ADO были подробно нами описаны в предыдущих публикациях [19]. Основные результаты представлены в таблице 6.

В обеих группах пациентов, вакцинированных ПКВ13, индексы имели статистически значимое уменьшение через год. При этом в группе ХОБЛ и ИБС динамика имела более выраженные значения: BODE — 113 против 89%, DOSE — 211 и 166% соответственно, ADO — 82% у пациентов с ХОБЛ, 53% в группе ХОБЛ + ИБС. В контрольной группе значение индексов было минимально и не имело динамики со временем. Такую же тенденцию имела динамика маркеров системного воспаления. Можно сделать вывод, что и те и другие показатели имеют однонаправленную динамику к снижению под влиянием вакцинации ПКВ13. Использование прогностических оценочных индексов рекомендованы документами GOLD как инструмент контроля эффективности проводимой терапии. Однако до сих пор нет однозначного подхода к интерпретации данных индексов. Указывается на несовершенство совокупности критериев, входящих в интегральную оценку и необходимость дальнейшего изучения и совершенствования. В то же время ряд авторов подчеркивают, что значение индексов повышается при наличии сопутствующей патологии, в частности при наличии болезней сердца, анемии, тахикардии в покое, гиперкапнии и гипоксемии, и как значимый ответ на бронходилататоры [19]. Таким образом, комплексная оценка прогноза течения заболевания, включающая индексы BODE, DOSE, ADO и динамику показателей системного воспаления, позволит

ТАБЛИЦА 5. Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний

Группы пациентов	n	Кол-во обострений ХОБЛ в год		Кол-во госпитализаций		Кол-во пневмоний		Досто- вер- ность
		Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год	
Группа 1	36	54	6*	52	7*	12	2*	*p < 0,05
Группа 2	36	68	7*	62	8*	15	2*	*p < 0,05

*p < 0,05..

ТАБЛИЦА 6. Динамика прогностических индексов

Индекс	ХОБЛ	Исходно ХОБЛ+ ИБС	Контрольная группа	ХОБЛ	1 год ХОБЛ+ ИБС	Контроль ная группа	досто- вер- ность
BODE	4,54 ± 1,02	5,72 ± 0,94	1,11 ± 0,21	2,4 ± 1,01*	2,68 ± 0,96*	1,09 ± 0,16	*p1-4 < 0,05 p2-5 < 0,05
DOSE	3,73 ± 0,95	4,27 ± 0,87	0,80 ± 0,10	1,40 ± 0,67*	1,37 ± 0,89*	0,8 ± 0,09	p1-4 < 0,05 p2-5 < 0,05
ADO	4,71 ± 1,01	6,51 ± 1,10	0,90 ± 0,06	3,06 ± 0,96	3,56 ± 0,87	0,9 ± 0,06	

*p < 0,05.

более точно подходить к подбору и оценке терапии у пациентов с ХОБЛ и ИБС.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС имеют статистически значимые клинические и функциональные нарушения, проявляемые увеличением степени одышки и снижением ОФВ1.
2. У больных с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС на фоне коморбидной патологии уровни показателей системного воспаления — С-реактивного белка, фибриногена и прокальци-

тонина более выражены, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ.

3. Контроль динамики уровня прокальцитонина может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки вероятности наличия бактериального воспаления и эффективности проводимой терапии.

4. Прогностические индексы BODE, DOSE и ADO имеют однонаправленную динамику к снижению под влиянием вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной.

5. Вакцинация ПКВ13 позволяет снизить уровень системного воспаления уже через 1 год после ее применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боев С.С., Доценко Н.Я., Шехунова И.А., Дедова В.О. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Вопросы рациональной терапии*. <http://therapia.ua/therapia/2015/-2-95>.
2. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. *РМЖ*, 2014, 5: 389.
3. Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю., Оралбекова Ж.М., Губжокова О.М. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. *РМЖ*, 2014, 11: 811.
4. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы. *РМЖ*, 2008, 2: 58.
5. Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*, 2013, 4(147): 12-17.
6. Чучалин А.Г., Халтаев Н., Антонов Н.В. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. <http://medi.ru/doc/60n0018.htm>.
7. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 2(1): 8-11.
8. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*, 2005, 127: 1952-1959.
9. John R. Hurst Роль бронхального и системного воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. <https://medi.ru/info/3914/>
10. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, 2004, 59: 574-580.
11. Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериги Я.И., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение*, 2014, 1(85). <http://cyberleninka.ru/article/n/markery-sistemnogo-vospaleniya-i-endotelialnoy-disfunktsii-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih> (дата обращения: 13.01.2017).
12. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика*, 2014, 2: 51-56.
13. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016. 80 p.
14. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The bodymass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350: 1005-1012.
15. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A Report of American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(7): 2092-2197.
16. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2006, 27: 1334-81.
17. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2008, 7(6), Приложение 4. http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii/
18. Зубарев А. Прокальцитонин — новый маркер для диагностики тяжелой инфекции (обзор). URL: <http://criticare.chat.ru/004.html> (дата обращения: 13.01.2017).
19. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Влияние вакцинопрофилактики на качество жизни и прогностические индексы у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*, 2016, 4: 473-480.