JOURNAL OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH
ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ташкнбаева Элеонора Негматовна
д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней №2
Самаркандский государственный медицинский институт
Самарканд, Узбекистан
Насырова Зарина Акбаровна
PhD, асс. кафедры внутренних болезней №2
Самаркандский государственный медицинский институт
Самарканд, Узбекистан
Саидов Максуд Арифович
к.м.н., главный врач Самаркадского областного
кардиологического диспансера
Самарканд, Узбекистан
Болтакулова Сарвиноз Дильшодовна
резидент магистратуры по специальности
кардиология кафедры внутренних болезней №2
Самаркандский государственный медицинский институт
Самарканд, Узбекистан

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

For citation: Tashkenbaeva E.N., Nasyrova Z.A., Saidov M.A., Boltakulova S.D. Features of mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. Journal of cardiorespiratory research. 2021, vol.2, issue 1, pp.20-24

http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2021-1-3

АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день роль С-реактивного белка (CRP) как основного маркера воспаления лучше всего изучена при атеросклерозе. Было обнаружено, что одна из его фракций способна активировать систему комплемента, которая повреждает кровеносные сосуды и миокард. Он действует через различные патогенные механизмы: стимуляция, агрегация и дегрануляция нейтрофилов, повышенная выработка тканевого фактора и прокоагулянтов, способствующих образованию тромба. Чаще всего CRP способен активировать комплемент после связывания с лигандами, которыми также могут быть липопротеины. Роль системного воспаления при ХОБЛ особенно важна. Было показано, что различные цитокины: интерлейкин-1, фактор некроза опухоли (TNF) и другие - изменяют структуру и функцию эндотелиальных клеток. Была установлена связь между увеличением CRP, который считается маркером системного воспаления, и нарушением эндотелий-зависимой эндотелиальной вазодилатации, а также между TNF, нарушением экспрессии адгезивных молекул и развитием эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХОБЛ. Известно, что для ХОБЛ характерно повышение не только уровня CRP, но и провоспалительных цитокинов как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии. Их синтез вызывает мобилизацию и активацию лейкоцитов в периферической крови, что, в свою очередь, может привести к разрыву атеросклеротических бляшек, сужению сосудов и тромбообразованию, а также к обострению ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли, интерлейкины.

Tashknbaeva Eleonora Negmatovna
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Chief of the Department of Internal Diseases №2
Samarkand State Medical Institute. Samarkand, Uzbekistan
Nasyrova Zarina Akbarovna
PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine №2
Samarkand State Medical Institute. Samarkand, Uzbekistan
Saidov Maksud Arifovich
PhD, Chief Physician of the Samarkad Regional

cardiological dispensary
Boltakulova Sarvinoz Dilshodovna
Resident magistracy by specialty
cardiology of the Department of Internal Medicine №2
Samarkand State Medical Institute. Samarkand, Uzbekistan

FEATURES OF MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CORONARY HEART DISEASE

ANNOTATION

To date, the role of C-reactive protein as a major marker of inflammation is best understood in atherosclerosis. It was found that one of its fractions is capable of activating the complement system, which damages blood vessels and myocardium. It acts through various pathogenic mechanisms: stimulation, aggregation and degranulation of neutrophils, increased production of tissue factor and procoagulants that promote thrombus formation. Most often, CRP is able to activate complement after binding to ligands, which can also be lipoproteins. The role of systemic inflammation in COPD is particularly important. It has been shown that various cytokines: interleukin-1, tumor necrosis factor (TNF) and others - change the structure and function of endothelial cells. An association has been established between an increase in CRP, which is considered a marker of systemic inflammation, and impaired endothelium-dependent endothelial vasodilation, as well as between TNF, impaired expression of adhesive molecules, and the development of endothelial dysfunction in patients with COPD. It is known that COPD is characterized by an increase not only in the level of CRP, but also in proinflammatory cytokines both in the stage of exacerbation and in the stage of remission. Their synthesis causes the mobilization and activation of leukocytes in the peripheral blood, which, in turn, can lead to rupture of atherosclerotic plaques, vasoconstriction and thrombus formation, as well as exacerbation of coronary heart disease.
Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, C-reactive protein, tumor necrosis factor, interleukins.

Tashknbaeva Eleonora Negmatovna
Tibbiyot fanlari doktori, professor,
2-son Ichki kasalliklar kafedrasi mudiri
Samarqand davlat tibbiyot institute. Samarqand, O'zbekiston
Nasyrova Zarina Akbarovna
PhD, 2-son ichki kasalliklar kafedrasi assistenti
Samarqand davlat tibbiyot institute. Samarqand, O'zbekiston
Saidov Maqsud Arifovich
Tibbiyot fanlari nomzodi,
Samarqand viloyati kardiologik dispanseri bosh shifokori
Boltaqulova Sarvinoz Dilshodovna
2-son ichki kasalliklar kafedrasi Kardiologiya
mutaxassisligi bo'yicha magistratura rezidenti
Samarqand davlat tibbiyot institute. Samarqand, O'zbekiston

SURUKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI VA YURAKNING ISHEMIK KASALLIGI RIVOJLANISH MEXANIZMNING XUSUSIYATLARI

ANNOTATSIYA

Bugungi kunga kelib, yallig'lanishning asosiy belgisi sifatida C-reaktiv oqsilning roli ateroskleroz misolida eng yaxshi o`rganilgan. Uning fraktsiyalaridan biri qon tomirlar va miokardga zarar yetkazadigan komplement tizimini faollashtirishga qodir ekanligi aniqlandi. U turli xil patogen mexanizmlar: neytrofillarni stimulyatsiya qilish, agregatsiya qilish va degranulyatsiya qilish, tromb hosil bo'lishiga yordam beradigan to'qima faktori va prokoagulyantlarni ishlab chiqarishni ko'paytirish orqali ishlaydi. Ko'pincha, C-reaktiv oqsil ligandlarga bog'langanidan keyin komplementni faollashtirishi mumkin, ular lipoproteinlar ham bo'lishi mumkin. O'pkaning surunkali obstruktiv kasalligida (O'SOK) tizimli yallig'lanishning roli ayniqsa muhimdir. Turli xil sitokinlar: interleykin-1, o'sma nekroz omili (TNF) va boshqalar - endotelial hujayralarning tuzilishi va funktsiyasini o'zgartirishi ko'rsatilgan. Tizimli yallig'lanish belgisi sifatida qaraladigan C-reaktiv oqsilning ko'payishi va endoteliyga bog'liq endotelial vazodilatatsiyaning buzilishi, shuningdek, TNF, yopishqoq molekulalarning ekspression buzilishi va O'SOK bilan kasallangan bemorlarda endotelial disfunktsiyaning rivojlanishi o'rtasida bog'liqlik o'rnatildi. Ma'lumki, O'SOK nafaqat C-reaktiv oqsil darajasining, balki yallig'lanish sitokinlarning kuchayishi bosqichida ham, remissiya bosqichida ham o'sishi bilan tavsiflanadi. Ularning sintezi periferik qonda leykotsitlarning harakatga kelishini va faollashishini keltirib chiqaradi, bu esa o'z navbatida aterosklerotik pilakchalarining yorilishi, vazokonstriktsiya va tromb hosil bo'lishiga, shuningdek, yurak tomirlari kasalligining kuchayishiga olib kelishi mumkin.
Kalit so'zlar: O'pka surunkali obstruktiv kasalligi, yurak ishemik kasalligi, C-reaktiv oqsil, o'sma nekroz omili, interleykinlar.

Основным звеном в развитии ишемической болезни сердца и ХОБЛ является воспаление. Атеросклероз сейчас часто рассматривают не только как заболевание, связанное с нарушением липидного обмена, но и как вялотекущее хроническое воспаление сосудистой стенки [1,4,6].

На сегодняшний день роль С-реактивного белка как основного маркера воспаления лучше всего изучена при атеросклерозе. Было обнаружено, что одна из его фракций способна активировать систему комплемента, которая повреждает кровеносные сосуды и миокард. Он действует через различные патогенные механизмы: стимуляция, агрегация и дегрануляция нейтрофилов, повышенная выработка тканевого фактора и прокоагулянтов, способствующих образованию тромба. Чаще всего CRP способен активировать комплемент после связывания с лигандами, которыми также могут быть липопротеины [2,3]. Роль системного воспаления при ХОБЛ особенно важна [3,4]. Было показано, что различные цитокины: интерлейкин-1, фактор некроза опухоли (TNF) и другие - изменяют структуру и функцию эндотелиальных клеток. Была установлена связь между увеличением CRP, который считается маркером системного воспаления, и нарушением эндотелий-зависимой эндотелиальной вазодилатации, а также между TNF, нарушением экспрессии адгезивных молекул и развитием эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХОБЛ [20,22,23]. Известно, что для ХОБЛ характерно повышение не только уровня СРБ, но и провоспалительных цитокинов как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии [18,19]. Их синтез вызывает мобилизацию и активацию лейкоцитов в периферической крови, что, в свою очередь, может привести к разрыву атеросклеротических бляшек, сужению сосудов и

тромбообразованию, а также к обострению ишемической болезни сердца [11,13,15].

Воспалительная инфильтрация при ХОБЛ преимущественно нейтрофильная. Обычно вся популяция зрелых нейтрофилов делится на циркулирующий пул и маргинальный пул, расположенный в основном в венулах легких [2,6,7,8]. Под действием медиаторов воспаления экспрессия адгезивных молекул на поверхности эндотелия усиливается, что приводит к адгезии нейтрофилов к стенке сосудов и их миграции через пространства между эндотелиальными клетками [2,12,23].

Капиллярное русло нейтрофилов зависит от его способности изменять форму. Например, при курении снижается деформируемость нейтрофилов. Нейтрофилы, попавшие в капилляры, окружены очень небольшим количеством плазмы, несущей антиоксидантный и антипротеолитический потенциал, что также создает условия для их патогенного действия [11,13,17]. Кроме того, сами процессы адгезии и агрегации сопровождаются усилением окислительного метаболизма и образованием активных форм кислорода [9,14,16]. Нейтрофилы обладают как абсорбционной, так и ферментативной активностью. Основная роль в разрушении структуры легких при ХОБЛ приписывается способности фагоцитов генерировать активные формы кислорода [18,20,21] и высвобождать протеолитические ферменты (эластаза и коллагеназа) [5,15], которые вызывают разрушение белков легочного матрикса и развитие эмфиземы, увеличение притока нейтрофилов в легкие.

Происхождение системного воспаления, наблюдаемого при ХОБЛ, остается неясным. В литературе чаще других упоминается гипотеза о его «перетекании» из легких. Также возможно, что системное воспаление возникает в результате воздействия сигаретного дыма на другие ткани, в частности, на эндотелий сосудов. Ген, кодирующий С-реактивный белок, характеризуется полиморфизмом, связанным с увеличением его концентрации в крови, однако люди с такими генетическими вариантами, по-видимому, не имеют повышенного риска развития ХОБЛ. Эти данные свидетельствуют против «обратной» гипотезы о том, что системное воспаление провоцирует воспаление в легких [11,21]. Прямая связь между тяжестью бронхиального и системного воспаления у лиц со стабильной ХОБЛ не доказана, но недавние данные показывают, что бронхиальное воспаление возникает раньше, чем системное воспаление, что, по-видимому, поддерживает гипотезу «перетекания».

В настоящее время изучение системного воспаления при ХОБЛ сосредоточено на двух аспектах. Во-первых, учитывая практические трудности в обнаружении и количественной оценке воспаления бронхов таким образом, чтобы при необходимости можно было воспроизвести результат, представляется многообещающим оценить воспалительную нагрузку путем определения уровня воспалительных маркеров в крови. Во-вторых, сейчас принято считать, что ХОБЛ чревата развитием ряда внелегочных патологий и сопутствующих заболеваний, в том числе таких, как повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагается, что отчасти они основаны на системных воспалительных механизмах (хотя, опять же, возможно, что эти патологии являются одним из проявлений генетически детерминированной чувствительности к воздействию сигаретного дыма на различные ткани-мишени) [8,9,19]. Решение этой проблемы - непростая задача. Хотя связь между системным воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, несомненно, связана с гаплотипами, связанными с увеличением концентрации С-реактивного белка, сами по себе не связаны с риском сердечно-сосудистых патологий.

Следовательно, более вероятно, что С-реактивный белок является маркером, а не причиной таких сопутствующих заболеваний. При ХОБЛ существует прямая взаимосвязь между величиной системного воспалительного ответа и жесткостью артерий. Клеточные и гуморальные маркеры воспаления бронхов зависят от стадии заболевания и степени тяжести ХОБЛ. В работе В.И. Трофимов и соавт. (2013) было показано, что у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких легкой и средней степени тяжести преобладает макрофагальная реакция мокроты и лаважа из бронхов, что свидетельствует о ведущей роли макрофагов в развитии местного воспалительного процесса в начале развития ХОБЛ. У пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ нейтрофилы преобладают в бронхиальном секрете, что подтверждает роль этих клеток в поддержании местного стойкого воспаления. На всех уровнях тяжести выявлен высокий уровень интерлейкина-8 (IL-8) и TNF-α, причем уровни этих маркеров легкой и средней степени тяжести значительно выше, чем при тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ [23].

Кроме того, как подчеркивали И. В. Лещенко, И. И. Баранова (2012), клеточный состав у больных ХОБЛ зависит от наличия или отсутствия факта курения в анамнезе. Курильщики, как и бывшие курильщики, имеют повышенный уровень нейтрофилов и более высокий процент эозинофилов. У пациентов с ХОБЛ in vitro в тканевых культурах макрофаги имеют повышенные уровни воспалительных белков, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин-8 и матриксная металлопротеиназа-9. Возможно, в будущем изучение эффектов лечения пациентов с ХОБЛ будет проводиться in vitro. I. Vachier et al. (2004) выявили качественные различия в бронхиальном воспалении в зависимости от наличия ХОБЛ у курильщика. Так, у пациентов с ХОБЛ CD8 + Т-лимфоциты обнаруживались вместе с нейтрофилами и макрофагами, а у лиц со здоровой функцией легких - вместе с эозинофилами. Анализ биоптатов внутренней стенки бронхов более 100 пациентов с ХОБЛ одинаковой степени тяжести - курильщиков и бывших курильщиков - не показал различий ни в количестве воспалительных клеток каждого типа, ни в концентрации медиаторов воспаления [11]. Эти данные показывают, что характер воспаления у пациентов с ХОБЛ сохраняется после отказа от курения.

Взаимосвязь между функциональным статусом нейтрофилов и интенсивностью перекисного окисления в легких при хронической обструктивной болезни легких была продемонстрирована в работе Sin, D. D. [12]. Интерес к исследованиям местного иммунитета и бронхиального воспаления обусловлен прежде всего тем, что эти показатели определяют клиническую картину проявлений бронхиальной обструкции, являющейся основополагающей самой сути ХОБЛ как нозологической единицы [13]. Кроме того, рассмотрение проблемы бронхиального воспаления и бронхиальной обструкции обуславливает выработку тактики ведения пациентов с ХОБЛ, так как влияющие на эти процессы бронходилататоры являются базисными в терапии ХОБЛ [21]. Дальнейшее совершенствование терапевтических подходов невозможно без клинических и экспериментальных исследований в данной области.

При ХОБЛ воспаление не ограничивается легкими, но симптомы также обнаруживаются в крови. W. Q. Gan et al. (2004) сообщили об увеличении концентрации С-реактивного белка, фибриногена и фактора некроза опухоли альфа, а также о более высоком количестве лейкоцитов в крови пациентов с ХОБЛ (включая бывших курильщиков) по сравнению с пациентами без диагностированной бронхиальной обструкции. Важно подчеркнуть, что не у всех пациентов наблюдается системное воспаление. Причины и последствия этого требуют дальнейшего изучения.

СРБ - один из наиболее доступных биомаркеров системного воспаления. За последнее десятилетие были разработаны высокочувствительные методы его определения (с чувствительностью менее 0,5 мг / л), открывшие новые диагностические возможности. Такая чувствительность позволяет обнаруживать изменения уровня СРБ в условиях не только острого, но и хронического воспаления небольшой степени тяжести. В условиях воспаления, инфекции или повреждения тканей СРБ плазмы синтезируется в основном гепатоцитами под контролем провоспалительных цитокинов: в

основном интерлейкина-6, в меньшей степени - интерлейкина-1 и TNF-α [4]. СРБ выполняет сразу несколько функций: медиаторную, транспортную, иммуномодулирующую. CRP активирует систему комплемента, блокирует продукцию медиаторов воспаления за счет связывания мембранных фосфолипидов и участвует в регуляции функций иммунокомпетентных клеток.

Фибриноген - еще один маркер системного воспаления при ХОБЛ. Уровни фибриногена обратно коррелируют с $ОФВ_1$. Так, у пациентов с ХОБЛ с более высоким уровнем фибриногена в плазме наблюдалось более быстрое снижение ОФВ (на 0,98% в год) независимо от исходного уровня этого показателя спирометрии, а также статуса курения и пола.

Развитие обострений - характерная черта течения ХОБЛ. Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции и атмосферные загрязнители; в 20-30% случаев причину обострений установить не удается. Исходя из этого факта, становится актуальным использование определения уровня прокальцитонина (ПКТ) в диагностике инфекционного обострения ХОБЛ. Прокальцитонин является предшественником гормона кальцитонина и вырабатывается несколькими типами клеток в различных органах под влиянием провоспалительных стимуляторов, в частности, бактериальных веществ. Уровни прокальцитонина выше 2 нг/мл с большой вероятностью указывают на инфекционный процесс с системным воспалением. Исследования PCT немногочисленны. Несколько исследований показали значительное повышение уровня прокальцитонина при обострении ХОБЛ и при развитии пневмонии[5]. На сегодняшний день не обнаружено достоверной связи между наличием гнойной мокроты, бактериальных или вирусных инфекций, тяжестью ХОБЛ и концентрацией прокальцитонина. Эти факты делают его актуальным для дальнейших исследований в этой области.

Таким образом, для ХОБЛ характерно развитие системного воспаления, однако лежащие в его основе механизмы, связь с сопутствующими патологиями, а также целесообразность и практическая возможность подавления воспалительных процессов требуют глубокого изучения.

Учитывая важную роль иммунного воспаления в формировании нестабильности атеросклеротической бляшки и прогрессировании ИБС, внимание исследователей привлечено к изучению иммунологических маркеров воспаления: С-реактивного белка, фибриногена, лиганда CD 40, интерлейкинов, металлопротеиназ и других. К их числу следует отнести и нейтрофилы, а также продуцируемые ими энзимы и медиаторы. В частности, показана активация нейтрофилов при нестабильности атеросклеротической бляшки и остром коронарном синдроме. Использование высокочувствительных методов определения СРБ в проспективных исследованиях с включением здоровых лиц продемонстрировало устойчивую связь исходного уровня СРБ с развивающимися впоследствии кардиоваскулярными событиями [11]. Крупные эпидемиологические исследования показали, что небольшое повышение концентрации СРБ у здоровых людей ассоциируется с риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения. Содержание воспалительных маркеров достоверно выше у больных с нестабильной стенокардией, чем со стабильной, и имеет неблагоприятное прогностическое значение [13]. Измеряя концентрацию СРБ, можно косвенно судить об уровне провоспалительного цитокина IL-6, являющегося основным медиатором синтеза острофазовых белков. Концентрация в сыворотке IL-6 и TNF-α имеет отчетливую связь с клиническими проявлениями ИБС. Оба цитокина коррелируют с развитием ИМ или стенокардии, с ЭКГ-критериями ИБС. Уровень IL-6 у больных, поступивших в блок интенсивной терапии по поводу нестабильной стенокардии, оказался выше при осложненном течении [22,23].

Остается целый ряд нерешенных вопросов о первичной или вторичной природе воспаления при ИБС, о роли различных факторов в инициации атерогенеза. Еще неизвестно, в какой степени изменения биохимических показателей, выявленные при ишемической болезни сердца, влияют на дальнейшее течение болезни, вызывают развитие осложнений и участвуют в возникновении острого коронарного синдрома. Вопрос о форме участия иммунной системы в генезе ишемической болезни сердца требует решения: ограничивается ли она макрофагами и крупными зернистыми лимфоцитами, или болезнь основана на формировании адаптивного иммунитета, который приближает ишемическую болезнь сердца к аутоиммунной болезни.

Таким образом, реакция на развитие воспаления при ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваниях имеет ряд общих точек и маркеров. При разработке диагностических алгоритмов необходимо учитывать общность воспалительных проявлений.

Список литературы/ Iqtiboslar/References

1. Mihaltan, F. From the tobacco plant to cigarettes [Electronic resource] / Mihaltan, I. Munteanu // ERS Learning Resources : Smoking cessation, Bucharest, 2004. - Mode of access: http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx/id=1848 (date of access: 20.08.2015).
2. Moore, M. R. Use of Pneumococcal Disease Epidemiology to Set Policy and Prevent Disease during 20 Years of the Emerging Infections Program / M. R. Moore, C. G. Whitney // Emerg. Infect. Dis. - 2015. - Vol. 21, № 9. - P. 1551-1556.
3. Negmatovna, T. E., Khudayberdievich, Z. S., Sayfutdinovich, K. Z., Khidirnazarovich, T. D., Shukhratovna, K. F., & Abdullaevna, A. G. (2019). Urate regulation gene polymorphisms are correlated with clinical forms of coronary heart disease. International Journal of Pharmaceutical Research, 11(3), 198-202.
4. Negmatovna, T. E., & Alievna, A. G. (2018). Features of ischemic heart disease in association with climacteric cardiopathy. European science review, (3-4).
5. Piepoli, M. F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice : The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // Eur. Heart J. - 2016. - Vol. 37, № 29. - P. 2315-2381.
6. Pistolesi, M. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] / M. Pistolesi, F. Bigazzi, L. Cestelli [et al.]. - Режим доступа: https://medi.ru/info/4869/ (дата обращения: 11.10.2018).
7. Pleguezuelos, E. Recommendations on non-Pharmacological Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease From the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC 2017) / E. Pleguezuelos, E. Gimeno-Santos, C. Hernandez [et al.] // Arch. Bronconeumol. - 2018. - pii: S0300-2896(18)30266-7. - [Epub ahead of print].
8. Regev-Yochay, G. The herd effects of infant PCV7/PCV13 sequential implementation on adult invasive pneumococcal disease, six years post implementation; a nationwide study in Israel / G. Regev-Yochay, M. Katzir, J. Strahilevitz [et al.] // Vaccine. - 2017. - Vol. 35, № 18. - P. 2449-2456.
9. Reis, S. E. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study / S. E. Reis, R. Holubkov, A. J. Conrad Smith [et al.] // Am. Heart J. - 2001. - Vol. 141. - P. 735-741.
10. Rinta-Kokko, H. Comparison of different study designs of the estimation of PCV10 effectiveness against invasive pneumococcal disease

(IPD) during national vaccination programme (NVP) in Finland / H. Rinta-Kokko, J. Jokinen, L. Siira [et al.] // ISPPD 2016 : E-poster, 26-30th June. - (date of access: 11.10.2018).
11. Shiri, T. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and metaanalysis / T. Shiri, S. Datta, J. Madan [et al.] // Lancet Glob. Health. - 2017. - Vol. 5, № 1. - P. e51-e59.
12. Sin, D. D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality / D. D. Sin, S. F. Man // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2005. - Vol. 2, № 1. - P. 8-11.
13. Sin, D. D. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality / D. D. Sin, L. Wu, S. F. Man // Chest. - 2005. - Vol. 127. - P. 1952-1959.
14. Smith, J. R. Exercise ventilatory inefficiency in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease / J. R. Smith, E. H. Van Iterson, B. D. Johnson [et al.] // Int. J. Cardiol. - 2018. - pii: S0167-5273(18)30979-3. - [Epub ahead of print].
15. Smith, M. C. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD / M. C. Smith, J. P. Wrobel // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. - 2014. - Vol. 9. - P. 871-888.
16. Tanriverdi, H. Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C- reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD / H. Tanriverdi, T. Ornek, F. Erboy [et al.] // Wien Klin Wochenschr. - 2015. - Vol. 127, № 19-20. - P. 756-763.
17. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 [Electronic resource]. - Mode of access: https://goldcopd.org/gold-2017-global- strategy-diagnosis-management-prevention-copd/ (date of access: 12.10.2018).
18. Tsaban, G. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature / G. Tsaban, S. Ben- Shimol // Vaccine. - 2017. - Vol. 35, № 22. - P. 2882-2891.
19. Vaccines, Blood & Biologics. Prevnar 13. Pneumococcal 13-valent conjugate vaccine [Electronic resource]. - Mode of access: http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm20166 7.htm (date of access: 08.09.2016).
20. van Bragt, J. J. M. H. Blood biomarkers in chronic airways diseases and their role in diagnosis and management / J. J. M. H. van Bragt, S. J. H. Vijverberg, E. J. M. Weersink [et al.] // Expert Rev. Respir. Med. - 2018. - Vol. 12, № 5. - P. 361-374.
21. Waight, P. A. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study / P. A. Waight, N. J. Andrews, S. N. Ladhani [et al.] // Lancet Infect. Dis. - 2015. - Vol. 15, № 5. - P. 535-543.
22. Walker, P. P. Effect of primary-care spirometry on the diagnosis and management of COPD / P. P. Walker, P. Mitchell, F. Diamantea [et al.] // Eur. Respir. J. - 2006. - Vol. 28, № 5. - P. 945-952.
23. Ware, J. E. Sf-36 Health Survey. Manuel and Interpretation Guide / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. - Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2000. - P. 68-82.
24. Wedzicha, J. A. Acute COPD exacerbations / J. A. Wedzicha, R. Singh, A. J. Mackay // Clin. Chest Med. - 2014. - Vol. 35, № 1. - P. 157-163.
25. Wu, Z. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research / Z. Wu, D. Yang, Z. Ge [et al.] // J. Thorac. Dis. - 2018. - Vol. 10, № 8. - P. 5086-5099.
26. Zhang, Y. B. Correlation between peripheral skeletal muscle functions and the stable phase of COPD in older patients / Y. B. Zhang, H. Y. Zuo, D. H. Tian [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. - 2018. - Vol. 22, № 16. - P. 5317-5326.