

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

На правах рукописи

МАСАЛКИНА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ
ОБСТРУКЦИЕЙ**

14.01.05 - кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель,
доктор медицинских наук,
профессор Н.А. Козиолова

Пермь 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1. Частота встречаемости хронической обструктивной болезни легких у больных с кардиальной патологией	13
1.1. Частота встречаемости хронической обструктивной болезни легких у больных с ишемической болезнью сердца.....	13
1.2. Частота встречаемости ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких	14
1.3. Частота встречаемости артериальной гипертонии у больных хронической обструктивной болезнью легких	15
1.4. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне сердечно-сосудистой коморбидной патологии	16
1.4.1. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне артериальной гипертонии	17
1.4.2. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне ишемической болезни сердца.....	19
1.4.3. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне хронической сердечной недостаточности	21
1.5. Особенности течения хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких	23
1.5.1. Особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне артериальной гипертонии.....	23
1.5.2. Особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца	24
1.5.3. Особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне хронической обструктивной болезни легких	26

1.6. Особенности ремоделирования левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких.....	27
1.7. Особенности ремоделирования правых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии.....	29
1.8. Особенности состояния структуры и функций артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.....	32
1.9. Частота встречаемости и особенности ренальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.....	35
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ.....	37
2.1. Клиническая характеристика больных.....	37
2.2. Методы исследования.....	39
2.2.1. Методы клинической диагностики хронической сердечной недостаточности и определения её функционального класса	39
2.2.2. Методы эхокардиографической оценки структурно-функционального состояния сердца.....	40
2.2.3. Методы верификации артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца	42
2.2.4. Методы диагностики хронической обструктивной болезни легких, оценка её степени тяжести и стабильности	43
2.2.5. Лабораторный метод определения в плазме белка сурфактанта	44

2.2.6. Методы оценки состояния коллагенового матрикса миокарда и артерий	44
2.2.7. Оценка функционального состояния миокарда.....	44
2.2.8. Оценка демпфирующей и проводящей функции артериальной стенки.....	44
2.2.9. Оценка фильтрационной функции почек	48
2.3. Дизайн исследования.....	48
2.4. Статистическая обработка данных	49
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА.....	52
3.1. Сравнительная характеристика клинико-anamнестических показателей больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и артериальной гипертонией в зависимости от наличия бронхиальной обструкции.....	52
3.2. Особенности формирования хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией на фоне хронической обструктивной болезни легких.....	57
ГЛАВА 4. ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	62
4.1. Особенности структурно-функционального ремоделирования сердца у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и артериальной гипертонией на фоне хронической обструктивной болезни легких.....	62

4.2. Состояние фильтрационной функции почек у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.....	66
4.3. Состояние демпфирующей и проводящей функций артерий у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии в зависимости от бронхиальной обструкции.....	67
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	72
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....	91

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АРА	антагонисты рецепторов ангиотензина II
БАБ	бета-адреноблокаторы
ГБ	гипертоническая болезнь
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДЛА	давление легочной артерии
ИАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КДО	конечный диастолический объем левого желудочка
КДР	конечный диастолический размер левого желудочка
КСР	конечный систолический размер левого желудочка
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МЖП	межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
ПЖ	правый желудочек
ППТ	площадь поверхности тела
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СПВ	скорость пульсовой волны

ТЗСЛЖ толщина задней стенки левого желудочка

ФВ фракция выброса

ХСН хроническая сердечная недостаточность

ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких

ЧСС частота сердечных сокращений

ЭКГ электрокардиография

ЭхоКГ эхокардиография

ABI ankle brachial index (лодыжечно-плечевой индекс)

AI augmentation index (индекс аугментации)

CAVI1 cardio-ankle vascular index (кардио-лодыжечный сосудистый индекс)

СТР-1 carboxy-terminal telopeptide of collagen type 1 (С-концевой телопептид коллагена 1 типа)

С-PWV carotid pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны сонной артерии)

ESH/ESC Европейское общество по артериальной гипертензии/ Европейское общество кардиологов

L-PWV left pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны слева)

MMP Matrix MetalloProteinase(s) (матриксные металлопротеиназы)

MMP-1 матриксная металлопротеиназа 1 типа

PWV pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны)

PWVao pulse wave velocity in the aorta (скорость распространения пульсовой волны в аорте)

PWVcf pulse wave velocity of the carotid artery to the femoral artery (скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте)

R-PWV right pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны справа)

TIMP-1 Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1 (тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа)

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения к 2020 году среди хронических заболеваний человека ведущее место будут занимать сердечно-сосудистые заболевания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), как по распространенности, так и по частоте летальных исходов [182]. В то время как смертность от инфаркта миокарда по данным мировой статистики имеет тенденцию к снижению, при сочетанной патологии с ХОБЛ отмечается ее рост [187]. Эпидемиологические данные о частоте встречаемости нарушений вентиляционной функции легких по обструктивному типу у больных хронической сердечной недостаточностью недостаточны [53, 81, 95]. Известно, что течение ХСН на фоне ИБС и артериальной гипертензии зависит от экстракардиальной патологии [50, 203, 216, 293]. В многочисленных исследованиях было показано, что при ХСН после инфаркта миокарда в сочетании с бронхиальной обструкцией наблюдается ремоделирование, как левых, так и правых отделов сердца, сосудов малого круга кровообращения, увеличивается частота суправентрикулярных и желудочковых аритмий, что ухудшает прогноз в плане тромбоэмболических осложнений и внезапной кардиальной смерти [26, 212]. Однако, функциональное состояние артериальной стенки, изменения коллагенового матрикса сосудов и сердца, наличие дисфункции почек при ХСН на фоне ХОБЛ изучены недостаточно [16, 210]. Выявление закономерностей изменения органов-мишеней при ХСН на фоне бронхиальной обструкции может внести определенный вклад в понимание патогенетических механизмов развития и течения ХСН в зависимости от экстракардиальной патологии и степени ее тяжести. В свою очередь тип дисфункции сердца, уровень миокардиального стресса могут изменять у больных ХСН течение ХОБЛ, усугубляя перестройку альвеолярных мембран [324].

Следовательно, поиск новых патогенетических механизмов, оказывающих влияние на развитие и течение ХСН на фоне коморбидной патологии, в том числе

при нарушении вентиляционной функции легких по обструктивному типу, является важной задачей кардиологии, определяющей прогноз и эффективность терапии ХСН и лечения сопутствующих заболеваний.

Цель исследования: изучить особенности структуры и функционального состояния сердца, артериальной стенки, почек, легких у больных ХСН ишемической этиологии и АГ в сочетании с бронхиальной обструкцией.

Для реализации цели работы поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить закономерности течения ХСН на фоне ИБС, АГ в сочетании с ХОБЛ.
2. Показать особенности структурно-функционального состояния левых и правых отделов сердца, вариабельности частоты сердечных сокращений сердца и его эктопической активности у больных ХСН ишемической этиологии и АГ в зависимости от наличия бронхиальной обструкции.
3. Дать оценку изменений проводящей и демпфирующей функций артериальной стенки и структуры ее коллагенового матрикса у больных ХСН ишемической этиологии и АГ в зависимости от наличия бронхиальной обструкции.
4. Определить особенности состояния структуры и функций почек у больных ХСН ишемической этиологии и АГ в зависимости от наличия бронхиальной обструкции.
5. Представить особенности изменений функции внешнего дыхания и состояния альвеол у больных ХСН ишемической этиологии и АГ на фоне ХОБЛ.

Новизна исследования.

В работе продемонстрировано, что формирование ХСН у больных АГ и ИБС на фоне ХОБЛ характеризуется определенными особенностями, которые проявляются не только более тяжелым течением недостаточности кровообращения, как по клиническим данным, так и по уровню Nt-proBNP, но и особым типом ремоделирования сердца с развитием сохраненной ФВ ЛЖ с преимущественным нарушением диастолической функции ЛЖ и ПЖ,

увеличением ИММЛЖ и снижением индексированных объемов ЛЖ и ЛП. При этом, бронхиальная обструкция у больных АГ и ИБС, осложненных ХСН, не приводила к развитию более выраженной легочной гипертензии или гипертрофии ПЖ.

Поражение органов-мишеней при ХСН ишемической этиологии на фоне АГ и ХОБЛ представлено более значимым нарушением фильтрационной функции почек, повышенной истинной жесткостью артерий.

Согласно данным работы, одним из патогенетических механизмов особого типа ремоделирования органов-мишеней является трансформация процессов коллагенолиза в тканях, направленных в сторону формирования фиброза и склероза, за счет повышения уровня в крови TIMP-1.

Впервые в работе было найдено, что увеличение сурфактанта А в крови может отражать не только состояние иммуномодулирующей функции легких, но и степень коллагенообразования в тканях.

Практическая значимость. На основании полученных результатов работы больным ХСН ишемической этиологии и АГ в сочетании с ХОБЛ рекомендуется при ухудшении состояния (нарастании одышки, слабости, утомляемости) оценивать не только динамику функции внешнего дыхания, но и изменения эхокардиографической картины, в том числе правого желудочка, а также уровень Nt-proBNP с целью ранней диагностики формирования и прогрессирования ХСН и коррекции терапии. У больных ХСН ишемической этиологии и АГ на фоне ХОБЛ рекомендуется на ранних этапах оценивать не только тип дисфункции ЛЖ, но и определять состояние ПЖ, структуру и функции артерий, почек и легких с целью выбора и коррекции лечения с целью улучшения прогноза и предотвращения сердечно-сосудистых катастроф.

Оценка концентрации TIMP-1 и сурфактанта А в крови позволит определить степень коллагенообразования в тканях, риск фиброза с целью интенсификации лечения и торможения прогрессирования ХСН и поражения органов-мишеней.

Положения, выносимые на защиту

1. Формирование ХСН у больных ИБС и АГ на фоне ХОБЛ имеет отличительные особенности, характеризующиеся не только более тяжелым течением, как по клиническим данным, так и по концентрации Nt-proBNP в крови, но и сохраненной ФВ ЛЖ у 85% больных на фоне более выраженной ДД ЛЖ, а также высокой частотой коморбидной патологии и низким процентом эффективных медикаментозных вмешательств.

2. Структурно-функциональные изменения сердца у больных ХСН на фоне ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ характеризуются особым вариантом его ремоделирования, представителем которого являются, наряду с ДД ЛЖ и сохраненной ФВ ЛЖ, ДД ПЖ, ГЛЖ при уменьшении индексированных объемов ЛП и ЛЖ без значимого увеличения давления в легочной артерии и гипертрофии ПЖ.

3. Поражение органов-мишеней при ХСН ишемической этиологии на фоне АГ и ХОБЛ представлено более значимым нарушением фильтрационной функции почек, повышенной истинной жесткостью артерий. Одним из патогенетических механизмов ремоделирования органов-мишеней у больных ХСН на фоне ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ является усиление процессов патологического коллагенообразования по данным увеличения концентрации TIMP-1 у 90% больных, и предположительно, увеличения сурфактанта А, как интегральных показателей фиброза в тканях.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены в практику кардиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Медико-санитарной части №9 им. М.А. Тверье», терапевтического отделения № 4 Пермского Краевого госпиталя ветеранов войн. Материалы диссертации используются в преподавании на кафедре пропедевтики внутренних болезней №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России).

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации 01.2.00305520.

Апробация работы. Результаты работы были доложены на Всероссийском конгрессе Общества специалистов по сердечной недостаточности (Москва, 2012), Европейской конференции по ХСН (Греция, Афины, 2014), Европейской конференции по ХСН (Италия, Милан, 2015). Апробация работы проведена на совместном заседании научного координационного совета по кардиологии и терапии, кафедры госпитальной терапии и кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России «27» декабря 2016 года (протокол № 4/2)

Публикации. Основные положения диссертации представлены в 9 научных работах, в том числе в 3 статьях в журналах, входящих в список ВАК.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Автор лично осуществляла отбор пациентов в исследование, проводила физикальные обследования и оценку клинического состояния, назначала необходимые обследования, проводила анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, сбор и систематизацию полученного клинического материала, составление статистических таблиц и статистическую обработку результатов.

Автор лично написала статьи и диссертацию.

Структура и объем работы. Диссертация представляет рукопись на русском языке объемом 126 страниц машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 325 источников, из них 228 зарубежных. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 3 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Частота встречаемости хронической обструктивной болезни легких у больных с кардиальной патологией

1. 1. Частота встречаемости хронической обструктивной болезни легких у больных с ишемической болезнью сердца

Сердечно-сосудистая патология и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к распространенным заболеваниям человека.

ХОБЛ является основной патологией, которая сопутствует ИБС [88, 138, 180]. Есть данные о том, что ишемия миокарда может протекать бессимптомно у больных ХОБЛ, и, следовательно, имеет место гиподиагностика ИБС у пациентов с бронхообструктивным синдромом [211].

ИБС и ХОБЛ представляют важную медицинскую и социальную проблему. По результатам Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины в РФ почти 10 млн. трудоспособного населения страдают ИБС [85].

Е.И. Шмелев и соавт. отмечают увеличение частоты встречаемости сочетания ИБС и ХОБЛ с возрастом. В средней и старшей возрастных группах число таких пациентов составляет 60%.

Данные о распространенности ХОБЛ среди пациентов с ХСН разноречивы и варьируют от 7% до 52%, что определяется различиями характера клинических выборок, используемых для такого рода анализа. Так, в многоцентровых исследованиях (SOLVD, ValHeF, ELITE-II, WATCH и др.) частота ХОБЛ при ХСН составляет 7-13%, что незначительно превышает популяционную. Однако по данным регистров крупных клиник сочетание такой патологии колеблется от 24% до 52% в Северной Америке и от 19% до 41% странах Европы [199]. В средней и старшей возрастных группах у больных ИБС частота встречаемости ХОБЛ

составляет около 62% в структуре заболеваемости и 50% в структуре смертности [165].

Доля больных с сопутствующей ХОБЛ среди пациентов с ИБС по данным Научно-исследовательского центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» Академии наук Украины составила 31%, что близко к показателям частоты встречаемости ХОБЛ по данным крупнейших регистров США - National HF Project (33%) и US Medicare (26%), охвативших соответственно 122 630 и 34 587 пациентов [152, 176].

Другая группа специалистов также подтверждает высокую частоту встречаемости ХОБЛ среди больных ИБС - 61,7%, а 15-летняя выживаемость зарегистрирована не более чем у 25% пациентов [4, 40, 45, 34, 90, 92, 93].

Таким образом, частота встречаемости ХОБЛ у больных ИБС является дискуссионным вопросом, ее границы варьируют в диапазоне от 7% до 62%, что требует дополнительного изучения данной проблемы с целью ранней диагностики представленных заболеваний и профилактики их осложнений.

1. 2. Частота встречаемости ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких

По данным многих авторов наличие сопутствующих заболеваний на фоне ХОБЛ является больше правилом, чем исключением, так как 96,4% больных ХОБЛ старше 45 лет имеют более одного сопутствующего заболевания [47, 188].

Для больных старшей возрастной группы (60 лет и старше) частота коморбидной патологии находится прямой зависимости от возраста [79]. Данный факт объясняется как общими факторами риска ИБС, ХОБЛ, ХСН, так и рядом общих патогенетических механизмов, например, эндотелиальной дисфункцией и оксидативным стрессом [53].

В США 14 млн. человек страдают ХОБЛ и 5 млн. человек - ХСН [110, 164]. По данным ряда исследований, среди больных ХОБЛ старших возрастных групп в

62% наблюдений выявлена ХСН ишемической этиологии. Распространенность ХСН среди населения составляет не менее 1,8-2%, а в возрастной группе старше 65 лет встречаемость возрастает до 6-10%. [210].

По данным российских медицинских источников частота встречаемости ИБС у больных ХОБЛ в старших возрастных группах составляет 37,2 - 62,8%, а среди пациентов 75 лет и старше - 84,38%. [51, 78, 92].

Наличие у пациента коморбидной патологии способно значительно изменить клиническую картину, течение и исходы каждого из ассоциированных заболеваний [48, 155, 163, 198].

Установлено, что сочетание ХОБЛ и ИБС ухудшает качество жизни трудоспособного населения, увеличивает риск летального исхода и требует коррекции подходов к стратегии и тактике лечения обоих заболеваний [127].

У больных ХОБЛ в 2-3 раза увеличен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, в том числе фатальных от ИБС [195]. Большое место в структуре ИБС занимает безболевая ишемия миокарда. Распространенность безболевой ишемии миокарда среди больных ХОБЛ велика и встречается у 60-80% [73].

По данным Е.Б. Клестер и соавт. в результате обследования 2080 пациентов сочетание ХОБЛ с ИБС выявлено у 36,8% [43].

Таким образом, на сегодняшний день имеются достоверные данные о высокой распространенности ИБС у больных ХОБЛ (до 80%), что требует особого изучения механизмов развития сочетанной патологии, особенно у пациентов старшей возрастной группы.

1.3. Частота встречаемости артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких

По данным различных источников, частота артериальной гипертензии (АГ) у больных с ХОБЛ колеблется в широком диапазоне - от 6,8 до 76,3%, в среднем

составляя 34,3% [44, 12, 28, 33, 129, 23, 37, 6, 122, 165, 55]. Существуют различные взгляды на патогенетические механизмы взаимоотношений ХОБЛ и АГ: с одной стороны, существует гипотеза, что эти две патологии развиваются отдельно друг от друга под воздействием факторов риска; в другой стороны, предположительно ХОБЛ является первопричиной развития АГ, причем такая АГ может рассматриваться, как вторичная [1, 10, 11, 16, 22, 29, 30, 31, 69, 75]. При этом риск развития АГ у больных ХОБЛ увеличивается в 1,5-2,2 раза [33].

Таким образом, определение триггерных механизмов повышения АД и частота его встречаемости у больных ХОБЛ является предметом изучения и дискуссий в многочисленных исследованиях.

1.4. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне сердечно-сосудистой коморбидной патологии

В Российской Федерации ХОБЛ является одной из важных причин развития ХСН (13%) после АГ (88% случаев) и ИБС (59%) [38, 60].

Коморбидный фон пациентов с ХОБЛ выражен также, как и у больных с сосудистыми заболеваниями. При этом ХОБЛ может усугублять клиническое течение большинства известных на сегодня заболеваний по ряду лабораторных и клинических показателей. По результатам исследования А.Л. Верткина и соавт., основанных на ретроспективном анализе патологоанатомических вскрытий больных, получены следующие данные [21]: среди умерших 85% занимает место АГ с поражением органов-мишеней; в 64% - выраженный атеросклероз коронарных сосудов; в 19% - пациенты, перенесшие ишемический инсульт; в 14% выявляется тяжелый дефицит массы тела; в 39% - избыточная масса тела; в 21% тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА); в 27% случаях выявляются злокачественные онкологические образования различных органов и систем; в 67% имеется снижение минеральной плотности костной ткани; в 34% выявляется аденома предстательной железы и т. д.

Независимо от общности патогенетических механизмов представленной выше патологии известно, что остеопороз [183], потеря веса [189], сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [142] и ряд других экстрапульмональных проявлений ХОБЛ имеют системное хроническое воспаление [190].

Доказано, что патогенезе ХОБЛ имеет место длительно протекающий воспалительный процесс, затрагивающий все структуры легочной ткани (легочные сосуды, альвеолы, бронхи, бронхиолы) [24], как правило, локальное воспаление переходит в системный процесс.

Хроническое системное воспаление - это общепринятый полисиндромный патологический процесс, сопровождающийся системным повреждением, и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, клеточных и плазменных элементов крови, соединительной ткани, а на завершающих этапах - и микроциркуляторными повреждениями в жизненно важных тканях и органах [86]. Выделяют основные медиаторы системного воспаления: провоспалительные интерлейкины (ИЛ) -1, 2, 6, 8, 9, 12, 18 [153], матриксные металлопротеиназы (ММП) [113], фактор некроза опухоли (ФНО- α) [140], С-реактивный белок (СРБ) [182] и т. д. Специфичными биомаркерами для воспаления при ХОБЛ принято считать изомеры десмозина [117], ИЛ-8 [140], лейкотриен-В₄ [170], сурфактантный протеин А [196] и эластазу нейтрофилов [171].

Осуществляя поиск общих механизмов развития ХОБЛ и ССЗ, необходимо отметить, что в крови пациентов с ХОБЛ нередко обнаруживают повышение маркеров, типичных для кардиальной патологии, таких как фибриноген [123], предсердный (тип А) и мозговой (тип В) натрийуретический пептиды (BNP) [161], а также Т-тропонин [114].

1.4.1. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне артериальной гипертонии

В 1966 г. наряду с эндокринной и нефрогенной АГ введен термин «пульмогенная АГ», которая характеризуется повышением АД через 4-7 лет после появления ХОБЛ; повышением АД в момент обострения ХОБЛ; снижением АД в период стабилизации ХОБЛ; снижением или нормализацией АД по мере устранения бронхообструктивного синдрома, независимо от применения адреномиметиков и стероидов [59].

При хронической гипоксии происходит стимулирование РААС и САС, и по мере прогрессирования ХОБЛ влияние их настолько высоко, что даже при небольших приступах удушья происходит стойкая вазоконстрикция на периферии [76, 22, 34, 118, 121, 132].

При систематическом стимулировании РААС и САС к патогенезу АГ на фоне ХОБЛ подключается почечное звено [52].

В данном случае почечный механизм формирования АГ при ХОБЛ быстро приобретает доминирующий характер. При коморбидной патологии ХОБЛ и АГ выявляется высокая активность РААС уже в первой стадии тяжести ХОБЛ, а также отмечается гиперактивность её тканевых компонентов [26]. Гипокалиемия у таких пациентов на фоне повышенной активности РААС может привести к прогрессированию дыхательной недостаточности из-за снижения силы дыхательной мускулатуры [87].

Наряду с гипоксией, причиной повышения АД у больных ХОБЛ могут быть значительные колебания внутригрудного давления во время приступов удушья, приводящие к существенной активации САС и развитию системной вазоконстрикции. Колебания внутригрудного давления влияют и на выработку гормонов, отвечающих за контроль объема циркулирующей крови (предсердный, НУП простагландины) [77].

У больных «пульмогенной» АГ выявлено преобладание явлений застоя в венозном отделе микроциркуляторного русла, к которым в последствие присоединяются реологические расстройства крови в виде агрегации эритроцитов и нарушением их функции (локальным стазом). Возрастание роли пассивной

модуляции, направленной, в основном, на разгрузку веноулярного звена микроциркуляторной системы сопутствует подавлению механизмов активной модуляции тканевого кровотока [32].

Таким образом, проблемы причинно-следственных взаимоотношений ХОБЛ и АГ продолжают оставаться сложными и малоизученными. Подход к изучению данного вопроса должен быть комплексным, разносторонним, учитывающим клинические и патогенетические особенности данных заболеваний во всем их многообразии и взаимосвязанности.

1.4.2. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне ишемической болезни сердца

Известно, что вследствие хронической бронхообструкции развивается гипоксия, которая в условиях недостаточной оксигенации ведет ухудшению микроциркуляции. Прогрессирование гипоксии может изменять порог болевой чувствительности и приводит к формированию безболевого формы ишемии миокарда. Учитывая, что системное воспаление является ведущим патогенетическим механизмом формирования ХОБЛ и ИБС, и характеризуется нередко высокой концентрацией в крови различных системных маркеров воспаления, в том числе СРБ, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- α , ухудшение течения каждого из заболеваний ассоциировано с усугублением атеросклеротического процесса и развитием его осложнений [82, 168]. В этой связи в последние годы ХОБЛ рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистой патологии в целом, так и острого коронарного синдрома (ОКС) в частности [112].

Наиболее изученным фактором риска и «свидетелем» осложнений атеросклероза является СРБ, являющийся основным белком острой фазы воспаления, который может увеличивать цепную воспалительную реакцию, повышая продукцию провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, альвеолярными макрофагами [221] и периферическими мононуклеарными

клетками, активируя систему комплемента, стимулируя захват липопротеидов низкой плотности макрофагами, а также усиливая адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием [218].

СРБ, взаимодействуя с другими провоспалительными медиаторами, привлекает моноциты в зону атеросклеротической бляшки и приводит к образованию «пенистых» (ксантомных) клеток [222]. В совокупности данные изменения приводят к острому воспалительному процессу, протекающему в основании атеромы, и дестабилизирующей её, а также вазоконстрикции, тромбообразованию и окклюзии ветвей венечных артерий, лежащей в основе острого коронарного синдрома.

По мнению других исследователей при стабильном течении ХОБЛ уровни вышеперечисленных маркеров воспаления также увеличены [143], которые находятся в прямой корреляции между тяжестью ХОБЛ и концентрациями СРБ, ИЛ-6 [144], ФНО- α [140] и ряда других провоспалительных цитокинов. В острой стадии ХОБЛ уровни медиаторов воспаления повышаются в 2,5-3 раза [156], и, поэтому, каждое обострение сопровождается повышенным риском развития новых сердечно-сосудистых событий. Так как обострение ХОБЛ сопровождается увеличением системно-воспалительных реакций, то можно сделать вывод о ярко выраженной структурно-геометрической перестройке сердца в случае острого коронарного синдрома в период обострения бронхолегочной патологии [84].

Считается что у больных ХОБЛ, имеющих пять и более обострение в течение года, риск острого коронарного синдрома увеличивается примерно в 5 раз [159], но о том, какие именно категории пациентов с ХОБЛ имеют наибольший риск развития инфаркта миокарда и по какой причине, в литературе недостаточно указано. Однако считается, что увеличение риска острого коронарного синдрома на фоне обострения ХОБЛ приводит к дополнительной нагрузке на гемодинамику, увеличивая работу миокарда, давление в легочной артерии, усиливает работу дыхательных мышц, активность САС и РААС и выбросу медиаторов воспаления в системный кровоток из очага воспаления.

Известно также, что обострение ХОБЛ оказывает влияние на процессы постинфарктного ремоделирования миокарда, являющегося следствием усугубления систолической дисфункции левого желудочка в связи с повышением концентрации ФНО- α , СРБ, и гаптоглобина, а также избыточной продукции коллагена, приводящий к увеличению размеров полостей миокарда, а также возможно увеличивая стенки миокарда которые страдают от ишемии, приводящие в последующем к развитию очагов некроза с повторным воспалением в сердечной мышце [20]. Известно, что имеется тесная патогенетическая связь ХСН и дыхательной недостаточности. У пациентов, страдающих ХОБЛ выявляют высокие титры BNP [161], который является безусловным маркером ХСН. Так же у больных ХОБЛ на фоне ИБС диагностируется аритмии, которые носят мультифакторный характер. Среди причин, вызывающих развитие аритмии, выделяют лекарственные препараты, которые назначаются больным ХОБЛ (теофиллин, дигоксин, агонисты β -рецепторов) [94], дисфункцию автономной нервной системы сердца [13], АГ, ИБС дисфункцию левого и правого желудочка, повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии. В числе прочих аритмогенных факторов указывается также гипокалиемия, гипомagneмия, респираторный ацидоз [111, 141].

Таким образом, данные о том, что ХОБЛ в период обострения является причиной, провоцирующей развитие инфаркта миокарда, а также пусковым механизмом ОКС у больных с бронхообструктивным синдромом известны. Дискуссионным вопросом остается проблема модификации течения ХОБЛ в зависимости от тяжести инфаркта миокарда и стабильной стенокардии в совокупности с другой коморбидной патологией.

1.4.3. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне хронической сердечной недостаточности

К настоящему времени задача прогнозирования течения ХОБЛ в зависимости от наличия ССЗ не решена, и огромное число публикаций с многочисленными моделями для выявления предикторов прогрессирования этого заболевания являются тому подтверждением. В случае сочетания ХСН и ХОБЛ поднимается вопрос о том, насколько зависит течение ХОБЛ от тяжести сердечной недостаточности, особенностей дебюта ее развития, вида дисфункции сердца, уровня BNP или ANP.

Взаимоотношения между ХОБЛ и ХСН далеки до полного понимания. Считается, что ключевую роль в общей патофизиологии ХОБЛ и ХСН играет общность факторов риска (курение, старший возраст), а также наличие системного воспаления. В частности, у большинства пациентов с тяжелым ХОБЛ наблюдается повышение в 2-3 раза уровней циркулирующего С-реактивного белка, что является одним из наиболее важных маркеров системного воспаления [115, 120, 169].

Одна из гипотез, объясняющих более высокую распространенность систолической дисфункции ЛЖ у больных ХОБЛ, заключается в том, что системное воспаление ускоряет прогрессирование коронарного атеросклероза и реализуется, зачастую, обширным инфарктом миокарда со снижением сократительной способности миокарда левого желудочка. Кроме того, циркулирующие провоспалительные медиаторы могут иметь непосредственное цитотоксическое влияние на миокардиоциты, и таким образом, стимулировать прогрессирование их дисфункции [166, 201, 215]. Кроме системных последствий воспаления у больных ХОБЛ и ХСН имеется гиперактивация РААС и САС, вызывающая взаимное прогрессирование заболевания, ведущее к нарушению газообмена через альвеолярно-капиллярную мембрану [101, 128]. При ХОБЛ применение бета2 - агонистов также сопровождается чрезмерной активностью САС, что играет чрезвычайно важную роль в прогрессировании ХСН [128, 216]. Оба заболевания одинаково негативно влияют на клеточный метаболизм, стимулируя подмену глюкозо-зависимых энергетических процессов липидо-

зависимыми, в результате чего, прогрессирует мышечная дисфункция и потеря мышечной массы с развитием кахексии в конечном каскаде обоих заболеваний [186, 120].

Таким образом, особенности течения ХОБЛ в зависимости от коморбидной сердечно-сосудистой патологии варьируемы и зависят как от представительства факторов риска, так и патогенетических механизмов, клинических проявлений, тяжести кардиоваскулярной патологии. Определение закономерностей этих процессов требует дальнейшего изучения.

1.5. Особенности течения хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

1.5.1. Особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне артериальной гипертонии

Звенья патогенеза ХСН и АГ имеют ряд общих положений [63, 64, 102].

АГ является одним из основных факторов риска возникновения и прогрессирования ХСН преимущественной с сохраненной фракцией выброса.

Напротив, у больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, АГ в дебюте заболевания может выступать пусковым механизмом, но в дальнейшем по мере прогрессирования ХСН, влияние повышенного АД на течение ХСН утрачивается в связи с ухудшением сердечного выброса и, как следствие, снижением АД вплоть до гипотонии. В свою очередь низкое АД при ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ является неблагоприятным прогностическим признаком в плане развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений [18, 66]. Лицам пожилого возраста необходимо особенно тщательно измерять артериальное давление (АД), поскольку у них нередко обнаруживается

«псевдогипертония». Отмечено, что для пожилых больных характерны ортостатические реакции (из-за нарушений барорецепторного аппарата) [70, 57].

АГ более типична для больных ХСН с нормальной фракцией выброса левого желудочка. Во многих исследованиях, включавших данных больных, неконтролируемая АГ встречалась редко, так как эти пациенты получали массивную фоновую терапию [70].

Таким образом, АГ и уровень АД имеют разнонаправленное значение как в дебюте ХСН, так и по мере ее прогрессирования, как при сохраненной ФВ ЛЖ, так и при ее снижении. Поэтому вклад АГ, вариабельности АД в развитие и прогрессирование ХСН, тем более на фоне ХОБЛ, остается дискуссионным вопросом и требует уточнения.

1.5.2. Особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца

В последнее время представления о механизмах развития ХСН, обусловленной ишемией миокарда, значительно расширились. В её возникновении и прогрессировании важная роль отводится процессам ремоделирования, оглушения, прекондиционирования миокарда и другим факторам [62, 154, 203, 206].

Одной из ведущих причин формирования ХСН при ИБС является ремоделирование ЛЖ [62].

В многоцентровых исследованиях показано [16], что ремоделирование ЛЖ с развитием его систолической дисфункции представляет независимый фактор риска неблагоприятного прогноза у больных, перенесших инфаркт миокарда. У таких больных в миокарде происходят изменения его структуры с преобразованием формы сердца из близкой к эллипсоидной в сферическую или цилиндрическую [28].

Вызывает интерес тот факт, что определенную роль в становлении глобальной дилатации ЛЖ в последние годы отводится процессам локального воспаления (как в пограничной зоне, так и в неповрежденной сердечной мышце) [28].

Хроническая ишемия миокарда вызывает ремоделирование ЛЖ, которое всегда сопряжено с активацией РААС, что способствует гипертрофии миокарда и его диффузному фиброзированию [44].

Ведущее значение в развитии ХСН на фоне ИБС имеет такой факт как состояние ишемического прекондиционирования, в результате которого происходит изменение механических и электрофизиологических свойств мышцы сердца при повторяющихся ишемических эпизодах. Выявлено [90], что это состояние делает миокард более устойчивым к повреждениям, связанным с последующей гипоперфузией. Впервые феномен ишемического прекондиционирования обнаружил R. Lange et al. [202], позднее C.E Murry et al. [96].

В последнее время особое внимание уделяется патогенезу ХСН ишемической этиологии, сопровождающееся воспалением. Установлено [36, 81], что высокий уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов тесно коррелирует с тяжестью ХСН и прогнозируется неблагоприятным исходом [12].

Следует выделить и определённую роль в прогрессировании ИБС на фоне ХСН адипонектина - гормона, синтезируемого клетками жировой ткани. Показано [103], что сывороточная концентрация этого белка положительно коррелирует с уровнем липопротеинов высокой плотности и отрицательно с уровнем триглицеридов.

Таким образом, течение ХСН в полной мере зависит от клинического представительства ИБС, наличия перенесенного инфаркта миокарда и зоны некроза при его развитии, длительности и тяжести хронических форм ИБС. Данные о закономерностях формирования ХСН у больных ИБС с сохраненной ФВ ЛЖ на фоне другой коморбидной патологии ограничены.

1.5.3. Особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне хронической обструктивной болезни легких

С развитием и персистенцией ХОБЛ, по данным литературы, связаны проблемы поздней диагностики ХСН и терапевтической некомплаентности [210]. При возникновении ХОБЛ создаются условия для формирования кардиоваскулярной патологии, что демонстрирует не просто сочетание разных нозологических заболеваний, а формирует сердечно-респираторный континуум, в котором ХОБЛ не просто сопутствующая патология, а непосредственный участник формирования, развития и прогрессирования ХСН, АГ, ИБС. В патогенезе ХСН в сочетании с АГ, ИБС, ХОБЛ имеется целый комплекс механизмов, которые воздействуют прямо на органы-мишени или опосредованно через эндотелий сосудов поврежденной артериальной стенки. К таким механизмам относят курение, оксидативный стресс, системное воспаление низкой градации, гипоксемию в покое или при физической нагрузке [41].

Диагностика сердечной недостаточности при ХОБЛ представляет определенные трудности, так как ее симптоматика в значительной степени маскируется проявлениями острой и хронической дыхательной недостаточности [164].

У больных ХСН с сопутствующей ХОБЛ выявляется более тяжёлое течение [38]. При сопутствующей ХОБЛ у пациентов с ХСН частота фибрилляции предсердий и функциональный класс стенокардии напряжения выше, чем у пациентов без бронхолегочной патологии.

Таким образом, ХОБЛ в сочетании с ХСН составляют опасное сочетание, как в плане затруднения диагностики, определения степени тяжести, так и в плане выбора терапии, что требует особого внимания в клинической практике и дальнейшего изучения.

1.6. Особенности ремоделирования левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких

Процесс ремоделирования сердца у больных ХСН достаточно широкое понятие, оно охватывает не только левый желудочек (ЛЖ) как основную мишень, но и левое предсердие (ЛП), включая целый комплекс структурных и функциональных нарушений [25].

Так в предсердиях происходит ряд структурных изменений: изменение дедифференцировки миоцитов предсердий, их увеличение, нарушение равновесия саркомеров, исчезновение контрактильных элементов (миолиз), аккумуляция гликогена, редуцирование экспрессии Сх40 и Сх43. Эти изменения могут приводить к неомогенности проведения и электрическому разобщению, что в свою очередь может способствовать возникновению ФП [214].

Ремоделирование ЛЖ при ХСН зависит от сценария развития ИБС, тяжести и длительности АГ, выраженности коморбидной патологии, в частности ХОБЛ, и может быть результатом, как повреждения миокарда, так и перегрузки его давлением или объемом [9]. Структурные модификации при ремоделировании ЛЖ являются прямым результатом перестройки клеточных процессов, включающих гипертрофию и апоптоз миоцитов, пролиферацию фибробластов, а также аномальную инфильтрацию мононуклеарными клетками. Этот комплексный, прогрессирующий и дезадаптивный процесс стимулирует дилатацию и дисфункцию ЛЖ, непосредственно способствующих прогрессированию ХСН.

В зависимости от хода развития ХСН и фазы ишемического повреждения в межклеточном матриксе могут происходить разнонаправленные процессы деградации коллагена, как в сторону преобладания коллагенолиза при острой ишемии, так и в сторону коллагенообразования с риском развития фиброза при

хронических ишемических синдромах, такой сопутствующей патологии, как АГ, сахарный диабет 2 типа, ожирение [219, 126, 154, 158, 116, 205, 174].

Для диагностики ремоделирования миокарда используют ЭхоКГ-исследование. У больных ХСН с коморбидной патологией, такой как ХОБЛ процесс диагностики затруднен наличием плохого акустического окна вследствие гиперинфляции легких. Частота неадекватной визуализации зависит от тяжести ХОБЛ, и по данным ряда исследований, составляет у лиц с нетяжелой ХОБЛ - 10%, тяжелой - 35% и крайне тяжелой более 50% [204, 130, 162, 201, 212], что приводит к многочисленным спорам в вопросах диагностики и раннего ремоделирования сердца.

В свою очередь постановка диагноза ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (при ФВ ЛЖ $> 40\%$ и наличии дилатации камер сердца и/или увеличения массы миокарда ЛЖ и/или признаков диастолической дисфункции ЛЖ) является непростым вопросом даже при отсутствии сопутствующей ХОБЛ [185]. А наличие данной коморбидности может дополнительно осложнять оценку как симптомов, так и данных всех лабораторно-инструментальных методов исследования.

Вопрос исследования механизмов перестройки ССС при ХСН позволил идентифицировать для изучения ряд биологических маркеров для диагностики диастолической СН: С-типа натрийуретического пептида (НУП), цистатина С, N-терминального карбоксителопептида коллагена 1-го типа, С-реактивного протеина (СРП) и других [125, 175, 192, 193].

Изучение уровней BNP и NT-proBNP является полезным для исключения ХСН у лиц с остро развившейся или усилившейся одышкой. Критерием, позволяющим с 98% надежностью исключить наличие ХСН являются низкие уровни этих пептидов (NT-proBNP < 300 пг/мл или BNP < 100 пг/мл). У больных ХОБЛ уровни BNP от 100 до 500 пг/мл могут свидетельствовать о наличии как правожелудочковой недостаточности, так и левожелудочковой. Однако, следует помнить, что повышение концентрации натрийуретических пептидов часто бывает ложно-положительным.

Проблемы пациентов с коморбидной патологией с оценкой биомаркеров и ЭхоКГ-исследованиями изучались в единичных работах. В исследовании Lazzeri С. с соав. (2013) выявлено, что пациенты с ИМпСТ и ХОБЛ имеют большую вероятность появления левожелудочковой недостаточности, что выявлено статистически значимым увеличением концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ($p=0,002$). Данное исследование показало, что ФВ ЛЖ у пациентов с коморбидной патологией является одним из независимых предикторов отдаленного неблагоприятного прогноза [177]. По данным Dziewierz А. с соавторами (2010), у пациентов с ИМ и ХОБЛ наблюдается более выраженное снижение ФВ ЛЖ по сравнению с лицами без патологии легких [173].

А.Г. Фролов (2012) показал, что особенностями внутрисердечной гемодинамики и постинфарктного ремоделирования при коморбидной патологии являются выраженность дилатации левых и правых полостей сердца, а также гиперкинетический тип кровообращения с систолической дисфункцией и частым развитием структурно-геометрической перестройки ЛЖ по дезадаптивному типу (эксцентрическая гипертрофия, аневризма ЛЖ) [118]. Однако число работ по этой теме не велико. Требуется дальнейшее изучение проблемы постинфарктного ремоделирования миокарда у пациентов с сопутствующей патологией, такой как ХОБЛ, для понимания механизмов патогенеза и в дальнейшем коррекции лечения этих двух патологий.

1.7. Особенности ремоделирования правых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии

Ремоделирование сердца у больных ХОБЛ на фоне коморбидной патологии – достаточно сложный процесс.

В последних исследованиях появились данные, показывающие, что при ХОБЛ происходят трансформации не только правых, но и левых отделах миокарда (обнаруживается диастолическая дисфункция ЛЖ и гипертрофия ЛЖ). По мнению В.Я. Барт миокард ЛЖ при ХОБЛ поражается, но при этом не обнаруживается его гипертрофия, несмотря на то, что показатели насосной функции ЛЖ снижены уже на ранних этапах дыхательной недостаточности [8].

Другие авторы выявили признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), выражающиеся в виде утолщения ЗСЛЖ и МЖП. Большая вовлеченность МЖП в процессы гипертрофии относительно других отделов ЛЖ у больных ХОБЛ объясняется тем, что МЖП является стенкой как левого, так и правого желудочка сердца, а её гипертрофия является некоторым отражением ремоделирования ПЖ [61]. Такие изменения объясняются смещением МЖП при ее гипертрофии или дилатации ПЖ на фоне увеличения давления в нем, метаболическими нарушениями на фоне гипоксии, изменениями интраторакального давления [42, 50, 65].

Длительное применение адреномиметиков и ингаляционных кортикостероидов может привести к развитию дистрофических изменений миокарда ЛЖ при ХОБЛ. Выявлена зависимость между процессом фиброза обоих желудочков и насыщением артериальной крови кислородом, ФВ ЛЖ, ФВ ПЖ [14, 104, 181].

ХСН и АГ привносят существенный вклад в ремоделирование правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ. На фоне хронической гипоксии ХСН и АГ ведут к усугублению процесса, запускающей симпато-адреналовую систему. В условиях снижения антиоксидантной системы (СОД, глутатионпероксидазы) увеличивается концентрация свободных радикалов, что приводит к пероксидации липидов клеточных мембран с их последующим повреждением. При взаимодействии свободных радикалов с ядерной и митохондриальной ДНК образуется супероксид анион, индуцирующий апоптоз. Таким образом, происходит повреждение билипидного слоя кардиомиоцитов, а также их частичная гибель, приводящая к ремоделированию миокарда. При этом

хроническое легочное сердце не стоит рассматривать как изменение только правых отделов сердца [35, 69, 179]. На сегодняшний день не существует единого мнения по причинам возникновения гипертрофии ЛЖ или дисфункции у больных ХОБЛ.

По мнению группы исследователей (Verdecchia с соавт.) увеличение ММЛЖ на каждые 39 г/кв.м ведёт к независимому повышению на 40% риска основных сердечно-сосудистых событий. В структуре ГЛЖ в группе пациентов с ХОБЛ выявлялась в 60,5% случаев (40,1% - концентрическое ремоделирование ЛЖ, 19,0% - концентрическая гипертрофия ЛЖ и 1,4% - эксцентрическая гипертрофия ЛЖ) [167].

Другая группа исследователей установила, что ремоделирование правых отделов сердца зависит от тяжести течения ХОБЛ: I стадия характеризуется признаками диастолической дисфункции ПЖ и ЛЖ, ремоделирования левого желудочка и небольшой дилатации левого предсердия; при II стадии ХОБЛ перечисленные признаки усугубляются, и выявляется гипертрофия правого и левого желудочков; на III стадии ХОБЛ наблюдаются прогрессирующие гемодинамические нарушения, сопровождающиеся дилатацией правого желудочка сердца, выявляется существенное вовлечение правых отделов, гипертрофия и/или дилатация ПЖ, ведущие к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности.

В настоящее время существует проблема ранней диагностики патологии ПЖ. Если для постановки гипертрофии ЛЖ разработаны четкие критерии, то для ПЖ предлагают только прямое измерение толщины стенки, что не исключает вероятность ошибок.

Э.Г. Акрамова в качестве критерия дилатации правого желудочка у больных ХОБЛ предлагает использовать значения расширения выносящего тракта ПЖ в парастернальной позиции $>2,6$ см и соотношение правого и левого желудочков в апикальной четырехкамерной позиции $>0,43$, а при значительной дилатации ПЖ у лиц с ХОБЛ следует исключить тромбоэмболию легочной артерии. При

верификации систолического типа ХСН при сопутствующей ХОБЛ рекомендуется дополнить традиционные эхокардиографические параметры (гипертрофия обоих желудочков и дилатация всех камер сердца) комплексом значений в импульсно-волновом режиме тканевого доплера: $S'_{ФКТК} < 0,6$. [2]

Стоит отметить, что у больных ХОБЛ имеются множественные структурно-функциональные нарушения как правых, так и левых отделов сердца, в том числе гипертрофия миокарда, нарушение его сократительной функции и расслабление.

Дискуссионным остается тема выявления ранних признаков поражения миокарда при сочетанной патологии.

1.8. Особенности состояния структуры и функций артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Экстрапульмональные эффекты ХОБЛ, такие как кардиоваскулярные нарушения, являются наиболее обсуждаемыми темами [39]. Курение как общий фактор риска часто ассоциируется в коморбидной патологии ХОБЛ с кардиоваскулярными заболеваниями [133]. В настоящему времени накоплено большое количество данных о том, что хроническое персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ, привносит свой вклад в патогенез атеросклероза и ССЗ у больных ХОБЛ [17, 19, 58, 89, 90, 197]. Доказана важность определения ригидности артериальной стенки как показателя, отражающего сосудистое ремоделирование [88]. Установлено, что при ХОБЛ повышается жесткость центральных артерий [98, 178, 160, 107, 105]. В своем исследовании A. Boussuges et al. обнаружил у пациентов с ХОБЛ существенное повышение артериальной ригидности (АР). Уровень изменений в периферическом кровотоке был связан с тяжестью эмфиземы [100]. В другом исследовании (J.D. MacLay et al.) было установлено, что у больных с ХОБЛ артериальная ригидность

увеличивалась независимо от стажа курения. В исследовательской работе указанной группы ученых сделан вывод о том, что артериальная ригидность — это независимое системное проявление ХОБЛ, являющееся механическим звеном между ХОБЛ и ССЗ, а не результатом эндотелиальной дисфункции [106, 217]. В то же время R.G. Barr et al. сообщили о наличии у больных ХОБЛ взаимосвязи между ОФВ₁, процентом эмфиземы и эндотелиальной функции. Эндотелиальная дисфункция становится пусковым механизмом в тромбообразовании и ремоделировании сосудов [5], а гипоксемия, системное воспаление и оксидативный стресс при ХОБЛ ускоряют эти процессы, приводящие к ремоделированию толщины стенки сосуда с уменьшением просвета [157]. Другая группа ученых считает, что ведущим фактором, запускающим каскад патогенетических реакций, повреждающих сосуды и миокард при ХОБЛ, является гипоксия [15]. В настоящее время так до конца и не расшифрованы патогенетические механизмы, являющиеся основой коморбидной патологии ХОБЛ и ССЗ, а известные данные о нарушении упруго-эластических свойств артерий у больных ХОБЛ не однозначны.

В проекте новых рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению АГ в разделе стратификации пациентов по степени риска указывается на его значительное увеличение при изменениях со стороны сосудов, способных проявляться ультразвуковыми признаками утолщения стенки артерии (толщина комплекса интима-медиа - ТИМ > 0,9 мм) или атеросклеротическими бляшками магистральных сосудов, повышением СПВ от сонной к бедренной артерии более 12 м/с и снижением лодыжечно/плечевого индекса ниже 0,9. Новейшим среди этих показателей для практикующих врачей является СПВ.

С возрастом происходит прогрессирующее увеличение СПВ: от 5,1 м/с - у детей младшего возраста, 6,3 м/с - в возрасте 22 лет до 9,6 м/с - к 65 годам; Анализ связи между СПВ и уровнем АД у пациентов с АГ и атеросклерозом выявил ярко выраженную корреляционную зависимость между пульсовым

давлением и СПВ в аорте (подключично-фemorальный сегмент), чем на периферических артериях (на руках и ногах);

В немногочисленных исследованиях упоминалось о повышении СПВ у больных с атеросклерозом без АГ, объясняемая утолщением стенок сосудов. Также были публикации, в которых сообщалось о вариабельности данных у различных больных и на различных участках артериального русла (повышение СПВ на центральных артериях в отсутствие изменений на периферии). Обобщив показатели указанных исследований, Sands J. сделал заключение, что в ряде случаев СПВ увеличивается, а в других уменьшается [187]. Такие противоречивые данные объясняются многочисленными факторами.

По данным не менее 10 исследований выявлена прямая зависимость между наличием ИБС и повышением артериальной жесткости. В исследовании Simpson E. et al. выявлено увеличение СПВ в аорте у пациентов с ИБС во всех возрастных группах (≥ 40 лет), где средние значения СПВ у больных ИБС отличались от такового значения у пациентов без ИБС на 1,68 м/с [194].

Failla M. et al. сделали вывод, что в процессе выкуривания сигареты уменьшается растяжимость артерий не только среднего калибра, но и крупных артерий эластического типа, т. е. курение оказывает системное влияние на жесткость артерий [72].

Согласно Национальным клиническим рекомендациям 2006 г., рекомендациям Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского кардиологического общества (ESC) параметры жесткости сосудистой стенки введены в список тестируемых при диагностике минимальных поражений органов-мишеней при АГ, а также в число факторов, значительно влияющих на прогноз у пациентов с АГ [136]

Таким образом, к настоящему времени накоплены данные об особенностях сосудистого ремоделирования при ХСН в сочетании с ХОБЛ, однако имеются спорные вопросы о влиянии бронхообструктивного синдрома на состояние интимы сосудов и СПВ.

1.9. Частота встречаемости и особенности ренальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Сочетание ХОБЛ и заболеваний почек по данным разных авторов варьируется в диапазоне от 32% [71, 74] до 47,3% [137]. Одновременно частота изменений почек у пациентов ХОБЛ по секционным данным составляет 60,5% [54].

Генетическую предрасположенность и табакокурение можно отнести к группе наиболее агрессивных факторов риска сочетания патологии легких и почек [67, 109, 145].

В настоящее время известно, что ХОБЛ запускает цепную патологическую реакцию, в состав которой входит респираторный ацидоз и тканевый системный ацидоз, атеросклеротическое поражение почечных артерий, перестройка внутрпочечной гемодинамики с генерализованным нарушением микроциркуляции, активация процессов фиброгенеза и тромбогенеза в структурах ткани почек, приводящие к нарушению деятельности всех систем и органов, в том числе почек [49, 80, 207].

В результате исследований P.W. Leeuwetal появилась сосудистая гипотеза, согласно которой при хронической гипоксии углекислый газ (мощный вазодилататор), увеличивая артериальную емкость, снижает ренальный кровоток [124].

Критериями, выявляющими поражение почек при ССЗ, являются снижение их функций (уровень креатинина, его клиренс, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и экскреции альбуминов с мочой [95, 108].

По результатам исследований VALUE и ADVANCE [99, 213] СКФ, определяемая по формуле MDRD, играла значительную роль в прогнозе сердечно-сосудистых событий.

У всех пациентов с ХСН независимо от ФК при коморбидной патологии такой как ХОБЛ, по сравнению с пациентами ХСН без ХОБЛ, достоверно чаще выявляется значимое уменьшение СКФ ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) (47,3% vs 26,7% соответственно), истощенный ФПР (48,6% vs 15,0%), увеличивается встречаемость МАУ (89,2% vs 61,7%). [7]

Выявлено, что первоначальным признаком поражения клубочкового аппарата почек (в том числе в фазе функциональных изменений) при АГ является микроальбуминурия (МАУ) [220], отражающая доклинический период гипертензивного поражения почек [134, 209].

Альтернативным маркером, выявляющим поражение почек и сердечно-сосудистый риск в настоящее время используется цистатин С - белок, характеризующийся свободной клубочковой фильтрацией [191].

Все больший интерес вызывает изучение процессов поражения почечной паренхимы путем оценки состояния её коллагенового матрикса. В почках на фоне хронической гипоксии активируется локальная РААС, приводящая к высокому образованию ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и сопровождающаяся гипертрофией и пролиферацией мезангиальных, интерстициальных и других клеток ткани почек, и приводящая к склерозу почек [91].

Потенциальными маркерами диагностики фиброза почек является TIMP-1, который выявляет его на ранней стадии [172, 206].

Таким образом, следует вывод о том, что ХОБЛ наряду с ССЗ может вызывать ренальную дисфункцию. Частота встречаемости ХОБЛ и ренальная дисфункция остается малоизученной темой. Использование лабораторных показателей фиброза (TIMP-1) и цистатина С в качестве новых маркеров доклинического нарушения функционального состояния почек у больных ССЗ и ХОБЛ является перспективным для диагностики такой коморбидной патологии.

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ

2.1. Клиническая характеристика больных

Проведено двухэтапное клиническое исследование.

На первом этапе было обследовано 244 человека с ИБС и АГ. В исследование было включено 120 человек, из них 60, имеющих ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести.

Больные соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения.

Критериями включения в исследование являлись: возраст пациента от 30 до 65 лет; подтвержденная стабильная ИБС по данным клинической картины, анамнеза, амбулаторных карт, нагрузочных тестов и/или суточного мониторирования ЭКГ; подтвержденная гипертоническая болезнь III стадии, любой степени повышения АД в соответствии с Рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010); подтвержденная стабильная ХСН II-III ФК по клиническим симптомам/признакам, наличию дисфункции сердца при проведении ЭхоКГ и/или увеличению уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP); подтвержденная ХОБЛ средней и тяжелой степени в соответствии с Докладом рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [146]; подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии исключения были следующие: вторичные формы АГ; острый коронарный синдром; вторичная стенокардия; ХСН, не связанная с АГ и ИБС, и выше IIБ стадии и III ФК; бронхиальная астма и другие заболевания, протекающие с бронхообструктивным синдромом (кроме ХОБЛ); ЭхоКГ признаки дилатации правого желудочка или правого предсердия; онкологические

заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия.

Средний возраст больных в исследовании составил $53,3 \pm 9,1$ лет. В исследование были включены 85 (34,8 %) мужчин, 159 (65,2%) женщин. II ФК ХСН был выявлен у 104 (42,5%), III ФК - у 140 (57,5%) пациентов. Средний ФК ХСН составил $2,54 \pm 0,53$. Средний балл по шкале ШОКС составил $6,31 \pm 1,87$. Средний уровень NT-proBNP у пациентов был равен 8,4 [3,4;13,3] фмоль/л. Средний ФК стенокардии - $2,27 \pm 0,54$. Средняя продолжительность ИБС составила $4,1 \pm 1,52$ лет. Вторая степень повышения АД была зарегистрирована у 186 (76,2%), третья степень - у 58 (23,8%) больных. Средний исходный уровень офисного систолического АД (САД) составил $166,5 \pm 7,1$ мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) - $97,6 \pm 5,4$ мм рт.ст. В анамнезе перенесенный инфаркт миокарда у 21 (8,8%) больных. Коронарное шунтирование было выполнено у 14 (5,6%) пациентов, чрескожное коронарное вмешательство - у 11 (4,4%) больных. В структуре сопутствующей патологии у 18 (7,2%) - сахарный диабет 2 типа, 5 (2,2%) больных перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку, 112 (45,9%) пациентов были табакокурильщиками.

До включения в исследование больные принимали следующие лекарственные препараты: ИАПФ или АРА 98 человек (40,3%), 41 (16,6%) получали бета-адреноблокаторы, 65 больных (26,5%) - тиазидовые или петлевые диуретики, 46 (18,8%) - спиронолактон, 93 (38,1%) - антиагреганты, 44 (18,2%) - статины, антагонисты кальция - 63 (26,0%), 81 (33,1%) - нитраты, 12 (5,0%) - сахароснижающие препараты, 17 (15,6%) - ингаляционные глюкокортикоиды, ипратропия бромид - 22 (24,7%), тиотропия бромид - 36 (19,9%).

На первом этапе больные были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты ХСН ишемической этиологии в сочетании с АГ, вторую группу - больные ХСН ишемической этиологии в сочетании с АГ и бронхиальной обструкцией.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Методы клинической диагностики хронической сердечной недостаточности и определения её функционального класса

Для определения стабильности и ФК ХСН проводилась оценка клинической симптоматики, толерантности к физической нагрузке, функционального состояния левого желудочка по данным эхокардиографии, уровня Nt-proBNP в соответствии с Рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности третьего пересмотра (2009) [56].

Оценка клинической симптоматики ХСН производилась по шкале ШОКС (Шкала Оценки Клинического Состояния) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.) по 10 пунктам с начислением соответствующего количества баллов [56].

Шкала Оценки Клинического Состояния:

1. Одышка: 0 - нет; 1 - при нагрузке; 2 - в покое;
2. Изменение веса в течение недели: 0 - нет; 1 - да;
3. Ощущение перебоев в работе сердца: 0 - нет; 1 - да;
4. Положение в постели: 0 - горизонтальное; 1 - приподнятый головной конец; 2 - просыпается от удушья; 3 - сидя;
5. набухание шейных вен: 0 - нет; 1 - лежа; 2 - стоя;
6. Хрипы в легких: 0 - нет; 1 - нижние отделы; 2 - до лопаток; 3 - над всей поверхностью легких;
7. Наличие ритма галопа: 0 - нет; 1 - да;
8. Печень: 0 - не увеличена; 1 - до 5 см; 2 - более 5 см;
9. Отеки: 0 - нет; 1 - пастозность; 2 - отеки; 3 - анасарка;
10. Уровень САД: 0 - >120 мм рт. ст.; 1 - 100-120 мм рт. ст.; 2 - <100 мм рт. ст.

Интерпретация результатов проводилась по схеме: 0 баллов - отсутствие ХСН; ≤ 3 баллов - I ФК ХСН; 4-6 баллов - II ФК; 7-9 баллов - III ФК; ≥ 10 баллов - IV ФК.

С целью оценки физической толерантности и также объективизации ФК больных ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы. По размеченному через 1 метр коридору после четкого объяснения задачи больной проходил в приемлемо быстром для него темпе максимальную дистанцию за 6 минут (если больной останавливался для отдыха, затраченное на это время включалось в общий зачет). Интерпретация результатов осуществлялась по следующей схеме (табл. 2.1.)

Таблица 2.1.

Параметры физической активности у больных с различными ФК ХСН (по NYHA)

ФК ХСН	Дистанция 6-минутной ходьбы, м
Отсутствие ХСН	>551
I	426-550
II	301-425
III	151-300
IV	<150

2.2.2 Методы эхокардиографической оценки структурно-функционального состояния сердца

Для оценки структурно-функционального состояния сердца использовалась стандартная ЭхоКГ на приборе VIVID 7 (GE Healthcare, США) в соответствии со стандартной методикой, рекомендованной Американским и Европейским обществом эхокардиографии [97, 150, 184], с определением ФВ ЛЖ по методу Simpson, конечного систолического (КСР ЛЖ) и диастолического размеров (КДР ЛЖ) ЛЖ, конечного систолического и диастолического объемов (КСО ЛЖ и КДО

ЛЖ) ЛЖ, также соотношения КСО и КДО ЛЖ к площади поверхности тела (ППТ), размера и объема левого предсердия (ЛП, мм), а также соотношения объема ЛП к ППТ (ЛП/ППТ), среднего давления в легочной артерии в покое (срДЛА), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), размера правого предсердия (ПП) и соотношение размера ПП к ППТ (ПП/ППТ), толщины стенки правого желудочка (ТС ПЖ), конечной диастолической площади правого желудочка (КДП ПЖ), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). ММЛЖ рассчитывали по формуле R. B. Devereux, N. Reichek (1977, 1985). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ). ППТ определяли по формуле D. Dubois (1975). Критериями ГЛЖ для женщин ИММЖ $> 95 \text{ г/м}^2$, для мужчин $> 115 \text{ г/м}^2$ согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013) [73].

Сохраненной систолическую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ более 50% согласно Рекомендациям Российского кардиологического общества и Общества специалистов по сердечной недостаточности (2014) [58]; критериями гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) считали ИММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ для женщин согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2010). Показатели трансмитрального и транстрикуспедального диастолического тока определяли из апикального доступа на уровне четырехмерной позиции с положением контрольного объема на уровне концов створок клапанов: максимальная скорость раннего (Е) наполнения ЛЖ, максимальная скорость позднего (А) наполнения ЛЖ, их отношения Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ. За нарушение диастолической функции ЛЖ по ТМДТ принимали Е/А меньше 1,0 и (или) IVRT более 80 мс и менее 30 мс. Для подтверждения «псевдонормального» типа диастолической дисфункции применяли пробу Вальсальвы. За нарушение диастолической функции ПЖ по данным ТТДТ принимали удлинение IVRT более 110 мс или менее 60 мс, снижение Е/А менее 1 или более 2.

2.2.3. Методы верификации артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца

Диагноз АГ верифицировался на основании данных анамнеза, амбулаторных карт, и критериев, представленных в Рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010).

Оценка ФК стабильной стенокардии проводилась по Канадской классификации, нагрузочным тестам и суточному мониторингованию ЭКГ [151], наличие ИБС определяли по данным анамнеза и амбулаторных карт, указывающим на наличие перенесенного инфаркта миокарда или проведенной хирургической реваскуляризации (коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство).

Для оценки наличия ишемии миокарда среднесуточных характеристик ЧСС и нарушений ритма сердца проводилось суточное мониторирование ЭКГ по общепринятой методике с помощью аппарата «Card(X)plore» («Meditech», Венгрия) по трем каналам.

Для диагностики ишемии в анализе ЭКГ использовали общепринятые параметры, которые включали суммарное число всех эпизодов депрессии сегмента ST на 0,1 мВ и более, имеющие четкую связь с физической активностью больного, продолжительностью не менее 1 мин, сопровождавшиеся или не сопровождавшиеся приступом стенокардии при интервале между двумя эпизодами снижения сегмента ST не менее 1 мин (правило 1х1х1) в сутки и их общую продолжительность в течение суток в минутах, а также суммарную величину смещения сегмента ST в сутки в мВ. При мониторинговании ЭКГ пациенты соблюдали двигательный режим, соответствующий повседневной физической активности и вели индивидуальный дневник, где регистрировали приступы стенокардии.

2.2.4 Методы диагностики хронической обструктивной болезни легких, оценка её степени тяжести и стабильности

Диагноз ХОБЛ верифицировался на основании клинических симптомов, данных анамнеза и амбулаторных карт, указывающих на персистенцию или наличие одышки, кашля, в том числе с выделением мокроты и/или при наличии характерных для ХОБЛ факторов риска в анамнезе.

Для подтверждения диагноза ХОБЛ и оценки ее степени тяжести проводилась спирометрия с использованием спирометра MicroLab (MICRO MEDICAL LTD, Великобритания) в соответствии с принятыми стандартами [200].

При проведении спирометрии производилось измерение объема воздуха, выдыхаемого при форсированном выдохе от точки максимального вдоха, - форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), и объем воздуха, выдыхаемый в первую секунду при форсированном выдохе, - объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), а также соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ - индекс Тиффно согласно Рекомендациям GOLD (2013) [148]. Величины ФЖЕЛ и ОФВ1 определяли как максимальные значения, полученные на любой из трех технически удовлетворительных кривых, параметры которых различались не более, чем на 5% или 100 мл. Отношение ОФВ1/ФЖЕЛ определяли по технически удовлетворительной кривой с наибольшей суммой ФЖЕЛ и ОФВ1. Далее проводили бронходилатационный тест с использованием 400 мкг короткодействующего β_2 -агониста. ОФВ1 после бронходилатации измеряли через 15 мин. Постбронходилатационный показатель ОФВ1/ФЖЕЛ $<0,70$ подтверждал наличие персистирующего ограничения скорости воздушного потока и, следовательно, ХОБЛ. В зависимости от уровня постбронходилатационного ОФВ1 определялась степень тяжести ХОБЛ в соответствии с Рекомендациями GOLD (2011): GOLD 1: легкая степень - ОФВ1 $\geq 80\%$ от должного; GOLD 2: средней тяжести - $50\% \leq \text{ОФВ1} < 80\%$ от должного;

GOLD 3: тяжелая - $30\% \leq \text{ОФВ1} < 50\%$ от должного; GOLD 4: крайне тяжелая - $\text{ОФВ1} < 30\%$ от должного.

2.2.5 Лабораторный метод определения в плазме белка сурфактанта

Для оценки концентрации в плазме крови белка сурфактанта А (SP-A) всем пациентам применяли метод иммуноферментного анализа с помощью наборов фирм «BioVendor» (Чехия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Диапазон измерения: 0,16- 50,0 нг/мл. Чувствительность: 0,16 нг/мл.

2.2.6 Методы оценки состояния коллагенового матрикса миокарда и артерий

Для оценки состояния коллагенового матрикса всем пациентам определяли уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ I типа (TIMP-1) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Bio Source EUROPE S.A.» (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Референсные значения TIMP-1 составляли 111-138 нг/мл.

2.2.7 Оценка функционального состояния миокарда

Уровень NT-proBNP определяли в сыворотке крови с использованием реактивов «Biomedica Group» (Австрия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Средними и референсными нормальными значениями NT-proBNP с использованием указанных реактивов считали соответственно 6,12 (4,45-8,25) фмоль/л [27].

2.2.8 Оценка демпфирующей и проводящей функции артериальной стенки

С целью определения функционирования артериальной сосудистой стенки провели объемную сфигмоплетизмографию на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония), который является сфигмоманометром и сфигмографом. Аппарат измеряет и автоматически регистрирует АД осциллометрическим методом, имеющим высокую корреляцию с доплеровской методикой измерения; плетизмограммы на 4-х конечностях (с помощью манжет); ЭКГ и ФКГ [72]. При проведении объемной сфигмоплетизмографии определяли следующие показатели: скорость распространения пульсовой волны (СПВ) в плече-лодыжечном сегменте (артерии преимущественно эластического типа) справа и слева (R-PWV, L-PWV), СПВ в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf); сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI); лодыжечно-плечевой индекс давления справа и слева (R-ABI, L-ABI); СПВ аорты (PWV) и СПВ сонной артерии (C-PWV); индекс усиления систолического АД - индекс аугментации (R-AI - показатель плечевой плетизмограммы, C-AI - показатель сфигмограммы на сонной артерии).

R-PWV, L-PWV определялась автоматически по формулам:

$$R-PWV = \frac{LA - LB}{TR} \qquad L-PWV = \frac{LA - LB}{TL}$$

где LB - длина сосуда от начала аорты до места наложения манжеты на левую (правую) голень, LA - длина сосуда от начала аорты до места наложения манжеты на правое плечо, TR, TL - время между началом пульсовой волны, регистрируемой на правой (левой) голени.

PWVcf рассчитывали по формуле:

$$PWVcf = D/t,$$

где D - это расстояние между проксимальной и дистальной точками (датчиком на сонной артерии и датчиком на бедренной артерии), а t - время между началом пульсовой волны, регистрируемой на сонной артерии, и началом пульсовой волны, регистрируемой на бедренной артерии.

CAVI1 - показатель, оценивающий истинную жесткость артериальной стенки, не зависящий от давления, вычислялся автоматически по формуле:

$$CAVI1 = \frac{1}{k^2} \frac{(\ln Ps) PWV^2}{Pd}$$

где k-константа, Ps и Pd - систолическое и диастолическое артериальное давление.

R-ABI, L-ABI прибор рассчитывал автоматически, измеряя осциллометрически АД на плечах и голенях.

PWV аорты и C-PWV прибор вычислял по формулам:

$$PWV = \frac{AF \times 1,3}{t + tc}$$

$$C-PWV = \frac{AC}{tc}$$

где AF (мм) - расстояние между точкой во втором межреберье слева (справа) от грудины и местом определения пульсации над правой (левой) бедренной артерией, AC - расстояние между точкой во втором межреберье слева (справа) от грудины и местом определения пульсации над правой (левой) сонной артерией, t - время между началом пульсовой волны на сонной артерии и началом пульсовой волны на бедренной артерии, tc - время между II тоном на ФКГ и инцизурой пульсовой волны на сонной артерии (рис. 1).

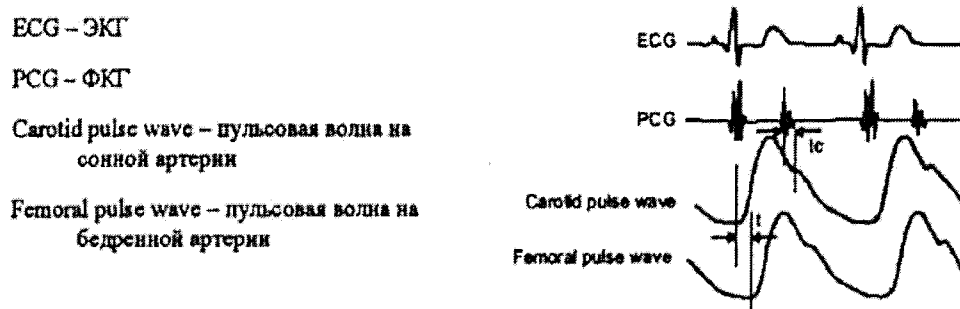


Рис. 1. Схема синхронной записи ЭКГ, ФКГ, пульсовых волн на сонной и бедренной артериях [72].

R-AI и C-AI - вычисляли, как отношение амплитуды волны, возникающей при сложении первичной и отраженной волн, к амплитуде первичной волны, возникающих при систоле левого желудочка (рис. 2):

$$AI = \frac{P2}{P1}$$

P1

P1 - давление на пике первичной волны (percussion wave)

P2 - давление на пике, сложенной с отраженной волной (tidal wave)

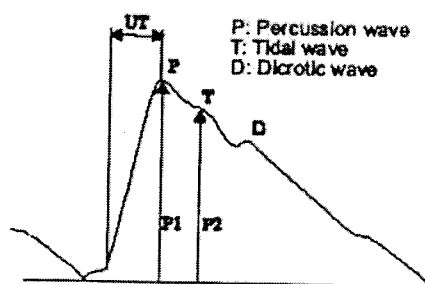


Рис.2. Схема регистрации сфигмограммы сонной артерии [72]

C-AI - показатель, получаемый при регистрации сфигмограммы на сонной артерии, R-AI - показатель, получаемый при регистрации плечевой плетизмограммы.

2.2.9 Оценка фильтрационной функции почек

Состояние фильтрационной функции почек оценивали по уровню сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-EPI, уровню цистатина С в сыворотки крови, определенному методом иммуноферментного анализа с применением реактива «BioVendor» (Чехия). Референсными значениями цистатина С считали $1043,1 \pm 107,5$ нг/мл [46].

2.3 Дизайн исследования

Проведено клиническое сравнительное нерандомизированное исследование.

На рис.1. представлен дизайн исследования.

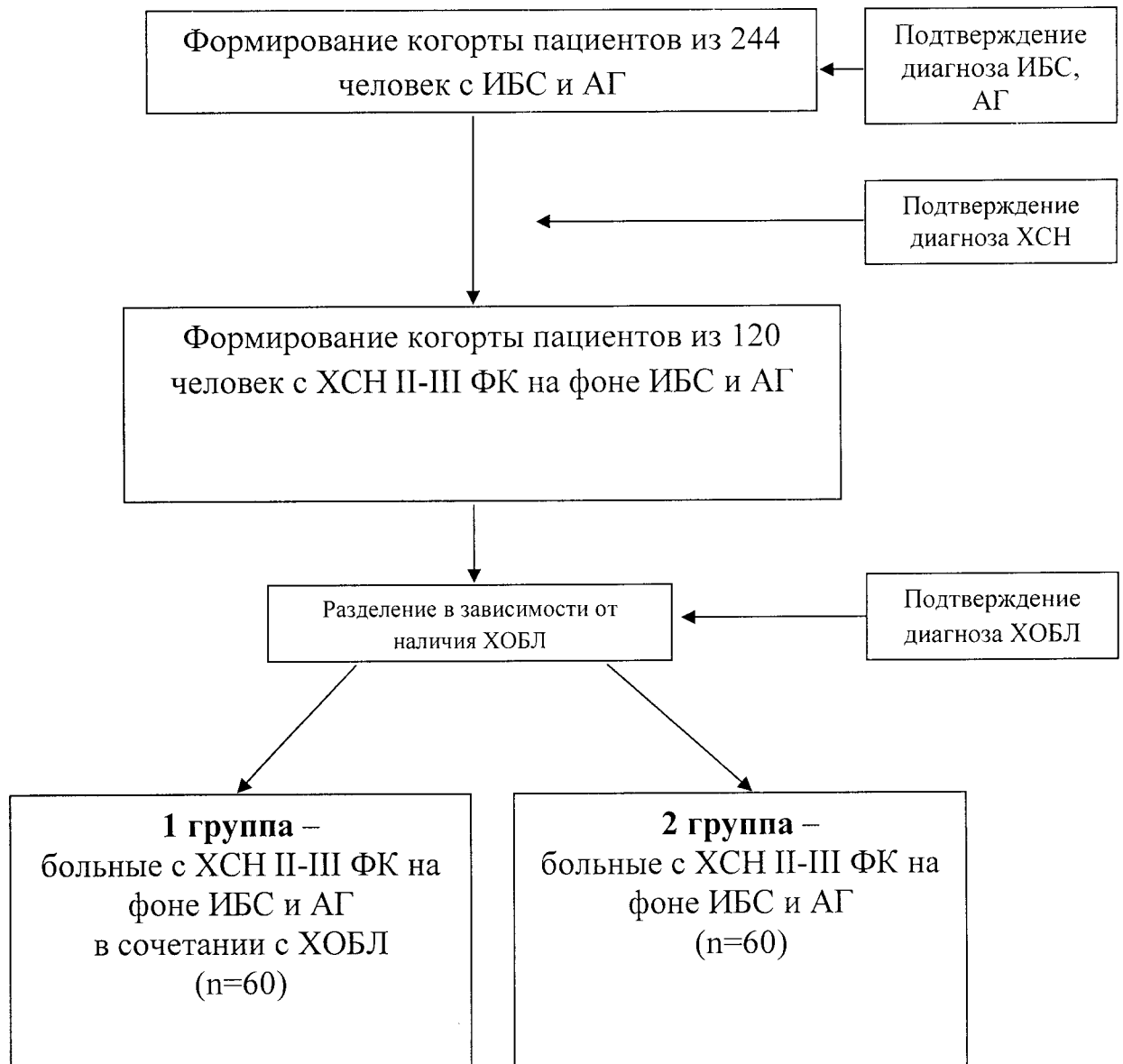


Рис.1. Дизайн исследования.

2.4 Статистическая обработка данных

Качественная представительность (репрезентативность) объекта исследования определялась критериями включения и исключения. Количественная репрезентативность статистической совокупности обеспечивалась следующими расчетами.

Признак, по которому производится расчет, был выражен относительной величиной: число больных ХОБЛ среди больных ХСН II-III ФК на фоне ИБС и АГ. Формула для определения необходимого числа наблюдений (репрезентативной выборки) для относительной величины была выведена из формулы «ошибки»:

$$n = \frac{t^2 pq}{\Delta^2},$$

где n – число наблюдений; t – критерий Стьюдента; pq – среднее квадратичное отклонение, Δ – доверительный интервал расхождения между средним значением признака генеральной и выборочной совокупности.

Так как признак выражен относительным числом, то пробное исследование не проводилось. Для исключения ошибок в определении основного признака и его неточности (доверительного интервала) при изучении выбранной статистической совокупности был использован прием Н.А. Плохинского [68], согласно которому, Δ и pq не определяют заранее, а сразу используют ориентировочное отношение Δ/G , обозначаемое как K – коэффициент точности, уровень которого выбирает сам исследователь (от 0,5 до 0,1). Примерное необходимое число наблюдений в зависимости от желаемой точности и уверенности в результатах исследования приводится в табл. 2.2.

Таблица 2.2.

Необходимый объем выборки

Вид исследования	Желаемая точность исследования $K=\Delta/G$	$t=2,0$ $p=0,95$	$t=2,5$ $p=0,98$	$t=3,0$ $p=0,99$
1. Ориентировочное знакомство	0,5	16	25	36
	0,4	25	39	56
	0,3	44	69	100
2. Исследование средней точности	0,2	100	156	225
3. Исследование повышенной точности	0,1	400	625	900

Таким образом, необходимое число единиц наблюдения для получения устойчивого результата при минимальной точности и достоверности составляет 16-25 ($K=0,4$; $0,5$; $p=0,95$). Следовательно, в представленном исследовании, выборка больных ХСН II-III ФК на фоне ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ, составляющая 60 человек, достаточна для получения устойчивого и достоверного результата.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) $\pm$ и среднеквадратичное отклонение среднего (sdd); медианы, нижнего и верхнего квартилей ($Me[LQ;UQ]$); 95% доверительный интервал (95%ДИ) для среднего. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (число обследованных), частота проявления признака в процентах, 95%ДИ. Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро - Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для статистического анализа данных при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей - критерий Стьюдента, для качественных показателей - критерий χ^2 . При сравнении показателей двух групп при ненормальном распределении статистическая обработка была проведена с использованием непараметрических критериев: для

количественных показателей - критерий Манна-Уитни; для качественных показателей - критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующей об отсутствии значимых различий, принимали равным $p < 0,05$. Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

3.1. Сравнительная характеристика клинико-anamнестических показателей больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и артериальной гипертонией в зависимости от наличия бронхиальной обструкции

Пациентов ХСН ишемической этиологии разделили на две равные группы по 60 человек в зависимости от наличия или отсутствия хронической обструктивной болезни легких. Первую группу составили больные с ХСН II-III ФК, которые страдали ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести, вторую группу – пациенты с ХСН II-III ФК, неотягощенные ХОБЛ.

В табл.3.1. представлены клинико-anamнестические характеристики обследуемых больных по группам.

Таблица 3.1.

Клинико-anamнестическая характеристика больных ХСН в зависимости от наличия или отсутствия хронической обструктивной болезни легких (n=120)

Показатель	Первая группа (больные ХСН+ХОБЛ, n=60)	Вторая группа (больные ХСН, n=60)	<i>p</i>
Пол, абс.м/ж	28/32	16/44	0,169/0,351
Возраст, лет	55,3±7,8	54,0±8,6	0,394
Курение, абс./%	35/58,3	16/26,7	0,112
ИМТ >30 кг/м ² , абс./%	32/53,3	21/33,3	0,273

ИМТ, кг/м ²	32,7±4,8	28,1±6,3	<0,001
Длительность ГБ, лет	12,2 [5,3;15,2]	10,5 [4,7;13,8]	0,346
Длительность ИБС, лет Me[LQ;UQ]	3,8 [1,1;5,5]	4,4[1,8;6,7]	0,256
ИМ в анамнезе, абс./%	12/20,0	9/15,0	0,713
СД 2 типа, абс./%	7/11,7	10/16,7	0,673
Фибрилляция предсердий, абс./%	9/15,0	7/11,7	0,839
ЖНР по ХМ ЭКГ, абс./%	35/58,3	15/25,0	0,026
Инсульт или ТИА в анамнезе, абс./%	8/13,3	5/8,3	0,618
КШ, абс./%	3/5,0	5/8,3	0,749
ЧКВ, абс./%	4/6,7	5/8,3	0,981
ФК стенокардии, Me[LQ;UQ]	2,58 [2,24;3,02]	2,34 [2,14;2,87]	0,002
САД, мм рт. ст.	135,1±16,2	124,9±14,5	0,004
ДАД, мм рт. ст.	91,3±8,2	85,2±4,7	<0,001
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,09±1,06	5,04±1,20	0,811
Общий холестерин, ммоль/л	5,59±1,10	5,65±1,34	0,789
ТГ, ммоль/л	1,41 [1,02;2,25]	1,44 [0,93;1,84]	0,252
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,01±0,08	1,12±0,08	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,70±1,05	3,19±1,28	0,019

Возрастные составы групп были сопоставимы: средний возраст больных первой группы составил $55,3 \pm 7,8$ лет; второй группы - $54,0 \pm 8,6$ ($p=0,394$). В группу пациентов с ХСН, отягощенной ХОБЛ, было включено 28 мужчин и 32 женщины, в группе пациентов с ХСН без ХОБЛ – 16 мужчин и 44 женщины. Достоверных различий по половой принадлежности между группами не было выявлено ($p=0,169/0,351$). Курящих пациентов в первой группе оказалось 35 человек (58,3%), во второй - 16 (26,7%) больных без достоверных различий между группами ($p=0,112$). Ожирение с ИМТ более 30 кг/м^2 встречалось в 53,3% случаев в первой и в 33,3% случаев во второй группах ($p=0,273$). Средний ИМТ пациентов с ХОБЛ был выше и составил $32,7 \pm 4,8 \text{ кг/м}^2$ чем у больных с ХСН без ХОБЛ - $28,1 \pm 6,3 \text{ кг/м}^2$ ($p<0,001$).

В обеих группах больных АГ и ИБС, осложненной ХСН, регистрировалась высокая частота коморбидной патологии (за исключением ХОБЛ), более часто встречающаяся при наличии ХОБЛ: у 55 (91,7%) человек в первой группе против 29 (48,3%) больных во второй группе ($p=0,040$). Частота двух и более сопутствующих заболеваний (за исключением ХОБЛ) была выше в группе больных с ХОБЛ в сравнении с группой пациентов без бронхообструкции: 46 (76,7%) против 23 (38,3) ($p=0,038$).

Длительность ГБ у пациентов первой группы составила 12,2 [5,3;15,2] лет, у больных второй группы – 10,5[4,7;13,8] лет ($p=0,346$).

Длительность ИБС у пациентов первой группы составила 3,8 [1,1;5,5] лет, у больных второй группы - 4,4[1,8;6,7] лет ($p=0,256$). По частоте в анамнезе инфаркта миокарда, КШ и ЧКВ группы не отличались. Инфаркт миокарда перенесли 12 человек в первой группе (20,0%) и 9 человек (15,0%) во второй группе ($p=0,713$). В 5,0% случаев (3 человека) больные первой и в 8,3% (5 человек) случаев - во второй группах перенесли операцию коронарного шунтирования ($p=0,749$). ЧКВ проведено 4 (6,7%) пациентам первой и 5 (8,3%) обследуемым второй групп ($p=0,981$).

Частота в анамнезе ТИА или инсульта в первой группе была выше, чем в второй: 8,0% против 5,0% без достоверных различий между группами ($p=0,618$). Частота встречаемости СД 2 типа во второй группе составила 16,7% и была несколько выше, чем в первой группе - 11,7% ($p=0,673$) с уровнями гликемии натощак - $5,04 \pm 1,2$ и $5,09 \pm 1,06$ ммоль/л соответственно без достоверных различий между группами ($p=0,811$). Общий холестерин крови у пациентов первой группы составил $5,59 \pm 1,1$ ммоль/л, у больных второй группы - $5,65 \pm 1,34$ ммоль/л ($p=0,789$).

Средний уровень клинического САД между группами достоверно различался и составил соответственно $135,1 \pm 16,2$ и $124,9 \pm 14,5$ мм рт.ст. ($p=0,004$), так же как и ДАД, которое было выше во первой группе по сравнению со второй и равнялось соответственно $91,3 \pm 8,2$ и $85,2 \pm 7,4$ мм рт.ст. ($p<0,001$).

В табл.3.2. представлена структура постоянной терапии обследуемых больных по группам при включении их в исследование.

Таблица 3.2.

Структура постоянной терапии обследуемых больных по группам при включении их в исследование (n=120)

Показатель	Первая группа (больные ХСН+ХОБЛ, n=60)	Вторая группа (больные ХСН, n=60)	p
ИАПФ, абс./%	15/25,0	36/60	0,021
АРА, абс./%	41/68,3	21/35,0	0,055
Бета-блокаторы, абс./%	16/26,7	44/73,3	0,005
Диуретики (петлевые и/или тиазидные, абс./%	36/60,0	17/28,3	0,043

Спиронолактон, абс./%	14/23,3	18/30,0	0,668
Дигоксин, абс./%	4/6,7	3/5,0	0,983
Антикоагулянты, абс./%	5/8,3	3/5,0	0,749
Антиагреганты, абс./%	31/51,7	36/60,0	0,736
Статины, абс./%	18/30,0	12/20,0	0,438
Антиангинальные средства (антагонисты кальция, нитраты, триметазидин, ивабрадин), абс./%	44/73,3	21/35,0	0,031
Сахароснижающие препараты, абс./%	4/6,7	3/5,0	0,983
Ингаляционные глюкокортикоиды, абс./%	17/28,3	0/0	0,0003

В структуре постоянно принимаемой терапии между группами выявлены определенные различия. Больные ХСН в сочетании с ХОБЛ достоверно чаще принимали диуретики ($p=0,043$) антиангинальные средства (антагонисты кальция, нитраты, триметазидин, ивабрадин) ($p=0,031$), ингаляционные глюкокортикоиды ($p=0,0003$). Пациенты ХСН при отсутствующем ХОБЛ достоверно чаще принимали ингибиторы АПФ ($p=0,021$), бета-адреноблокаторы ($p=0,005$). Частота применения АРА, спиронолактона, дигоксина, антикоагулянтов, антиагрегантов,

статинов, сахароснижающих препаратов достоверно между группами не различалась.

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены обратные, средней степени зависимости, достоверные связи ИМТ ($r=-0,45$; $p=0,017$), тяжести стенокардии по ФК ($r=-0,48$; $p=0,011$); уровня САД ($r=-0,36$; $p=0,002$), уровня ДАД ($r=-0,51$; $p<0,001$), ХС ЛПНП ($r=-0,41$; $p=0,005$), прямая средней степени зависимости достоверная связь ХС ЛПВП ($r=0,52$; $p=0,002$), частоты применения иАПФ ($r=0,42$; $p=0,024$), β -АБ ($r=0,30$; $p=0,047$) с ОФВ1 при наличии ХСН.

3.2. Особенности формирования хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией на фоне хронической обструктивной болезни легких

Диагностические критерии и характеристика показателей, отражающих течение и тяжесть ХСН и ХОБЛ, в группах обследуемых представлены в табл.3.3.

Таблица 3.3

Сравнительная характеристика показателей, отражающих особенности формирования ХСН и ХОБЛ, по группам обследуемых (n=120)

Показатель	Первая группа (больные ХСН+ХОБЛ, n=60)	Вторая группа (больные ХСН, n=60)	p
ФК ХСН	2,83 $\pm$ 0,52	2,64 $\pm$ 0,48	0,040
ШОКС, баллы	5,92 $\pm$ 2,18	5,33 $\pm$ 2,44	0,165
Тест 6-минутной ходьбы, м	306,7 $\pm$ 53,7	372,4 $\pm$ 41,2	<0,001
ФВ ЛЖ, %	63,8 $\pm$ 6,4	65,3 $\pm$ 5,7	0,178

ФВ ЛЖ >50%, абс./%	51/85,0	49/81,7	0,990
Е/А ЛЖ	0,90±0,32	1,11±0,28	0,027
IVRT ЛЖ, мс	104,3±24,5	92,7±18,9	0,004
Наличие ДД ЛЖ, абс./%	53/88,3	41/68,3	0,429
NT-proBNP, фмоль/л	7,12 [0,16;14,75]	5,65 [0,10;11,61]	0,012
Длительность ХСН, лет, Me[LQ;UQ]	4,5 [0,4;6,8]	4,8 [0,9;6,0]	0,345
Длительность ХОБЛ, лет	8,83±3,55	-	-
Степень тяжести ХОБЛ	2,34±0,62	-	-
Постбронходилатацион ный ОФВ1, %	62,46±17,13	98,66±14,02	<0,001
Постбронходилатацион ный индекс Тиффно	77,92±18,30	104,48±12,09	<0,001
ЧСС, уд/мин, среднесуточная	78,11±9,44	73,85±10,39	0,020
ЧСС, уд/мин, средненочная	70,38±11,82	67,97±10,84	0,247
ЧСС, уд/мин, среднедневная	83,1±11,15	78,75±11,53	0,038

При оценке тяжести ХСН по ШОКС в модификации В.Ю.Мареева (2000 г) достоверно не выявлены различия между группами. У пациентов первой группы средний балл по ШОКС составил $5,92 \pm 2,18$, больных второй группы - $5,33 \pm 2,44$ ($p=0,165$). Средняя дистанция при проведении теста 6-минутной ходьбы была равна $306,7 \pm 53,7$ метра в первой группе и $372,4 \pm 41,2$ метров во второй группе и достоверно различалась между группами ($p<0,001$).

Сохраненная ФВ ЛЖ более 50% была отмечена у большинства больных в обеих группах: у 49 человек (81,7%) первой и 51 больного (85,0%) второй групп ($p=0,990$). Среднее значение ФВ ЛЖ, оцениваемой по данным ЭхоКГ, у пациентов с ХОБЛ составило $63,8 \pm 6,4\%$, у больных без ХОБЛ - $65,3 \pm 5,7\%$ ($p=0,178$).

Содержание в сыворотке крови NT-proBNP в группах достоверно отличалось и было значительно выше в первой - $7,12[0,16;14,75]$ фмоль/л против показателя во второй группе - $5,65 [0,10;11,61]$ фмоль/л ($p=0,012$). IVRT ЛЖ в первой группе был достоверно выше и составил $104,3 \pm 24,5$ мс, во второй - $92,7 \pm 18,9$ мс ($p=0,004$).

В обеих группах преобладала ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (81,7% и 85,0%) без достоверных различий между группами. Толерантность к физической нагрузке, ФК ХСН, выраженность ДД ЛЖ, а также уровень NT-proBNP у больных АГ и ИБС, осложненной ХСН, на фоне ХОБЛ имели достоверные различия по сравнению с группой больных без бронхиальной обструкции.

При проведении корреляционного анализа были выявлены прямые, средней степени зависимости, достоверные связи между количеством метров по тесту 6-минутной ходьбы ($r=0,38$; $p=0,032$), и обратные высокой степени зависимости достоверные связи между IVRT ЛЖ ($r=-0,56$; $p=0,012$), уровнем NT-proBNP в крови ($r=-0,63$; $p=0,002$), и ОФВ1 при наличии ХСН.

Длительность ХСН достоверно не различалась между группами и составила в первой группе $4,5[0,4;6,8]$ лет, во второй - $4,8[0,9;6,0]$ лет ($p=0,345$). Постбронходилатационный ОФВ1 в первой группе был достоверно ниже, чем во второй ($p<0,001$). Также постбронходилатационный индекс Тиффно достоверно отличался в первой группе и составил $77,92 \pm 18,30$, во второй группе - $104,48 \pm 12,09$ ($p<0,001$).

В группе пациентов ХСН в сочетании с ХОБЛ была достоверно выше среднедневная и среднесуточная ЧСС: $83,10 \pm 11,15$ и $78,11 \pm 9,44$ ударов в минуту в сравнении с группой больных без бронхиальной обструкции: $78,75 \pm 11,53$ ударов в минуту ($p=0,038$) и $73,85 \pm 10,39$ ударов в минуту соответственно ($p=0,020$). При

этом средненочная достоверно не отличалась и составляла $70,38 \pm 11,82$ ударов в минуту (группа в сочетании с ХОБЛ) и $67,97 \pm 10,84$ ударов в минуту (группа без ХОБЛ) ($p=0,247$).

Таким образом, при оценке клинико-анамнестических показателей в группах обследуемых больных было выявлено, что у пациентов ХСН, ИБС и АГ на фоне ХОБЛ в сравнении с больными без бронхиальной обструкции достоверно чаще регистрировались более высокие показатели ИМТ, САД и ДАД, более высокий ФК стенокардии, большая частота желудочковых нарушений ритма сердца, выше уровень ХС ЛПНП, более низкий уровень ХС ЛПВП в диапазоне нормальных значений для данной категории больных.

Частота применения иАПФ, β -АБ при ХСН и ХОБЛ была ниже, чем при ХСН без бронхиальной обструкции.

У больных ХСН ишемической этиологии и АГ на фоне ХОБЛ регистрировались более низкая толерантность к физической нагрузке, более высокие ФК ХСН, среднесуточной ЧСС, а также уровень NT-proBNP, преобладала более тяжелая ДД ЛЖ в сравнении с группой больных без бронхиальной обструкции

Частота нарушений систолической функций ЛЖ между группами достоверно не отличалась. В обеих группах независимо от наличия ХОБЛ более чем 80% больных ХСН оставалась сохраненной ФВ ЛЖ.

Пример. Больная П., 59 лет.

Пациентка относится к группе пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ. Диагноз ИБС был верифицирован 5 лет назад при появлении ангинозных болей. ХОБЛ выявлен одновременно с ИБС при проведении спирографии. Постоянно принимает амлодипин 10 мг/сутки, аторвастатин 80 мг/сутки, аспирин 75 мг/сутки, верошпирон в дозе 50 мг/сутки, нитраты короткодействующие ситуационно. Наследственность отягощена по ИБС. Курит 35 пачко-лет, алкоголь не употребляет. В анамнезе гипертоническая болезнь III стадии, хронический

пиелонефрит, ХОБЛ. Принимает базисную терапию: спирова 18 мкг/сутки, беродуал ситуационно.

Тест 6-минутной ходьбы составил – 280 м, при оценке клинического состояния получено 7 баллов по шкале ШОКС в модификации Мареева В.Ю. (2000г.), стенокардия на уровне III ФК.

СПГ постбронходилатационного теста: ОФВ –169%, ФЖЕЛ – 97%, индекс ТИФФНО – 0,7.

При объективном обследовании ИМТ – 24,2 кг/м², АД справа – 140/90 мм рт.ст., АД слева – 135/90 мм рт.ст. пульс – 90 ударов в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных качеств. При эхокардиографическом обследовании ФВ ЛЖ – 58,7%, гипертрофия миокарда левого желудочка. Индекс массы миокарда - 139 г/м², уровень NT-proBNP в сыворотке крови составил 5,5 фмоль/л. При оценке функционального состояния почек креатинина в сыворотке крови составил 0,086 ммоль/л, СКФ составила 62,6 мл/мин/1,73м², КК- 67 мл/мин.

Пример. Пациентка Ч., 56 г

Пациентка относится к группе больных с ХСН. ИБС верифицирована 7 лет назад при появлении ангинозных болей, с этого же времени слал отмечать эпизоды неритмичного сердцебиения. Не курит, алкоголем не злоупотребляет. ИМТ 23,8 кг/м², подъемы АД в течение 15 лет, последние 5 года принимает постоянную антигипертензивную терапию (индапамид 2,5 мг, периндоприл 10 мг), бисопролол 5 мг.

При оценке клинического состояния по шкале ШОКС получено 7 баллов, что соответствует III ФК. Стенокардия на уровне II ФК. При проведении теста 6-минутной ходьбы пройденная дистанция составила 344 м.

На ЭХО-КГ выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ (ФВ-66%). Уровень NT-proBNP составил 11,7 фмоль/л.

Креатинин крови составил 75 мкмоль/л, рассчитанная СКФ по формуле MDRD – 73,8 мл/мин/1,73м², КК-72 мл/мин.

ГЛАВА 4

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

120 пациентов ХСН ишемической этиологии и АГ разделены на две группы по 60 человек: в первую группу были включены больные в сочетании с ХОБЛ, вторая группа включала в себя пациентов ХСН без бронхиальной обструкции.

4.1. Особенности структурно-функционального ремоделирования сердца у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и артериальной гипертонией на фоне хронической обструктивной болезни легких

Особенности структурно-функциональной перестройки сердца по группам обследуемых представлены в табл.4.1.

Таблица. 4.1.

Сравнительная характеристика показателей, отражающих структурно-функциональное ремоделирование сердца по группам обследуемых (n=120)

Показатель	Первая группа (больные ХСН+ХОБЛ, n=60)	Вторая группа (больные ХСН, n=60)	<i>p</i>
КДР ЛЖ, см	4,24±0,95	4,69±0,72	0,703
КСР ЛЖ, см	3,15±0,84	3,52±0,54	0,708
КДО ЛЖ, мл	108,11±32,157	110,28±29,791	0,734
КСО ЛЖ, мл	35,82±13,95	38,54±14,70	0,430
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	69,94[36,21; 97,64]	73,43[42,31; 101,03]	0,187

КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	21,13[8,58;44,12]	26,21[9,92;53,04]	0,011
ММЛЖ, г,	219,9±98,5	189,8±87,4	0,079
ИММЛЖ, г/м ²	119,9±24,8	109,2±30,6	0,038
ИММЛЖ>115 г/м ² у муж, >95 г/м ² у жен; абс./%	45/75,0	28/46,7	0,154
Объем ЛП, мл	47,64±17,23	52,27±12,09	0,091
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	24,07 [11,65;32,07]	28,92[15,41;41,03]	0,044
Малый диаметр ПП, см	2,81[1,78;4,02]	2,67[1,78;3,87]	0,382
Малый диаметр ПП/ППТ, см/м ²	1,95[1,36;2,32]	1,78[1,17;2,18]	0,286
КДП ПЖ, см ²	19,21 [10,42;25,12]	16,49[8,31;21,48]	0,387
ТС ПЖ, мм	3,7[1,2;4,6]	3,2[0,9;4,1]	0,189
Е/А ПЖ	0,97[0,60;1,53]	1,07[0,89;1,24]	<0,001
IVRT ПЖ, мс	102,2±38,6	87,0±32,2	0,021
Наличие ДД ПЖ, абс./%	32/53,3	3/5,0	<0,001
СрДЛА, мм рт.ст.	17,9±8,2	17,0±7,1	0,521
СрДЛА> 25 мм рт.ст., абс./%	8/13,3	2/3,3	0,135
ТИМР-1, нг/мл	249,7 [138,0;856,3]	187,1 [133,8;775,9]	0,045
ТИМР-1 >138	54/90,0	43/71,7	0,487

нг/мл, абс./%			
---------------	--	--	--

При сравнении эхокардиографических показателей левых и правых отделов сердца данные достоверно не различались по показателям КДР ЛЖ: в первой группе $4,24 \pm 0,95$ см, во второй - $4,69 \pm 0,72$ см ($p=0,703$); КСР ЛЖ: в первой группе - $3,15 \pm 0,84$ см, во второй - $3,52 \pm 0,54$ см ($p=0,708$); КСО и КДО ЛЖ также достоверно не различались между группами и составили соответственно $35,82 \pm 13,95$ мл и $38,54 \pm 14,70$ мл, $108,11 \pm 32,157$ и $110,28 \pm 29,791$ ($p=0,430$ для КСО ЛЖ и $p=0,734$ для КДО ЛЖ); КДО ЛЖ/ППТ: в первой группе - $69,94[36,21;67,64]$ мл/м² и $73,43[42,31;101,03]$ мл/м² во второй ($p=0,187$); ММЛЖ: в первой группе - $219,9 \pm 98,5$ г и $189,8 \pm 87,4$ г во второй ($p=0,079$); ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин, >95 г/м² у женщин: в первой группе - $45/75,0$ и $28/46,7$ во второй ($p=0,154$); объем ЛП: в первой группе - $47,64 \pm 17,23$ мл и $52,27 \pm 12,09$ г во второй группе ($p=0,091$); малый диаметр ПП: в первой группе - $2,81[1,78;4,02]$ см и $2,67[1,78;3,87]$ см во второй ($p=0,382$); малый диаметр ПП/ППТ: в первой группе - $1,95[1,36;2,32]$ см/м² и $1,78[1,17;2,18]$ см/м² во второй ($p=0,286$); КДП ПЖ: в первой группе - $19,21[10,42;25,12]$ см² и $16,49[8,31;21,48]$ см² во второй ($p=0,286$); ТС ПЖ: в первой группе - $3,7[1,2;4,6]$ мм и $3,2[0,9;4,1]$ мм во второй ($p=0,189$); среднее ДЛА: в первой группе - $17,9 \pm 8,2$ мм.рт.ст., во второй - $17,0 \pm 7,1$ мм.рт.ст. ($p=0,521$). СрДЛА >25 мм рт.ст. в первой группе наблюдалось несколько чаще (8 человек, 13,3%), чем во второй (2 человека, 3,3%) без достоверных различий между группами ($p=0,135$).

Концентрация TIMP-1 >138 нг/мл в сыворотке крови в первой группе также регистрировалась чаще (54 человек, 90,0%), чем во второй группе (43 человека, 71,7%) без достоверных различий между группами ($p=0,487$).

Группы достоверно различались по следующим показателям: КСО ЛЖ/ППТ (мл/м²) во второй группе ($26,21[9,92;53,04]$) был больше, чем в первой ($21,13[8,58;44,12]$) ($p=0,011$); ИММЛЖ (г/м²) ($119,9 \pm 24,8$) в первой группе был больше чем во второй ($109,2 \pm 30,6$) ($p=0,038$); объем ЛП/ППТ (мл/м²) во второй группе ($28,92[15,41;41,03]$) также был больше, чем в первой ($24,07[11,65;32,07]$)

($p=0,044$); Е/А ПЖ в первой группе ($0,97[0,60;1,53]$) был меньше чем во второй $1,07[0,89;1,24]$ ($p<0,001$); IVRT ПЖ в первой группе был достоверно выше и составил $102,2\pm 38,6$ мс, во второй – $87,0\pm 32,2$ мс ($p=0,021$).

Концентрация TIMP-1 в сыворотке крови в первой группе составила $249,7[138,0;856,3]$ нг/мл, во второй была достоверно меньше - $187,1[133,8;775,9]$ ($p=0,045$).

При сравнительной оценке показателей структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца по данным ЭхоКГ у больных АГ и ИБС, осложненной ХСН, на фоне ХОБЛ достоверно более высокий был ИММЛЖ при уменьшении индексов КСО ЛЖ и объема ЛП. Анализ ЭхоКГ показателей, характеризующий правые отделы сердца, показал, что группы достоверно отличались по тяжести ДД ПЖ: при ХСН и ХОБЛ нарушения релаксации ПЖ были более выражены.

При оценке маркера состояния коллагенового матрикса – TIMP-1, как интегрального показателя риска фиброза, в обеих группах прослеживался сдвиг в сторону повышенного коллагенообразования, более выраженного в группе больных АГ и ИБС, осложненной ХСН, на фоне ХОБЛ.

По результатам статистической обработки данных были выявлены обратные, высокой степени зависимости, достоверные корреляции между ИММЛЖ ($r=-0,72$; $p=0,005$), TIMP-1 ($r=0,66$; $p=0,003$); прямые средней степени зависимости достоверные корреляции между индексом КСО ЛЖ ($r=0,33$; $p=0,035$), индексом объема ЛП ($r=0,39$; $p=0,009$), Е/А ПЖ ($r=0,46$; $p=0,018$) и ОФВ1 при наличии ХСН.

Также корреляционный анализ показал, что по мере увеличения концентрации TIMP-1 в крови, достоверно нарастает уровень сурфактанта А ($r=0,68$; $p=0,005$).

4.2. Состояние фильтрационной функции почек у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Показатели, отражающие состояние фильтрационной функции почек, по группам обследуемых представлены в табл. 4.2.

Таблица. 4.2.

Сравнительная характеристика показателей, отражающих состояние фильтрационной функции почек, по группам обследуемых (n=120)

Показатель	Первая группа (больные ХСН+ХОБЛ, n=60)	Вторая группа (больные ХСН, n=60)	<i>p</i>
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	89,12±18,13	79,05±15,41	0,001
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м ²	67,34±17,9	74,55±18,08	<0,001
СКФ (СКД-ЕРІ)<60 мл/мин/1,73м ² , абс./%	22/36,7	8/13,3	0,037
Цистатин С, нг/мл	896,6±385,0	748,0±339,8	0,027

Содержание креатинина в сыворотке крови у пациентов с ХСН и ХОБЛ было достоверно выше у больных первой группы и составило 89,12±18,3 мкмоль/л, во второй группе показатель составил 79,05±15,41 мкмоль/л ($p=0,001$).

СКФ (СКД-ЕРІ) в группах достоверно различалась и составила соответственно 67,34±17,9 и 74,55±18,08 мл/мин/1,73м² ($p<0,001$). Частота случаев со снижением СКФ(СКД-ЕРІ) менее 60 мл/мин/1,73м² в группе пациентов ХСН с

ХОБЛ составила 36,7% (22), в группе больных ХСН при отсутствии ХОБЛ – 8 случаев (13,3%) ($p=0,037$).

Содержание сывороточного цистатина С достоверно отличалось между группами и составило $896,6 \pm 385,0$ нг/мл в первой, $748 \pm 339,8$ нг/мл во второй группах ($p=0,027$).

Среди больных АГ и ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с ХОБЛ достоверно выше концентрация сывороточного креатинина в диапазоне нормальных значений, чаще регистрируется более низкая СКФ и частота ее снижения менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, более высокая концентрация цистатина С, чем в группе больных без бронхиальной обструкции.

Корреляционный анализ показал, что СКФ имеет прямые сильной степени зависимости взаимосвязи с ОФВ1 при наличии ХСН ($r=0,71$; $p=0,001$) и обратные сильной степени зависимости с цистатином С ($r=0,78$; $p<0,001$).

4.3. Состояние демпфирующей и проводящей функций артерий у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в зависимости от бронхиальной обструкции

Показатели, отражающие состояние демпфирующей и проводящей функций артерий, по группам обследуемых представлены в табл. 4.3.

Таблица 4.3.

Сравнительная характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии по группам обследуемых ($n=120$)

Показатель	Первая группа (больные ХСН+ХОБЛ, $n=60$)	Вторая группа (больные ХСН, $n=60$)	p

R-PWV, м/с	12,85±2,01	12,60±2,68	0,564
L-PWV, м/с	12,91±2,26	12,28±2,61	0,160
PWVcf, м/с	13,61[4,24;17,43]	11,86[6,42;16,74]	0,005
CAVI1	8,46±1,32	7,19±1,09	<0,001
PWV аорты, м/с	6,97±1,75	6,12±2,09	0,017
C-PWV, м/с	3,34 [2,41;6,12]	3,02[2,48;6,15]	0,011
R-AI	1,39±0,21	1,25±0,29	0,003
C-AI	1,32[1,11;1,61]	1,28[1,14;2,04]	0,098
R-ABI	1,08±0,12	1,06±0,09	0,304
L-ABI	1,09±0,12	1,07±0,09	0,304

При сравнительной оценке показателей функционального состояния артерий по данным объемной сфигмоплетизмографии данные достоверно не различались по показателям: R-PWV в первой группе 12,85±2,01 м/с, во второй - 12,60±2,68 м/с ($p=0,564$); L-PWV в первой группе – 12,91±2,26 м/с, во второй - 12,28±2,61 см ($p=0,160$); C-AI в первой группе составил 1,32[1,11;1,61], во второй группе - 1,28[1,14;2,04] ($p=0,098$); R-ABI в первой группе - 1,08±0,12 и 1,06±0,09 во второй ($p=0,304$); L-ABI в первой группе - 1,09±0,12 и 1,07±0,09 во второй ($p=0,304$).

Группы достоверно различались: по показателю PWVcf, который во первой группе (13,61[4,24;17,43] м/с) был больше, чем во второй (11,86[6,42;16,74] м/с) ($p=0,005$); по показателю CAVI1: в первой значение составило – 8,46±1,32, во второй - 7,19±1,09 ($p<0,001$). Показатель PWV аорты в группе пациентов ХСН с ХОБЛ достоверно различался и составил 6,97±1,75 м/с, во второй группе - 6,12±2,09 м/с ($p=0,017$). R-AI: в первой группе был достоверно выше (1,39±0,21), чем во второй (1,25±0,29) ($p=0,003$).

При проведении корреляционного анализа были выявлены обратные, высокой степени зависимости, достоверные взаимосвязи между СПВ в аорте ($r=-0,58$; $p=0,002$), индексом CAVI1 ($r=-0,65$; $p=0,011$) и индексом аугментации ($r=-0,53$; $p=0,017$).

При сравнительной оценке показателей функционального состояния артерий по данным объемной сфигмоплетизмографии у больных АГ и ИБС, осложненной ХСН, на фоне ХОБЛ достоверно выше PWVcf, индекс CAVI1, индекс аугментации R-AI, PWV аорты и C-PWV по сравнению с группой больных без бронхиальной обструкции.

Уровень белка сурфактанта А в плазме крови больных АГ и ИБС, осложненной ХСН, на фоне ХОБЛ был достоверно выше, чем у больных без бронхиальной обструкции: $30,77 \pm 14,04$ против $22,24 \pm 9,16$ нг/мл ($p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа были выявлены обратные высокой степени зависимости достоверные связи между уровнем белка сурфактанта А ($r = -0,60$; $p < 0,001$) и ОФВ1 при наличии ХСН.

Таким образом, ХСН у больных АГ и ИБС на фоне ХОБЛ представлена более тяжелым течением, преимущественным нарушением диастолической функции ЛЖ при сохраненной ФВ ЛЖ, сопровождающаяся увеличением ИММЛЖ и высокой частотой развития ГЛЖ, а также снижением индексированных объемов ЛЖ и ЛП и более выраженным миокардиальным стрессом.

Наличие ХОБЛ у больных АГ и ИБС, осложненных ХСН, не было связано с развитием более выраженной легочной гипертензии или гипертрофии ПЖ, но ассоциировалось с более высокими значениями показателей, отражающих диастолическую дисфункцию ПЖ.

Поражение органов-мишеней при ХСН ишемической этиологии на фоне АГ и ХОБЛ представлено более значимым нарушением фильтрационной функции почек, повышенной истинной жесткостью артерий, снижением иммуномодулирующей функции легких.

Увеличение TIMP-1 и, предположительно, сурфактанта А, у больных АГ и ИБС, осложненной ХСН, на фоне ХОБЛ отражают процесс патологического коллагенообразования не только в миокарде и легких, но и почечной паренхиме, и межклеточном матриксе артерий.

Пример. Больной К., 61 лет.

Пациент относится к группе пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ. Диагноз АГ был верифицирован 14 лет назад. Постоянно принимает лозап 50 мг/сутки, верошпирон в дозе 50 мг/сутки. Наследственность отягощена по ИБС, СД. Курит 50 пачко-лет, алкоголь употребляет умеренно. В анамнезе гипертоническая болезнь III стадии, СД 2 типа 5 лет, получает метформин 150 мг в сутки. ХОБЛ выявлен 10 лет назад. Ситуационно принимает беродуал.

Тест 6-минутной ходьбы составил – 220 м, при оценке клинического состояния получено 8 баллов по шкале ШОКС в модификации Мареева В.Ю. (2000г.), стенокардия на уровне III ФК. СПГ постбронходилатационный тест: ОФВ1 – 61%, ФЖЕЛ – 75%, индекс ТИФФНО – 0,64.

При объективном обследовании ИМТ - 26,1 кг/м², АД справа – 150/95 мм рт.ст., АД слева – 153/94 мм рт.ст. пульс – 90 ударов в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных качеств. При эхокардиографическом обследовании ФВ ЛЖ – 64,1%, гипертрофия миокарда ЛЖ (ИММЛЖ - 160 г/м²). По результатам тканевой доплерометрии выявлена ДДЛЖ. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови составил 143,3 фмоль/л. При оценке функционального состояния почек выявлено небольшое повышение креатинина в сыворотке крови до 144 мкмоль/л, СКФ составила 34,2 мл/мин/1,73м², КК - 54 мл/мин, цистатин С составил 2 071 пг/мл. TIMP-1 – 267 нг/мл, концентрация белка сурфактанта (SP-A) – 31 нг/мл.

При проведении объемной сфигмоплетизмографии выявлено повышенная скорость пульсовой волны: R-PWV – 22 м/с, L-PWV – 17,3 м/с, CAVI – 7,6, PWV – 12,3 м/с, C-PWV -3,9 м/с, R-AI - 0,93.

Пример. Пациентка С., 47 л.

Пациент относится к группе больных с ХСН. АГ верифицирована 5 лет назад. Курит около 10 лет, алкоголем не злоупотребляет. ИМТ 23,4 кг/ м². Подъемы АД в течение 10 лет, последние 2 года принимает постоянную

антигипертензивную терапию (эналаприл 20 мг). Петлевые диуретики использует эпизодически.

При оценке клинического состояния по шкале ШОКС получено 4 балла, что соответствует II ФК. Стенокардия на уровне II ФК. При проведении теста 6-минутной ходьбы пройденная дистанция составила 420 м.

На ЭХО-КГ ФВ-65%, ИММЛЖ – 80,2. Уровень NT-proBNP составил 6,1 фмоль/л.

Креатинин крови составил 75 мкмоль/л, при этом уровень цистатина С составил – 822 пг/мл, рассчитанная СКФ по формуле MDRD – 73,8 мл/мин/1,73м², КК-74 мл/мин. TIMP-1 оказался равным 103 нг/мл, концентрация белка сурфактанта (SP-A) – 18 нг/мл.

При проведении объемной сфигмоплетизмографии выявлено скорость пульсовой волны: R-PWV – 10,5 м/с, L-PWV – 10,8 м/с, CAVI – 7,6, PWV – 5,4 м/с, C-PWV -2,1 м/с, R-AI - 0,89.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из года в год увеличивается число пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в том числе отмечается рост летальных исходов [182].

При этом установлено, что курение является одним из главных ФР развития и прогрессирования не только ХОБЛ, но и многих ССЗ, включая ХСН [147, 230, 273]. В связи с этим в нашем исследовании нет достоверных различий по числу курильщиков между группами больных ХСН без ХОБЛ и в сочетании с бронхиальной обструкцией.

У больных ХОБЛ, а также у больных ХОБЛ в сочетании с заболеваниями сердца на фоне лечения статинами, изменения липидного спектра представляются дискуссионным вопросом. Результаты исследований по этой проблеме в ряде случаев оценены даже как парадоксальные. В нашей работе у больных ХСН в сочетании с ХОБЛ достоверно ниже был уровень ХС ЛПВП, но в пределах нормы, у большинства больных уровень ХС ЛПНП был достоверно выше, чем у пациентов с ХСН без бронхиальной обструкции. R.N. Reed с соавт. при ретроспективном анализе выявил снижение ХС ЛПНП и увеличение ХС ЛПВП у мужчин, больных с очень тяжелой ХОБЛ и у кандидатов для трансплантации легких по сравнению с больными с легкой и средней тяжестью ХОБЛ за счет более высокой частоты приема системных глюкокортикоидов [103]. В Национальном регистре США (National Health and Nutrition Examination Survey), включавшем 7 249 участников в возрасте от 20 до 79 лет (проведено с 2007 по 2010 г.) была выявлена у 7,9% участников ХОБЛ [170]. При этом уровень общего ХС и не-ХС ЛПВП был ниже, чем у больных без бронхиальной обструкции. Полученные данные в этих исследованиях указывают на позитивный вклад в прогноз у больных ХОБЛ относительно снижения риска сердечно-сосудистых событий. В другом исследовании (О. Fruchter et al.) в ретроспективном анализе

включавших 615 больных ХОБЛ, перенесших обострение в течение последних 2 лет, было выявлено, что среднее значение общего ХС было значительно выше у выживших больных по сравнению с умершими: $181,5 \pm 43,6$ против $171,6 \pm 57,2$ мг/дл ($p=0,0043$) [183]. В этом исследовании выявлено, что уровень общего ХС менее 150 мг/дл влиял на выживаемость больных ХОБЛ и был значительно хуже, чем при уровне более 200 мг/дл.: 16 мес. против 64,4 мес. ($p=0,0173$). Анализ показал, что уровень общего ХС менее 150 мг/дл является независимым параметром, позволяющим прогнозировать сердечно-сосудистую смерть у больных ХОБЛ (ОР 1,8430; 95 % ДИ: 1,2547–2,7072; $p=0,0019$).

С другой стороны статины уменьшают уровень общего ХС и приводят к снижению сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ (ОР 0,4924; 95 % ДИ: 0,2924–0,8292; $p=0,0080$). В исследовании X. Sheng et al. было выявлено, что у больных ХОБЛ статины снижают риск общей смертности в коморбидной патологии как ССЗ, так и без коморбидной патологии. Авторы утверждают, что статины способны подавлять воспаление в стенке сосудов. Но рандомизированное, контролируемое исследование STATCOPE (Prospective Randomized Placebo Controlled Trial of Simvastatin in the Prevention of COPD Exacerbations), в котором изучали действие статина в дозе 40 мг/сутки в сравнении с плацебо у 885 больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, завершилось неудачей [287]. Применение симвастатина не снижало риск частоты и длительность обострения ХОБЛ по сравнению с плацебо.

Не так давно завершились исследования, вызывающие несомненно интерес, которые выявили тесную генетическую связь ряда липидных параметров, таких как аполипопротеин М и ХС ЛПВП, влияющие на функцию легких и развитием эмфиземы. На сегодняшний день эти данные являются одними из перспективных и передовых исследований в таких направлениях как пульмонология и кардиология [110].

АГ вносит негативный вклад в развитие ХСН, особенно с сохраненной ФВ ЛЖ, что продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях

[126, 199]. Бесспорно, что АГ встречается более чем у 50 % больных ХОБЛ в амбулаторной практике [250]. По мнению многих авторов, распространенность ХОБЛ среди больных АГ увеличивается из года в год и на сегодняшний день составляет 73,7 % с наличием как минимум одного респираторного симптома. И если использовать спирометрию как скрининговый метод, то этот показатель может возрастать [252]. Обнаружено, что у больных ХОБЛ по сравнению с больными без бронхиальной обструкции достоверно выше уровень ночного САД и ДАД, пульсового АД и число больных категории «non-dipper», что определенно вносит вклад в развитие ХСН [176].

Но, у больных с обострением ХОБЛ низкий уровень АД с такими показателями как рН крови, парциальное давление CO_2 и сатурация кислорода в крови, является ведущим фактором удлинения сроков госпитализации и неблагоприятному исходу [257]. В некоторых исследованиях показано, что наличие ХОБЛ в сочетании с АГ и без неё является ФР развития ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, при этом только коррекция АД, ишемии миокарда и фибрилляции предсердий, обеспечивают профилактику ХСН, а не коррекция бронхиальной обструкции [233].

Поэтому влияние бронхиальной обструкции и неконтролируемой АГ на формирование и течение ХСН требует дальнейшего изучения.

В ходе анализа структуры лечения пациентов в нашем исследовании было обнаружено, что больные ХСН в сочетании с ХОБЛ практически не принимали иАПФ и β -АБ. Такие же данные были найдены в некоторых популяциях Европейского регистра по ХСН о частоте использования β -АБ среди больных ХСН и ХОБЛ [243].

В Шотландии врачи первичного звена в 2,5 раза реже выписывают β -АБ больным ХСН в сочетании с ХОБЛ, чем пациентам без бронхиальной обструкции [254]. По ряду исследований было выявлено, что снижение ОФВ1 по данным спирометрии у больных ХСН и ХОБЛ является следствием назначения β -АБ. В одном небольшом двойном слепом, плацебо-контролируемом,

рандомизированном исследовании в котором участвовали всего 27 человек, страдавших ХСН в сочетании с умеренной и тяжелой ХОБЛ, и принимавших бисопролол в течение 4 месяцев получены данные о снижении ОФВ1 на 70 мл в сравнении с плацебо, а на фоне плацебо отмечено увеличение ОФВ1 на 120 мл. [124]. Следующее, открытое перекрестное исследование в котором участвовали 35 пациентов с ХСН и ХОБЛ получавших бисопролол, метопролол, карведилол, выявило, что ОФВ1 отличался в зависимости от выбора β -АБ. Наибольший показатель ОФВ1 был выявлен при применении бисопролола, ниже у метопролола, наименьший у карведилола [156]. Но есть данные других исследований, в которых говорится, что β -АБ это уникальные препараты, которые улучшают проходимость бронхов и улучшают качество жизни. Так, в исследовании M. Lainscak et al. применение селективного β -АБ бисопролола у 63 пожилых больных ХСН в сочетании с ХОБЛ привело к увеличению ОФВ1 в сравнении с карведилолом [157]. В другой многоцентровой наблюдательной программе, которая включала курильщиков, была выделена когорта пациентов, страдающих ХОБЛ 2-4 стадии в соответствии с GOLD, составляющая 3 464 человека. Наблюдения составили 2,1 года. При лечении β -АБ выявлено достоверное снижение частоты общих (ОР 0,73; 95 % ДИ: 0,60–0,90; $p=0,003$) и тяжелых обострений ХОБЛ (ОР 0,67; 95 % ДИ: 0,48–0,93; $p=0,016$). На фоне приема β -АБ снижалась частота обострений ХОБЛ без увеличения частоты смертельных исходов в целом в том числе и у пациентов с тяжелой ХОБЛ, использующих оксигенотерапию в домашних условиях [121]. Имеются данные о 10 ретроспективных когортных исследованиях, в которых установлена взаимосвязь между применением β -АБ и улучшением выживаемости больных ХОБЛ и ХСН и, как следствие, повышение качества жизни [7, 137, 290].

В недавнем ретроспективном исследовании, посвященном проблеме назначения β -АБ пациентам с ХОБЛ при обострении ХСН, требующей госпитализации, после выписки из стационара разделили на 3 группы в зависимости от выбора β -АБ: пациентам первой группы определили карведилол

(n=86), во второй – бисопролол (n=34), в третьей группе β -АБ не назначались (n=46) [205]. Исследование продолжалось 33,9 месяца. При этом частота смертельных исходов в группе больных, не получающих β -АБ, была достоверно выше ($p=0,039$), а применение β -АБ коррелировало с меньшей частотой случаев общей смерти (ОР 0,41; 95 % ДИ: 0,17–0,99; $p=0,047$). В результате сравнительного анализа различных препаратов группы β -АБ определено, что при использовании карведилола в сравнении с бисопрололом значительно выше была частота повторных госпитализаций, как в связи с декомпенсацией ХСН, так и в связи с обострениями ХОБЛ (ОШ 3,11; 95 % ДИ: 1,47–6,61; $p=0,003$). В результате данных исследований выработаны рекомендации о необходимости применения β -АБ при ХСН и ХОБЛ, а бисопролол по мнению авторов является единственно действенным селективным β -АБ препаратом.

Защитные эффекты β -АБ у больных ХСН в сочетании с ХОБЛ, предположительно, обусловлены не только их благоприятным влиянием на течение ХСН, но и снижением отрицательных эффектов β_2 -агонистов, вызывающих тахикардию и ухудшающих прогноз у больных с такой сочетанной патологией. В проспективном исследовании D. H. Au et al. сообщается, что из 1 529 больных ХОБЛ, имеющих систолическую дисфункцию ЛЖ, частота госпитализаций, связанных с обострениями ХСН, обусловлена применением ингаляционных β_2 -агонистов, с дозозависимым эффектом: ОР для одного флакона препарата в месяц составил 1,4 (95 % ДИ: 0,9–2,0), для двух флаконов в месяц – 1,7 (95 % ДИ: 1,2–2,5), для трех флаконов в месяц – 2,1 (95 % ДИ: 1,4–3,1) [272].

В свою очередь, по мнению других исследователей, в настоящее время нет доказательной базы для отмены и/или ограничения ингаляционных β_2 -агонистов у больных с тахипноэ вследствие СН. Нежелательные эффекты β_2 -агонистов подталкивают к более глубокому исследованию в клинических условиях, а их назначение требует внимательного рассмотрения этиологии одышки у пациента с СН и получения убедительных доказательств обструкции [225, 198].

ХОБЛ не является противопоказанием для назначения β -АБ при сочетанной патологии, но следует назначать селективные β -АБ с низких доз с обязательным мониторингом функции внешнего дыхания [158, 136, 307].

Интересной группой препаратов являются иАПФ. Ингибиторы АПФ у больных ХОБЛ назначаются крайне редко, для этого есть объективные данные. Одна из причин – это деградация брадикинина, которая является типичным побочным действием этих препаратов. При появлении кашля у таких больных, принимающих иАПФ, возникает вопрос какого генеза кашель: обострение ХОБЛ либо побочное действие препарата [144]? Известно, что кашель развивается не у всех пациентов, принимающих иАПФ, возможно это из-за генетического полиморфизма АПФ и рецепторов брадикинина. [246, 247]. Есть данные, что кашель может быть причиной избыточного накопления в легких субстанции Р из-за нарушения её метаболизма на фоне блокады АПФ и увеличения продукции оксида азота в дыхательных путях [155]. Вследствие чего, иАПФ в рекомендациях 2007 г. были потеснены из препаратов первого ряда антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ, однако данный вывод не коснулся лечения больных с ХСН [190].

Имеются научные данные о негативном влиянии РААС в патогенезе ХОБЛ, усиливающей формирование фиброза в бронхолегочной системе и вызывающей легочную гипертензию, что однозначно требует её подавления уже на начальных этапах развития ХОБЛ [219]. Установлено, что иАПФ имеют положительный эффект на скелетную мускулатуру у больных ХОБЛ, устраняя дисфункцию и некоторые авторы рассматривают блокаду РААС как новый способ лечения ХОБЛ [258, 267].

В одном из последних ретроспективных когортных исследований, в ходе которого изучалось действие иАПФ или АРА в сочетании с назначением статинов, у больных ХОБЛ с высоким сердечно-сосудистым риском выявили снижение госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ, а также отмечено уменьшение количества летальных случаев (ОР 0,66; 95 % ДИ: 0,51–0,85), общей

смертности (ОР 0,42; 95 % ДИ: 0,33–0,52), ИМ (ОР 0,39; 95 % ДИ: 0,31–0,49) [264]. В другом ретроспективном когортном исследовании, включавшем 11 212 больных, обследованных после обострения ХОБЛ, было выявлено, что иАПФ или АРА достоверно снижали частоту смертельных исходов в течение 90 дней на 45 % (ОР 0,55; 95 % ДИ: 0,46–0,66) [209]. В целях прогнозирования ССЗ, требуется проведение крупных длительных рандомизированных исследований для определения роли блокаторов РААС в лечении больных ХСН и ХОБЛ, в том числе с точки зрения обострений бронхиальной обструкции.

Какую группу выбрать: БРА или иАПФ? Ответ очевиден – иАПФ используются значительно дольше, а терапевтический спектр её отдельных представителей шире. Нежелательный эффект, возникающий при этом в виде брадикининового кашля, компенсируется значительным вазопротективным действием [62, 134, 106].

В нашей работе выявлено, что у больных ХСН и ХОБЛ выявлена более высокая частота желудочковых нарушений ритма (58,3%) при отсутствии различий по частоте развития фибрилляции предсердий. Хроническая обструктивная болезнь легких значительно влияет на ССЗ, увеличивая риск аритмий. В недавно проведенном мета-анализе (18 176 уникальных исследований) установлено, что у больных ХОБЛ в 2,46 раза чаще фиксировались ССЗ: ИБС, ХСН, сердечная аритмия, легочная гипертензия, заболевания периферических артерий [274], а также в 1,33 раза чаще встречалась АГ.

В нашем исследовании у больных ХСН на фоне ИБС в сочетании с ХОБЛ регистрировался более высокий уровень АД в покое в сравнении с группой пациентов без ХОБЛ. В исследовании S. Battaglia et al. выявлено, что на фоне ХОБЛ чаще нарушается ритм сердца и встречается АГ [253]. Как известно частота встречаемости сердечных аритмий у больных ХОБЛ составила 16,6 %, АГ – 64,7 %, вне зависимости от тяжести ХОБЛ и выявлялась на ранних этапах её развития. За последние 5 лет появляется все больше данных, свидетельствующих, что ХОБЛ у больных АГ является фактором, приводящим к смертельным исходам

наряду с другими ФР, такими как курение, злоупотребление алкоголем, наличие ИБС, ХСН [127].

Спорными являются вопросы взаимосвязи нарушения ритма сердца и тяжести ХОБЛ, а также прогноз такой сочетанной патологии. В одном из национальных регистров у больных с фибрилляцией предсердий частота ХОБЛ составила 1,5 % случаев [135]. А такая коморбидная патология, как ХОБЛ и фибрилляция предсердий, повышала риск ишемического цереброваскулярного события в 2,85 раза (95 % ДИ: 1,57–5,16; $p=0,001$), что достоверно выше по сравнению с пациентами, страдающими только фибрилляцией предсердий или только ХОБЛ [249].

В своем исследовании Т. Konecny et al. изучал виды аритмий в зависимости от тяжести ХОБЛ, используя для выявления нарушений ритма сердца суточное мониторирование ЭКГ [265]. В исследовании, проведенном с 2000 по 2009 г. и включавшем 7 441 больного, у 3 121 (41,9 %) была выявлена ХОБЛ. При этом у пациентов с ХОБЛ диагностировалась более высокая частота фибрилляции и трепетания предсердий (11 % против 23,3 %; $p<0,0001$), так же неустойчивая и устойчивая желудочковая тахикардия (5,9 % против 13 %; $p<0,0001$; 0,9 % против 1,6 %; $p<0,0001$ соответственно). Многофакторный анализ, учитывающий возраст, пол, статус курения, наличие ожирения, АГ, ИБС, ХСН, СД, анемии, рака, ХБП, применение антиаритмических препаратов показал, что ХОБЛ является фактором высокого риска: фибрилляции, трепетания предсердий, ЖНР. В нескольких научных работах было показано, что риск внезапной смерти у больных ХОБЛ присущ пациентам не только старшей возрастной группы, но и лицам старше 45 лет, более чем в 1,3 раза, что, по-видимому, связано с гиподиагностикой ЖНР за счет удлинения интервала QTс, которое выявлялось у 31,9 % больных с бронхиальной обструкцией [146, 200].

В нашем исследовании более 80% больных ХСН и ХОБЛ по данным ЭхоКГ имели сохраненную функцию ЛЖ, что не согласуется с рядом других исследований. Так среди больных ХОБЛ, как продемонстрировано в

амбулаторной практике в равной степени встречается ХСН как с сохраненной, так и со сниженной фракцией ЛЖ: 27,9 % (95 % ДИ: 19,4–36,4 %) и 28,6 % (95 % ДИ: 20,0–37,2 %) соответственно [142]. Противоречия, как предполагается, связаны с тем что средний возраст больных ХСН и ХОБЛ в большинстве исследований старше 65 лет, а наше исследование, согласно дизайну, включались больные до 65 лет с целью исключения возрастных влияний на состояние органов-мишеней. Так статистический анализ в работе К. К. Iversen с соавт. с поправкой на возраст выявил, что частота встречаемости ХОБЛ была выше у больных с сохраненной ФВ ЛЖ, чем у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ: 41 % против 31 % ($p=0,03$) [148]. В обзоре R. J. Mentz с соавт. было показано, что представительство наиболее часто встречающейся коморбидной патологии у больных ХСН отличается в зависимости от уровня ФВ ЛЖ [236]. Так, заболевания легких, прежде всего ХОБЛ, СД, анемия и ожирение являются наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ; ХБП и обструктивное апноэ сна встречаются в равной степени как при ХСН с сохраненной, так и со сниженной ФВ ЛЖ. Поэтому понятие коморбидности и её различий легли в основу новой гипотезы развития ХСН с сохраненной фракцией ЛЖ [245, 312]. Предполагается, что развитие ХСН с сохраненной фракцией ЛЖ поддерживается системным провоспалительным состоянием, пусковым механизмом которого является наличие сопутствующей патологии, как ожирение, СД, ХОБЛ, солечувствительная форма АГ. В свою очередь воспалительная реакция эндотелия коронарного микроциркуляторного русла ведёт к снижению продукции оксида азота, циклического гуанозин монофосфата и активности протеинкиназы G в соответствующих кардиомиоцитах. Низкая активность протеинкиназы G способствует гипертрофии и увеличивает напряжение покоя благодаря гипофосфорилированию, что ведёт к жесткости кардиомиоцитов и интерстициальному фиброзу, приводящему к возникновению нарушений диастолы ЛЖ и развитию ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

В нашем исследовании у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ определена высокая частота диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ (68,3%), которая подтверждена результатами многочисленных исследований [154, 172]. Малоизученным и спорным вопросом остается вклад ХОБЛ в развитие и прогрессирование ДД ЛЖ. В одном из исследований М. López-Sánchez с соавт. обнаружено, что ХОБЛ может быть самостоятельной причиной развития ДД ЛЖ [201]. В его работе доказано, что у больных ХОБЛ тяжелой степени без сопутствующих ССЗ распространенность ДД ЛЖ достигает 90 %, а соотношение Е/А достоверно коррелировало с парциальным давлением кислорода крови ($r=0,26$; $p<0,05$), но не с параметрами увеличения размеров ПЖ, показателями воспаления или функции внешнего дыхания. По мнению другой группы ученых (М. М. Schoors с соавт.) у больных с сохраненной ФВ ЛЖ и ХОБЛ независимо от тяжести бронхиальной обструкции частота ДД ЛЖ составила 66 % [163], а в работе L.M. Caram с соавт. – 88 % [120].

В нашей работе, как и в работе Н. Watz с соавт, выявлена не только высокая частота ДД ЛЖ, но и уменьшение размеров камер сердца при ХОБЛ [150]. Авторы не отрицают недостаточность данных о влиянии нарушений функции легких на размеры сердца и его функции при ХОБЛ. В работе Н. Watz с соавт. было обследовано 136 больных ХОБЛ с разной степенью тяжести в ходе которого определено, что размер всех камер сердца уменьшался по мере увеличения степени тяжести бронхиальной обструкции. Соотношение емкости вдоха к общей емкости легких, функциональная остаточная емкость легких и остаточный объем показали достоверную высокой степени зависимости взаимосвязь с размерами сердца. Степень бронхиальной обструкции и диффузионная способность легких не влияли на ремоделирование сердца.

В клинической практике есть трудности диагностики ХСН на фоне ХОБЛ [197]. Кашель или одышка – неотъемлемые жалобы как у больных ХСН, так и у больных ХОБЛ в стадии декомпенсации, поэтому проведение ЭхоКГ и СПГ является методами проведения точной диагностики для выявления той или иной

патологии [299]. Также помогает в диагностике ХСН при наличии ХОБЛ натрийуретический пептид. В нашем исследовании мы получили данные, что уровень NT-proBNP имеет более высокий показатель в группе больных с ХСН в сочетании с ХОБЛ. Также эта группа имела более тяжелое течение и выраженную ДД ЛЖ. В работе Y. S. Huang с соавт. при обследовании 148 госпитализированных пожилых пациентов ХСН с наличием ХОБЛ частота ДД ЛЖ была выше, но без достоверных различий с группой контроля по частоте нарушений систолической функции ЛЖ и уровню NT-proBNP [206].

В нашем исследовании у больных ХСН при наличии ХОБЛ выявилось, что частота ГЛЖ была у 61,7% и ИММЛЖ был больше в этой группе, чем у пациентов ХСН без бронхиальной обструкции. Взаимосвязь ГЛЖ с развитием и прогрессированием ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных ИБС и АГ хорошо изучена и представлена в литературе [239, 266]. Вклад ХОБЛ в развитие и прогрессирование ГЛЖ изучен недостаточно. В исследовании W.J. Andeson и соавт. был выявлен отрицательный вклад ХОБЛ в возникновение ГЛЖ [221]. В его исследовании было обследовано 30,1% больных ХОБЛ (без сердечно-сосудистых заболеваний), у которых были выявлены ЭхоКГ критерии ГЛЖ, причем чаще у женщин, чем у мужчин: 43,2% против 21,4% ($p = 0,02$) [221]. ИММЛЖ у больных ХОБЛ был достоверно больше и составил 96,2 г/м² (95% ДИ, 90.1-102.7 г/м²) против 82,9 г/м² (95% ДИ, 75.8-90.6 г/м²) в контрольной группе ($p=0,017$). В литературе имеются данные о том, что ГЛЖ снижает выживаемость больных ХОБЛ. По данным P.M. Short и соавт. было выявлено, что увеличение ИММЛЖ более 95 г/м² у женщин и более 115 г/м² у мужчин взаимосвязано с увеличением риска смерти в 5,5 раза ($p=0,02$), а с поправкой на ЧСС – в 1,5 раза ($p=0,021$) [207].

Тем не менее, существуют другие мнения, что ГЛЖ у больных ХОБЛ – это лишь физиологический компенсаторный механизм в ответ на физическую нагрузку [173].

Наличие ХОБЛ у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в нашем исследовании не было взаимосвязано с более выраженной частотой и тяжестью

легочной гипертензии по сравнению с группой без бронхиальной обструкции. Это объяснялось тем, что в наше исследование не входили пациенты с очень тяжелой ХОБЛ и дилатацией ПЖ. Предполагается, что ХСН может быть самостоятельной причиной развития легочной гипертензии. Так, С. S. Lam с соавт., изучавший две группы больных с АГ (первая группа - 244 больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и АГ в возрасте 76 ± 13 лет, вторая группа - 719 пациентов с АГ без симптомов и признаков ХСН), которые наблюдались в течение 3 лет выявил, что у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ (83%) было зарегистрировано систолическое давление в легочной артерии более 35 мм рт. ст., при чем его уровень был достоверно ($p < 0,001$) выше у пациентов с АГ без ХСН [259]. В литературе представлена гипотеза V. F. Segers с соавт. о патофизиологических механизмах развития легочной гипертензии при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [281]. По их мнению, именно ДД ЛЖ индуцирует развитие легочной гипертензии за счет пассивного повышения конечного диастолического давления, реактивной вазоконстрикции легочных артериол, а в дальнейшем сосудистого ремоделирования, а также других процессов на клеточном и биохимическом уровне. Проблема ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и риск развития легочной гипертензии требует дальнейшего изучения, так как в этом процессе участвуют параллельно множественные патогенетические механизмы и факторы риска [260].

В зависимости от длительности и тяжести ХОБЛ, выраженности легочной гипертензии, наличия эмфиземы и других факторов происходит нарушение структуры и функции ПЖ сердца [268, 296]. В наше исследование не включались больные с дилатацией ПЖ и ПП. Мы предполагали, что у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ будет более высокая частота и выраженность нарушений структуры и функций ПЖ и ЛГ по сравнению с пациентами с ХСН. Но при выполнении работы мы выявили, что в группе больных ХСН с бронхиальной обструкцией достоверно чаще встречалась только ДД ПЖ (53,3%), выраженность ее проявлений по эхокардиографическим критериям также была более значимой. Оценив полученные в ходе исследований данные, было установлено, что

нарушение функций ПЖ выявляются и при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ неотягощенной ХОБЛ. Аналогичные данные получены в исследовании S.F. Mohammed и соавт. при обследовании 562 больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [269]. В исследовании, проведенном Burke M. A. и соавт., изучалась частота различных вариантов нарушений функций ПЖ у 419 обследованных больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [255] и выяснилось, что дисфункция трикуспидального клапана выявлена в 28% случаев, снижение конечной диастолической площади ПЖ – в 15% случаев, гипертрофия ПЖ – в 34% случаев, при этом толщина стенки ПЖ ассоциировалась с увеличением риска сердечно-сосудистых событий в 1,37 раза (95% ДИ, 1,16-1,61; $p < 0,001$).

В своей работе D.A. Morris и соавт. чётко указали на частоту встречаемости систолической и ДД ПЖ у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [270]. При этом распространенность систолической и ДД ПЖ составили соответственно 75% и 48%, ЛЖ – 80% и 60%.

В нашем исследовании мы считаем, что возможными причинами высокой частоты и выраженности ДД ПЖ в группе больных ХСН и ХОБЛ является не только бронхиальная обструкция, но и наличие такого фактора риска как ожирение, более высокого уровня миокардиального стресса, оцененного по уровню NT-proBNP, и коллагенообразования. Доводами наших рассуждений могут быть результаты ряда исследований других авторов, в которых показано, что метаболический синдром и ожирение негативно влияют на ремоделирование ПЖ за счет воздействия перикардиального жира на его структуру и функции [300, 308]. В исследовательской работе S. Nergui и соавт. обнаружил, что перестройка ПЖ на ранней стадии ЛГ связана с фиброзом, переваскулярным ремоделированием, в формировании которых играют патогенетическую роль эндотелиальная NO-синтаза и патологический метаболизм коллагена [271]. По данным T.S. Ozdemirel и соавт. дисфункция ПЖ тесно связана с уровнем NT-proBNP, который отрицательно влияет на толерантность к физической нагрузке и качество жизни [166].

При наличии ХОБЛ у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, как показывает наше исследование, уровень неблагоприятного коллагенообразования выше не только в миокарде, но и других органах-мишенях, за счет увеличения в крови универсального маркера фиброза - TIMP1. В работе Z. Navratilova и соавт. наиболее полно дана оценка системы коллагенолиза при ХОБЛ в которой исследовались и матриксные металлопротеиназы (ММР), и уровень их экспрессии, и активность их ингибиторов (TIMP) [288]. Авторы выявили, что у больных ХОБЛ в сравнении с контрольной группой повышены ММР 1-3 и ММР 7-9 ($p=0,001-0,043$), при этом рост концентрации ММР 1, 8 и 9 был параллельным с увеличением тяжести ХОБЛ ($p=0,002-0,007$). Концентрация TIMP 1 и 4 была значительно увеличена и зависела от тяжести ХОБЛ ($p<0,001$). В свою очередь в работе R.Linder и соавт. продемонстрировали, что у больных ХОБЛ имелось повышение только ММР-9 без достоверных изменений TIMP1 [283].

В нашей работе мы оценивали концентрацию сурфактантного белка А, который является основным белком лёгочного сурфактанта и выявили, что у пациентов ХСН на фоне ХОБЛ его концентрация была достоверно выше, что по данным других научных источников указывает не только на ярко выраженные иммуномодулирующие эффекты, обусловленные сурфактантным белком А при данной сочетанной патологии, но и может быть представлен как маркер продукции провоспалительных цитокинов [298, 174], реактивных оксидантов [208] и способен регулировать продукцию оксида азота [235]. Дискуссионным вопросом является участие сурфактантного белка А в определенных условиях в формировании фиброза не только в легких, но и в других органах [145, 191]. Учитывая, что сурфактантный белок А, являясь членом семейства коллектинов С-типа, состоит из четырёх доменов, один из которых - коллагеноподобный домен, который, как предполагается, может играть роль в процессе коллагенообразования [285].

В последние годы широко обсуждается в литературе вопрос формирования кардиоренального континуума и кардиовазальных взаимоотношений при ХСН

[256], но сведений об изменении структуры и функций органов-мишеней при ХСН в сочетании с ХОБЛ крайне мало. В нашем исследовании у больных ХСН и ХОБЛ частота СКФ < 60 мл/мин/1,73м² составила 36,7% и была достоверно выше, чем при ХСН без заболеваний легких.

Участие бронхиальной обструкции в возникновении и прогрессировании в почечной дисфункции неизвестно. В литературе описываются немногочисленные исследования о состоянии функции почек у больных ХОБЛ. В исследовании Т. Yoshizawa и соавт. при обследовании 108 больных со стабильной ХОБЛ и 79 пациентов без бронхолегочных заболеваний установлено, что уровень креатинина в сыворотке крови был достоверно выше у больных с бронхиальной обструкцией, но соотношение СКФ к уровню сывороточного креатинина достоверно между группами не различалось [251]. Концентрация цистатина С в крови является чувствительным маркером нарушения фильтрационной функции почек при ХОБЛ, который был достоверно выше при бронхиальной обструкции, чем при нормальной функции бронхов. А соотношение СКФ к уровню концентрации цистатина С в сыворотке крови было существенно ниже в группе больных ХОБЛ. Распространенность ХБП при СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² у больных ХОБЛ составила 31%, у пациентов без бронхолегочных заболеваний - 8% (95% ДИ 1,94-12,46, $p=0,0008$). Соответственно ОР развития ХБП при наличии ХОБЛ составил 4,91. При оценке распространенности ХБП III стадии и выше по критерию соотношения СКФ к уровню концентрации цистатина С в сыворотке крови ее уровень у больных ХОБЛ был рассчитан как 53%, у больных без бронхолегочных заболеваний - как 15%, при этом ОР составил 6,30 (95% ДИ, 2,99-13,26, $p<0,0001$).

В своей работе С. Casanova и соавт. предложили микроальбуминурию использовать как маркер ренальной и эндоваскулярной дисфункций у больных ХОБЛ [231]. В исследовании участвовали две группы: в первую входили 129 человек, имеющих стабильную стадию ХОБЛ, во вторую включили 51 человек, являющихся активными курильщиками, с нормальными показателями спирометрии без ССЗ. Выявлено, что соотношение альбумина к креатинину мочи

было достоверно выше в первой группе пациентов в сравнении с группой курильщиков без бронхиальной обструкции. При этом распространенность ХБП по данному показателю в группе больных ХОБЛ составила 24%, в группе курильщиков - 6% ($p=0,005$). Уровень микроальбуминурии был взаимосвязан с парциальным давлением кислорода крови.

Данные об особенностях ремоделирования артериальной стенки у больных ХСН на фоне ХОБЛ в литературе отсутствуют. Вместе с тем имеются единичные данные об изменении жесткости артерий у больных ХОБЛ и ИБС [39].

Однако известно, что среди суррогатных маркеров сердечно-сосудистого риска жесткость артерий играет главную роль и является независимым предиктором неблагоприятного прогноза при сердечно-сосудистых осложнениях, как при наличии заболеваний сердца, так и бронхолегочной системы [115]. Проблемными вопросами остается выбор главного четкого критерия, оценивающего жесткость артерий при наличии ХОБЛ. В работе R.Chen и соавт. продемонстрирована взаимосвязь спирометрического показателя ОФВ₁ с артериальной жесткостью: чем ниже ОФВ₁, тем более выражена степень жесткости артериальной стенки [104]. Согласно данному исследованию выраженность бронхиальной обструкции ассоциировалась не с увеличением лодыечно-плечевого индекса, а с увеличением скорости пульсовой волны в плече-лодыечном сегменте. В нашем же исследовании у больных ХСН и ХОБЛ такой закономерности не было выявлено. По нашим данным у больных ХСН ишемической этиологии на фоне АГ и ХОБЛ СПВ в каротидно-феморальном сегменте, аорте, сонной артерии, индекс аугментации и сердечно-лодыечно-сосудистый индекс зависели от тяжести ХОБЛ. Такие же данные были получены в исследовании H. Cinarca и соавт. [116]. По данным A.C. Aykan и соавт. у больных ХОБЛ сердечно-лодыечно-сосудистый индекс, отражающий истинную жесткость артерий, независимую от АД, был значительно увеличен и коррелировал с ОФВ₁, индексом Тиффно и стадией ХОБЛ [118]. В своей публикации S. P. Bhatt и соавт, описали мультицентровое рандомизированное

исследование согласно которому у больных ХОБЛ СПВ в аорте была взаимосвязана не только с возрастом, уровнем САД, статусом курения, индексом кальцификации аорты, но и с ОФВ1 по данным СПГ [153]. Такие же данные были получены в исследовательской работе M. John и соавт. [301].

ВЫВОДЫ

1. Формирование ХСН у больных ИБС и АГ на фоне ХОБЛ характеризуется определенными особенностями, которые представлены не только более тяжелым ее течением, как по клиническим данным, так и уровню Nt-proBNP, но и сохранением ФВ ЛЖ в диапазоне нормальных значений у 85% больных на фоне более выраженной ДД ЛЖ. По мере снижения постбронходилатационного ОФВ1 тяжесть ХСН нарастает.

2. Негативный вклад в формирование и прогрессирование ХСН у больных АГ и ИБС вносят высокая частота коморбидной патологии, ожирение, тяжесть стенокардии, уровень АД, дислипидемия, желудочковая эктопическая активность, которые более выражены и чаще встречаются при наличии ХОБЛ, а также более низкая частота применения эффективных медикаментозных средств для лечения ХСН (ИАПФ, бета-адреноблокаторы).

3. Структурно-функциональная перестройка сердца у больных ХСН на фоне ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ представлена особым типом его ремоделирования, который характеризуется не только сохраненной ФВ ЛЖ на фоне более выраженной ДД ЛЖ, но ДД ПЖ при снижении индексированных объемов ЛЖ и ЛП, высокой частотой развития ГЛЖ. Бронхиальная обструкция у больных ИБС и АГ, осложненных ХСН, не связана с развитием более выраженной легочной гипертензией и гипертрофией ПЖ.

4. Поражение органов-мишеней при ХСН ишемической этиологии на фоне АГ и ХОБЛ характеризуется более выраженными нарушением фильтрационной функции почек, оцененной, как по уровню СКФ (СКД-ЕР), так и по

концентрации сывороточного цистатина С, повышенной истинной жесткостью артерий, определенной по скоростным характеристиками в различных бассейнах артериального русла и индексу CAVI1.

5. Увеличение концентрации TIMP-1 в сыворотке крови, и, предположительно, увеличение сурфактанта А, у больных АГ и ИБС, осложненной ХСН, на фоне ХОБЛ могут быть рассмотрены как патогенетические механизмы ремоделирования органов-мишеней, отражающие процесс патологического коллагенообразования и риск фиброза в тканях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях профилактики развития и прогрессирования ХСН у больных АГ и ИБС на фоне ХОБЛ на основании полученных результатов рекомендуется более строгий контроль и коррекция таких факторов сердечно-сосудистого риска, как АГ, ожирение, дислипидемия, а также назначение, а при необходимости и коррекция таких медикаментозных вмешательств, как ИАПФ и бета-адреноблокаторы.

2. При появлении и нарастании симптомов одышки у больных ХСН и ХОБЛ в целях совершенствования диагностики и определения тяжести ХСН на фоне ХОБЛ предлагается применять эхокардиографию с оценкой не только ФВ ЛЖ, но и тканевую доплерометрию с оценкой ДД ЛЖ и ПЖ, а также концентрацию NT-proBNP в крови.

3. В целях ранней диагностики и коррекции поражения органов-мишеней у больных ХСН на фоне ХОБЛ рекомендуется определение и оценка, как СКФ (СКД-ЕРІ), так и цистатина С в сыворотке крови, а также определение индекса САVI1 по данным объемной сфигмоплетизмографии и концентрации TIMP-1 или сурфактанта А в сыворотке крови.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абидов, А.Д. Артериальная гипертензия при хронических обструктивных заболеваниях легких / А.Д. Абидов // Азербайджанский медицинский журнал. - 1984. - №8. - С.57-59
2. Акрамова, Э.Г. Комплексное ультразвуковое и функциональное исследование сердечно-сосудистой системы при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.13 / Акрамова Эндже Гамировна -М. - 2014.
3. Александров, А.Л. Легочная гемодинамика и функциональное состояние сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких: автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.00.43 / Александров Альберт Леонидович. -СПб., 1992.
4. Алексеенко, З.К. Особенности клинического течения и диагностики ишемической болезни сердца на фоне хронических обструктивных заболеваний легких: автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Алексеенко Зоя Константиновна. -Харьков, 1992.
5. Алмазов, В.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситникова и др. // Кардиология. - 2001. - № 5. - С.26-29.
6. Антонюк, М.В. Иммунологические особенности хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей артериальной гипертензией / М.В. Антонюк, Е.В. Хмелева, Е.П. Калинина // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - № 4. том 18. - С.88-89.
7. Арутюнов, Г. П. Бета-блокаторы и сердечная недостаточность / Г. П. Арутюнов // Сердечная Недостаточность. – 2002. - №3 (1) - С.27-33.
8. Афанасьева, Т.Н. Нарушения кислотно-основного состояния организма (патофизиологические аспекты): Метод. рекомендации. / Афанасьева Т.Н. и др. - Минск, 2005. С. 9-10.

9. Барт, Б.Я. Функция левого желудочка у больных ХНЗЛ / Б.Я. Барт, Т.Л. Пашкова, С.Е. Бащинский, М.А. Осипов // Кардиология. -1987. -№ 3. -С.66-68.
10. Беленков, Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Сердечная Недостаточность. -2002. -Т.3. -№ 1. -С.7-11.
11. Бобров, В.А. Системная артериальная гипертензия при хронических обструктивных заболеваниях легких и некоторые вопросы ее патогенеза. Актуальные вопросы патологии сердечно-сосудистой системы и органов дыхания / В.А. Бобров, С.Н. Поливода, И.М. Фуштейн // Тезисы доклада XII республиканской научной конференции. - Киев. - 1981. -Т.2 -С.13.
12. Бобров, В.А. Системная артериальная гипертензия при хроническом обструктивном бронхите: современные взгляды и новые понимания / В.А. Бобров, И.М. Фуштейн, В.И. Боброва // Клиническая медицина. -1995. -№3. -С.24.
13. Бобров, В.А. Системная артериальная гипертензия при хронической бронхиальной обструкции: современные взгляды и новые понимания /Бобров В.А., Фуштей И.М., Боброва В.И.// Терапевтический архив. -1995. -№3. -С. 24-28.
14. Бондаренко, И.А. Общая мощность спектра вариабельности сердечного ритма и эффективность базисной терапии хронических обструктивных заболеваний легких / И.А. Бондаренко, Н.И. Яблучанский, А.В. Мартыненко // Буковинський медичний вісник. -2006 -№2. -С.15-8.
15. Бородин, М. А. О механизмах развития легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких / М. А. Бородин, Л.А. Мерзликин, В.В. Щетинин и др. // Пульмонология. -2003. -№ 3. -С.120-124.
16. Бродская, Т.А. Артериальная ригидность и болезни органов дыхания (патофизиологические механизмы и клиническое значение) / Т.А. Бродская, Б.И. Гельцер, В.А. Невзорова - Владивосток: Дальнаука, 2008.
17. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института сердца, легких, крови и Всемирной организации здравоохранения. - М., Пульмонология. - 1996. - С.161.

18. Василькова, Т.Н. Метаболический синдром и бронхообструкция - две составляющие системного воспаления / Т.Н. Василькова, Т.Н. Попова, И.В. Медведева // Врач. -2008. -№ 8. -С.19-21.

19. Ватутин, Н.Т. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная ишемической болезнью сердца / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинин, А.Н. Шевелев, В.В. Адаричев // Сердечная недостаточность. -2010. -№ 2 -С.95-106.

20. Вахрушев, Я. М. Оценка метаболизма основного вещества соединительной ткани при хронической обструктивной болезни легких / Я. М. Вахрушев, Г. И. Ермаков, П. Н. Шараев // Терапевтический архив. -2006. -№ 78 (3). -С.13-16.

21. Верткин, А.Л. Исследование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда / А.Л. Верткин, А.С. Скотников // Кардиология. - 2008. - Т.48. - №7. - С.14-18.

22. Верткин, А.Л. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления / А.Л. Верткин, А.С. Скотников, Е.Ю. Тихоновская и др. // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. - 2014. - №11. - С.811.

23. Волков, В.Г. Бронхиальная астма и артериальная гипертензия / В.Г. Волков // Терапевтический архив. - 1985. -Т.57. №3. - С.53-54.

24. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина - М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. - С.20-23.

25. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина - М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. - С.100.

26. Грачев, А.В. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца / А.В. Грачев, А.Л. Аляви, Г.У. Ниязова и др. // Кардиология. -2000. -№ 3. -С.31-38.

27. Гриппи, М.А. Патофизиология легких / М.А. Гриппи - М.: Бином, 1997. - 315с.
28. Гутор, С.С. Молекулярные маркеры послеоперационного ремоделирования сердца у больных ишемической кардиомиопатией. Сборник статей по материалам Международной 69-й научной итоговой студенческой конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова под реакцией академика РАМН В.В. Новицкого, член. корр. РАМН Л.М. Огородовой. / С.С. Гутор - Томск. 2010. С. 293-295.
29. Дворецкий, Л. И. Клинические рекомендации по лечению больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией и другой патологией / Л.И. Дворецкий // Русский медицинский журнал. -2005. -№10. -С. 672-675.
30. Жданов, В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией /В.Ф. Жданов // Актуальные проблемы пульмонологии. Сб. науч. тр. Л., - 1991. - С.89-93.
31. Жданов, В.Ф. Особенности легочной микроциркуляции и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией /В.Ф. Жданов, В.И. Амосов, Т.М. Сеницина, Е.Э. Ярцева // Терапевтический архив. - 1991. - Т.63. -№10. - С.144-146.
32. Жданов, В.Ф. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой: (Вопросы патогенеза, клиники, лечения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06; 14.00.43 / Жданов Виталий Федорович. - СПб., - 1993.
33. Задионченко, В.С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных ХОБЛ / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, Е.В. Шилова и др. // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т.П. - №9. - С.535-539.
34. Задионченко, В.С. Артериальная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких / В.С. Задионченко. - М.: Анахарсис, 2005. - 176 с.
35. Зайко, Н. Н. Патологическая физиология /Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, А. В. Атаман - М.: МЕДпресс-информ, - 2002. - С.453-477.

36. Иванов, С.Г. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции / С.Г. Иванов, М.Ю. Ситникова, Е.В. Шляхто // Кардиология СНГ. - 2006. - № 4. С.267-70.

37. Иванов, С.Ю. Суточное мониторирование артериального давления. Лекция. - СПб, 2003. - С.34.

38. Калинина, Е.П. Особенности нарушения иммунной системы при хроническом бронхите и методы иммунокоррекции / Е.П. Калинина, Г.И. Цывкина, Т.П. Герасименко // Новые технологии восстановительного лечения наиболее распространенных неинфекционных заболеваний: сб. науч. тр. / Владивосток. НИИ МКВЛ - ВФ ДНЦ ФПД СО РАМН. 2002. - С.76-85.

39. Кароли, Н.А. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких с наличием и в отсутствие ишемической болезни сердца / Н.А. Кароли, Г.Р. Долишняя, А.П. Ребров // Кардиология. - 2013. №7. - С.56-61

40. Кароли, Н.А. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А.Кароли, А.П.Ребров // Consilium Medicum. - 2014. - Т. 16, №3. - С.13-22.

41. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь и кардиоваскулярная патология: клинко-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / Кароли Нина Анатольевна. - Саратов. 2007.

42. Кароли, Н. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиническая медицина. -2005. - № 6 - С. 72-76.

43. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиницист. -2007. -№ 1. -С.13-9.

44. Киняйкин, М.Ф. Миокардиальные повреждения у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.Ф. Киняйкин, Г.И. Суханова, И.А. Удовиченко, Е.А. Кондрашова // Пульмонология. -2008. -№ 5. -С.71-74.

45. Клестер, Е.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких и сочетанная патология /Е.Б.Клестер // Проблемы клинической медицины. -2008. -№ 2 (14).

46. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, Е.В. Шилова и др. // Русский медицинский журнал. -2003. -№ 9. -С.535-539.

47. Козлова, Л.И. Функциональное состояние респираторной и сердечно-сосудистой систем больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.00.43 / Козлова Лидия Ивановна. - М., 2001. - С.44

48. Короленко, Т. А. Возрастные изменения содержания цистатина С и С-реактивного белка у здоровых лиц / Т. А. Короленко, М.С. Черканова, Т.Г. Филатова, И.Ю. Бравве Terra Medica nova. 2007. Т.1 С.21-22.

49. Коррейя, Л.Л. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний /Л.Л. Коррейя, Т.Ю. Лебедев, О.Д. Ефремова и др. // Научные ведомости. - 2013. - № 4 (147). Выпуск 21, - С. 12-17.

50. Косарев, В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: эволюция представлений / В.В. Косарев, А. В. Жестков, С. А. Бабанов, П. Гайлис //Врач. - 2010. -№ 4, -С. 8-13.

51. Кочетков, С.Г. Новые подходы к изучению патологии желудка у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких / С.Г. Кочетков, Н.Н. Крючков, М.С. Углова, В.М. Эркина // Казанский медицинский журнал. -1996. - №77(2). - С.112-114.

52. Кошля, В. И. Гемодинамические и гуморальные факторы развития хронической сердечной недостаточности у больных ревматическими пороками

сердца и хроническими обструктивными заболеваниями легких в процессе длительного амбулаторного наблюдения и лечения: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.06. / Кошля Владимир Иванович М., 1989.

53. Краснова, Ю.Н. Безопасность тиотропия бромида у больных ХОЗЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца / Ю.Н. Краснова, Е.Л. Петухова, А.А. Дзизинский // Здоровье Украины. -2007. -№ 10.

54. Кубышкин, В.Ф. Гуморальные механизмы пульмонологической гипертензии / В.Ф. Кубышкин, С.С. Солдатченко, А.И. Беленький // Труды Крымского медицинского института. - 1985. - Т. 108. - С. 50-52.

55. Кузнецов, А.Н. Роль свободнорадикального окисления и эндотелиальной дисфункции в возникновении и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких /А.Н. Кузнецов, Н.Ю. Григорьева, Е.Г. Шарабрин // Терапевтический архив. -2011. -№ 3. -С. 74-78.

56. Лещенко, И.В. Новые направления в классификации, диагностике и лечении хронической обструктивной болезни легких. / И.В. Лещенко // Терапевтический архив. - 2004. - № 3. - С.77-80.

57. Ли, В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия - метафизика и диалектика / В.В. Ли, В.С. Задонченко, Т.В.Адашева, Павлов С.В., Шахрай Н.Б.// Кардиосоматика. -2013. -том 4. -№ 1. -С.5-10.

58. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов и др. // Сердечная недостаточность. -2010. -Т.11. -№ 1. -С.3-62.

59. Матова, Е.А. Артериальная гипертензия и сердечная недостаточность / Е.А. Матова // Медицинская газета «Здоровье Украины». -2006. -№ 20.

60. Миронов, Г. Е. Изменения функционального состояния печени в течение хронического обструктивного бронхита / Г. Е. Миронов, З. Н. Кривошапкина, Б. Т. Величковский // Вестник Российской академии медицинских наук. -2004. № 3. - С.13-16.

61. Мухарлямов, Н.М Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Н.М. Мухарлямов, Ж.С. Саттбеков, В.В. Сучков // Кардиология. - 1974. - №12 (34). - С.55-61.

62. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов и др. // Сердечная недостаточность. - 2010. - Том.11, № 1(57)

63. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013. 81: 1-94.

64. Некрасов, А.А. Ремоделирование сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов, О.В. Мельниченко, И.С. Круглова // Медицинский альманах. - 2011. - № 3(16). С.113-114

65. Огороков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т.3 А.Н. Огороков. - М.: Мед. Лит., 2003. - С.350-353.

66. Ольбинская, Л. И. Современное представление о патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности / Л. И. Ольбинская, С. Б. Игнатенко // Клиническая медицина. - 2000. - №8. - С.22-27.

67. Ольбинская, Л. И. Хроническая сердечная недостаточность / Л. И. Ольбинская., Ж. М. Сизова. М.: Реафарм, 2002. - 344 с.

68. Плохинский, Н.А. Достаточная численность выборки / Н.А. Плохинский// Биологические науки. -1982. -№ 2. -С.101-105.

69. Преображенский, Д.В. Блокаторы beta-адренергических рецепторов в лечении артериальной гипертензии у больных с хронической сердечной недостаточностью / Д.В.Преображенский, Е.В.Тарыкина, Б.А.Сидоренко и др. // Системные гипертензии. - 2006. - №1. Том 07.

70. Прибылов, С.А. Легочная гипертензия, ассоциированная с хроническими диффузными заболеваниями печени. XI Национальный конгресс по болезням органов дыхания / С.А. Прибылов. - М. 2001. 128 с.

71. Провоторов, В. М. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности /В. М. Провоторов, Т. В. Коточигова // Молодой ученый. -2011. -№ 6. Т.2, -С. 187-189.

72. Путов, Н.В. Легочное кровообращение в норме и патологии. В кн.: Болезни органов дыхания: руководство для врачей / Н.В. Путов, Н.И. Егурнов - М.: 1989. Т. 1. С.177-192.

73. Рекомендации ESH/ESC 2013 года по лечению артериальной гипертензии / Т.А. McDonagh, С.Е. Morrison, А. Lawrece et al. // Lancet. - 1997. - V. 350. - P. 829-833.

74. Ресин, Д.Л. Состояние скелетной мускулатуры у больных с хронической сердечной недостаточностью: автореф. дисс. ... к-та мед. наук: 14.00.06. - Оренбург. 2000.

75. Руководство по использованию прибора VaSera VS-1000. -2003. -138с.

76. Семенова, Р.И. Хронические обструктивные заболевания легких в сочетании с ИБС и ГБ у лиц старших возрастных групп / Р.И. Семенова, С.Э. Попова, А.А. Нигматулина // Здравоохранение Казахстана. -1992. -Т.2 -С. 43-45.

77. Сергеева, В.А. Оценка жесткости сосудов у больных ХОБЛ и артериальной гипертензией. Сборник тезисов и материалов Второго съезда кардиологов Приволжского Федерального округа / В.А. Сергеева, Н.А. Кароли - Саратов: 2008. С.139 -140.

78. Серебрякова, В.И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкции бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений: автореф. дис.... д-ра. мед. Наук. - Спб., - 1998. -55 с.

79. Серебрякова, В.И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте,

коррекция выявленных нарушений: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Серебрякова Валентина Ивановна - СПб., 1998. 55 с.

80. Серебрякова, В.И. Исследование функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией / В.И. Серебрякова // Достижения медицины - практическому здравоохранению: сб. науч. тр. / СПбГСГМИ, СПб. 1990. - С.50-51.

81. Синопальников, А.И. Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных с сопутствующей бронхиальной астмой в старших возрастных группах /А.И. Синопальников, В.Г. Алексеев // Терапевтический архив. -1989. -№ 3. -С. 114-118.

82. Тарасенко, О.Ф. ИБС и ХОБЛ, патофизиологические особенности клиники и лечения: автореф. дис.... к-та мед. наук: 14.00.05 / Тарасенко Ольга Фёдоровна. - М., 2009. - С.27.

83. Тареев, Е.М. Общие вопросы, этиология, классификация. Гломеруло-нефриты / И.Е. Тареев Нефрология. – М.: Медицина, 1995. С.5-20.

84. Терещенко, С.Н. Тендерные различия при хронической сердечной недостаточности: миф или реальность. Сообщение 2. Патогенез и особенности фармакотерапии / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров // Проблемы женского здоровья. -2007. Т.2, -№1. -С.69-74.

85. Тхосова, Е.Б. Показатели окислительно-восстановительного метаболизма циркулирующих лимфоцитов и микроциркуляции у здоровых и больных ИБС, первичной высокогорной артериальной легочной гипертензией и гипертонической болезнью коренных жителей высокогорья: дис.... к-та мед. наук: 14.00.06 / Тхосова Елизавета Борисовна. -Душамбе. 1990. - С 4-50.

86. Федотов, П.А. Сердечная недостаточность у пациентов, имеющих хроническую обструктивную болезнь легких. Возможности применения бета-адреноблокаторов: автореф. дисс. ... к-та мед. наук: 14.01.05 / Федотов Петр Алексеевич. - Спб., 2010.

87. Фролов, А.Г. Предикторы развития инфаркта миокарда и особенности постинфарктного ремоделирования у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А.Г. Фролов, А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов, В.В. Шкарин // Современные технологии в медицине. - 2011. - №4. - С.66-69.

88. Хамаева, А.А. Особенности пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких. / Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике. Сборник материалов II межрегиональной конференции. Под ред. Ф.И.Белялова. Иркутск 2008. - С. 73.

89. Черешнев, В. А. Системное воспаление - миф или реальность? / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко // Вестник Российской академии наук. - 2004. - Т.74. - № 3. - С.219-227.

90. Чичерина, Е.Н. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом / Е.Н. Чичерина, В.В. Шипицина, С.В. Малых // Пульмонология. - 2003. - №6. - С.97-102.

91. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. - 2013. - Т. 85, № 8. - С. 43-48.

92. Шаймеева, Л. О. Роль метаболических нарушений у больных с хронической бронхиальной обструкцией / Л. О. Шаймеева // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. -2002. -№ 3. -С.91-93.

93. Шепеленко, А. Ф. Комплексное лечение обострений хронической обструктивной болезни легких / А. Ф. Шепеленко, М. Б. Миронов, Ю. О. Сидоров // Лечащий Врач. -2006. -№ 8. -С.14-16.

94. Шестакова, М.В. Проблема артериальной гипертензии при сахарном диабете / М.В. Шестакова // Кардиология. -1999. -№ 6. -С.59-64.

95. Шилов, А. М. Особенности лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ / А. М. Шилов, О. Ф. Тарасенко, А. О. Осия // Лечащий Врач. - 2009. - N 7. - С.44-48.

96. Шляхов, У. И. Хроническая обструктивная болезнь легких /У.И. Шляхов // Пульмонология, избранные вопросы. -2001. -№ 2, -С.1-9.

97. Явелов, И.С. О безопасности длительнодействующих 2-агонистов. Взгляд кардиолога / И.С. Явелов // Пульмонология. -2007 -№ 1. :112-6.

98. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et. al. // J. Hypertens. - 2007. - Vol.25. - P.1105-1187.

99. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / L. Kober, Torp Pedersen et al. // N Engl J Med. -1995. 333: 1670-1676.

100. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. J Am Soc Echocardiogr. - 2011. - Vol.24, №3. - P.229-267.

101. Abhayaratna, W. Relation of arterial stiffness to left ventricular diastolic function and cardiovascular risk prediction in patients $\geq$ 65 years of age / W. Abhayaratna, M. Barnes, M. O'Rourke // Am J Cardiol. - 2006. - Vol.98. - P.1387-1392.

102. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes / T. Ninomiya, V. Perkovic, B.E. de Galan et al. // J. Am. Soc. Nephrol. - 2009. - Vol.20. - P.1813-1820.

103. Advanced chronic obstructive pulmonary disease is associated with high levels of high-density lipoprotein cholesterol /R.M. Reed, A. Iacono, A. DeFilippis et al. // J. Heart Lung Transplant. - 2011, - Vol.30, №6. - P.674-678.

104. Airflow obstruction was associated with elevation of brachial-ankle pulse wave velocity but not ankle-brachial index in aged patients with chronic obstructive pulmonary disease / R Chen, W He, K Zhang et al. // *Atherosclerosis*. - 2015. - Vol.6, №242(1). - P.135-140.

105. Alterations in the peripheral circulation in COPD patients / A. Boussuges, P. Rossi, M. Gouitaa, E. Nussbaum // *Clin. Physiol. Funct. Imag.* - 2007. - Vol.27. - P.284-290.

106. An in vitro reconstitution system to address the mechanism of the vascular expression of the bradykinin B1 receptor in response to angiotensin converting enzyme inhibition. / C Roy, E. Marceau, L Gera, F. Marceau // *Vascul Pharmacol.* - 2012. - Vol.19, №57(1). - P.15-23.

107. Andreas, S. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease / S. Andreas, S. D. Anker, P. D. Scanlon et al. // *Chest*. - 2005. - Vol.128, №5. - P. 3618-3624.

108. Anker, S. D. Catecholamine levels and treatment in chronic heart failure / S. D. Anker // *Eur Heart J.* - 1998. Vol.19, (Suppl F) - P.56-61.

109. Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies, / S.H. Han, I. Sakuma, E.K. Shin et al. // *Prog. Cardiovasc.Dis* - 2009. - Vol.52. - P.126-140.

110. APOM and high-density lipoprotein cholesterol are associated with lung function and per cent emphysema / K.M. Burkart, A. Manichaikul, JB. Wilk et al. // *Eur Respir J.* - 2014 – Vol.43, №4. - P.1003-1017.

111. Archer, S.L. Mechanisms in hypoxic pulmonary hypertension. In: *Pulmonary circulation: Advances and controversies* / S.L. Archer, E.K. Weir // Amsterdam: Elsevier. - 1989. - P.87-107.

112. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease / R. Sabit, C.E. Bolton, P.H. Edwards et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2007. - Vol.175. - P.1259-1265.

113. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction / T. Weber, M.F. O'Rourke, M. Ammer et al. // *Am J Hypertens.* - 2008. - Vol.21. - P.1194-1202.

114. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D.A. McAllister, J.D. MacLay, N.L. Mills et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2007. - Vol.176. - P.1208-1214.

115. Arterial stiffness in COPD / I Vivodtzev, R Tamisier, JP Baguet et al. // *Chest.* - 2014. - Vol.145, №4. - P.861-875.

116. Arterial stiffness measured via carotid femoral pulse wave velocity is associated with disease severity in COPD / H Cinarka, S Kayhan, A Gumus et al. // *Respir Care.* - 2014. - Vol.59, №2. - P.274-280.

117. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate / LA. Stevens, J. Coresh, T. Greene, AS. Levey // *N Engl. J. Med.* - 2006. - Vol.354. - P.2473-2483.

118. Assessment of arterial stiffness in chronic obstructive pulmonary disease by a novel method: cardio-anklevascular index / Aykan AÇ1, Gökdeniz T, Boyacı F, et al. // *Herz.* - 2014. - Vol.39, №7. - P.822-827.

119. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease / C. E. Bolton, A .A. Ionescu, K. M. Shiels et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2004. - Vol.170. - P.1286-1289.

120. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease / LM Caram, R Ferrari, CR Naves et al. // *Clinics (Sao Paulo).* - 2013. - Vol.68, №6. - P.772-776.

121. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations / SP Bhatt, JM Wells, GL Kinney et al. // *Thorax.* - 2016. - Vol.71, №1. - P.8-14.

122. Barnes, P.J. Chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *N Engl J Med* -2000. 343: - P.269-80.

123. Bittar, G. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants / G. Bittar, HS Friedman // *Chest.* - 1991. - 99(6). P.1415-1420.

124. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial / NM Hawkins, MR Macdonald, MC Petrie et al. // *Eur J Heart Fail.* - 2009. - Vol.11, №7 - P.684-690.

125. Blake, G.J. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes / G.J. Blake, P.M. Ridker // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol.41 (4, suppl. S). - P.37-42.

126. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, CA. Emdin, A. Kiran et al. // *Lancet.* - 2016. - Vol.5 №387 (10022). - P.957-967.

127. Body mass index and all-cause mortality in patients with hypertension / W Xu, M Shubina, SI Goldberg, A Turchin // *Obesity (Silver Spring).* - 2015. – Vol.23 №8. - P.1712-1720.

128. Brajer, B. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression / B. Brajer, H. Batura-Gabryel, A. Nowicka // *J Physiol Pharmacol.* - 2008. - Vol.59. (Suppl 6). - P. 45-152.

129. Brekke, P.H. Troponin-T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation / P.H. Brekke, T. Omland, S.H. Holmedal // *Eur Respir J.* - 2008. - Vol.31. - P.563-570.

130. Burgel, P.-R. Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P.-R. Burgel, D. Mannino // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* - 2012. - Vol.186(10). - P.936-937.

131. Cardiac restricted overexpression of membrane type-1 metalloproteinase causes adverse myocardial remodelling following myocardial infarction / F.G. Spinale, R. Mukherjee, J.A. Zavadzkas et al. // *J. Biol. Chem.* - 2010. - Vol.285, №39. - P.30316-30327.

132. Cazzola, M. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers / M. Cazzola, W. MacNee, F.J. Martinez // *Eur Respir J.* - 2008. - Vol. 31. - P.416-469.

133. Changing patterns of investigation and treatment of cardiac failure in hospital / GS. Hillis, A. Al-Mohammad, M. Wood et al. // Heart. -1996. - Vol.76 - P.427-429.

134. Chemistry and pharmacology of Angiotensin converting enzyme inhibitors. / M Regulski, K Regulska, BJ Stanisz et al. // Curr Pharm Des. - 2015. - Vol.21, №13. - P.1764-1775.

135. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study / B Huang, Y Yang, J Zhu et al. // J Am Med Dir Assoc. - 2014. - Vol.15, №8. - P.576-581.

136. Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: findings from Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) / RJ Mentz, PJ Schulte, JL Fleg et al. // Am Heart J. - 2013. - Vol.165, №2. - P.193-199.

137. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial / L Staszewsky, M Wong, S Masson et al. // J Card Fail. - 2007. - Vol.13, №10. - P.797-804.

138. Comorbidity in COPD in Spain / JM. Echave, JC. Martin-Escudero, E. Anton et al. // Am J Respir Crit Care Med. -2009. 179: A1462.

139. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. / J. Miller, L.D. Edwards, A. Agustí et al. // Respiratory medicine. - 2013. - Vol.107(9). - P.1376-1384.

140. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure / RM. Lang, LG. Yellen, RS. McKelvie et al. // Circulation. -1994. 90 (Suppl): 1-602.

141. Complex chronic comorbidities of COPD / LM. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe, KF. Rabe // Eur Respir J. -2008. 31:20412.

142. COPD in patients with stable heart failure in the primary care setting / MJ Valk, BD Broekhuizen, A Mosterd et al. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* - 2015. - Vol.26, №10. - P.1219-1224.

143. COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations / Groenewegen K.H., Postma D.S., Hop W.C. et al. // *Chest.* - 2008. - Vol.133. - P.350-357.

144. Covar, RA. Medications as asthma triggers / RA Covar, BA Macomber, SJ Szeffler // *Immunol Allergy Clin North Am.* - 2005. - Vol.25, №1. - P.169-190.

145. Cottin, V. Genetic pulmonary fibrosis / V. Cottin // *Rev Prat.* - 2014. - Vol.64, №7. - P.930-931.

146. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study / L Lahousse, MN Niemeijer, ME van den Berg et al. // *Eur Heart J.* - 2015. - Vol.14, №36(27). - P.1754-1761.

147. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty a BOLD analysis / P. Burney, A. Jithoo, B. Kato et al. // *Thorax.* - 2014. - Vol. 69, №5. - P.465-473.

148. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure / KK Iversen, J Kjaergaard, D Akkan et al. // *J Intern Med.* - 2008. - Vol.264, №4. - P.361-369.

149. De Leeuwetal P.W. // *Eur. Respir. J.* 2003. V. 22. Suppl. 46. P. 33.

150. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation / H Watz, B Waschki, T Meyer et al. // *Chest.* - 2010. - Vol.138, №1. - P.32-38.

151. Del Ry, S. C-type natriuretic peptide and its relation to non-invasive indices of left ventricular function in patients with chronic heart failure / S. Del Ry, M. Maltinti, M. Cabiati et al. // *Peptides.* - 2008. - Vol.29. - № 1. - P.79-82.

152. Deposition of nonsarcomeric alpha-actin in cardiomyocytes from patients with dilated cardiomyopathy or chronic pressure overload / S. Hein, T. Block, R. Zimmermann et al. // *Exp. Clin. Cardiol.* -2009. -Vol.14(3). -P.68-75.

153. Determinants of arterial stiffness in COPD / SP Bhatt, AG Cole, JM Wells et al. // BMC Pulm Med. - 2014. - Vol.4, №14:1.

154. Diagnostic accuracy of tissue doppler index e' / e' for evaluating left ventricular filling pressure and diastolic dysfunction / heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / OF Sharifov, CG Schiros, I Aban et al. // J Am Heart Assoc. - 2016. - Vol.25, №5(1).

155. Dicipinigaitis, PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / PV Dicipinigaitis // Chest. - 2006 - Vol.129 №1. - P.169-173.

156. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial / A Jabbour, PS Macdonald, AM Keogh et al. // J Am Coll Cardiol. - 2010. - Vol.27, №55 (17) - P.1780-1787.

157. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial / M Lainscak, M Podbregar, D Kovacic et al. // Respir Med. - 2011. - Vol.105, №1. - P.44-49.

158. Di Tano, G. Differences among beta-blockers for the treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease / Di Tano G, S Frattini, S. Pirelli // G Ital Cardiol (Rome). - 2011. - Vol.12, №9. - P.588-595.

159. Divo, M. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Divo, C. Cote, Juan P. de Torres // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2012. 186. P.155-161.

160. Doehner, W. Neurohormonal activation and inflammation in chronic cardiopulmonary disease: a brief systematic review / W. Doehner, von Haehling S, SD Anker, M. Lainscak / Wien Klin Wochenschr. - 2009. - 121(9-10). - P.293-296.

161. Echave, J. M. Comorbidity in COPD in Spain / J. M. Echave, J. C. Martin-Escudero, E. Anton et al. // Am J Respir Crit Care Med - 2009. 179. A1462.

162. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease / N.K. Gupta, R.K. Agrawal, A.B. Srivastav, M.L. Ved // Lung India. - 2011. - Vol.28(2). - P.105-109.

163. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / MM Schoos, M Dalsgaard, J Kjærgaard et al. // BMC Cardiovasc Disord. - 2013. - Vol.12, №13. - P.84.

164. Effects of cigarette smoking on carotid and radial artery distensibility / M. Failla, A. Grappiolo, S. Carugo et al. // J Hypertens - 1997. - Vol.15(12). - P.1659-1664.

165. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure / G. Suzuki, H. Morita, T. Mishima et al. // Circulation. - 2002. - Vol.106. - P.2967-2972.

166. Effects of right ventricular dysfunction on exercise capacity and quality of life and associations with serum NT-proBNP levels in COPD: an observational study. / TS Ozdemirel, SS Ulaşlı, B Yetiş et al. // Anadolu Kardiyol Derg. - 2014. - Vol.14, №4. - P.370-377.

167. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study / N.R. Anthonisen, J.E. Connett, J.P. Kiley et al. // J.A.M.A. - 1994. - Vol.272. - P.1497-1505.

168. Effect of statins on total cholesterol concentrations, cardiovascular morbidity, and all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study / X. Sheng, MJ. Murphy T.M. MacDonald et al. // Clin Ther. - 2012. - Vol.34, №2. - P.374-384.

169. El Nahas, M. Cardio-kidney-damage: a unifying concept / M. El Nahas // Kidney International. - 2010. - Vol. 78. - № 1. - P.14–18.

170. Elevated cardiovascular risk among adults with obstructive and restrictive airway functioning in the United States: a crosssectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey from 2007–2010 / E.S. Ford, A.G. Wheaton, DM Mannino et al. // Respir Res. - 2012. Vol.13, №13 - P.115.

171. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death / D. Fischer, S. Rossa, U. Landmesser et al. // *Eur Heart J.* - 2005. - Vol.26. - P.65-69.

172. Esposito, R. The use of transthoracic echocardiography for the assessment of left ventricular systolic and diastolic function in patients with suspected or ascertained chronic heart failure / R Esposito, R Sorrentino, M. Galderisi // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* - 2016. - Vol.14, №1. - P.37-50.

173. Exercise training leads to physiological left ventricular hypertrophy in COPD / P Alter, L Luetteken, C Nell et al. // *Int J Cardiol.* - 2014. - Vol.1, №174(1). - P.156-157.

174. Expression levels of surfactant-associated proteins and inflammation cytokines in serum and bronchoalveolar lavage fluid among coal miners: a case-control study / Y Zhou, H Wang, J Xing et al. // *J Occup Environ Med.* – 2014. - Vol.56, №5. - P.484-488.

175. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel et al. // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol.27, № 21. - P.2588-2605.

176. Factors related to microalbuminuria in patients with chronic obstructive pulmonary disease / E. Kaysoydu, S. Arslan, G. Yildiz, F. Candan.// *Adv Clin Exp Med.* - 2014. - Vol.23, №5, - P.749-755.

177. Farrel, R. J. Endoscopy in inflammatory bowel disease / R. J. Farrel, M. A. Peppercorn // *Kirsner's inflammatory bowel disease*, Ed. by R. B. Sartor, W. Sandborn. Saunders. - 2004. - P.380-398.

178. Fabbri, L. M. Complex chronic comorbidities of COPD / L. M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe, K.F. Rabe // *Eur Respir J.* - 2008. Vol. 31. 204-212.

179. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide / B. Meyer, D. Mortl, K. Strecker et al. // *J Am Coll Cardiol.* - 2005. -Vol.46. - P.1011-1018.

180. Franciosi, L.G. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease / L.G. Franciosi, C.P. Page, B.R. Celli // *Pulm Pharmacol Ther.* - 2006. - Vol.19. - P.189-199.

181. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease / Shin H.T., Webb C.R., Conway W.A. et al. // *Chest.* - 1988 Jul. 94(1). - P.44-48.

182. Friedman, G.D. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death / G.D. Friedman, A.L. Klatsky, A.B. Siegelau // *N Engl J Med.* - 1976. - Vol. 294. - P.1071-1075.

183. Fruchter, O. Lipid profile and statin use: the paradox of survival after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / O. Fruchter, M. Yigla, MR. Kramer // *Am J Med Sci.* - 2015. - Vol.349, №4. - P.338-343.

184. Gan, W.Q. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan, S.F. Man, A. Senthilselvan // *Thorax.* - 2004. - Vol.59. - P.574-580.

185. Garcia-Rio, F. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study / F. Garcia-Rio, M. Miravittles, J.B. Soriano // *Respir Res.* - 2010. – Vol.25, №11. - P.63.

186. Genetic alterations that inhibit in vivo pressure-overload hypertrophy prevent cardiac dysfunction despite increased wall stress / G. Esposito, A. Rapacciuolo, S.V. Naga Prasad et al. // *Circulation.* - 2002. - Vol.105(1). - P.85-92.

187. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2013

188. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Updated 2013. - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc., 2013. - P.62.

189. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J. Vestbo, S.S. Hurd, A.G. Agustí et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* - 2013. - Vol.187, №4. - P.347-365.

190. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary / KF Rabe, S, Hurd A Anzueto et al. // Am J Respir Crit Care Med. - 2007. - Vol.15, №176(6). - P.532-555.

191. Goto, H. Role of surfactant protein A in non-infectious lung diseases / H. Goto, A. Mitsunashi, Y. Nishioka // J Med Invest. - 2014. - Vol.61, №1(2). - P.1-6.

192. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J.V. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker et al. // European Journal of Heart Failure eurjh.oxfordjournals.org Eur J Heart Fail. - 2012. - Vol.14(8). - P.803-869.

193. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography / Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. // J Am Soc Echocardiogr. - 2010. - Vol.23, №7. - P.685-713.

194. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M.A. Garcia, D. Ardissino et al. // Eur Heart J - 2006. - Vol.27(11). - P.1341-1381.

195. Havranek, E.P. Spectrum of heart failure in older patients: Results from the National Heart Failure Project / E.P. Havranek, F.A. Masoudi, K. A. Weatfall et al. // Am.Heart L. - 2002. -Vol. 143. -P. 412-417.

196. He, J.Q. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD / J.Q. He, M.G. Foreman, K. Shumansky // Thorax. - 2009. - Vol.64. - P.698-704.

197. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology / NM Hawkins, MC Petrie, PS Jhund et al. // Eur J Heart Fail. - 2009 – Vol.11, №2. P.130-139.

198. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Betaagonists / NM Hawkins, MC Petrie, MR Macdonald et al. // J Am Coll Cardiol. - 2011. - Vol.24 №57 (21). - P.2127-2138.

199. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem / B. Upadhyay, GE. Taffet, CP. Cheng, DW. Kitzman// J Mol Cell Cardiol. - 2015 - Vol.83. - P.73-87.

200. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD / NA Sievi, CF Clarenbach, G Camen et al. // BMC Pulm Med. - 2014. - Vol.2, №14. - P.55.

201. High prevalence of left ventricle diastolic dysfunction in severe copd associated with a low exercise capacity: a cross-sectional study / M López-Sánchez, M Muñoz-Esquerre, D Huertas et al. // PLoS One. - 2013. - Vol.27, №8(6). - e68034.

202. Hirohata, S. Time dependent alterations of serum matrix metalloproteinase-1 and metalloproteinase-1 tissue inhibitor after successful reperfusion of myocardial infarction / S. Hirohata, S. Kusachi, M. Murakami et al. // Heart. - 1997. - Vol. 78, N 3. - P.278-284.

203. Hokanson, JE. COPD and coronary heart disease: challenges in understanding the natural history of common complex chronic diseases / JE Hokanson // COPD. - 2009. -Vol. 6. - P.149-151.

204. Hurst, J.R. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, G.C Donaldson., W.R. Perera // Am J Respir Crit Care Med. - 2006. - Vol.174. - P.867-874.

205. Impact of β -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease / Y Kubota, K Asai, E Furuse et al. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2015. - Vol.5, №10 - P.515-523.

206. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients / YS Huang, YC Feng, J Zhang et al. // Clin Interv Aging. - 2014. - Vol.19, №10. - P.81-87.

207. Impact of Left Ventricular Hypertrophy on Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / PM. Short, WJ Anderson, DH Elder et al. // Lung. - 2015. - Vol.193, №4. - P.487-495.
208. Impact of ozone exposure on the phagocytic activity of human surfactant protein A (SP-A) and SP-A variants / AN Mikerov, TM Umstead, X Gan et al. // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. - 2008. - Vol.294, №1. - P.121-130.
209. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations / EM Mortensen, LA Copeland, MJ Pugh et al. // Respir Res. - 2009. - Vol.3, №10. - P.45.
210. Impaired flowmediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study / R.G. Barr, S. Mesia-Vela, H.M. John et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2007. - Vol.176. - P.1200-1207.
211. Increased expression of interleukin-1 β and monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 in the hypertrophied and failing heart with pressure overload / T. Shioi, A. Matsumori, Y. Kihara et al. // Circ. Res. - 1997. - Vol. -81.- P.664-671.
212. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / G.C. Donaldson, J.R. Hurst, C.J. Smith et al. // Chest. - 2010, May. - Vol. 137, №5. - P.1091-1097.
213. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure / J. Tartiere, D. Logeart, M. Safar, A. Cohen-Solal // J Hum Hypertens. - 2006. - Vol.20, №3. - P.213-219.
214. Inoue, Y. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or Cor pulmonale / Y. Inoue, T. Kawayama, T. Iwanaga // Intern Med. - 2009. - Vol.48. - P.503-512.
215. Iversen, K. K. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure / K. K. Iversen, J. Kjaergaard, D. Akkan et al. // J Intern Med. - 2008. - Vol. 264. - P.361-369.

216. Izquierdo, J.L. Lack of association of ischemic heart disease with COPD when taking into account classical cardiovascular risk factors / J.L. Izquierdo // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - 2010. 5. - P.387-394.

217. Jessup, M. Medical progress: heart failure / M. Jessup, S. Brozena // N Engl J Med. - 2003. - Vol.348: - P.2007-2018.

218. Jousialahti P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease / P. Jousialahti // Lancet. - 1996. - Vol.348. - P. 567-572.

219. Kaparianos, A. Local renin-angiotensin II systems, angiotensin-converting enzyme and its homologue ACE2: their potential role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome / A Kaparianos, E. Argyropoulou // Curr Med Chem. - 2011. - Vol.18, №23. - P.3506-3515.

220. Lam, C.S. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community / C.S. Lam, A. Lyass, E. Kraigher-Krainer et al. // Circulation. - 2011. - Vol. 124(1). - P. 24-30.

221. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: the elephant in the room? / WJ Anderson, BJ Lipworth, S, Rekhraj et al. // Chest. - 2013. - Vol.143, №1. - P.91-97.

222. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study / P. Verdecchia, G. Carini, A. Circo et al. // J Am Coll Cardiol. - 2001. - № 38(7). - P.1829-1835.

223. Lind, L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis / L. Lind // Atherosclerosis. - 2003. - Vol.169. - P.203-214.

224. Lu, Y. Systemic inflammation, depression and obstructive pulmonary function: a population-based study / Y. Lu, L. Feng, L. Feng et al. // Respiratory Research. - 2013. - Vol.14(1). - P.53.

225. Maak, CA. Should acute treatment with inhaled beta agonists be withheld from patients with dyspnea who may have heart failure? / CA Maak, JA Tabas, DE McClintock // J Emerg Med. - 2011. - Vol.40, №2. - P.135-145.

226. Manisto, J. Leukotriene receptor blockers and leukotriene synthesis inhibitors / J. Manisto, T. Haahtela // Nord. Med. - 1997. - Vol. 112 (4). - P.122-125.

227. Majo, J. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema / J. Majo, H. Ghezzi, M.G. Cosio // Eur Respir J. - 2001. - Vol.17. - P.946-953.

228. Matrix metalloproteinases in subjects with type 1 diabetes / S. Gharagozian, K. Svennevig, H.-J. Bangstad, J.-O. et al. // BMC Clinical Pathology. - 2009. - Vol. 9 (7). doi: 10.1186/1472-6890-9-7.

229. McMurray, J. Increased concentrations of tumour necrosis factor in cachectic patients with chronic heart failure / J. McMurray, I. Abdullah, H. J. Dargie et al // Brit. Heart J. - 1991. - Vol. 66. - P.356-358.

230. Messner, B. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis /B. Messner, D. Bernhard // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2014. - Vol.34, №3. - P.509-515.

231. Microalbuminuria and hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C Casanova, JP de Torres, J Navarro et al. // Am J Respir Crit Care Med. - 2010. - Vol.15, №182(8). - P.1004-1010.

232. Moran, A. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure / A. Moran, R. Katz, NL. Smith et al. // J Card Fail. - 2008. - Vol.14, №1. - P.19-26.

233. Nanayakkara, S. Management of heart failure with preserved ejection fraction: a review / S, Nanayakkara DM. Kaye // Clin Ther. - 2015. - Vol.1, №37 (10). - P.2186-2198.

234. Neutralization of interleukin-1beta in the acute phase of myocardial infarction promotes the progression of left ventricular remodelling / M.W. Hwang, A. Matsumori, Y. Furukawa, K. Ono et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 38, №5.-P.154-155.

235. Nitric oxide mediates relative airway hyporesponsiveness to lipopolysaccharide in surfactant protein A-deficient mice / AM Pastva, JK Walker, LA Maddox et al. // Am J Respir Cell Mol Biol. - 2011. - Vol.44, №2. - P.175-184.

236. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction / RJ Mentz, JP Kelly, TG von Lueder et al. // J Am Coll Cardiol. - 2014. - Vol.2, №64(21). - P.2281-2293.

237. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalization and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure / J.B. Braunstein, G.F. Anderson, G. Gerstenblith et al. // J.Am.Coll.Cardiol. - 2003. -Vol. 42. -P.1226-1233.

238. O'Donnell, D.E. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease / D.E. O'Donnell, S.M. Revill, K.A. Webb // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2001. - №164. - P.770-777.

239. Older Adults, "Malignant" Left Ventricular Hypertrophy, and Associated Cardiac-Specific Biomarker Phenotypes to Identify the Differential Risk of New-Onset Reduced Versus Preserved Ejection Fraction Heart Failure: CHS (Cardiovascular Health Study) / SL Seliger, J de Lemos, IJ Neeland et al. // JACC Heart Fail. - 2015. - Vol.3, №6. - P.445-455;

240. Ooi, H. Arterial stiffness and vascular load in heart failure / H. Ooi, W. Chung, A. Biolo // Congest Heart Fail. - 2008. -Vol.14, №1. - P.31-36.

241. Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats / L. Chen, E. Einbinder, Q. Zhang et al. // Am J Respir Crit Care Med. - 2005. - Vol.172. - P.915-920.

242. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale / A. Kohama, J. Tanouchi, H. Masatsugu et al. // Chest. - 1990. - № 98. - P.794-800.

243. Patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) – Polish population / E Straburzyńska-Migaj, M Kałużna-Oleksy, AP Maggioni et al. // Arch Med Sci. - 2015. - Vol.12 №11 (4). - P.743-750.

244. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care / JB. Soriano, GT. Visick, H. Muellerova et al. // Chest. - 2005. - Vol. 128. 2099107.

245. Paulus, W.J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W.J. Paulus, C. Tschöpe // J Am Coll Cardiol. - 2013. - Vol.23, №62(4). - P.263-271.

246. Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of ACE, ABO, and BDKRB2 genes / S Mas, P Gassò, S Alvarez et al. // Pharmacogenet Genomics. - 2011. - Vol.21, №9. - P.531-538.

247. Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis / SH Mahmoudpour, M Leusink, L van der Putten, et al. // Pharmacogenomics. - 2013. - Vol.14, №3. - P.249-260.

248. Pinto-Plata, V.M. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers / V.M. Pinto-Plata, H. Müllerova, J.F. Toso // Thorax. - 2006. - Vol. 61. - P.23-28.

249. Potential augmentation of the risk of ischemic cerebrovascular accident by chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation / R Nadeem, A Sharieff, S Tanna et al. // J Stroke Cerebrovasc Dis. - 2015. - Vol.24, №8. - P.1893-1896.

250. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care / K. Hill, RS. Goldstein, GH. Guyatt et al. // CMAJ. - 2010. - Vol.20, №182 (7). - P.673-678.

251. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels / T Yoshizawa, K Okada, S Furuichi et al. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2015. - Vol.6, №10. - P.1283-1289.

252. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms / M.F. Rabahi, S.A. Pereira, J.L. Silva Júnior et al. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2015. - Vol.31 №10. - P.1525-1529.

253. Prevalence of Co-morbidities and severity of COPD / Battaglia S, Basile M, Scichilone N, Bellia V. // COPD. - 2015 - Vol.12 №4. - P.390-394.

254. Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland / NM Hawkins, PS Jhund, CR Simpson et al. Eur J Heart Fail. - 2010. - Vol.12, №1. - P.17-24.

255. Prognostic importance of pathophysiologic markers in patients with heart failure and preserved ejection fraction / MA Burke, DH Katz, L Beussink, et al. // Circ Heart Fail. - 2014. - Vol.1, №7(2). - P.288-299.

256. Progression of Renal Impairment and Chronic Kidney Disease in Chronic Heart Failure / K Damman, S Masson, D Lucci et al. // J Card Fail. - 2016. - Vol.13. - P.1071-1164.

257. Prospective outcomes in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease presenting to hospital: a generalisable clinical audit / A Soltani, D Reid, K Wills, EH. Walters // Intern Med J. - 2015. - Vol. 45, №9. - P.925-933.

258. Prospects for the development of effective pharmacotherapy targeted at the skeletal muscles in chronic obstructive pulmonary disease: a translational review / MC Steiner, R Roubenoff, R Tal-Singer, MI Polkey // Thorax. - 2012. - Vol67, №12. - P.1102-1109.

259. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study / CS Lam, VL Roger, RJ Rodeheffer et al. // J Am Coll Cardiol. - 2009. - Vol.31, №53.(13). - P.1119-1126.

260. Pulmonary hypertension secondary to heart failure with preserved ejection fraction / T Thenappan, KW Prins, R Cogswell, SJ. Shah // Can J Cardiol. - 2015. - Vol.31, №4. - P.430-439.

261. Raisz, L.G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling / L.G. Raisz // Clin Chem. - 1999. - Vol.45. - P.1353-1358.

262. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber

Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux et al. // J Am Soc Echocardiogr. - 2005. - Dec.18(12). - P.1440-1463.

263. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert et al. // J Am Soc Echocardiogr. - 2009. - Vol.22(2). - P.107-33.

264. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease / GB Mancini, M Etminan, B Zhang et al. // J Am Coll Cardiol. - 2006. - Vol.20, №47(12). - P.2554-2560.

265. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias / T Konecny, JY Park, KR Somers et al. // Am J Cardiol. - 2014. - Vol.15, №114(2). - P.272-277.

266. Relationship of left ventricular systolic function to persistence or development of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: implications for the development of new heart failure / PM Okin, K Wachtell, E Gerds et al. // J Hypertens - 2014. - Vol.32, №12. - P.2472-2478;

267. Reninangiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease / D Shrikrishna, R Astin, PR Kemp, NS Hopkinson // Clin Sci (Lond). - 2012. - Vol.123, №8. - P.487-498.

268. Right heart structural changes are independently associated with exercise capacity in non-severe COPD / MJ, Cuttica SJ Shah, SR Rosenberg et al. // PLoS One. - 2011. - Vol.6, №12. - e29069.

269. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study / SF Mohammed, I Hussain, OF AbouEzzeddine et al. // Circulation. - 2014. - Vol.23, №130(25). - P.2310-2320.

270. Right ventricular myocardial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction / DA Morris, M Gailani, A Vaz Pérez et al. // J Am Soc Echocardiogr. - 2011. - Vol.24, №8. - P.886-897.

271. Role of endothelial nitric oxide synthase and collagen metabolism in right ventricular remodeling due to pulmonary hypertension / S Nergui, Y Fukumoto, E Z Do et al. // Circ J. - 2014. - Vol.78, №6. - P.1465-1474.

272. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction / DH Au, EM Udris, VS Fan et al. // Chest. - 2003. - Vol.123, №6. - P.1964-1969.

273. Risk of heart failure and death after prolonged smoking cessation: role of amount and duration of prior smoking / A.A. Ahmed, K. Patel, M.A. Nyaku et al. // Circ Heart Fail. - 2015. - Vol.8, №4. - P.694-701.

274. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / W Chen, J Thomas, M Sadatsafavi, JM. FitzGerald // Lancet Respir Med. - 2015. - Vol.3(8) - P.631-639.

275. Rutten, F.H. Diagnosis and management of heart failure in COPD, in COPD and Comorbidity / F.H. Rutten // European Respiratory Society Journals Ltd. - 2013. - P.50-63.

276. Sands, J. Studies in pulse wave velocity in pathological conditions / J. Sands // Am J Physiol. - 1924. - Vol.71. - P.519.

277. Schnell, K. The prevalence of clinically relevant Comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD a cross-sectional Study using data from NHANES 1999-2008 / K. Schnell, C. O. Weiss, T. Lee // BMC Pulmonary Med. - 2012. Vol. 12 - P.26.

278. Schols, A.M. Pulmonary cachexia / A.M. Schols // Int J Cardiol. - 2002. - Vol. 85. - P.101-110.

279. Schunemann, H.J. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the / H.J. Schunemann, J. Dorn, B.J. Grant // Buffalo Health Study. Chest. - 2000. - Vol.118. - P.656-664.

280. Seliger, SL. Role of Cystatin C as a Marker of Renal Function and Cardiovascular Risk / SL Seliger, C. DeFilippi // Medscape 26 Oct 2006. www.medscape.com

281. Segers, VF. Pulmonary hypertension and right heart failure in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: pathophysiology and natural history / VF Segers, DL Brutsaert, GW De Keulenaer // Curr Opin Cardiol. - 2012. - Vol.27, №3. - P.273-280.

282. Serum concentration of carboxy-terminal telopeptide of collagen type I following treatment in patients with systolic versus diastolic heart failure / Y. Naito, T. Tsujino, M. Matsumoto et al. // J. Card. Fail. - 2007. - Vol.13, № 6. (Suppl.1). - P.40.

283. Serum metalloproteinase-9 is related to COPD severity and symptoms - cross-sectional data from a population based cohort-study / R Linder, E Rönmark, J Pourazar et al. // Respir Res. - 2015, - Vol.21, №16. - P.28.

284. Shrestha, K. Prognostic value of plasma levels of high-sensitivity C-reactive protein in chronic systolic heart failure: importance of diastolic function / K. Shrestha, WH. Tang, W. Tong et al. // J. Card. Fail. - 2007. - Vol.13. - №6 (Suppl. 2). - P.104.

285. Silveyra, P. Genetic complexity of the human surfactant-associated proteins SP-A1 and SP-A2 / P Silveyra, J. Floros // Gene. - 2013. - Vol.1, №531(2). - P.126-132.

286. Simonson, E. Effect of age on pulse wave velocity and “aortic ejection time” in healthy men and men with coronary artery disease / E. Simonson, K. Nakagawa // Circulation. -1960. - Vol.22. - P.126-129.

287. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD / G.J. Criner, JE. Connet, SD. Aaron et al. // N Engl J Med. - 2014. - Vol.5. №370 (23). - P.2201-2210.

288. Simultaneous up-regulation of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, 7, 8, 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1, 4 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease / Z Navratilova, J Zatloukal, E Kriegova et al. // Respirology. - 2012. - Vol.17, №6. - P.1006-1012.

289. 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. -P.8-11.

290. Sin, D.D. The effects of beta-blockers on morbidity and mortality in a population-based cohort of 11,942 elderly patients with heart failure / DD Sin, FA. McAlister // Am J Med. - 2002. - Vol.1, №113 (8) - P.650-656.

291. Sin, D.D. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? / D.D. Sin, P.S. Pahlavan, S.F. Man // Ther Adv Respir Dis. - 2008. - Vol.2. - P.65-74.

292. Sin, D.D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man // Circulation. - 2003. - 107. - P.1514-1519.

293. Soriano, JB. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease / JB. Soriano, F. Rigo, D. Guerrero et al. // Chest. - 2010. 137. - P.333-340.

294. Spectrum of heart and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology / N.M. Hawkins, M.C. Petrie, P.S. Jhund et al. // European J.Heart Failure. - 2009 -Vol. 11. - P. 130-139.

295. Standardisation of spirometry / MR. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco et al. // Eur Respir J - 2005. - Vol.26. - P.319-338.

296. Structural and functional changes in myocardium at rest and under exertional test in dust bronchitis patients having coronary heart disease and arterial hypertension / N.I. Panyev, O.Y. Korotenko, S.N. Filimonov et al. // Med Tr Prom Ekol. - 2009. - Vol.11. - P.43-48.

297. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD / R. Sabit, CE Bolton, AG Fraser et al. // Respir Med. - 2010. - Vol.104. (8). P.1171-1178.

298. Surfactant-associated protein A inhibits LPS-induced cytokine and nitric oxide production in vivo / P. Borron, J.C. McIntosh, T.R. Korfhagen et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* - 2000. - №278. - P.840-847.

299. Symptoms and impact of symptoms on function and health in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure in primary health care / K Theander, M Hasselgren, K Luhr et al. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. - 2014. - Vol.18, №9. - P785-794.

300. Tadic, M. Metabolic syndrome and right ventricle: an updated review / M Tadic, B Ivanovic, C. Cuspidi // *Eur J Intern Med*. - 2013. - Vol.24, №7. - P.608-616.

301. Target renal damage: the microvascular associations of increased aortic stiffness in patients with COPD / M John, S Hussain, A Prayle et al. // *Respir Res*. - 2013. - Vol.5, №14. - P.31.

302. The BEST steering committee 1995 Design of the Beta-Blocker Evaluation Survival Trial (BEST). *Am J Cardiol* 75:1220-3.

303. The CONSENSUS Trial Study Group 1987 Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Study. *N Engl J Med* 316: 1429-31.

304. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure / JC Kelder, MJ Cramer, J van Wijngaarden et al. // *Circulation*. - 2011. - Vol.124(25). - P.2865-2873.

305. The distribution of cardiac macrophages in myocardial ischaemia and cardiomyopathy / M. Azzawi, S.W. Kan, V. Hillier et al. // *Histopathology*. -2005. - Vol.46. - P.314-319.

306. The Euroheart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis / JG. Cleland, K. Swedberg, F. Follath et al. // *Eur Heart J*. -2003. -Vol. 24(5). -P.442-463.

307. The impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST

Trial / RJ Mentz, PH Schmidt, MJ Kwasny et al. // J Card Fail. - 2012. - Vol.18, №7. - P.515-523.

308. The impact of metabolic syndrome, recently diagnosed diabetes and hypertension on right ventricular remodeling. Is there difference between risk factors? / M Tadic, B Ivanovic, V Celic, G Kocabay // Clin Exp Hypertens. - 2014. - Vol.36, №5. - P.295-301.

309. The lung in inflammatory bowel disease / P. Camus, F. Piard, T. Ashcroft et al. // Medicine (Baltimore). - 1993. - Vol.72. P.151-183.

310. TIMP-1 gene expression and PAI-1 antigen after unilateral ureteral obstruction in the adult male rat Kidney International / Carla Duymelinck, Simonne E H Dauwe, Kathleen E J De Greef et al. // - 2000. - 58. P.1186-1201.

311. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker / S. Julius, S.D. Nesbitt, B.M. Egan et al. // N. Engl. J. Med. - 2006. - 354. P.1685-1697.

312. Tschöpe, C. New insights in (inter) cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction / C. Tschöpe, S. Van Linthout // Curr Heart Fail Rep. - 2014. - Vol.11, №4. - P.436-444.

313. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease / M. Egred, S. Shaw, P. Mohammad et al. // QJM. - 2005. - Vol.98. - P.493-497.

314. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation / PH Brekke, T Omland, P Smith, V Soyseth // Respir Med - 2008. - Vol.102. 12437.

315. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / F.H. Rutten, M.J. Cramer, D.E. Grobbee et al. // Eur. Heart J. - 2005. - Vol.26, №18. - P.1887-1894.

316. VALUE Investigators. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk

hypertension population of the VALUE trial / L.M. Ruilope, A. Zanchetti, S. Julius et al. // J. Hypertens. - 2007. - Vol.25. - P.1473-1479.

317. Van der Velden, H.M. Altered pattern of connexin-40 distribution in persistent atrial fibrillation in the goat / H.M.Van der Velden , M.J.Van Kempen , M.C. Wijffels et al. // J. of Cardiovascular Electrophysiology. - 1998. - Vol. 9. - P.596-607.

318. Van Deursen, V. Co-morbidities in heart failure /van Deursen V, Damman K, van der Meer P et al. // Heart Fail Rev. - 2012. - 19(2).

319. Van Gestel, A.J. Sympathetic overactivity and cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)/ Van Gestel A.J., M. Kohler, C.F. Clarenbach // Discov Med. - 2012. - Vol.14(79). P.359-368.

320. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease 2009 / J.D. MacLay, D.A. McAllister, N.L. Mills et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2009. - Vol.180. - P.513-520.

321. Verma, S. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma, S.H. Li, M.V. Badiwala // Circulation. - 2002. - Vol.105. - P.1890-1896.

322. Volders, P.G.A. Interstitial collagen is increased in the noninfarcted human myocardium after myocardial infarction/ P.G.A. Volders, I.E.M.G. Willems, J.P.M. Cleutjens et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. - 1993. - Vol. 25. - P.1317-1323.

323. Waeber, B. Target organ damage: how to detect it and how to treat it? / B. Waeber, A. de la Sierra, L.M. Ruilope // J. Hypertens. - 2009. - Vol.27 (Suppl. 3). P.13-18.

324. Wewers, M.D. Cytokines and macrophages / M.D. Wewers // Cytokines in health and disease. New York: Marcel Dekker. - 1997. - P.339-356.

325. Zwaka, T.P. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis / T.P. Zwaka, V. Hombach, J. Torzewski // Circulation. - 2001. - Vol.103. - P.1194-1197.