УДК [616.24-036.12-06:616.12]-037

Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких

В.В.Гайнитдинова [1], С.Н.Авдеев [1, 2], Г.В.Неклюдова [1, 2], Г.С.Нуралиева [1, 2], И.В.Байтемерова [3]

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан «Поликлиника № 46 города Уфа» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан: 450074, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Софьи Перовской, 38

Информация об авторах

Гайнитдинова Вилия Вилевна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv_08@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Неклюдова Галина Васильевна – д. м. н., доцент кафедры пульмонологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: neckludova_gala @mail.ru

Нуралиева Галия Сериковна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: galia32@yandex.ru

Байтемерова Ирина Валерьевна – врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Поликлиника № 46 города Уфа» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; тел.: (917) 778-87-77; e-mail: irinapulmo@gmail.com

Резюме

Проблема сочетания хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в настоящее время является актуальной и все еще недостаточно изученной. **Целью** исследования явилось изучение клинико-функциональных проявлений, особенностей центральной и внутрисердечной гемодинамики, прогностических факторов у больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ. **Материалы и методы**. В исследование включены пациенты с ХОБЛ II–IV степени тяжести (n = 118: 111 мужчин, 7 женщин; средний возраст – 59,50 ± 0,63 года, индекс курения (ИК) – 23,10 ± 0,93 пачко-лет, индекс массы тела (ИМТ) – 27,2 ± 9,06 кг / м^2). В ходе исследования пациенты были распределены в 3 группы: 1-я (n = 37) – пациенты с ХОБЛ; 2-я (n = 45) – с ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) при стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса; 3-я (n = 36) – с ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) I–II степени. **Результаты**. Показано, что сочетание ХОБЛ с ИБС и АГ наблюдается у лиц более старшего возраста, с более высокими показателями интенсивности курения и ИМТ; при этом отмечается усиление нарушений функции внешнего дыхания, клинических проявлений ХОБЛ, процессов ремоделирования сердца и диастолической дисфункции обоих желудочков. В группе ХОБЛ + ИБС (срок наблюдения – 3 года) отмечена четкая тенденция к снижению выживаемости больных. В качестве независимых предикторов летальности больных ХОБЛ + ИБС и ХОБЛ + АГ выделены возраст пациентов, интенсивность курения, частота сердечных сокращений, степень повышения систолического артериального давления, результат 6-минутного шагового теста, содержание С-реактивного белка, фибриногена. **Заключение**. Установлено, что при сочетании ХОБЛ + ИБС и ХОБЛ + АГ усиливается выраженность клинических симптомов ХОБЛ, снижается переносимость физических нагрузок, наблюдаются гипоксемия, процессы ремоделирования миокарда, диастолическая дисфункция обоих желудочков, что приводит к увеличению риска летального исхода.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, клинические проявления, гемодинамика, прогноз.

Для цитирования: Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В., Нуралиева Г.С., Байтемерова И.В. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 35–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42

An impact of cardiovascular comorbidity on course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease

Viliya V. Gaynitdinova [1], Sergey N. Avdeev [1, 2], Galina V. Neklyudova [1, 2], Galiya S. Nuralieva [1, 2], Irina V. Baytemerova [1]

1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: Trubetskaya ul. 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

3 – Ufa State Outpatient Clinic No.46, Healthcare Ministry of Bashkortostan Republic: ul. Sof'i Perovskoy 38, Ufa, 450074, Bashkortostan Republic

Author information

Viliya V. Gaynitdinova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv_08@mail.ru
Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru
Galina V. Neklyudova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: neckludova_gala@mail.ru
Galiya S. Nuralieva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Senior Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: galia32@yandex.ru
Irina V. Baytemerova, pulmonologist, Ufa State Outpatient Clinic No.46, Healthcare Ministry of Bashkortostan Republic; tel.: (917) 778-87-77; e-mail: irinapulmo@gmail.com

Summary

Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular disease (CVD) is currently important and not fully investigated. **The aim** of this study was to analyze clinical signs, lung function, the central and the intracardiac hemodynamics, and predictors of outcome in patients with comorbidity of COPD and CVD. **Methods**. The study involved 118 patients with stage 3 to 4 COPD (GOLD, 2016) including 111 men and 7 women. The mean age was 59.5 ± 0.63 years, the smoking history was 23.1 ± 0.93 pack-years, and body mass index (BMI) was 27.2 ± 9.06 kg/m². The patients were allocated into one of three groups: COPD group (n = 37), COPD + coronary heart disease (CHD) group (stable angina functional class (FC) II to III, n = 45), and COPD + hypertension (H) group, n = 36). **Results**. Patients with COPD and CVD were older, had higher smoking history and higher BMI. Clinical signs of COPD were more prominent and the lung function was lower in COPD patients with CVD comorbidity. Cardiac remodeling and right and left ventricular diastolic dysfunction were more severe in the groups with comorbidity. The 3-year survival in the groups with comorbidity clearly tended to be lower. Age, smoking history, the heart beat rate, the systolic blood pressure, the distance in 6-minute walking test, and the serum C-reactive protein and fibrinogen levels were independent predictors of mortality in both COPD + CHD and COPD + H groups. **Conclusion**. The comorbidity of COPD + CHD and COPD + H is characterized by more severe clinical signs and symptoms of COPD, and decreased physical tolerance. Hypoxemia, heart remodeling, left and right ventricular diastolic dysfunction, and higher mortality risk were seen in both groups with comorbidity.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, clinical manifestations, hemodynamics, prognosis.

For citation: Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Neklyudova G.V., Nuralieva G.S., Baytemerova I.V. An impact of cardiovascular comorbidity on course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 35–42 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее частой сопутствующей патологией у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ); риск их развития у больных данной категории в 2–3 раза выше, чем в популяции с поправкой на возраст и курение [1–4]. По результатам недавних исследований показано, что ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, легочная гипертензия (ЛГ) играют важную роль в коморбидном фоне (или *comorbidome*) ХОБЛ и приводят к повышенному риску смерти пациентов [5, 6].

В последние годы обсуждается вопрос о том, что сочетание ХОБЛ и ССЗ не является случайной ассоциацией. Существует ряд общих факторов патогенеза – курение, системное воспаление, оксидативный стресс, пожилой возраст, малоподвижный образ жизни и т. д., влияющих на их совместное развитие [7, 8]. Точный механизм взаимовлияния ХОБЛ и заболеваний сердца до конца не изучен, но системное воспаление, окислительный стресс и гипоксемия являются основными предполагаемыми факторами их развития, из которых системное воспаление поддерживается наибольшим количеством доказательств [9].

Проблема диагностики и лечения больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ в настоящее время является актуальной и все еще недостаточно изученной.

Целью данного исследования явилось изучение клинико-функциональных проявлений, особенностей центральной и внутрисердечной гемодинамики, прогноза и предикторов прогноза у больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с ХОБЛ (n = 118: 111 мужчин, 7 женщин; средний возраст – 59,5 ± 0,63 года; индекс курения (ИК) – 23,1 ± 0,93 пачко-лет, индекс массы тела (ИМТ) – 27,2 ± 9,06 кг / м²) II–IV степени тяжести по согласно классификации Глобальной инициативы по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD). В зависимости от наличия сочетания с ССЗ пациенты были разделены на 3 группы: 1-я (n = 37) – ХОБЛ; 2-я (n = 45) – ХОБЛ в сочетании с ИБС (стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса; 3-я (n = 36) – ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) I–II степени. Сравнительная характеристика больных ХОБЛ представлена в табл. 1.

Критериями исключения из исследования явились тяжелая ЛГ (систолическое давление над легочной артерией (СДЛА) ⩾ 55 мм рт. ст.), острые формы ССЗ (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), АГ III степени (артериальное давление (АД) > 180 / 110 мм рт. ст.), хроническая сердечная недостаточность > IIA стадии с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 50 %, сахарный диабет, онкологические заболевания.

Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями GOLD [1]. У всех больных оценивались демо-

Таблица 1
Сравнительная клинико-инструментальная характеристика пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
Table 1
A comparison of clinical and laboratory parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатель	ХОБЛ (*n* = 37)	ХОБЛ + ИБС (*n* = 45)	ХОБЛ + АГ (*n* = 36)	*p*	
	1	2	3	1–2	1–3
Возраст, годы	58,20 ± 9,35	63,40 ± 9,09	62,40 ± 7,96	0,03	0,04
Пол:					
• мужчины	33	43	35		
• женщины	4	2	1		
ИК, пачко-лет	28,10 ± 10,59	32,20 ± 11,72	31,80 ± 12,93	0,05	0,05
ИМТ, кг / м^2	24,50 ± 4,98	31,50 ± 6,37	28,60 ± 5,22	0,01	0,02
Частота обострений в год	1,90 ± 0,92	2,10 ± 1,04	1,90 ± 0,88	0,41	0,73
Длительность ХОБЛ, годы	13,20 ± 5,77	12,40 ± 5,72	12,40 ± 6,43	0,33	0,59
GOLD, n (%):					
II	8 (21,6)	9 (20)	7 (19,4)		
III	22(59,5)	27 (60)	22 (48,9)		
IV	7 (18,9)	9 (20)	7 (15,6)		
ФЖЕЛ, %	65,70 ± 19,14	63,80 ± 17,16	65,80 ± 14,96	0,05	0,05
ОФВ$_1$, %	43,90 ± 15,57	38,20 ± 14,58	40,30 ± 14,62	0,05	0,05
ОФВ$_1$ / ФЖЕЛ	48,80 ± 13,07	47,70 ± 15,16	48,30 ± 9,76	0,12	0,97
mMRC, баллы	3,19 ± 0,53	3,47 ± 0,50	3,37 ± 0,41	0,02	0,05
CAT, баллы	26,20 ± 6,73	30,10 ± 6,01	28,40 ± 4,92	0,02	0,05
6-МШТ, м	251,20 ± 55,16	235,60 ± 51,57	244,30 ± 39,91	0,001	0,05
Borg, м	5,50 ± 0,79	5,90 ± 0,92	5,70 ± 0,65	0,01	0,05
SpO$_2$, %	90,90 ± 6,84	89,20 ± 5,22	92,10 ± 13,41	0,04	0,27
SpO$_2$ после 6-МШТ, %	88,10 ± 7,84	85,20 ± 7,43	87,20 ± 5,09	0,02	0,2
ЧДД в минуту	19,50 ± 2,26	19,56 ± 2,39	19,01 ± 2,48	0,98	0,86
ЧСС в минуту	94,3 ± 13,12	101,20 ± 13,96	100,50 ± 15,52	0,04	0,05
САД, мм рт. ст.	119,30 ± 8,41	117,30 ± 8,42	157,30 ± 7,68	0,51	0,001
ДАД, мм рт. ст.	68,30 ± 4,77	72,20 ± 5,08	101,50 ± 5,14	0,32	0,001
Креатинин, мкмоль / л	77,40 ± 6,96	78,30 ± 5,11	82,70 ± 5,53	0,43	0,06

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ИК – индекс курения; ИМТ – индекс массы тела; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ$_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – шкала одышки; CAT (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест по ХОБЛ; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO$_2$ – насыщение артериальной крови кислородом; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление.

графические показатели, ИК, ИМТ, симптомы, данные объективного и лабораторно-инструментального обследований, определялись сопутствующие заболевания, число обострений в течение последнего года. Для оценки питательного статуса больных использовался показатель ИМТ, который рассчитывался по общепринятой формуле:

ИМТ = масса тела (кг) / рост (м^2).

Для оценки выраженности симптомов использовался модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Counsil questionnaire* – mMRC) и тест оценки ХОБЛ (COPD *Assessment Test* – CAT), переносимость физической нагрузки оценивалась с помощью 6-минутного шагового теста (6-МШТ) с последующим определением тяжести одышки по шкале *Borg* [1]. Пульсоксиметрия (SpO$_2$) проводилась с помощью пульсоксиметра *Onyx 9500* (*Nonin Nonin Medical, Inc.*, США) до и после 6-МШТ.

Для исследования функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась компьютерная спирометрия с определением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ$_1$), отношения ОФВ$_1$ / ФЖЕЛ. Измерения проводились на оборудовании *Master Screen Body* (*Erich Jaeger,* Германия).

Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование проводилось на 6-канальном электрокардиографе ЭК 3Т МАС 1200 ST в состоянии покоя пациента, регистрировались 12 отведений с последующей оценкой стандартных параметров.

Эхокардиографическое исследование сердца - проводилось на аппарате *Philips En Visor* CHD (Голландия) с применением стандартных доступов, изучались стандартные параметры гемодинамики. Оценка диастолической функции желудочков проводилась с помощью импульсно-волновой допплерографии. Контрольный объем устанавливался в полости ЛЖ на уровне концов створок митрального и трикуспидального клапанов. Измерялись скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения желудочков и отношение Е / А. Определение максимального СДЛА проводилось с помощью

непрерывно-волновой допплерографии. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации. Сумма транстрикуспидального градиента и давления в ПП принималась равной СДЛА (в отсутствие стеноза клапана легочной артерии). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology* – ESC) / Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS) (2016), критерием ЛГ считается СДЛА ⩾ 40 мм рт. ст. [7].

Кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ) проводился на аппарате *Cardiovit AT-104 PC Schiller AG* (Швейцария) по показателям пиковой физической нагрузки, максимального потребления кислорода, минутной вентиляции, дыхательного резерва с последующей регистрацией частоты сердечных сокращений (ЧСС), АД и показателей ЭКГ.

Проводилось измерение концентрации сывороточных / плазменных биомаркеров – количественное определение С-реактивного белка в сыворотке крови (СРБ) латексным иммунотурбидиметрическим методом (анализатор *Beckman Coulter* серии AU с использованием реагентов CRP *Latex*, Россия); фибриногена в плазме крови (анализатор АСК 2-01 «Астра» с использованием наборов производства НПО «Ренам», Россия).

Группы исследования характеризовались следующими особенностями:

- в группу ХОБЛ без ССЗ были включены пациенты после проведения КПНТ при отсутствии патологических изменений на ЭКГ, повышения АД в момент проведения и по окончании теста;
- АГ в группе ХОБЛ + АГ определялась в соответствии с критериями клинических рекомендаций по АГ (Москва, 2013). Диагноз эссенциальной АГ с уровнем АД ⩾ 140 / 90 мм рт. ст. устанавливался на основании жалоб, анамнеза, ежедневного двукратного мониторинга АД;
- в группу ХОБЛ + ИБС включены пациенты с типичными клиническими проявлениями стенокардии, ранее подтвержденной инструментальными методами исследования (тесты с физической нагрузкой, холтеровское мониторирование ЭКГ, коронарография).

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica V.7.0* (*Statsoft Inc.*, США). Для всех имеющихся выборок проводился анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних использовался параметрический t-критерий Стьюдента. В противном случае сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов. Для сравнения 3 групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскеллу–Уоллису; если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, проводилось парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни. Количественные данные представлены в виде *mean* (*M*) ± *SD* или *mediana* (*M*) с 25–75%-ным интерквартильным размахом и в абсолютных числах с указанием процентов. Для определения предикторов госпитальной летальности рассчитывалась модель пропорциональных рисков (*Cox regression*). Для оценки выживаемости пациентов в зависимости от признака использовался анализ Каплана–Майера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Зависимость количественных показателей оценивалась с помощью корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Группы пациентов не различались по длительности заболевания, частоте обострений в течение года и функциональному классу по GOLD. Средний возраст (в 1-й группе – 58,20 ± 9,35 года, во 2-й – 63,40 ± 9,09, в 3-й – 62,40 ± 7,96; $p_{1-2} = 0,03$; $p_{1-3} = 0,04$); ИК (в 1-й группе – 28,10 ± 10,59 пачко-лет, во 2-й – 32,20 ± 11,72, в 3-й – 31,80 ± 12,93; $p_{1-2} = 0,05$; $p_{1-3} = 0,05$ соответственно) и ИМТ (в 1-й группе – 24,50 ± 4,98 кг / м^2, во 2-й – 31,50 ± 6,37, в 3-й – 28,60 ± 5,22; $p_{1-2} = 0,01$; $p_{1-3} = 0,02$) у больных с сочетанием ХОБЛ + ИБС + АГ были статистически значимо выше, чем в группе больных ХОБЛ без ССЗ. Сравнительная характеристика больных ХОБЛ представлена в табл. 1.

При проведении КПНТ в группе больных ХОБЛ по сравнению с контролем продемонстрировано снижение ($p < 0,05$) основных показателей теста – пиковой физической нагрузки, максимального потребления кислорода, минутной вентиляции, дыхательного резерва и отсутствие изменений на ЭКГ во время КПНТ и по его окончании. КПНТ, 6-МШТ проводились на 10–12-й дни госпитализации.

Средние показатели ФВД в группах согласно спирометрической классификации (GOLD, 2017) соответствовали III (тяжелой) степени: в 1-й группе ФЖЕЛ составляла 65,70 ± 19,14 %, ОФВ$_1$ – 43,90 ± 15,57 %, ОФВ$_1$ / ФЖЕЛ – 48,80 ± 13,07; во 2-й – 62,10 ± 17,16 %, 38,2 ± 14,58 % и 47,7 ± 15,16; в 3-й – 65,80 ± 14,96 %, 40,30 ± 14,62 % и 48,3 ± 9,76 соответственно. У больных 2-й и 3-й групп регистрировалось более значимое снижение ФЖЕЛ и ОФВ$_1$ по сравнению с аналогичными показателями при ХОБЛ без ССЗ $p_{1-2,\ 1-3} = 0,05$; $p_{1-2,\ 1-3}$.

Тяжесть симптомов по результатам mMRC и CAT более выражена у больных 2-й и 3-й групп, чем у пациентов с ХОБЛ без сочетания с ИБС и АГ ($p_{1-2} = 0,02$; $p_{1-3} = 0,05$; $p_{1-2} = 0,02$; $p_{1-3} = 0,05$). При проведении 6-МШТ и последующем определении одышки по *Borg* отмечено, что переносимость физической нагрузки была выше у пациентов 1-й группы по сравнению с аналогичными данными больных 2-й и 3-й групп. Результаты 6-МШТ и выраженность одышки по *Borg* в среднем в 1-й группе составили

Пульмонология. 2019; 29 (1): 35–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42

251,20 ± 55,16 м; 5,50 ± 0,79 балла; во 2-й – 235,60 ± 51,57 м; 5,90 ± 0,92 балла; 3-й – 244,30 ± 39,91 м и 5,70 ± 0,65 балла (p_{1-2} = 0,001; p_{1-3} = 0,05; p_{1-2} = 0,01; p_{1-3} = 0,05) соответственно. Более значимое снижение насыщения крови кислородом наблюдалось в группе пациентов 2-й группы (ХОБЛ + ИБС); в среднем этот показатель, определяемый до и после физической нагрузки (6-МШТ), составил 89,20 ± 1,35 и 85,20 ± 0,93 % (p_{1-2} = 0,04; p_{1-2} = 0,02) соответственно.

При изучении показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных ХОБЛ, ХОБЛ + ИБС и ХОБЛ + АГ выявлены статистически значимые межгрупповые различия исследуемых параметров (табл. 2). Наиболее значимые изменения линейных размеров ПП (p_{1-2} = 0,01), полости ПЖ (p_{1-2} = 0,001) и толщины передней стенки ПЖ (p_{1-2} = 0,002) отмечались в группе больных ХОБЛ + ИБС.

Отмечено статистически значимое снижение показателя диастолической функции ПЖ (Е / А) в группе больных ХОБЛ + ИБС и ХОБЛ + АГ в среднем до 0,84 ± 0,07 и 0,87 ± 0,13 (p_{1-2} = 0,01; p_{1-3} = 0,04) соответственно.

В группах ХОБЛ + ИБС и ХОБЛ + АГ по сравнению с группой больных ХОБЛ наблюдалось статистически значимое увеличение толщины межжелудочковой перегородки (p_{1-2} = 0,05; p_{1-3} = 0,05), задней стенки ЛЖ (p_{1-2} = 0,05; p_{1-3} = 0,05) и уровня СДЛА (p_{1-2} = 0,001; p_{1-3} = 0,05).

У пациентов исследуемых групп ФВ ЛЖ превышала 50 %, что было расценено как состояние с сохранной сократительной функцией ЛЖ. Однако в группе ХОБЛ + ИБС показатель ФВ ЛЖ был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ХОБЛ и в среднем составлял 56,20 ± 5,33 % (p_{1-2} = 0,006), тогда как при ХОБЛ данный показатель составлял 63,50 ± 4,19 %. В этой же группе наблюдались статистически значимое увеличение размеров левого предсердия (p_{1-2} = 0,001), конечного диастолического (p_{1-2}–2 = 0,001), конечного систолического размеров ЛЖ (p_{1-2} = 0,001) и его объемов (конечный диастолический объем (p_{1-2} = 0,001); конечный систолический объем ЛЖ (p_{1-2} = 0,001)), усиление диастолической дисфункции ЛЖ (p_{1-2} = 0,009) по сравнению с аналогичными показателями у больных ХОБЛ без ССЗ.

В настоящем исследовании изучались предикторы летальности и выживаемость больных ХОБЛ и при ее сочетании с ИБС и АГ. За 3-летний период наблюдения летальность от любых причин в группе ХОБЛ составила 2 (5,4 %) случая, в группе ХОБЛ + ИБС – 5 (11,1 %), в группе ХОБЛ + АГ – 2 (5,4 %) случая. У всех умерших 1-й группы отмечена IV степень тяжести (GOLD); в группе ХОБЛ + ИБС + АГ у 2 скончавшихся пациентов регистрировалась

Таблица 2
Показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных исследуемых групп
Table 2
The central and the intracardiac haemodynamics in patients

Показатель	ХОБЛ (*n* = 37)	ХОБЛ + ИБС (*n* = 45)	ХОБЛ + АГ (*n* = 36)	*p*	
	1	2	3	1–2	1–3
Возраст, годы	58,20 ± 9,35	63,40 ± 9,09	62,40 ± 7,96	0,03	0,04
КДР ЛЖ, мм	45,10 ± 3,97	47,90 ± 6,09	46,20 ± 4,34	0,001	0,11
КСР ЛЖ, мм	29,40 ± 3,28	33,02 ± 7,54	29,60 ± 5,45	0,001	0,29
ТМЖП, мм	9,90 ± 1,41	10,90 ± 2,21	10,90 ± 1,56*	0,050	0,05
ТЗС ЛЖ, мм	9,70 ± 1,05	10,60 ± 1,82	10,70 ± 1,29*	0,050	0,05
Экскурсия, мм:					
• МЖП	6,20 ± 8,14	5,20 ± 1,27	5,60 ± 0,66	0,220	0,87
• ЗС ЛЖ	10,80 ± 1,74	9,40 ± 1,84	10,20 ± 0,77	0,080	0,83
КДО ЛЖ, мл	93,90 ± 19,6	110,00 ± 34,36	99,40 ± 21,87	0,001	0,11
КСО ЛЖ, мл	34,20 ± 9,74	43,40 ± 10,31	36,90 ± 11,79	0,001	0,17
УО, мл	59,80 ± 11,45	59,10 ± 12,84	60,43 ± 10,55	0,030	0,14
ФВ ЛЖ, %	63,50 ± 4,19	56,20 ± 5,33	63,00 ± 4,27	0,006	0,29
ЛП, мм	34,50 ± 3,95	36,50 ± 5,63	35,10 ± 2,26	0,001	0,32
ПП, мм	39,20 ± 6,38	41,90 ± 6,87	39,10 ± 6,54	0,010	0,78
ТС ПЖ, мм	6,20 ± 0,98	7,70 ± 1,14	6,50 ± 0,73*	0,002	0,03
КДР ПЖ, мм	33,70 ± 6,34	36,00 ± 8,25	34,50 ± 5,22	0,001	0,28
СДЛА, мм рт. ст.	34,00 ± 11,29	43,50 ± 12,53	37,40 ± 2,74	0,001	0,05
Е / $А_{пж}$	0,93 ± 0,18	0,84 ± 0,07	0,87 ± 0,13	0,010	0,04
Е / $А_{пж}$	0,91 ± 0,12	0,76 ± 0,09	0,79 ± 0,11	0,009	0,03

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; КДР – конечный диастолический, КСР – конечный систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС – задняя стенка; КСО – конечный систолический, КДО – конечный диастолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое, ПП – правое предсердие; ТС – толщина стенки; ПЖ – правый желудочек; СДЛА – систолическое давление над легочной артерией; Е / А – отношение скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения желудочков.

III степень тяжести, у 3 – IV; в группе ХОБЛ + АГ – III степень.

Несмотря на то, что выживаемость в группе ХОБЛ + ИБС была ниже, при анализе кривых выживаемости Каплана–Майера (со сроком наблюдения 3 года) статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено (*log-Rank* = –0,54; p_{1-2} = 0,34 и *log-Rank* = 0,41; p_{1-3} = 0,67 соответственно) (см. рисунок).

При проведении регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса у больных ХОБЛ выявлен IV уровень риска предикторных переменных: частоты обострений в год (относительный риск (ОР) – 3,47; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,8–6,3; p = 0,001), СДЛА (ОР – 1,22; 95%-ный ДИ – 1,0–1,3; p = 0,03), уровней СРБ (ОР – 1,17; 95%-ный ДИ – 1,1–1,3; p = 0,032) и фибриногена (ОР – 1,1; 95%-ный ДИ – 0,9–1,6; p = 0,036). В группе больных ХОБЛ + ИБС выявлено 6 независимых предикторов летальности: возраст (ОР – 2,37; 95%-ный ДИ – 0,56–1,0; p = 0,02), ИК (ОР – 1,42; 95%-ный ДИ – 0,89–1,0; p = 0,03), ЧСС (ОР – 1,19; 95%-ный ДИ – 0,57–8,55; p = 0,02), результат 6-МШТ (ОР – 1,09; 95%-ный ДИ – 0,91–1,35; p = 0,024), содержание в крови СРБ (ОР – 1,22; 95%-ный ДИ – 1,05–1,35; p = 0,008) и фибриногена (ОР – 1,45; 95%-ный ДИ – 1,04–2,04; p = 0,02); в группе больных ХОБЛ + АГ это были уровень САД (ОР – 1,17; 95%-ный ДИ – 1,0–2,1; p = 0,02) и ЧСС (ОР – 1,1; 95%-ный ДИ – 0,68–1,02; p = 0,05).

В настоящем исследовании проведено сравнительное описание некоторых особенностей клинического течения, центральной и внутрисердечной гемодинамики, определение предикторов летальности и выживаемости больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и с АГ. Отмечено, что средний возраст, ИК и ИМТ у больных с сочетанием ХОБЛ, ИБС и АГ были статистически значимо выше, чем в группе больных ХОБЛ без ССЗ.

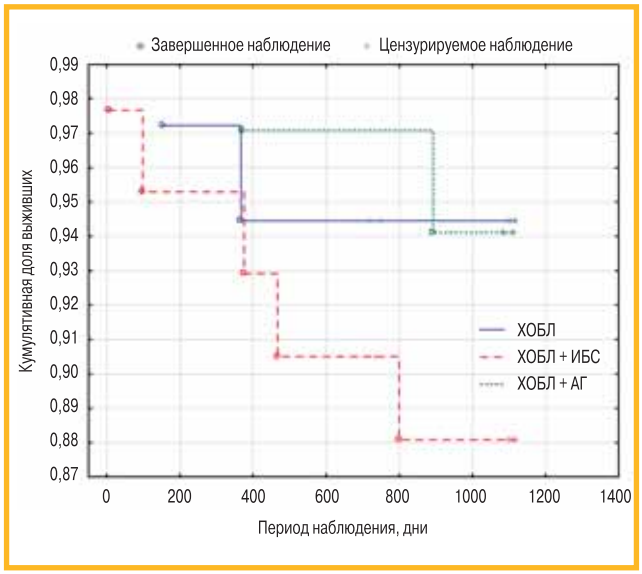

Рисунок. Кривая функции выживания Каплана–Майера пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, а также при сочетании хронической обструктивной болезни легких с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией (срок наблюдения 3 года)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия.

Figure. The Kaplan-Meier survival curve in patients with COPD, COPD + CHD, and COPD + H (the follow-up duration was 3-year)

ССЗ являются наиболее часто встречающимися коморбидными состояниями у пациентов с ХОБЛ. В исследовании *R.Antonelli-Incalzi et al.* [10] показано, что наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у больных ХОБЛ были АГ (28 %), сахарный диабет (14 %) и ИБС (10 %). Есть данные о том, что повреждение миокарда проходит незамеченным, следовательно при ХОБЛ имеет место гиподиагностика ИБС [11].

В данном исследовании АГ рассматривалась как сопутствующее ХОБЛ заболевание, т. к. у большинства обследуемых повышение АД наблюдалось до манифестации ХОБЛ, не было связано с тяжестью бронхиальной обструкции, фазой обострения или ремиссии заболевания. Согласно литературным данным, заболеваемость ХОБЛ, ИБС и АГ прогрессивно нарастает с возрастом и после 40 лет наблюдается достаточно частое их сочетание [12]. В работе [13] показано, что у больных ХОБЛ в возрасте 50–60 лет встречаемость ИБС в 2,5 раза превышала аналогичный показатель у лиц моложе 50 лет. Следует отметить, что курение, в свою очередь, является не только основной причиной ХОБЛ, но и значительным фактором риска развития ИБС [14].

Средние показатели $ОФВ_1$ в группах больных ХОБЛ соответствовали тяжелой степени, но снижение показателя ФЖЕЛ и выраженность бронхиальной обструкции были более значимыми при ХОБЛ + ИБС + АГ, что не противоречит результатам других исследований [12]. Появление коморбидности при ХОБЛ в виде присоединения ИБС и / или АГ способствует более быстрому прогрессированию нарушений ФВД, выражающихся в нарастании бронхиальной обструкции, даже без учета проводимой терапии [15]. Данный феномен особенно выражен при одновременном сочетании ХОБЛ + ИБС + АГ. Наблюдались также более выраженные нарушения ФВД у пациентов с ХОБЛ + ИБС по сравнению с показателями ФВД у больных с изолированным течением ХОБЛ. Замечено, что изменения ФВД происходят однонаправленно и параллельно с изменениями систолической функции сердца [16].

У пациентов с ХОБЛ и ССЗ, как правило, наблюдается их взаимоотягощающее влияние данных патологий друг на друга, что увеличивает риск инвалидизации и смертности [8, 12]. Переносимость физической нагрузки при коморбидности ХОБЛ с ИБС и / или АГ снижается, особенно при одновременном сочетании ХОБЛ + ИБС + АГ [15]. В настоящем исследовании выраженность одышки по данным шкал mMRC и *Borg* была значительнее у больных ХОБЛ + ИБС + АГ, в этой группе отмечалось соответственно и значимое снижение переносимости физической нагрузки по результатам 6-МШТ. Кроме того, в указанной группе наблюдалось также большее снижение показателя насыще-

Пульмонология. 2019; 29 (1): 35–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42

ния крови кислородом (до и после физической нагрузки) и увеличение ЧСС.

При сравнительном изучении параметров центральной и внутрисердечной гемодинамики у обследуемых выявлены межгрупповые различия структурно функциональных показателей правых и левых отделов сердца.

Установлены также различия в размерах ПП у больных ХОБЛ + ИБС + АГ, что связано с более значимым увеличением СДЛА, возможно, обусловленным присоединением посткапиллярной (венозной) ЛГ. Также в указанной группе обращали на себя внимание более значимые изменения структурных и функциональных показателей ПЖ, увеличение толщины его передней стенки, усиление диастолической дисфункции ПЖ. Результаты не противоречат полученным ранее данным [17, 18].

Несмотря на сохранную сократительную функцию ЛЖ у пациентов исследуемых групп, ФВ ЛЖ при сочетании ХОБЛ + ИБС + АГ была несколько ниже; в указанной группе наблюдалось также значимое увеличение размеров левого предсердия, что косвенно свидетельствует о повышении давления наполнения и снижения систолической функции ЛЖ. В этой же группе отмечалось увеличение размеров ЛЖ, что с учетом сохранения нормальных значений ФВ свидетельствует об умеренно выраженной систолической дисфункции. Полученные данные согласуются с данными других исследований [18]. Также в исследованных группах больных ХОБЛ с ССЗ наблюдалось увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, объясняемое как поражение органа-мишени при АГ.

Кроме структурных изменений левых отделов сердца, независимо от имеющегося сочетания с ССЗ, у обследуемых больных ХОБЛ выявлено нарушение диастолической дисфункции ЛЖ, что также согласуется с данными литературы [17]. В настоящем исследовании усиление диастолической дисфункции ЛЖ отмечалось у больных ХОБЛ + ИБС + АГ. Преимущественно выявлялся релаксационный тип диастолической дисфункции. У 10,5 % пациентов с ХОБЛ + ИБС наблюдался псевдонормальный тип наполнения ЛЖ.

Данные 3-летнего исследования когорты пациентов с ХОБЛ (n = 11 493) по сравнению с контрольной группой без ХОБЛ свидетельствуют о повышенном в 2–4 раза риске смерти по причине ССЗ (ОР – 2,07; 95%-ный ДИ – 1,82–2,36) с учетом поправки на возраст [19]. В других исследованиях приводились данные, свидетельствующие об увеличении сердечно-сосудистой смертности у больных ХОБЛ при снижении функции легких [20].

Заключение

В данном исследовании летальные исходы в исследуемых группах были обусловлены различными причинами, чаще всего это были тяжелые обострения ХОБЛ. За 3-летний период наблюдения летальность в группе ХОБЛ составила 2 (5,4 %) случая, в группе ХОБЛ + ИБС – 5 (11,1 %), в группе ХОБЛ + АГ – 2 (5,4 %) случая. По данным регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса в исследованных группах показано, что при сочетании ХОБЛ с ССЗ повышается риск смерти. Так, при ХОБЛ независимыми предикторами 3-летней летальности явились частота обострений в течение 1 года, СДЛА, содержание СРБ и фибриногена; для больных ХОБЛ + ИБС + АГ – возраст, ИК, ЧСС, уровень САД, пройденная дистанция при проведении 6-МШТ, содержание СРБ, фибриногена. Несмотря на то, что выживаемость была ниже в группе ХОБЛ + ИБС + АГ, при анализе 3-летней выживаемости Каплана–Майера статистически значимых различий функции выживания в исследуемых группах не выявлено.

Таким образом, у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и АГ усугубляются клинико-функциональные проявления ХОБЛ, процессы ремоделирования сердца, диастолическая дисфункция обоих желудочков, увеличивается риск летального исхода и снижается выживаемость.

Конфликт интересов
Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest. The study was not supported.

Литература

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. *Пульмонология*. 2008; (1): 5–13.
2. Овчаренко С.И., Нерсесян З.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2012; 14 (11): 51–55.
3. Finkelstein J., Cha E., Scharf S.M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4; 337–349. DOI: 10.2147/COPD.S6400.
4. Sin D.D. Chronic obstructive pulmonary disease: reactive past, preventive future. *Proc. Am. Thorac Soc.* 2009; 6 (6): 523. DOI: 10.1513/pats.200905-028DS.
5. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365.
6. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (2): 155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
7. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
8. Cavaillès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (130): 454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
9. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 204–212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
10. Antonelli-Incalzi R., Fuso L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2794–2800.

11. Brekke P.H., Omland T., Smith P., Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalized for COPD exacerbation. *Respir. Med.* 2008; 102 (9): 1243–1247. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.04.010.
12. Козлова Л.И., Бузунов Л.И., Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких у больных ишемической болезнью сердца: 15-летнее наблюдение. *Терапевтический архив*. 2001; 73 (3): 27–32.
13. Кароли Н.А., Ребров Н.А. Жесткость артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2012; 84 (3): 12–16.
14. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Environmental tobacco smoke exposure and ischemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br. Med. J.* 1997; 315 (7114): 973–980. DOI: 10.1136/bmj.315.7114.973.
15. Кубажи К., Соловьева А.В., Ракита Д.Р. Сравнительное исследование функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией. *Современные вопросы науки и образования*. 2012; (2): 77.
16. Игнатова Г.Л., Антонов О.В., Родионова В.Н. Нарушение функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС. *Consilium Medicum*. 2014; (11): 28–32.
17. Горелик И.Л., Калманова Е.Н., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Пульмонология*. 2010; (1): 100–105.
18. Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б. Клинико-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии хронической сердечной недостаточности. *Пульмонология*. 2008; (2): 62–67.
19. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD*. 2010; 7 (1): 5–10. DOI: 10.3109/15412550903499506.
20. Curkendall S.M., Deluise C., Jones J.K. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16 (1): 63–70. DOI: 10.1016/j.annepidem.2005.04.008.

Поступила 13.03.18

References

1. Avdeev S.N., Baymakanova G.E. [COPD and cardiovascular diseases: mechanisms of relationships]. *Pul'monologiya*. 2008; (1): 5–13 (in Russian).
2. Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N. [Chronic obstructive pulmonary disease and hypertension (a review)]. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (11): 51–55 (in Russian).
3. Finkelstein J., Cha E., Scharf S.M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4; 337–349. DOI: 10.2147/COPD.S6400.
4. Sin D.D. Chronic obstructive pulmonary disease: reactive past, preventive future. *Proc. Am. Thorac Soc.* 2009; 6 (6): 523. DOI: 10.1513/pats.200905-028DS.
5. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N. [Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: clinical course, survival and predictors of mortality]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365 (in Russian).
6. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (2): 155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
7. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
8. Cavaillès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (130): 454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
9. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 204–212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
10. Antonelli-Incalzi R., Fuso L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2794–2800.
11. Brekke P.H., Omland T., Smith P., Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalized for COPD exacerbation. *Respir. Med.* 2008; 102 (9): 1243–1247. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.04.010.
12. Kozlova L.I., Buzunov L.I., Chuchalin A.G. [Chronic obstructive lung diseases in patients with ischaemic heart disease]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2001; 73 (3): 27–32 (in Russian).
13. Karoli N.A., Rebrov N.A. [Arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 84 (3): 12–16 (in Russian).
14. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Environmental tobacco smoke exposure and ischemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br. Med. J.* 1997; 315 (7114): 973–980. DOI: 10.1136/bmj.315.7114.973.
15. Kubazhi K., Solov'eva A.V., Rakita D.R. [A comparison of lung function in patients with comorbidity of COPD and ischaemic heart disease vs patients with COPD and hypertension]. *Sovremennye voprosy nauki i obrazovaniya*. 2012; (2): 77 (in Russian).
16. Ignatova G.L., Antonov O.V., Rodionova V.N. [Lung function abnormalities in patients with comorbidity of COPD and ischaemic heart disease]. *Consilium Medicum*. 2014; (11): 28–32 (in Russian).
17. Gorelik I.L., Kalmanova E.N., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. [Functional and structural heart abnormalities in patients with comorbidity of COPD and ischaemic heart disease]. *Pul'monologiya*. 2010; (1): 100–105 (in Russian).
18. Shoykhet Ya.N., Klester E.B. [Clinical and functional signs of cardiovascular disease in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure]. *Pul'monologiya*. 2008; (2): 62–67 (in Russian).
19. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD*. 2010; 7 (1): 5–10. DOI: 10.3109/15412550903499506.
20. Curkendall S.M., Deluise C., Jones J.K. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16 (1): 63–70. DOI: 10.1016/j.annepidem.2005.04.008.

Received March 13, 2018