

ФТИЗИАТРИЯ. ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

УДК 616.24

А. Н. Шишкин, М. В. Лапшинова, Л. А. Слепых

ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это патология, которая характеризуется широкой распространенностью и неблагоприятным прогнозом. Согласно результатам Фремингемского исследования, частота впервые установленных диагнозов ХСН составила 2,5–2,7 на 1000 всех обращений в год [1]. По результатам «Эпидемиологического обследования больных ХСН в нашей практике (по обращаемости) ЭПОХА-О-ХСН» в России не менее 6 млн больных ХСН и ежегодно развивается около 0,5 млн новых ее случаев. Среди всех больных, обращающихся в медицинские лечебные учреждения, у 38,6% отмечаются признаки ХСН, из них 2/3 наблюдаются и лечатся амбулаторно. По данным эпидемиологических исследований последних пятнадцати лет, проведенных в нашей стране, стало известно, что в Российской Федерации распространенность в популяции ХСН составляет 7% случаев (7,3 млн человек); она растет в среднем на 1,2 млн человек на 1000 населения в год, за счет более высокой заболеваемости ХСН мужчин в возрастной группе от 40 до 59 лет и женщин в возрастной группе от 70 до 89 лет [2]. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной сердечной недостаточностью достигает 26–29%, т. е. за один год в РФ умирает от 880 до 986 тыс. больных СН. При этом однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12% даже в условиях лечения в специализированном стационаре, т. е. за один год в РФ умирает до 612 тыс. больных [3].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) также является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности современного общества и представляет значительную экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к улучшению [4]. Согласно многочисленным эпидемиологическим

Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: alexshishkin@bk.ru

Лапшинова Мария Владимировна — аспирант, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: mavlla@mail.ru

Слепых Людмила Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: 53las@mail.ru

© А. Н. Шишкин, М. В. Лапшинова, Л. А. Слепых, 2013

данным, распространенность ХОБЛ в мире у лиц старше 40 лет составляет до 10%. За последние 30 лет смертность больных ХОБЛ возросла в 3,3 раза у мужчин и в 15 раз у женщин, что связывают с возросшим потреблением табака среди женщин в странах с высоким уровнем дохода [5]. По данным ВОЗ, в 2004 г. 64 млн человек во всем мире страдали ХОБЛ, в Европе ежегодно от ХОБЛ умирает 200–300 тыс. человек. ХОБЛ — единственная лидирующая причина смерти, распространенность которой неуклонно возрастает [6]. По прогнозам, к 2020 г. ХОБЛ будет занимать 3-е место по заболеваемости и смертности, а также являться причиной 4,7 млн смертей в год. В России уровень заболеваемости также высок — ХОБЛ страдают более 16 млн россиян, причем реальное количество пациентов с данным заболеванием значительно выше, чем зарегистрировано в амбулаторных учреждениях. К сожалению, в основном ХОБЛ диагностируется на поздних стадиях болезни.

Полиморбидность является одной из особенностей современной клиники внутренних болезней. В связи с тем, что ХСН и ХОБЛ являются наиболее распространенными заболеваниями взрослого населения, рост численности больных с данной сочетанной патологией закономерен. Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые заболевания — ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХСН [7–10]. Согласно данным популяционных исследований, у больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2–3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев [8, 11–14]. В исследовании Lung Health Study проводилось наблюдение за 5887 больными ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения в течение 5 лет. Обнаружено, что при снижении ОФВ1 на каждые 10% риск сердечно-сосудистой летальности возрастал на 28%, а с учетом поправок на пол, возраст, курение и терапию, риск нефатальных проявлений коронарной недостаточности — на 20% [15]. Rutten с соавт. [16] изучали частоту нераспознанной ХСН у 405 больных пожилого возраста (средний возраст 73 года) со стабильным течением ХОБЛ. Постановка и ревизия диагнозов ХОБЛ и ХСН проводилась группой экспертов с учетом данных инструментальных исследований. Ранее невыявленная сердечная недостаточность была обнаружена у 83 пациентов (20,5%, 95% ДИ 16,7–24,8%), из них 50,6% больных имели систолическую дисфункцию левого желудочка (СД ЛЖ), 49,4% больных — диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ. Согласно мнению экспертов, ИБС была наиболее явной возможной причиной СД ЛЖ, тогда как гипертония, гипертрофия ЛЖ и аритмия были частой причиной ДД ЛЖ. Таким образом, распространенность СН при стабильном течении ХОБЛ в 4 раза выше, чем в целом в популяции у лиц старше 65 лет [17]. Все приведенные исследования достаточно убедительно свидетельствуют о важной роли ХОБЛ в возникновении и развитии сердечно-сосудистой патологии и летальности [18].

В настоящее время проблему взаимосвязи ХОБЛ и кардиоваскулярной патологии можно обсуждать как с позиции простого сочетания различных нозологических форм, так и с точки зрения формирования условий, способствующих развитию одной патологии на фоне другой. Причиной частой ассоциации ХСН и ХОБЛ может быть наличие общих факторов риска, таких как курение, пожилой возраст (возрастные морфо-функциональные изменения органов дыхания и сердечно-сосудистой системы), персистирующее системное воспаление, малоподвижный образ жизни,

неправильное питание, прием некоторых лекарственных средств и др. Так, по данным S. Behar и соавт. (1992), среди пациентов с ХОБЛ, госпитализированных с инфарктом миокарда, курящих было на 44% больше, чем в группе лиц без ХОБЛ. Согласно данным S. Jelic, T. H. Lejemtel (2006) [19] и F. H. Rutten и соавт. [16] сердечная недостаточность верифицируется у 20–33% пациентов с подтвержденной ХОБЛ. При этом оказалось, что снижение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) является не только самым значимым маркером наступления неблагоприятного исхода, обусловленного респираторными причинами [20], но и высокого риска кардиоваскулярной смертности [21]. Установлено, что тканевая гипоксия, нейрогуморальная и провоспалительная активация приводят к интенсификации оксидативного стресса и апоптоза миофибрилл I типа, что, в свою очередь, способствует редукции развиваемого скелетными мышцами и диафрагмой механического усилия. Эти изменения создают условия для дальнейшего усугубления тканевого дефицита субстратов окисления вследствие редукции легочной функции. С другой стороны, не исключается возможность нарушения глобальной и локальной контрактильной способности миокарда за счет снижения интенсивности энергетического обмена миокарда и апоптоза миокардиоцитов, потенцируемых системной цитокиновой активацией. Предполагается, что высокая частота верификации систолической дисфункции левого желудочка в группе пациентов с ХОБЛ может быть обусловлена кардиоваскулярным ремоделированием вследствие ишемических причин, так как существуют доказательства корреляции между выраженностью коронарного атеросклероза и интенсивностью провоспалительной активации у пациентов этой категории [22, 23]. Это подтверждается фактом частой верификации повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ) — независимого предиктора высокого риска возникновения сердечно-сосудистых событий [23–27], а также ряда провоспалительных цитокинов в плазме крови [28] и конденсате выдыхаемого воздуха [29] у лиц с ХОБЛ. В настоящее время накапливается все больше данных о том, что персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит свой вклад в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний у больных с сочетанной патологией [30]. D. D. Sinetal [30] проанализировал карты 6629 участников эпидемиологического исследования NHNES III. Вся группа исследуемых лиц была разделена на 4 подгруппы на основе наличия и степени бронхиальной обструкции. Лица с бронхиальной обструкцией тяжелой степени (ОФВ1 <50%) в 2,18 раз чаще имели повышенные уровни СРБ ($\geq 2,2$ мг/л) и в 2,74 раза чаще — высокие уровни СРБ (> 10 мг/л) по сравнению с лицами без бронхиальной обструкции (с учетом поправки на возраст, пол, курение, индекс массы тела, сопутствующие заболевания). Похожие закономерности были выявлены и для других маркеров системного воспаления — сывороточного фибриногена, тромбоцитов, лейкоцитов. Кроме того, у участников исследования с тяжелой бронхиальной обструкцией в 2,1 раза чаще выявляли электрокардиографические признаки перенесенного инфаркта миокарда. Уровни сывороточного холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, аполипопротеинов AI и B существенно не отличались между группами участников исследования, что свидетельствует о том, что ХОБЛ не вносит значимые изменения в липидный профиль больных. Таким образом, данное исследование подтвердило, что ХОБЛ — это системное заболевание, при котором существует хроническое, персистирующее системное воспаление даже при легких и среднетяжелых формах заболевания. Хроническое персистирующее системное

воспаление играет важную роль и в патогенезе атеросклероза [31]. Известно, что СРБ — белок активной фазы, который повышен при воспалительных процессах (в том числе при диабете, ожирении, ХОБЛ), может усиливать продукцию других цитокинов, активировать систему комплемента, стимулировать захват липопротеинов низкой плотности макрофагами, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием, т. е. увеличивать воспалительный каскад [32].

Кроме того, необходимо отметить, что повышение жесткости артериальной стенки также ассоциируется с тяжестью бронхиальной обструкции и является фактором кардиоваскулярного риска у пациентов с ХОБЛ [33]. Ряд исследователей обращают внимание на наличие устойчивой взаимосвязи между сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и частотой инсульта, которая в когорте пациентов с ХОБЛ является более выраженной, чем в общей популяции [34].

Больные, страдающие тяжелыми формами ХОБЛ, относятся к группе высокого риска внезапной смерти. Одной из непосредственных причин внезапной смерти пациентов с данной патологией является нарушение ритма. Суправентрикулярные и вентрикулярные формы нарушения ритма сердца являются достаточно частой клинической проблемой у больных ХОБЛ. Однако следует отметить вариабельность сведений, представленных в литературе, что может быть объяснено неоднородностью группы пациентов, участвующих в исследовании, фазами заболевания и степенью выраженности клинических проявлений ХОБЛ, а также методическими условиями регистрации и мониторинга ЭКГ. Несомненно, большую роль играют сопутствующая ИБС и наличие левожелудочковой недостаточности. Другой важной причиной возникновения эпизодов аритмии при ХОБЛ является прием определенных лекарственных средств: теofilлина, дигоксина, агонистов β -рецепторов. С учетом многообразия перечисленных условий возникновения аритмий у больных ХОБЛ дать полную характеристику данной клинической проблемы затруднительно. Однако в последние годы наметился и определенный прогресс в ее изучении. Эпидемиология аритмий у больных ХОБЛ и их связь со смертельными исходами была изучена в исследовании датских ученых — Copenhagen City Heart Study [35]. В этом эпидемиологическом исследовании было показано, что ХОБЛ ассоциируется с высокой частотой нарушений ритма сердца. Частота фибрилляции предсердий находится в зависимости от показателей нарушения вентиляционной функции легких. Так, у больных ХОБЛ, у которых в анамнезе не было указаний на перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий возникала в 2 раза чаще при значении объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ1) <60%. Контрольную группу составили больные ХОБЛ с показателями ОФВ1 >60%. При обострении ХОБЛ внезапная смерть встречается относительно часто. L. Fuso et al. исследовали группу из 590 пациентов в период обострения ХОБЛ, поступивших в клинику [36]. Исход заболевания оценивался ретроспективно. Смертность составила свыше 14%; логистический регрессионный анализ установил 4 независимых фактора риска летального исхода: возраст, значение альвеоло-артериального градиента >41 мм рт. ст., желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий. Авторы пришли к выводу, что различная степень дисфункции миокарда является ведущей причиной внезапной смерти у больных ХОБЛ в период обострения.

Относительно мало изучена связь между респираторной недостаточностью, развивающейся у больных ХОБЛ, с дисфункцией левого желудочка и возникнове-

нием желудочковых аритмий. В работе R. A. Incalzi et al. [37] исследовалась возможная связь между функцией левого желудочка и сердечными аритмиями у больных ХОБЛ. Авторы обнаружили прямую зависимость между выраженностью проявлений дыхательной недостаточности и диастолической дисфункцией левого желудочка, в то время как показатели газового состава крови и клиническая картина не коррелировали с аритмическими эпизодами.

Детальная диагностическая оценка возникших на фоне диастолической дисфункции левого желудочка эпизодов желудочковых аритмий крайне важна, так как, с одной стороны, за этими проявлениями могут скрываться ишемия миокарда, безболевые формы стенокардии и перегрузка правого желудочка при формировании легочного сердца. Вместе с тем, при развитии аритмии всегда происходит и ухудшение клинических проявлений респираторной недостаточности [38].

В исследовании Н. А. Кароли и соавт. также отмечается ассоциативность ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии: артериальной гипертензии (АГ) (57,5%), коронарной болезни сердца (23,4%), сердечной недостаточности (20,8%), цереброваскулярной патологии (14,2%). При этом инфаркт миокарда, декомпенсация кровообращения выявляются у пациентов с ХОБЛ чаще, чем у сопоставимых с ними по возрасту и полу больными с патологией, например, опорно-двигательного аппарата. Обращает на себя внимание наличие взаимосвязей между индексом коморбидности и риском развития коронарной болезни, десятилетним риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, суммарным риском смерти от сосудистых заболеваний [39].

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) ухудшение коронарного кровотока приводит к более выраженной тканевой гипоксии, возникновению дисфункции и значительному снижению инотропизма миокарда, нарушению кислородного режима организма. Течение этой сочетанной патологии сопровождается увеличением минутного объема крови, развитием гипертрофии, дилатации и ремоделирования сердца. Кроме того, продолжительная перегрузка интактных отделов сердца приводит к нарушению микроциркуляции, повышению чувствительности миокарда к катехоламинам и другим биохимически активным веществам. У больных с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) в сочетании с ХОБЛ наблюдается более значительное нарастание активности свертывающей системы крови, дислипидемии и активации перекисного окисления липидов. Структурно-морфологические изменения миокарда и легких у больных с ИМ на фоне ХОБЛ характеризуются перестройкой сосудистого русла, бронхиального дерева, кардиомиоцитов с развитием фиброза в миокарде левого желудочка (ЛЖ), выраженной гипертрофией правого желудочка (ПЖ) и формированием альвеолярно-капиллярного блока. Отмеченные сложные процессы, происходящие в организме человека при ИМ на фоне ХОБЛ, приводят к развитию нестабильности постинфарктного периода, ранней постинфарктной стенокардии, левожелудочковой хронической сердечной недостаточности (ХСН) и нарастанию признаков легочной гипертензии [40]. М. Е. Стаценко и соавт. [41] было проведено исследование, которое включало в себя 134 пациента в возрасте от 45 до 70 лет с ХСН II–III функционального класса (ФК) в постинфарктном периоде (4-я неделя от начала ИМ). Все больные были разделены на группы: основная группа — пациенты с ХСН и ХОБЛ II, III стадии ($n = 74$), контрольная группа — пациентами с ХСН без нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) ($n = 60$) (все больные

сопоставимы по возрасту, полу, тяжести функционального класса ХСН, основным клинико-гемодинамическим параметрам и применяемым дозам стандартной терапии). Все пациенты, включенные в исследование, имели стабильное течение ХСН, а ХОБЛ — в стадии стойкой ремиссии. Всем пациентам проводились клиническое обследование, эхокардиография, исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ХСН с ХОБЛ отмечается развитие легочной гипертензии, сопровождающейся увеличением правых отделов сердца. В группе ХСН с сопутствующими нарушениями ФВД, в отличие от пациентов с изолированной ХСН, был достоверно выше процент больных с неблагоприятным ремоделированием миокарда левого желудочка, диастолической дисфункцией левого желудочка, артериальной гипертензией. Кроме того, среди пациентов ХСН с ХОБЛ выявлены достоверные корреляционные связи между значениями фракции выброса левого желудочка, ДТ, толщиной межжелудочковой перегородки и параметрами функции внешнего дыхания. Авторами установлено, что функциональный класс тяжести ХСН зависит, в том числе, и от выраженности изменений функции внешнего дыхания, и от состояния правых отделов сердца [41].

В работе Д. А. Ивановой и соавт. [42] был обследован 61 пациент на 25–30 сутки после перенесенного инфаркта миокарда, осложнившегося развитием ХСН. Все больные были рандомизированы на две группы: пациенты с ХОБЛ (согласно классификации GOLD 2005; 30) и пациенты без нарушений ФВД (31). Все больные имели стабильное течение ХСН и ХОБЛ в стадии ремиссии. В обследование были включены исследование уровня сывороточного креатинина, относительная плотность в утренней порции мочи, суточная экскреция натрия, скорость клубочковой фильтрации, эхокардиография, ФВД. Авторами были сделаны выводы, что у больных с ХСН и ХОБЛ, в сравнении с больными ХСН с нормальными показателями ФВД, чаще нарушаются клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция, обнаруживаются микроальбуминурия и истощение функционального почечного резерва. Сочетание ХСН и ХОБЛ характеризуется снижением систолической функции левого желудочка наряду с умеренным увеличением индекса массы миокарда левого желудочка. Все выявленные нарушения обусловили высокий процент больных с факторами риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [42].

Н. А. Кароли, А. П. Ребров [43] в своем исследовании проанализировали 233 случая ХОБЛ. Среди обследованных пациентов у 55 (23,6%) имелись признаки сердечной недостаточности по большому кругу, а у девяти пациентов — также признаки декомпенсации по малому кругу кровообращения. Были выделены две группы пациентов с тяжелым течением заболевания в зависимости от наличия или отсутствия хронической сердечной недостаточности (ХСН). Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, частоте АГ, индексу массы тела, длительности и интенсивности курения. У пациентов с ХСН отмечалась большая частота перенесенных инфарктов миокарда. У пациентов без признаков ХСН отмечались более высокие уровни систолического и диастолического АД, что подтверждает данные о снижении уровня АД при развитии тяжелой дыхательной недостаточности и сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, даже имеющих анамнез АГ. Выявлено снижение толерантности к физическим нагрузкам (проба с шестиминутной ходьбой) ($p < 0,001$) и более выраженная гипоксемия ($p < 0,001$) у пациентов с ХСН по сравнению с пациентами без признаков сердечной недостаточности [43].

Таким образом, в настоящее время имеются данные, убедительно доказывающие не только высокую частоту сочетания сердечно-сосудистой патологии, в частности ХСН и ХОБЛ, но и существование сердечно-респираторного континуума [44]. Международные рекомендации по ведению больных чаще ограничиваются рассмотрением отдельно взятой проблемы, основываясь на исследованиях пациентов, отобранных по принципу «отсутствие клинически значимой патологии». Поэтому ведение больных с кардиопульмональной патологией и хронической сердечной недостаточностью до настоящего времени является предметом дискуссий. Представляется целесообразным проведение исследований, включающих комплексное обследование лиц, страдающих данной сочетанной патологией, для более тщательного изучения кардиопульмональных взаимоотношений и выбора оптимальной стратегии ведения данной группы пациентов.

Литература

1. Kanell W.B. Epidemiology and prevention of cardiac failure; Framingham Study insights // *Eur. Heart J.* 1987. Vol. 8, N 23. P.6.
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и соавт. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). М., 2009. 75 с.
3. Даниелян М.О. Прогноз и лечение ХСН (данные 20-летнего наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
4. Чучалин А.Г. ХОБЛ и сопутствующие заболевания // *Рос. Мед. Журн.* 2008. Т. 16, № 5. С. 246.
5. Информационный бюллетень ВОЗ. № 315. 02.2011.
6. Княжеская Н.П. Некоторые аспекты диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких // *Ж. Мед. Совет.* 2010. № 1–2.
7. Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 22, N 5. P.809–814.
8. Camilli A.E., Robbins D.R., Lebowitz M.D. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease // *Am. J. Epidemiol.* 1991. Vol. 133, N 8. P.95–800.
9. Janssens J.P., Herrmann F., MacGee W., Michel J.P. Cause of death in older patients with anatomopathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001. Vol. 49, N 5. P.571–576.
10. Rutten F.H., Moons K.G., Cramer M.J. et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study // *BMJ.* 2005. Vol. 331, N 7529. P. 1379.
11. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease // *Lancet.* 1996. Vol. 348, N 9027. P.567–572.
12. Engstrom G., Wollmer P., Hedblad B. et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from «men born in 1914» // *Malmö, Sweden. Circulation.* 2001. Vol. 103, N 25. P.3086–3091.
13. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // *Chest.* 2005. Vol. 128, N 4. P.2640–2646.
14. Rosengren A., Wilhelmsen L. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men // *Int. J. Epidemiol.* 1998. Vol. 27, N 6. P.962–969.
15. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 166, N 3. P.333–339.
16. Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E. et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26, N 18. P.1887–1894.
17. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet.* 2004. Vol. 364, N 9435. P.709–721.
18. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического больного, страдающего ХОБЛ, кардио-пульмонологические взаимоотношения // *Ж. Сердце.* Т. 6, № 6. С. 305–309.

19. Jelic S., Le Jemtel T.H. Diagnostic usefulness of B-Type natriuretic peptide and functional consequences of muscle alterations in COPD and chronic heart failure // *Chest*. 2006. Vol. 130, N 4. P. 1220–1230.
20. Young R. P., Hopkins R., Eaton T. E. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30, N 4. P. 616–622.
21. Hole D. J., Watt G. C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study // *BMJ*. 1996. Vol. 313, N 7059. P. 711–715.
22. Gan W. Q., Man S. F., Senthilselvan A., Sin D. D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax*. 2004. Vol. 59, N 7. P. 574–580.
23. Le Jemtel T. H., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49, N 2. P. 171–180.
24. Ridker P. M., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347, N 20. P. 1557–1565.
25. Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses // *Br. Med. J.* 2000. Vol. 321. P. 199–204.
26. Ridker P. M., Rifai N., Pfeffer M. A. et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. 230–235.
27. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // *Журн. Пульмонология*. 2007. № 2. С. 104–116.
28. Oudijk E. J., Lammers J. W., Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003. Vol. 46. P. 5–13.
29. Bucchioni E., Kharitonov S. A., Allegra L., Barnes P. J. High levels of interleukin-6 in the exhaled breath condensate of patients with COPD // *Respir. Med.* 2003. Vol. 97, N 12. P. 1299–1302.
30. Sin D. D., Man S. F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increase risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Circulation* 2003. Vol. 107. P. 1514–1519.
31. Ridker P. M., Morrow D. A. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk // *Cardiol Clin.* 2003. Vol. 21. P. 315–325.
32. Verma S., Li S. H., Badiwala M. V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein // *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 1890–1896.
33. Sabit R., Bolton C. E., Edwards P. H. et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175, N 12. P. 1259–1265.
34. Березин А. Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистый риск // *Украинский мед. ж.* 2009. № 2. III–IV. С. 28–33.
35. Buch P., Friberg J., Scharling H. et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 21, N 6. P. 1012–1016.
36. Fuso L., Incalzi R. A., Pistelli R. et al. Predicting mortality of patients for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Med.* 1995. Vol. 98, N 3. P. 272–277.
37. Incalzi R. A., Pistelli R., Cocchi A. et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic COPD // *Chest*. 1990. Vol. 97, N 5. P. 1092–1097.
38. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания (часть 1) // *Пульмонология*. 2008. № 2. С. 5–14.
39. Кароли Н. А., Орлова Е. Е., Маркова А. В., Ребров А. П. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких // *Сер. Нед. Т. 9, № 1*. С. 41–43.
40. Стаценко М. Е., Иванова Д. А., Спорова О. Е. и др. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 7. С. 58–63.
41. Стаценко М. Е., Иванова Д. А., Спорова О. Е., Фабрицкая С. В. Особенности клинической картины, структурно-функциональных параметров сердца и кардиопульмональных взаимоотношений у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // *Вестник ВолГМУ*. 2011. № 1 (37). С. 46–49.

42. *Иванова Д. А., Спорова О. Е., Стаценко М. Е.* Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Бюлл. Волгоград. науч. центра РАМН. 1. 2008. С. 45–47.

43. *Кароли Н. А., Ребров А. П.* Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии // Рац. Фармакотерапия в Крад. 2009. № 4. С. 9–16.

44. *Шишкин А. Н., Лапишинова М. В.* О возможности применения бета-блокаторов при лечении хронической сердечной недостаточности у больных с хронической обструктивной болезнью легких // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. 2010. Вып. 1. С. 7–13.

Статья поступила в редакцию 21 мая 2013 г.