

Багреева С.М., Гарганеева А.А.

Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН,  
г. Томск

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ ИБС, АССОЦИИРОВАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Целью настоящего исследования явилась оценка особенностей клинического течения ИБС, физической работоспособности и структурно-функциональной перестройки МЦР у больных со стабильной стенокардией, ассоциированной с бронхолегочной патологией.

**Материал и методы:** включено 65 пациентов с ИБС, у 39 из них ИБС ассоциировалась с ХОБЛ. Группы больных были сопоставимы по полу и возрасту. Для определения уровня физической толерантности проводились нагрузочная велоэргометрическая (ВЭМ) проба и тест 6-минутной ходьбы. Оценка состояния МЦР осуществлялась с помощью конъюнктивальной биомикроскопии (КБ) и лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ).

**Результаты:** у пациентов при наличии коморбидной патологии установлено более тяжелое течение коронарной болезни сердца. Это нашло свое отражение в более выраженных клинических проявлениях коронарной недостаточности в виде частых эпизодов стенокардии и, как следствие, большей потребности в нитратах короткого действия при наличии сопутствующей ХОБЛ. В обеих группах отмечено снижение уровня физической толерантности по данным нагрузочных тестов, но в группе с сочетанной патологией показатели изменены в большей степени. По результатам оценки МЦР конъюнктивальные индексы в группе больных с ИБС и ХОБЛ были достоверно выше соответствующих значений в группе больных без ХОБЛ.

**Выводы:** наличие ассоциированной патологии характеризовалось более тяжелым клиническим течением ИБС, выраженными нарушениями МЦ и сниженной физической работоспособностью.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца; хроническая обструктивная болезнь легких; микроциркуляторное русло; конъюнктивальная биомикроскопия.

**Bagreeva S., Garganeeva A.**

*Scientific Institute of Cardiology of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk*

### THE FEATURES CLINICAL COURSE, STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF MICROCIRCULATION IN IHD PATIENTS ASSOCIATED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The study objective was to evaluate the features clinical course ischemic heart diseases (IHD), tolerance to physical activity, structural and functional changes of microcirculation in IHD patients associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Methods:** 65 patients with CHD were enrolled in the study, among them 39 had COPD. There were no significant differences in gender or age between groups. Vелоergometry and 6-minute walking test were used for assessment of tolerance to physical activity. Assessment of microcirculation was provided by conjunctival biomicroscopy and laser doppler flowmetry.

**Results:** comorbidity patient showed more severe course of IHD. In the presence of mixed diseases it were the marked strongly pronounced clinical evidence of coronary insufficiency in the form of frequent angina episodes as consequence increase of daily nitroglycerine requirement. It were the marked reliable average decrease of physical tolerance in both groups but in the second group (IHD and COPD) this index was decrease to a greater extent. On the basis of the assessment results of microcirculation a conjunctival indexes in patients with mixed diseases were higher significantly than in group without COPD.

**Conclusion:** in the presence of mixed diseases were the marked strongly pronounced clinical course of IHD, microcirculation abnormalities and decrease of physical tolerance.

**Key words:** ischemic heart diseases; chronic obstructive pulmonary disease; microcirculation; conjunctival biomicroscopy.

В настоящее время проблема ассоциированной патологии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) рассматривается как взаимоотношающее состояние с общими патогенетическими звеньями.

Во всем мире неуклонно растет заболеваемость как сердечно-сосудистой, так и бронхолегочной патологией. В Европе на 1 миллион населения насчи-

тывается 20-40 тысяч больных, страдающих стенокардией. По данным мировой статистики, на настоящий период времени 210 миллионов человек страдают ХОБЛ, а в 2005 году от данного заболевания умерли более трех миллионов человек, что составило 5 % всех случаев смерти. Однако только 25 % случаев ХОБЛ выявляются на ранних стадиях ее развития [1]. Болезни сердечно-сосудистой системы обнаруживаются не менее чем у 50 % больных ХОБЛ, в то время как наличие последней повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2-3 раза [2]. По данным Черейской Н.К. и соавт. (1999), ИБС подтверждается у 57,8 % больных бронхиальной астмой и ХОБЛ среди лиц старше 40 лет [3].

#### Корреспонденцию адресовать:

ГАРГАНЕЕВА Алла Анатольевна,  
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
Тел.: 8 (382-2) 56-52-75.  
E-mail: aag@cardio.tsu.ru

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных с ХОБЛ является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые события. В многочисленных исследованиях показана взаимосвязь между снижением показателя объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и повышенным риском сердечно-сосудистых событий. В исследовании D.J. Nole и соавт. (1996), наблюдавших за когортой больных более 15 тыс. человек в течение 15 лет, показатели ОФВ<sub>1</sub> ниже 73-75 % были ассоциированы с повышением риска смерти от ИБС в 26 % случаев у мужчин и в 24 % у женщин, причем низкий показатель ОФВ<sub>1</sub> влиял на сердечно-сосудистую летальность независимо от статуса курения. Примечательно, что атрибутивный риск низкого ОФВ<sub>1</sub> в развитии летальности от ИБС (24-26 %) был сравним с атрибутивным риском гиперхолестеринемии (21-25 %) [4, 5].

В другом крупном исследовании (Lung Health Study, 2002), в котором проводилось наблюдение за 5887 больными ХОБЛ в течение 5 лет, доля сердечно-сосудистых событий в общей структуре летальности составила 25 %. При снижении ОФВ<sub>1</sub> на каждые 10 % риск сердечно-сосудистой летальности возрастал (с учетом поправок на пол, возраст, курение и проводимую терапию) на 28 %, риск нефатальных коронарных событий — на 20 % [6, 7].

Все приведенные данные достаточно убедительно свидетельствуют о важной роли ХОБЛ в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Причиной частой ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний являются общие факторы риска — курение, пол, возраст, гиподинамия, а также прием некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность нервной системы (β2-агонисты и др.). В последнее время в литературе появились данные, свидетельствующие о важной роли в патогенезе ХОБЛ таких факторов, как персистирующее системное воспаление, дисфункция сосудистого эндотелия, оксидативный стресс, в свою очередь имеющих место при атеросклерозе и сердечно-сосудистых заболеваниях [8].

Сердце и легкие занимают замкнутое пространство в грудной клетке и любой процесс, приводящий к изменению размеров и положения сердца, способен воздействовать на функциональное состояние легких. Кардиомегалия, как правило, сопровождается легочной симптоматикой, например кашлем, одышкой, свистящими хрипами в результате сдавления трахей и бронхов. У пациентов с повышенным легочным венозным давлением вследствие хронической сердечной недостаточности при исследовании функции легких могут наблюдаться рестриктивные и обструктивные нарушения. Рестрикция развивается в резуль-

тате уменьшения объема легких из-за увеличения количества крови и жидкости в интерстициальном и альвеолярном пространствах. Ограничение потока воздуха приводит к увеличению ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ и индекс Тиффно при этом остаются нормальными. Очень низкое соотношение обычно указывает на дополнительную патологию дыхательных путей, например, ХОБЛ [9].

Наличие безболевой формы ИБС при ассоциированной патологии связано с тем, что больные с ХОБЛ зачастую ограничивают физическую нагрузку из-за наличия у них дыхательной недостаточности, что в большинстве случаев и является причиной прекращения нагрузочных проб. Таким образом, у данной когорты пациентов затруднена оценка физической толерантности и выявление признаков коронарной недостаточности. Кроме того, одной из причин появления нарушения сердечного ритма у данных пациентов могут быть побочные эффекты бронхолитических средств. Причинами кардиалгий у больных ХОБЛ могут являться: гемодинамическая систолическая перегрузка правого желудочка (ПЖ) вследствие легочной гипертензии, неадекватное выполняемой нагрузке кровоснабжение миокарда ПЖ, хроническая гипоксемия вследствие хронической бронхиальной обструкции и альвеолярной гипоксии. Таким образом, тяжелое течение ХОБЛ может оставлять «в тени» формирующуюся коронарную болезнь.

Патология микроциркуляции (МЦ) является важнейшим звеном патогенеза как ИБС, так и бронхолегочной патологии. Вопросам структурно-функциональных изменений МЦ, в частности, при сердечно-сосудистых заболеваниях, посвящено достаточно большое количество исследований. Изменения системной МЦ и МЦ малого круга кровообращения у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких подробно представлены в монографии А.Т. Теплякова [10].

Вместе с тем, вопросам, касающимся патологии МЦ у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, уделяется недостаточно внимания. Отсутствуют литературные данные, касающиеся современных возможностей коррекции нарушений различных звеньев микроциркуляторного русла (МЦР) у данной категории больных с использованием новых, более эффективных и безопасных лекарственных средств.

**Цель исследования** — выявление особенностей клинического течения ИБС, физической работоспособности и структурно-функциональной перестройки МЦР у больных со стабильной стенокардией, ассоциированной с бронхо-легочной патологией.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 65 пациентов (средний возраст  $58,3 \pm 3,8$  лет) с ИБС, стабильной стено-

### Сведения об авторах:

БАГРЕЕВА Светлана Михайловна, очный аспирант, УРАМН НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск, Россия.

ГАРГАНЕЕВА Алла Анатольевна, доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения амбулаторной и профилактической кардиологии УРАМН НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск, Россия.

кардий II-III функционального класса (по классификации Канадской ассоциации кардиологов, 1976). В 39 случаях ИБС ассоциировалась с ХОБЛ. Диагноз был верифицирован на основании данных анамнеза, физикального обследования, стандартизированных лабораторных тестов, данных инструментального обследования (регистрация стандартной ЭКГ), обзорной рентгенографии грудной клетки, спирометрии, эхокардиографии (ЭхоКГ), нагрузочного велоэргометрического (ВЭМ) теста, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом и рентгеноконтрастной селективной коронарной ангиографии и левой венгеркулографии. Длительность ИБС в целом по группе составила  $5,8 \pm 1,2$  лет.

Оценка состояния микроциркуляторного русла проводилась с использованием метода конъюнктивальной биомикроскопии (КБ) с телевизионно-компьютерным мониторингом. Количественный анализ полученных результатов проводился по методу Волкова В.С. и соавт. (1976). Рассчитывались парциальные ( $\text{КИ}_1$  – периваскулярный,  $\text{КИ}_2$  – сосудистый,  $\text{КИ}_3$  – внутрисосудистый) и суммарный ( $\text{КИс}$ ) конъюнктивальные индексы. Для выявления особенностей перестройки микроциркуляторного русла у больных ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, конъюнктивальная биомикроскопия выполнена у 25 здоровых лиц сопоставимого возраста, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Для оценки скоростных показателей МЦР проводилась лазерная доплеровская флуометрия (ЛДФ) по стандартной методике.

С целью адекватной оценки физической толерантности, в исследование не включались пациенты, имеющие любые противопоказания к выполнению нагрузочных тестов, в частности, ВЭМ, а также имеющие инфаркт миокарда в анамнезе, нестабильное течение стенокардии, тяжелую сердечную недостаточность, нарушения ритма сердца, требующие назначения антиаритмических препаратов, либо тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на прогноз.

У 39 пациентов (60 %) ИБС ассоциировалась с ХОБЛ 1-3 стадии (GOLD, 2003): у 10 пациентов (15,4 %) диагностирована 1 стадия бронхо-легочной патологии, у 22 (33,9 %) – 2 стадия, у 7 больных (10,8 %) – 3 стадия. Средняя длительность ХОБЛ составила  $7,07 \pm 1,5$  лет. В 41 случае (63,1 %) ИБС сопутствовала артериальная гипертензия (АГ), средняя продолжительность заболевания составила  $7,8 \pm 2,6$  лет. Сахарный диабет 2 типа диагностирован в 5 случаях (7,7 %), из них у 3 пациентов (4,6 %) – легкой степени тяжести, у 2 (3,1 %) – средней степени. Заболевания периферических артерий выявлены у 3 больных (4,6 %).

Для оценки особенностей клинического течения ассоциированной патологии пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 26 больных с ИБС, стенокардией напряжения II-III ФК, вторую группу – 39 пациентов с ИБС и ХОБЛ. (табл. 1).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Рассчи-

**Таблица 1**  
**Клинико-демографическая характеристика пациентов ( $M \pm m$ )**

Показатели	ИБС (n = 26)	ИБС и ХОБЛ (n = 39)
Мужской пол, n (%)	16 (61,6 %)	28 (71,8 %)
Средний возраст, годы	$57,1 \pm 3,2$	$59,4 \pm 4,5$
Среднее значение ФК СН	$2,21 \pm 0,28$	$2,49 \pm 1,03$
САД, мм рт. ст.	$136,2 \pm 18,2$	$127,1 \pm 16,1$
ДАД, мм рт. ст.	$85,8 \pm 10,2$	$80,7 \pm 11,2$
ЧСС, уд/мин	$80,1 \pm 8,2$	$87,2 \pm 7,7^*$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$29,7 \pm 4,9$	$24,3 \pm 4,9^{**}$
Количество сигарет / сут	$8,1 \pm 6,7$	$17,8 \pm 8,7^*$
Курение, n (%)	15 (57,7 %)	29 (74,4 %)**
АГ в анамнезе, n (%)	20 (77 %)	21 (53,9 %)
СД II типа, n (%)	4 (15,4 %)	1 (2,57 %)
ТФН по данным ВЭМ теста, Вт	$62,13 \pm 7,1$	$49,5 \pm 6,7^*$
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	$400,6 \pm 27,5$	$359,8 \pm 24,7^*$
Суточная потребность в НТГ, табл.	$0,35 \pm 0,027$	$0,82 \pm 0,015$

Примечание: СН - стенокардия напряжения; ФК - функциональный класс; САД, ДАД - систолическое и диастолическое артериальное давление; ИМТ - индекс массы тела; АГ - артериальная гипертензия; СД - сахарный диабет; ТФН - толерантность к физической нагрузке; НТГ - нитроглицерин; \* достоверность различий между показателями в исходном состоянии и после лечения (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ ).

тывали средние величины ( $M$ ), их стандартные ошибки ( $m$ ), стандартные отклонения ( $SD$ ). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения использовали непараметрический критерий Wilcoxon. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования установлено, что в анамнезе пациентов с ассоциированной патологией (ИБС и ХОБЛ) в 2 раза чаще имелись указания на факт курения, причем количество выкуренных сигарет в сутки у больных с бронхолегочной патологией достоверно превышало аналогичный показатель курящих пациентов 1 группы с ИБС, но без ХОБЛ. Частота сердечных сокращений по своим средним значениям во 2 группе больных существенно превышала аналогичный показатель пациентов 1 группы ( $p < 0,05$ ). Заслуживают внимания показатели индекса массы тела, которые оказались существенно ниже у пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией, что соответствует данным литературы, свидетельствующим о том, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при ХОБЛ являются кахексия, гипотрофия и атрофия скелетных мышц [11, 12].

В результате сравнительной оценки клинического течения ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, установлено более тяжелое течение коронарной болезни сердца при наличии коморбидной патологии. Это нашло свое отражение в более выраженных клинических проявлениях коронарной недостаточности

**Таблица 2**  
**Причины, лимитировавшие физическую нагрузку при ВЭМ-пробе у больных ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ**

Причина	ИБС (n = 26)	ИБС и ХОБЛ (n = 39)
Одышка, n (%)	5 (19,2 %)	21 (53,9 %)
Ангинозная боль, n (%)	4 (15,4 %)	7 (18 %)
Усталость ног, n (%)	6 (23,1 %)	5 (12,8 %)
Безболевая депрессия, n (%)	1 (3,9 %)	3 (7,7 %)
Общая слабость/головокружение, n (%)	2 (7,7 %)	5 (12,8 %)
Достиж запланир ЧСС, n (%)	10 (38,5 %)	8 (20,5 %)
Неадекватная реакция АД, n (%)	6 (23,1 %)	3 (7,7 %)
Смешанная причина, n (%)	7 (26,9 %)	11 (28,2 %)

в виде частых эпизодов стенокардии и, как следствие, большей потребностью в нитратах короткого действия при наличии сопутствующей ХОБЛ. Пациенты с ИБС и ХОБЛ, зачастую в связи с наличием одышки, имели меньшую физическую работоспособность. Так, пациенты 1 группы по данным теста 6-минутной ходьбы преодолевали расстояние в среднем до  $400,6 \pm 27,5$  метров. По данным ВЭМ-пробы регистрировалось снижение физической толерантности до  $62,13 \pm 7,1$  Вт. Во 2 группе данные показатели были снижены в большей степени –  $359,8 \pm 24,7$  метров и  $49,5 \pm 6,7$  Вт, соответственно, и существенно отличались от пациентов с ИБС (табл. 2).

По данным конъюнктивальной биомикроскопии у пациентов с ИБС, стенокардией напряжения II-I-II ФК без признаков явной хронической сердечной недостаточности установлены умеренные изменения МЦР, характеризовавшиеся преимущественно сосудистыми изменениями (рис 1). Выявлялась неравномерность калибра микрососудов по протяжению, извитость их. Соотношение диаметров сопряженных артериол и венул составило  $1 : 2 - 1 : 3$ . Периваскулярные изменения характеризовались умеренным до 1 балла, чаще локальным, периваскулярным отеком. Нарушения реологических свойств крови в виде сладж-синдрома наблюдались преимущественно в посткапиллярах, венулах и капиллярах.

**Таблица 3**  
**Состояние микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы у больных ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ**

Конъюнктивальный индекс	Здоровые (n = 25)	ИБС (n = 26)	ИБС и ХОБЛ (n = 39)
КИ <sub>1</sub> (баллы)	$0,05 \pm 0,04$	$1,35 \pm 0,05$	$2,26 \pm 0,07$
КИ <sub>2</sub> (баллы)	$2,55 \pm 0,2$	$9,8 \pm 0,41$	$13,4 \pm 0,34^*$
КИ <sub>3</sub> (баллы)	$0,7 \pm 0,14$	$3,2 \pm 0,03$	$5,23 \pm 0,05^*$
КИс (баллы)	$3,25 \pm 0,35$	$15 \pm 1,6$	$20,13 \pm 1,4^*$

Примечание: КИ<sub>1</sub> - периваскулярный конъюнктивальный индекс; КИ<sub>2</sub> - сосудистый конъюнктивальный индекс; КИ<sub>3</sub> - внутрисосудистый конъюнктивальный индекс; КИс - суммарный конъюнктивальный индекс; \* достоверность различий между группой больных с ИБС и группой с ИБС + ХОБЛ ( $p < 0,05$ ). По сравнению со здоровыми лицами все показатели достоверно различались.

**Рисунок 1**  
**Микроциркуляторное русло бульбарной конъюнктивы больного М., 45 лет, с ИБС. Определяется неравномерность сосудов по протяжению, расширения венул, спазм артериол, уменьшение артериоло-венулярного соотношения, сладж-феномен. Микрофото (x 25).**



Количественные изменения МЦ в бульбарной конъюнктиве у больных с ИБС были следующими: КИ<sub>1</sub> –  $1,35 \pm 0,05$  балл, КИ<sub>2</sub> –  $9,8 \pm 0,41$  баллов, КИ<sub>3</sub> –  $3,2 \pm 0,03$  балла и КИс –  $15 \pm 1,6$  баллов, достоверно превышая аналогичные показатели у здоровых лиц (табл. 3).

У больных с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, изменения МЦ были более выраженными (рис. 2). Отмечено значительное повышение тонуса артериол, неравномерность их калибра в пределах 1-2 баллов, извитость. Наряду с богатой гетерогенно измененной капиллярной сетью, имели место участки с частично редуцированным сосудистым руслом. Дистония посткапилляров и венул сочеталась с их миандрической извитостью в пределах 1-2 баллов. Соотноше-

**Рисунок 2**  
**Микроциркуляторное русло бульбарной конъюнктивы больного З., 56 лет, с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ. Определяется периваскулярный отек, аневризматические расширения венул, уменьшение артериоло-венулярного соотношения, сладж-феномен. Микрофото (x 25).**



ние сопряженных артериол и венул составило 1 : 3 – 1 : 4. Функционировали артериоло-венулярные анастомозы, свидетельствуя о напряжении компенсаторно-приспособительных механизмов МЦР. При анализе периваскулярных изменений МЦР бульбарной конъюнктивы выявлены единичные очаги микрозастоя и геморрагии. Внутрисосудистые изменения характеризовались сладж-синдромом и замедлением кровотока с явлениями локальных стазов не только в посткапиллярах и венулах, но и в артериолах. В связи с этим, по результатам количественной оценки состояния МЦ по данным конъюнктивальной биомикроскопии у пациентов с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, конъюнктивальные индексы:  $KI_1 - 2,26 \pm 0,07$  балла,  $KI_2 - 13,4 \pm 0,34$  баллов,  $KI_3 - 5,23 \pm 0,05$  баллов,  $KI_с - 20,13 \pm 1,4$  баллов в несколько раз преобладали над таковыми у здоровых лиц сопоставимого возраста, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и были достоверно вы-

ше соответствующих значений в группе больных без ХОБЛ.

По данным ЛДФ у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, имело место существенное снижение базального кровотока на 23,6 %, максимального постокклюзионного тканевого кровотока на 54,4 % по сравнению с пациентами без бронхолегочной патологии, что, по-видимому, обусловлено, с одной стороны, повышением тонуса сосудов резистивного звена МЦР и, с другой стороны, ограничением резерва МЦ.

Таким образом, наличие ассоциированной патологии характеризовалось более тяжелым клиническим течением ИБС, выраженными нарушениями МЦ, сниженной физической работоспособностью и более значимыми клиническими проявлениями коронарной недостаточности. Установленные особенности требуют разработки новых и совершенствования имеющихся подходов к лечению и реабилитации данной категории пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Чазова, И.Е. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких /И.Е. Чазова //Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 14-19.
2. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study /N.R. Anthonisen, J.E. Connett, P.L. Enright et al. //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – V. 166. – P. 333-339.
3. Особенности клиники и диагностики ИБС у пожилых, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких /Н.К. Черейская, И.А. Афанасьева, С.И. Федорова и др. //Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии: сб. тез. Московской регион. науч.-практ. конф. – М., 1999. – С. 54-56.
4. Авдеев, Н.С. Системные эффекты у больных ХОБЛ /Н.С. Авдеев //Русский врач. – 2006. – № 12. – С. 3-8.
5. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study /D.G. Hole, G.C. Watt, G. Davey-Smith et al. //BMJ. – 1996. – V. 313. – P. 711-775.
6. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD /V. Brusasco, R. Hodder, M. Miravitlles et al. //Thorax. – 2003. – V. 58. – P. 399-404.
7. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium /A. Anzueto, D. Tashkin, S. Menjoge et al. //Pulm. Pharmacol. Ther. – 2005. – V. 18. – P. 75-81.
8. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца /Н.А. Кароли, А.П. Ребров //Клин. медицина. – 2005. – № 6. – С. 72-77.
9. Волкова, Л.И. Структурные и воспалительные изменения слизистой оболочки бронхов при бронхиальной астме: монография /Л.И. Волкова, А.А. Михайлова. – Томск, 2008. – 90 с.
10. Тепляков, А.Т. Микроциркуляция при патологии малого круга: ранняя диагностика, патогенез, клиника, лечение /А.Т. Тепляков, Р.С. Карпов. – Томск, 1988. – 206 с.
11. Авдеев, Н.С. Клиническое значение С-реактивного белка при ХОБЛ /Н.С. Авдеев //Медицинский вестник. – 2009. – № 18. – С. 36-42.
12. Peripheral Muscle Wasting in Chronic Obstructive Pulmonary Disease /R. Debigare, C. Cote, F. Maltais et al. //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – V. 164, N 9. – P. 1712-1717.

