Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Будневский А. В., Малыш Е. Ю.

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Воронеж, Россия

Тесная взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) привлекает к себе внимание в течение последних лет как один из аспектов системных проявлений ХОБЛ. Высокая распространенность ССЗ у больных ХОБЛ объясняется концепцией персистирующего системного низкоинтенсивного воспаления. В настоящем обзоре ХОБЛ рассматривается с позиции фактора риска развития ССЗ, что требует соответствующего мультидисциплинарных диагностического и лечебного подходов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 69–73
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-69-73>

Поступила 16/11-2015

Принята к публикации 26/11-2015

Chronic obstructive lung disease as risk factor for cardiovascular disorders

Budnevsky A. V., Malysh E. Yu.

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Close relation of cardiovascular (CVD) diseases and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) gains attention during last years as one of the aspects of systemic COPD signs. High prevalence of CVD in COPD patients can be explained by a concept of persisting systemic low-intensity inflammation. Current review regards COPD as risk factor for CVD that demands respective multidisciplinary diagnostic and management approaches.

Key words: cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 69–73
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-69-73>

ДИ — доверительный интервал, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОР — относительный риск, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, BNP — натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Тесная взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) привлекает к себе внимание в течение последних лет как один из аспектов системных проявлений ХОБЛ. Согласно современному представлению, ХОБЛ рассматривается как системное заболевание, при котором функциональные и структурные изменения в бронхолегочной системе оказывают влияние на функционирование других органов и систем, приводят к нарушению вегетативно-гуморальной регуляции, обеспечивающей поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза. ССЗ при ХОБЛ могут быть отнесены к системным проявлениям ХОБЛ, обусловленным персистенцией системного хронического

воспаления, так и общностью некоторых факторов риска, таких как курение, возраст, мужской пол.

При анализе взаимосвязи между ХОБЛ и ССЗ у 18342 больных было установлено, что ХОБЛ достоверно повышает риск развития ССЗ — отношение шансов (ОШ) 2,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,3–3,2. Больные ХОБЛ имеют достоверно более высокий риск развития стенокардии — ОШ 2,1; 95% ДИ 1,6–2,7, инфаркта миокарда — ОШ 2,2; 95% ДИ 1,7–2,8, инсульта — ОШ 1,5; 95% ДИ 1,1–2,1 и застойной сердечной недостаточности — ОШ 3,9; 95% ДИ 2,8–5,5 [1]. Соответственно, можно предположить, что среди больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, >50% могут иметь ССЗ [2–4].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 855-16-39

e-mail: mey79@mail.ru

[Будневский А. В. — д.м.н., профессор, проректор по научно-инновационной деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии, Малыш Е. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии].

Смертность от ССЗ также выше в популяции больных ХОБЛ. У 45966 больных ХОБЛ Калифорнии, состоявших в программе Kaiser Permanente Medical Care Program относительный риск (ОР) смертности от всех сердечно-сосудистых причин составил 1,68 (95% ДИ 1,50-1,88) [2]. В двух известных проспективных исследованиях Buffalo Health Study and the Lung Health Study выявлено, что увеличение смертности от ишемической болезни сердца ассоциировано со степенью выраженности бронхиальной обструкции.

В исследовании [5] показано, что пятилетняя выживаемость после острого инфаркта миокарда (ОИМ) больных ХОБЛ составляет 46% (95% ДИ 41-52%), а без сопутствующей ХОБЛ в анамнезе — 68% (95% ДИ 66-70%), при этом коэффициент риска развития летальных исходов составил 1,3 (95% ДИ 1,1-1,54). Кроме того, у больных ХОБЛ выше шансы развития периоперационных летальных осложнений во время аортокоронарного шунтирования — отношение рисков 1,28; 95% ДИ 1,11-1,47 и 1,8; 95% ДИ 1,6-2,1, соответственно. Повышение пятилетней смертности после ОИМ у больных ХОБЛ можно объяснить менее агрессивной тактикой ведения данной категории больных. Больным ХОБЛ реже проводятся чрескожные коронарные вмешательства — 50,9% vs 62,9%, реже назначается аспирин — 87,8% vs 94,5%, β -адреноблокаторы — 86,2% vs 92,6%, реже проходят последующие этапы кардиологической реабилитации — 37,5% vs 50,4% в сравнении с больными без сопутствующей ХОБЛ [6, 7].

Очевидно, что ХОБЛ вносит свой вклад в повышение риска развития ССЗ, вероятно за счет общности некоторых факторов риска, прежде всего курение, пол и возраст, и более частого распространения других факторов риска развития ССЗ в популяции больных ХОБЛ. В настоящее время существует множество исследований, посвященных взаимосвязи некоторых факторов риска развития ССЗ, таких как курение, мужской пол, артериальная гипертензия, отягощенный наследственный анамнез, нарушения липидного спектра крови, сахарный диабет и ХОБЛ [2, 8, 9]. Диагноз ХОБЛ ассоциирован с 10-летним риском развития сердечно-сосудистых событий >20% у лиц в возрасте 55-74 года. Следует отметить, однако, что и молодые пациенты и пациенты женского пола с ХОБЛ также ассоциированы с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью [8]. Стоит отметить, что наличие левожелудочковой дисфункции у больных ХОБЛ повышает риск смерти — коэффициент риска составил 2,34 (95% ДИ 0,99-5,54), в то время как наличие обструктивных изменений легочной функции у больных с левожелудочковой недостаточностью не приводит к значимому повышению летальности [4].

Интересно отметить, что больные ХОБЛ с пониженной массой тела ассоциированы с худшим прогно-

зом. Возможно, это связано с тем, что низкий индекс массы тела у больных ХОБЛ ассоциирован с высоким уровнем системного воспаления и, возможно, в свою очередь обуславливает тесную патогенетическую связь с развитием ССЗ [10]. В популяции больных ХОБЛ, повышение уровня С-реактивного белка, приводит к росту смертности как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых в частности (ОР 1,79; 95% ДИ 1,25-2,56, ОР 1,69; 95% ДИ 1,86-3,33, соответственно в группах с высоким и низким квантилем значений С-реактивного белка) [11]. Таким образом, будут интересны дальнейшие исследования, посвященные изучению влияния индекса массы тела на развитие и течение ССЗ и определению ранней тактики ведения больных ХОБЛ и сосуществующими ожирением или пониженной массой тела.

Сердечно-сосудистая заболеваемость традиционно недооценивается и не диагностируется в момент госпитализации по поводу обострения ХОБЛ. В исследовании TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) была выявлена высокая частота развития внезапной смерти, но непропорционально низкая распространенность документально зафиксированного ИМ, что говорит о низкой верификации этого диагноза [12]. Больные ХОБЛ имеют повышенный риск развития ИМ (нескорректированное отношение рисков 3,53; 95% ДИ 3,02-4,13) и высокую частоту электрокардиографических (ЭКГ) доказательств перенесенного ранее ИМ без существующего на момент осмотра диагноза ишемической болезни сердца [13]. Ретроспективный анализ 43 аутопсий пациентов, умерших в течение 24 ч после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ в университетской клинике Сербии, показал, что у 32,7% причиной смерти явилась сердечная недостаточность и у 20,9% — легочная тромбоэмболия. Таким образом, обострение ХОБЛ зачастую маскирует сердечно-сосудистую патологию. И наоборот, обострение респираторных симптомов может быть вызвано декомпенсацией сопутствующих заболеваний, например, хронической сердечной недостаточности, аритмии, легочной тромбоэмболии [14]. В связи с этим дискутируется вопрос о том, чтобы использовать термин “обострение респираторных симптомов у больных с мультиморбидной патологией”, вместо термина “обострение ХОБЛ”.

Обострение ХОБЛ является триггером сердечно-сосудистых событий. Существует большое количество доказательств того, что острое инфекционное респираторное заболевание может быть триггером для последующего развития острого коронарного синдрома. В общей популяции установлено наличие сильной связи между острой респираторной инфекцией и развитием ОИМ в течение последующих 1-2 нед. (ОШ 2,7; 95% ДИ 2,3-3,2) [15, 16]. Установлено, что назначение глюкокортикостероидов *per os* ассоциировано с повышением риска развития ОИМ — ОР 2,0; 95% ДИ

1,13-3,58, особенно при назначении >25 мг — ОР 3,22; 95% ДИ 1,42-7,34. Соответственно, авторы сделали предположение, что одновременно с активным лечением обострения ХОБЛ у больных может развиваться ОИМ. Повышение вероятности развития цереброваскулярных болезней также ассоциировано с инфекцией респираторного тракта [17]. В литературе можно найти данные, позволяющие сделать предположение, что вакцинация против гриппа может эффективно снижать частоту сердечно-сосудистой смертности. Однако систематический обзор научных данных показывает, что эффект от вакцинации незначителен — ОР 0,51; 95% ДИ 0,15-1,76 [18]. Соответственно, требуются дальнейшие исследования, определяющие роль вакцинации в отношении снижения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Ингаляции воздушных поллютантов вызывают не только воспаление в бронхолегочных путях, но и оказывают негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы даже в небольших концентрациях и повышают внебольничную смертность от сердечных причин [19]. Вдыхание выхлопных газов дизеля способствует ишемии миокарда и подавляет эндогенную фибринолитическую активность у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца, приводя к развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. С другой стороны, острое или хроническое системное воспаление может дестабилизировать уязвимые атеросклеротические бляшки и вызывать процессы тромбообразования [20].

Среди маркеров неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных ХОБЛ можно выделить следующие: изменения на ЭКГ, тропонины, повышение натрийуретических пептидов (BNP).

ЭКГ традиционно используется для первичной идентификации признаков сердечной патологии. У пациентов со стабильным течением ХОБЛ есть определенные изменения ЭКГ, не характерные для общей популяции. Характерен низкий коэффициент вариации интервала RR, что коррелирует со степенью гипоксемии [21]. Снижение показателей variability сердечного ритма коррелирует со смертностью после ОИМ в целом в популяции. У больных ХОБЛ наблюдаются достоверные изменения колебаний сердечного ритма в виде снижения общей мощности колебаний с преобладанием симпатикотонии [22, 23]. Вертикальная ось зубца Р ассоциирована с диагнозом ХОБЛ, т.е. амплитуда зубца Р в III отведении больше, чем в I отведении, и/или преимущественно отрицательный Р в отведении aVL, что указывает на то, что электрическая ось зубца лежит в пределах $>60^\circ$. Таким образом, вертикальное положение электрической оси зубца Р является маркером эмфиземы (чувствительность и специфичность 94,76% и 86,47%, соответственно)

и может быть использовано как инструмент для скрининга неустановленной ХОБЛ [24].

243 больным ХОБЛ вне обострения в возрасте ≥ 65 лет были выполнены 12-канальное суточное мониторирование ЭКГ и легочные функциональные тесты. Группу контроля составили 293 человека без ХОБЛ того же возрастного диапазона. В сравнении с группой контроля больные ХОБЛ имели достоверно большую частоту нарушений проводимости — 28% vs 11% в группе контроля ($p < 0,001$), более высокую частоту сердечных сокращений — 72 уд./мин vs 65 уд./мин в группе контроля ($p < 0,001$). В более позднем исследовании этих же авторов было показано, что в популяции больных ХОБЛ увеличение частоты сердечных сокращений на 10 уд./мин приводит к достоверному увеличению риска смерти от всех причин. Это подчеркивает важность комплексного подхода к оценке состояния больных ХОБЛ для раннего выявления нарушений сердечной деятельности [25, 26].

Предполагается, что изменения на ЭКГ, особенно ишемические, у больных ХОБЛ ассоциированы с худшим прогнозом, причем независимо от объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1). Это подтверждает важную роль ССЗ в определении прогноза выживаемости в популяции больных ХОБЛ [27].

Обострение ХОБЛ ассоциировано с большей дисперсией зубца Р. Ассоциация между величиной дисперсии зубца Р и увеличением правого предсердия у больных ХОБЛ объясняет большую распространенность предсердных аритмий, таких как фибрилляция предсердий и мультифокальная предсердная тахикардия. Увеличение амплитуды зубца Р обнаруживается у 14% больных с обострением ХОБЛ с последующим уменьшением на фоне проводимой терапии, что, вероятно, говорит о снижении напряжения в правом предсердии [28, 29].

BNP имеют давно установившуюся роль в дифференцировке причин одышки у больных ХОБЛ, поступивших с обострением. Эти биомаркеры повышают точность идентификации триггеров обострения ХОБЛ и имеют прогностическое значение. В BNP Multinational Study установлено, что в общей популяции взрослого населения, обратившихся в отделение неотложной помощи с жалобами на одышку, из которых 25% имели в анамнезе ХОБЛ, уровень BNP 100 пг/мл имел чувствительность 93,1% и специфичность — 77,3% для диагностики сердечной недостаточности. Прогностическая ценность положительного результата составила 51,9%, прогностическая ценность отрицательного — 97,7%. Таким образом, авторы сделали вывод, что с помощью рутинного определения уровня BNP хроническая сердечная недостаточность (ХСН) была *de novo* диагностирована у 20% больных с ХОБЛ [30]. Mueller, et al. также установили, что уровень BNP100 пг/мл имеет такую же предсказательную ценность для

определения ХСН у больных, обратившихся в отделение неотложной помощи с жалобами на одышку с ХОБЛ, бронхиальной астмой и пневмонией в анамнезе. В этом исследовании уровень $\text{BNP} > 500$ пг/мл считался надежным маркером ХСН, < 100 пг/мл — исключал сердечную недостаточность, 100–500 пг/мл требует сопоставления с клинической картиной [31]. Таким образом, определение уровня BNP на начальных этапах оценки состояния больного может привести к оптимизации терапии, снижению частоты госпитализаций, уменьшению длительности госпитализации и снижению стоимости лечения [32, 33].

Аналогично, уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных с обострением ХОБЛ и левожелудочковой недостаточностью был достоверно выше, чем у больных с обострением ХОБЛ, но без левожелудочковой недостаточности. Определили, что значение NT-proBNP 1000 пг/мл является пограничным для того, чтобы исключить или подтвердить наличие левожелудочковой недостаточности у больных с обострением ХОБЛ — чувствительность 94%, отношение правдоподобия для положительного результата составило 0,08 [34]. При этом уровень $\text{NT-proBNP} > 2,500$ пг/мл авторы определили как наиболее надежный для достоверного подтверждения или исключения левожелудочковой недостаточности (предсказательная ценность положительного результата 5,16). Пациенты, госпитализированные с обострением ХОБЛ и имеющие повышенный уровень NT-proBNP , ассоциированы с повышением отдаленной и 30-суточной смертности и увеличением продолжительности госпитализации — ОШ 9,0; 95% ДИ 31,2–26,2 [35]. Сравнивали BNP и NT-proBNP , выявили их одинаковое предсказательное значение в определении левожелудочковой систолической недостаточности, нежели чем диастолической дисфункции или недостаточности правого желудочка [36].

Но стоит отметить, что, несмотря на то, что BNP и NT-proBNP являются достоверными маркерами сердечной недостаточности, они не позволяют дифференцировать право- или левожелудочковую недостаточность.

Повышенные уровни тропонина являются хорошо известными маркерами повреждения миокарда. Исходно, больные ХОБЛ стабильного течения имеют более высокие уровни высокочувствительного тропонина Т в сравнении с общей популяцией, при этом часто в отсутствие болей в груди, и ассоциированы с увеличением смертности. Повышение уровня сывороточного тропонина у больных с обострением ХОБЛ находится в прямой корреляции с увеличением отдаленной, 30-суточной и внутрисуточной смертности и увеличением длительности госпитализации [37]. Интересно отметить, что некоторые авторы отмечают, что повышение тропонина при обострении ХОБЛ ассоциировано с нейтрофилией, что, веро-

ятно, отражает системность воспаления и обусловленное этим повреждение миокарда [38].

В настоящее время потенциальные механизмы воздействия обострения ХОБЛ на течение и развитие ССЗ объясняются следующим образом. Выявлены определенные патогенетические связи между острым и хроническим повреждением легких, воспалением, острыми сосудистыми событиями и дисфункцией эндотелия [39]. ХОБЛ характеризуется развитием хронического воспаления в легочной ткани и выраженность этой воспалительной реакции коррелирует с тяжестью заболевания. Вероятность смертности от сердечно-сосудистых причин увеличивается со снижением ОФВ1, причем скорость падения ОФВ1 является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, вторым по значимости после курения [40]. Медиаторы воспаления, образующиеся в легочной паренхиме, такие как активные формы кислорода, цитокины, хемокины, “распространяются” в системный кровоток, приводя к развитию ответной системной воспалительной реакции, характеризующейся активацией острофазовых показателей, циркуляцией воспалительных медиаторов, высвобождением лейкоцитов и тромбоцитов из костного мозга, активацией циркулирующих лейкоцитов периферической крови и дисфункцией сосудистого эндотелия. Все это приводит к прогрессированию атеросклероза и повышению риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий в популяции больных ХОБЛ. В нескольких исследованиях было показано, что интенсивность системного воспалительного ответа увеличивается во время обострения ХОБЛ, приводя к формированию осложненной атеросклеротической бляшки и образованию пристеночного тромба, результатом чего является развитие острых сердечно-сосудистых событий [41, 42].

Соответственно, возникает вопрос снижения повышенного риска развития и смертности от ССЗ среди больных ХОБЛ. В недавних экспериментальных исследованиях было показано, что как воспаление в легких, так и прогрессирование сосудистой дисфункции могут быть снижены с помощью статинов [43]. Можно предположить, что статины, обладая системным противовоспалительным эффектом, способны улучшить симптомы ХОБЛ, уменьшить интенсивность системного воспаления при обострении ХОБЛ и, соответственно, обеспечить кардиопротективный эффект. Требуется проведение дальнейших рандомизированных исследований, посвященных оценке влияния статинов на клинические исходы ХОБЛ [44]. Существуют достоверные доказательства снижения смертности от всех причин среди больных с обострением ХОБЛ при назначении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и селективных β -адреноблокаторов.

Таким образом, ХОБЛ может быть рассмотрена как важный фактор риска развития сердечно-сосу-

дистой патологии и смертности от нее больных легкой и средней степени тяжести ХОБЛ, и эта взаимосвязь наиболее четко прослеживается среди лиц

<65 лет [2], что требует соответствующего мультидисциплинарного диагностического и лечебного подходов.

Литература

- Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 337-49.
- Sidney SM, Sorel CP, Quesenberry JR, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: kaiser permanente medical careprogram. *Chest* 2005; 128(4): 2068-75.
- Cui H, Miao D-M, Wei Z-M, et al. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010. *J Geriatr Cardiol* 2012; 9(1): 5-10.
- Macchia A, Moncalvo R JJ, Kleinert M, et al. Unrecognized ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J* 2012; 39(1): 51-8.
- Bursi F, Vassallo R, Weston SA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease after myocardial infarction in the community. *Am Heart J* 2010; 160(1): 95-101.
- Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009; 3: 292-8.
- Angouras DC, Anagnostopoulos CE, Chamogeorgakis TP, et al. Postoperative and long-term outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2010; 4: 1112-8.
- Ford ES, Wheaton AG, Mannino DM, et al. Elevated cardiovascular risk among adults with obstructive and restrictive airway functioning in the United States: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey from 2007–2010. *Respiratory Research* 2012; 13: article 115.
- Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67(11): 957-63.
- Cao C, Wang R, Wang J, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2012; 7: 1-8.
- Man SFP, Connett JE, Anthonisen NR, et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 10: 849-53.
- McGarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH clinical endpoint committee. *Thorax* 2007; 62(5): 411-5.
- Brekke PH, Omland TP, Smith S, et al. Under diagnosis of myocardial infarction in COPD—Cardiac Infarction Injury Score (CIS) in patients hospitalized for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008; 102(9): 1243-7.
- Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest* 2009; 136(2): 376-80.
- Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J* 2008; 29(1): 96-103.
- Corrales-Medina F, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(2): 83-92.
- Huiart L, Ernst P, Ranoil X, et al. Oral corticosteroid use and the risk of acute myocardial infarction in chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2006; 13(3): 134-8.
- Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009; 9(10): 601-10.
- Soteriades ES, Smith DL, Tsismenakis AJ, et al. Cardiovascular disease in US firefighters: a systematic review. *Cardiol Rev* 2011; 19(4): 202-15.
- Man SFP, van Eeden S, Sin DD. Vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators. *Can J Cardiology* 2012; 6: 653-61.
- Theofilogiannakos EK, Anogeianaki A, Tsekoura P, et al. Arrhythmogenesis in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Med* 2008; 9(1): 89-93.
- Malysh EY, Ovsyannikov ES, Semynina NM, et al. State of the autonomic nervous system in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension. *Vrach-aspirant* 2014; 2.1(63): 186-91. Russian (Малыш Е.Ю., Овсянников Е.С., Семьнина Н.М. и др. Состояние вегетативной нервной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. Вrach-аспирант 2014; 2.1(63): 186-91).
- Corbo GM, Inchingolo R, Sgueglia GA, et al. C-reactive protein, lung hyperinflation and heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease—a pilot study. *COPD* 2013; 10: 200-7.
- Chhabra L, Sareen P, Perli D, et al. Vertical P-wave axis: the electrocardiographic synonym for pulmonary emphysema and its severity. *Indian Heart J* 2012; 64(1): 40-2.
- Warnier MJ, Rutten FH, Numans ME, et al. Electrocardiographic characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2013; 10(1): 62-71.
- Warnier MJ, Rutten FH, Anthonius de B, et al. Resting Heart Rate Is a Risk Factor for Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, but Not for Exacerbations or Pneumonia. *PLoS One* 2014; 9(8): e105152. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4144884/>
- Vanfleteren LE, Franssen FM, Uszko-Lencer NH, et al. Frequency and relevance of ischemic electrocardiographic findings in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 2011; 108(11):1669-74.
- Bhatt SP, Nanda S, Kintzer JS. Arrhythmias as trigger for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2012; 106:1134-8.
- Caglar IM, Dasli T, Caglar TFN, et al. Evaluation of atrial conduction features with tissue doppler imaging in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Research in Cardiology* 2012; 101(8): 599-606.
- McCullough PA, Neyou A. Comprehensive Review of the Relative Clinical Utility of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Assays in Cardiovascular Disease. *Open Heart Failure J* 2009; 2: 6-17.
- Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease. *Am Heart J* 2006; 151(2): 471-7.
- Budnevsky AV, Ovsjannikov ES, Chernov AV. Prognostic value of biomarkers in assessing the effectiveness of treatment of chronic obstructive pulmonary disease (review of the literature). *Molodoy uchenyj* 2014; 65(6): 284-7. Russian (Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В. Прогностическое значение биомаркеров в оценке эффективности терапии хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы). Молодой ученый 2014; 65(6): 284-7).
- Tribuntseva LV, Budnevsky AV. System analysis of the effectiveness of treatment of chronic obstructive pulmonary disease in general practice (family medicine). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2013; 1. <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4536.pdf> Russian (Трибунцева Л.В., Будневский А.В. Системный анализ эффективности терапии хронической обструктивной болезни легких в общей врачебной практике (семейной медицине). Вестник новых медицинских технологий 2013; 1. <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4536.pdf>).
- Abrog F, Ouanes-Besbes L, Nciri N, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(9): 990-6.
- Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011; 66(9): 764-8.
- Rutten FH, Cramer M-J M, Zuithof N PA, et al. Comparison of B-type natriuretic peptide assays for identifying heart failure in stable elderly patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(6-7): 651-9.
- Hoiseth AD, Neukam A, Karlsson D, et al. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011; 66: 775-81.
- Brekke PH, Omland T, Holmdel SH, et al. Determinants of cardiac troponin T elevation in COPD exacerbation — a cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine* 2009; 9(1): art.35.
- Corrales-Medina VF, Serpa J, Rueda AM, et al. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 154-9.
- Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-9.
- Van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration* 2008; 75: 224-38.
- Malysh EY, Drobysheva ES, Chernov AV. Chronic obstructive pulmonary disease and damage of the cardiovascular system. *Molodoy uchenyj* 2014; 64(5): 145-8. Russian (Малыш Е.Ю., Дробышева Е.С., Чернов А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и поражение сердечно-сосудистой системы. Молодой ученый 2014; 64(5): 145-8).
- Miyata R, Hiraiwa K, Cheng JC, et al. Statins reduce ambient particulate matter-induced lung inflammation by promoting the clearance of particulate matter from lung tissues. *Chest* 2013; 143(2): 452-60.
- The effect of statins in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01151306>