УДК [616.12-005.4-07:616.24-002-052](1-17)

Д.А. Долгополова*[1,2], М.А. Попова[1], Н.Н. Терентьева[1,2]

[1] — БУ ВО «Сургутский государственный университет», кафедра госпитальной терапии, Сургут, Россия

[2] — БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ДИНАМИКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА СЕВЕРЕ

D.A. Dolgopolova*[1,2], M.A. Popova[1], N.N. Terentyeva[1,2]

[1] Surgut State University, Surgut, Russia

[2] Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

FORECASTING CORONARY EVENTS BASED ON THE ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE NORTH

Резюме

В современном обществе хроническая обструктивная болезнь легких выделена сравнительно недавно в самостоятельную нозологическую единицу и, наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, составляет ведущую группу социально значимых хронических заболеваний, являясь одной из важнейших медико-социальных проблем пульмонологии. **Цель исследования**: определить возможности прогнозирования и ранней диагностики ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких, проживающих на Севере, на основе оценки морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы. **Материалы и методы.** В ходе проспективного пятилетнего наблюдения проведено углубленное инструментальное обследование 182 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с целью выявления пятилетней динамики морфофункциональных параметров кардиореспираторной системы при различных уровнях коронарного риска с учетом гендерных различий. У 66 больных (средний возраст 64,0±1,1 лет) (группа сравнения) за время наблюдения были зарегистрированы нефатальные коронарные события. **Заключение**. 1. На Севере ремоделирование сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких включает изменения правых отделов вследствие стойких обструктивных нарушений и снижения легочных объемов, а также увеличение левых камер, снижение сократительной способности миокарда, прогрессирующую гипертрофию левого желудочка. 2. В рамках профилактики при диспансерном обследовании больных хронической обструктивной болезнью легких необходимо определять критерии прогнозирования высокого и очень высокого коронарного риска по формуле d=0,000108 (Systematic Coronary Risk Evaluation × «северный стаж» × частота обострений хронической обструктивной болезни легких × конечный диастолический размер левого желудочка (мм) × систолическое артериальное давление в легочной артерии (мм)) для женщин и d= 0,000078 (Systematic Coronary Risk Evaluation × частота обострений хронической обструктивной болезни легких × конечный диастолический размер левого желудочка (мм) × резервный объем выдоха (%)) для мужчин. Высокий и очень высокий риск может быть определен при d≥ 27,5 для женщин; при d≥ 16,2 для мужчин.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, коронарный риск, ишемическая болезнь сердца, коморбидность*

*Контакты/Contacts. E-mail: Diana 10187@yandex.ru

Для цитирования: Долгополова Д.А., Попова М.А., Терентьева Н.Н. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ДИНАМИКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА СЕВЕРЕ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 36-44. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-36-44

Abstract

In modern society, chronic obstructive pulmonary disease has been isolated relatively recently in an independent nosological unit and, along with cardiovascular diseases, constitutes the leading group of socially significant chronic diseases, being one of the most important medical and social problems of pulmonology.

The aim of the study was to determine the possibility of predicting and early diagnosis of coronary heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease living in the North on the basis of evaluation of morphofunctional parameters of the cardiovascular system.

Materials and methods. During the prospective five-year follow-up, an in-depth instrumental examination of 182 patients with chronic obstructive pulmonary disease was conducted to identify the five-year dynamics of the morphofunctional parameters of the cardiorespiratory system at various levels of coronary risk taking into account gender differences. In 66 patients (mean age 64.0 ± 1.1 years) (comparison group), nonfatal coronary events were recorded during follow-up.

The conclusion. 1. In the North, cardiac remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease includes changes in the right divisions due to persistent obstructive disorders and a decrease in pulmonary volume, as well as an increase in left chambers, a decrease in myocardial contractility, and progressive left ventricular hypertrophy. 2. In the course of prophylaxis in case of outpatient examination of patients with chronic obstructive pulmonary disease, it is necessary to determine the criteria for predicting high and very high coronary risk according to the formula d = 0.000108 (Systematic Coronary Risk Evaluation × "Northern Experience" × frequency of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease × terminal diastolic size of the left ventricle (mm) × systolic blood pressure in the pulmonary artery (mm)) for women and d = 0.000078 (Systematic Coronary Risk Evaluation × frequency of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease × diastolic left ventricular size (mm) × reserve expiratory volume (%)) for men. A high and very high risk can be determined at d≥ 27.5 for women; at d≥ 16.2 for men.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, coronary risk, ischemic heart disease, comorbidity.*

For citation: Dolgopolova D.A., Popova M.A., Terentyeva N.N. FORECASTING CORONARY EVENTS BASED ON THE ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE NORTH. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 36-44. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-36-44

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-36-44

SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation, АД — артериальное давление, Ао — диаметр аорты, ЕВ — емкость вдоха, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, $ЗС_{ЛЖ}$ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МОС — максимальная объемная скорость выдоха, $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ПСВ — пиковая скорость выдоха РОВ — резервный объем выдоха, СДЛА — систолическое артериальное давление в легочной артерии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УО — ударный объем, $ФВ_{ЛЖ}$ — фракция выброса левого желудочка, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКГ — электрокардиограмма

Введение

В современном обществе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) выделена сравнительно недавно в самостоятельную нозологическую единицу и, наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), составляет ведущую группу социально значимых хронических заболеваний, являясь одной из важнейших медико-социальных проблем пульмонологии [1, 2].

В настоящее время проблема коморбидности ХОБЛ и ССЗ приобретает исключительную актуальность. Установлено, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является не только дыхательная недостаточность, но и ССЗ [3, 4, 5]. У больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смертности повышен в 2-3 раза [6], а в северных регионах в 5-6 раз [7] и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев [6]. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца (ИБС) рассматриваются в качестве заболеваний со взаимоотягощающим течением и часто являются сопутствующими заболеваниями, 62% больных ХОБЛ старших возрастных групп имеют ИБС [8]. Среди пациентов с ХОБЛ по шкале Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) очень высокий коронарный риск имеет каждый второй пациент (47,6%), у каждого восьмого регистрируется высокий коронарный риск (12,7%), у 33,6% — умеренный коронарный риск [9, 10]. Ввиду этого, актуальной остается ранняя диагностика ИБС у больных ХОБЛ, которая затруднена из-за схожести симптомов, малой диагностической информативности рутинной электрокардиограммы (ЭКГ), особенностей клинических проявлений, когда одно заболевание оставляет в «тени» другое [11, 12]. Признается актуальным поиск наиболее информативных маркеров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при ХОБЛ, выявление которых на ранних стадиях до развития сердечно-сосудистых катастроф следует относить к вопросам предиктивной диагностики [13].

Существующие в литературе данные противоречивы в отношении ремоделирования миокарда при изолированной ХОБЛ и недостаточно четко описывают особенности формирования сердечно-сосудистой дисфункции в условиях наличия сочетанной

кардиореспираторной патологии; не отражают вопросы ее взаимосвязи с процессами системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, недостаточно полно освещают данные о клинических исходах и ранних маркерах развития сердечно-сосудистых катастроф у больных с ХОБЛ, что требует проведения дальнейших исследований.

Цель исследования: определить возможности прогнозирования и ранней диагностики ИБС у больных ХОБЛ, проживающих на Севере, на основе оценки морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы

В ходе проспективного пятилетнего наблюдения проведено углубленное инструментальное обследование 182 пациентов с ХОБЛ с целью выявления пятилетней динамики морфофункциональных параметров кардиореспираторной системы при различных уровнях коронарного риска с учетом гендерных различий. У 66 больных (средний возраст 64,0±1,1 лет) за время наблюдения были зарегистрированы нефатальные коронарные события (ИБС) (табл. 1). Из 116 больных, составляющих основную группу исследования, было обследовано 20 женщин (средний возраст 55,4±2,8 лет) и 96 мужчин (средний возраст 61,8±1,0 год) (ρ=0,140). Из 66 больных (группа сравнения) соотношение мужчин и женщин составило 10:1: 60 мужчин (средний возраст 64,0±1,2 года) и 6 женщин (средний возраст 75,0±0,9 лет) (ρ=0,005).

По результатам пятилетней динамики ремоделирования сердца у больных с изолированной ХОБЛ, и ХОБЛ с зарегистрированной за время наблюдения ИБС, были выявлены предикторы коронарных событий. Эхокардиографическое и спирографическое исследования проводились в начале наблюдения и спустя пять лет.

Критерием включения было наличие документированной ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ((GOLD) 2014). Критерии исключения составили ИБС на момент начала исследования, сопутствующие иные заболевания органов дыхания, онкологические и гематологические заболевания, терминальная почечная и печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность 3-4 функционального класса, сахарный диабет 1 и 2 типа. В работе были использованы анамнестические данные. У всех больных ХОБЛ методом опроса были оценены жалобы, позволяющие выделить ведущие клинические синдромы, а также возраст, продолжительность ХОБЛ, статус курения. Данная информация была установлена в ходе сбора анамнеза болезни и анамнеза жизни. Анамнез курения оценивали для каждого обследуемого как присутствующий или отсутствующий фактор. За наличие данного фактора риска принимали выкуренную хотя бы одну сигарету в день. При клиническом обследовании проводили измерение артериального давления (АД), а также оценивали степень выраженности ведущих клинических синдромов ХОБЛ и ИБС с помощью объективного обследования. Также проводили общеклиническое (общий анализ крови) и биохимическое (показатель общего холестерина, липидограмма) исследование. Инструментальные методы исследования включали: электрокардиографическое, спирографическое, эхокардиографическое исследования, обзорную рентгенографию органов грудной клетки. Эхокардиографические показатели исследовали с помощью ультразвуковой системы «Vivid 7 Pro» (USA) в М-, В- и допплеровском режимах с использованием ультразвуковых датчиков с частотой 3,5 мГц по стандартной методике с учетом рекомендаций Американского эхокардиографического общества [14]. В стандартизованное исследование включались больные с хорошей визуализацией сердечных структур. Определяли линейные размеры правого предсердия (ПП, мм), правого желудочка (ПЖ, мм), левого предсердия (ЛП, мм), конечный диастолический размер левого желудочка ($КДР_{ЛЖ,}$ мм), конечный систолический размер левого желудочка ($КСР_{ЛЖ,}$ мм), конечный диастолический объем левого желудочка ($КДО_{ЛЖ,}$ мл), конечный систолический объем левого желудочка ($КСО_{ЛЖ,}$ мл). Расчет объемов полостей в период систолы и диастолы определялся методом дисков Simpson.

Таблица 1. *Клиническая характеристика пациентов*
Table 1. *Clinical characteristics of patients*

Показатели/Indicators	ХОБЛ/ COPD n=116	ИБС+ХОБЛ/ IHD + COPD n=66	ρ	χ^2
Мужчины/Men's	96	60	ρ=0,761	χ^2=0,092
Женщины/Women	20	6	ρ=0,271	χ^2=1,214
Средний возраст, лет/Average age, years	60,7±1,00	64,0±1,18	**ρ=0,040**	
Длительность ХОБЛ, лет/Duration of COPD, years	8,83±0,61	8,59±1,40	ρ=0,857	
«Северный» стаж, лет/«North» experience, years	30,9±1,47	33,81±3,86	ρ=0,407	

Примечание: достоверность различий по критерию χ^2/**Note:** the reliability of the differences by criterion χ^2

Определяли показатели систолической функции левого желудочка: ударный объем (УО, мл), фракцию выброса левого желудочка ($ФВ_{ЛЖ}$, %). УО рассчитывали по интегралу скорости кровотока непосредственно в выносящем тракте ЛЖ. $ФВ_{ЛЖ}$ рассчитывали как процентное соотношение $УО_{ЛЖ}$ к $КДО_{ЛЖ}$. Определяли диаметр аорты в восходящем отделе (Ао, мм) и легочной артерии (ЛА, мм), оценивали площадь отверстия аортального клапана ($S_{АО,}$ см^2), скорость кровотока на аортальном клапане ($V_{АК,}$ м*с$^{-1}$), пиковый градиент давления на аортальном клапане ($P_{АК,}$ мм рт.ст.), площадь отверстия митрального клапана ($S_{МК,}$ см^2), скорость кровотока на митральном клапане ($V_{МК,}$ м*с$^{-1}$), пиковый градиент давления на митральном клапане ($P_{МК,}$ мм рт.ст.), площадь отверстия трикуспидального клапана ($S_{ТК,}$ см^2), скорость кровотока на трикуспидальном клапане ($V_{ТК,}$ м*с$^{-1}$), пиковый градиент давления на трикуспидальном клапане ($P_{ТК,}$ мм рт.ст.), скорость кровотока на клапане ЛА ($V_{ЛА,}$ м*с$^{-1}$), пиковый градиент давления на клапане ЛА ($P_{ЛА,}$ мм рт.ст.), систолическое артериальное давление в ЛА (СДЛА, мм рт. ст.). Измеряли толщину миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП, мм), толщину задней стенки левого желудочка ($ЗС_{ЛЖ,}$ мм).

Оценивали показатели функции внешнего дыхания с использованием программ спирометрии и бронхопровокационной пробы диагностического комплекса «Jager Master Lab» (Германия). Определяли следующие показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ, л; %); форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ, л; %); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_{1,}$ л; %); индекс Тиффно ($ОФВ_1$/ЖЕЛ, %); максимальную объемную скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75% от форсированной жизненной емкости легких — $МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ (л/сек; %); емкость вдоха (ЕВ, л; %); резервный объем выдоха (РОВ, л; %); пиковая скорость выдоха (ПСВ, л/сек; %) — скорость максимального потока воздуха, достигаемая в процессе выдоха. По рекомендациям Европейского респираторного общества степень обструкции и ее динамику оценивали по $ОФВ_1$. Всем пациентам в комплексе общеклинического обследования выполняли рентгенографию органов грудной клетки в прямой проекции на аппарате «Siemens Multix Pro» (Германия).

Систематизацию материала выполняли с применением программного пакета электронных таблиц Microsoft Excel 2007, статистических расчетов с применением пакета программ «IBM SPSS Statistics 22». Для оценки межгрупповых различий использовался *t* критерий Стьюдента. Проверка выборки на нормальность распределения данных была проведена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При анализе таблиц сопряженности использовали критерий c^2 Пирсона, *z*-критерий. Достоверными считали различия при $p<0,05$. Вклад факторов в риск развития коронарных катастроф определяли с помощью многофакторного анализа: кластерного анализа методами построения деревьев классификации и К-средних, факторного анализа методом главных компонент. При прогнозировании сердечно-сосудистых событий был использован пошаговый дискриминантный анализ. Группирующим фактором явился $КДР_{ЛЖ.}$ В 82% исходные сгруппированные наблюдения классифицированы правильно (при прогнозировании коронарного риска для мужчин), в 76% — для женщин.

Результаты и обсуждение

Известно, что частота регистрации сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается по мере прогрессирования степени бронхиальной обструкции. В когорте обследуемых нами больных количество пациентов со средней степенью тяжести бронхиальной обструкции (54%, n=62, 95% ДИ 51,3-56,6% (основная группа); 50%, n=33, 95% ДИ 48,3-56,7% (группа сравнения) ($p>0,05$)) в 6 раз превышало количество больных с крайне тяжелой степенью (8,6%, n=10, 95% ДИ 6,9-10,5% (основная группа); 7,3%, n=5, 95% ДИ 4,2-9,4% (группа сравнения) ($p>0,05$)) ($p<0,001$). Наименьшая доля пациентов имела легкую степень тяжести заболевания (4,2%, n=5, 95% ДИ 2,9-5,5%) (основная группа); 3,8%, n=3, 95% ДИ 1,8-4,4%) (группа сравнения) ($p>0,05$). Каждый третий обследуемый имел тяжелую степень заболевания (33,2%, n=39, 95% ДИ 30,2-36,2% (основная группа); 38,9%, n=25, 95% ДИ 34,2-39,3% (основная группа)) ($p>0,05$). Таким образом, степень бронхиальной обструкции была сопоставима в группах исследования (табл.2).

Частота возникновения системной артериальной гипертензии (АГ) у хронических пульмонологических больных составляет от 4,0 до 38,8% [4], а в сочетании с ИБС и вовсе увеличивается вдвое. По результатам офисного измерения у каждого второго больного ХОБЛ основной группы было зарегистрировано повышение АД, соответствующее АГ (n=59, 51,2%), в группе сравнения данный параметр был сопоставим (n=40, 60%) ($p>0,05$), что соответствует общепопуляционному уровню. Среднее значение уровня АД в основной группе составило 128,7 ± 1,51мм рт.ст., в группе сравнения — 132,72 ± 1,63 мм рт.ст. ($p>0,05$). Таким образом, АГ одинаково часто была зарегистрирована как в основной группе, так и в группе сравнения.

Эхокардиографические показатели на момент начала исследования в выборках больных ХОБЛ и ХОБЛ с зарегистрированной ИБС представлены в таблице 3.

Различия обнаружены в отношении градиента давления на АК ($p=0,005$), скорости кровотока и градиента давления на МК ($p=0,001$), которые были большими у пациентов с зарегистрированной ИБС,

равно как и линейный размер ПП (p<0,001) и ПЖ (p=0,028). Легочная гипертензия зарегистрирована у пациентов с выявленной ИБС (p<0,001). Помимо превышения линейных размеров правых камер, ремоделированию подверглись и левые отделы сердца, а именно ЛП, которое оказалось большим в группе сравнения (p<0,001), как и толщина $ЗС_{ЛЖ}$ и МЖП (p=0,001 и p=0,004, соответственно). По истечении пятилетнего периода наблюдения градиент давления на аортальном клапане (p=0,01), скорость кровотока на митральном клапане (p=0,003), размер ПП (p=0,050) и ЛП (p<0,001) были больше у больных группы сравнения. Систолическая функция ЛЖ прогрессивно снижалась у всех больных: $ФВ_{ЛЖ}$ была ниже в группе больных с зарегистрированной ИБС (p=0,009), а СДЛА, напротив, выше (p=0,050) (табл. 4).

Таким образом, у больных ХОБЛ за пятилетний период наблюдения зарегистрировано ремоделирование правых камер. Данные изменения были обусловлены закономерным увеличением уровня СДЛА вследствие стойких обструктивных нарушений и снижения легочных объемов (p<0,05), а также прогрессирования сердечной недостаточности.

Процесс ремоделирования сердца при ХОБЛ затрагивает и левые отделы сердца, особенно ЛЖ, о чем все чаще в последние годы появляются сообщения в литературе. У больных ХОБЛ на определенном этапе формирования хронического легочного сердца (ХЛС) в процесс ремоделирования сердца закономерно вовлекаются его левые отделы, изменения которых заключаются в возникновении диастолической дисфункции ЛЖ чаще по рестриктивному типу, достоверном росте индекса сферичности ЛЖ

Таблица 2. *Показатели функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ и ХОБЛ и зарегистрированной за время исследования ИБС (M±m)*

Table 2. *Indicators of external respiration function in patients chronic obstructive pulmonary disease and chronic obstructive pulmonary disease and recorded during the course of coronary heart disease (M±M)*

Показатели/ Indicators	Больные ХОБЛ/ Patients with COPD n=116	Больные ХОБЛ и ИБС/ Patients with IHD and COPD n=66
ЖЕЛ, л	3,09± 0,11	2,89 ± 0,09
ЖЕЛ, %	81,82 ± 2,53	78,14 ± 2,86
ФЖЕЛ ,л	2,83± 0,10	2,60 ± 0,09
ФЖЕЛ ,%	76,09 ± 2,35	73,02 ± 2,93
$ОФВ_1$, л	2,21 ± 0,48	1,33 ± 0,08
$ОФВ_1$, %	50,79 ± 2,13	47,72 ± 2,76
Индекс Тиффно, %	61,43 ± 1,73	58,60 ± 2,24
$МОС_{25}$, л/сек	1,67 ± 0,66	0,31 ± 0,03
$МОС_{25}$, %	21,58 ± 1,78	22,90 ± 2,85
$МОС_{50}$, л/сек	2,15 ± 0,76	0,75 ± 0,08
$МОС_{50}$, %	20,23 ± 1,66	18,08 ± 1,76
$МОС_{75}$, л/сек	1,94 ± 0,18	1,62 ± 0,18
$МОС_{75}$, %	26,66 ± 1,97	23,43 ± 2,45
ЕВ, л	4,76 ± 1,80	2,15 ± 0,09
ЕВ, %	81,89 ± 3,63	80,15 ± 3,92
РОВ, л	1,14 ± 0,16*	0,73 ± 0,05
РОВ,%	90,83 ± 4,98*	74,08 ± 5,08
ПСВ, л/сек	3,55 ± 0,21	3,44 ± 0,22
ПСВ, %	47,14± 2,46	44,86 ± 2,64

Примечание: *p<0,05 — достоверность различий показателей между больными ХОБЛ и ХОБЛ и ИБС/**Note:** * p <0.05 — the reliability of differences between COPD and COPD and CHD

Таблица 3. *Эхокардиографические показатели у больных ХОБЛ и ХОБЛ и зарегистрированной за время наблюдения ИБС (начало исследования) (M±m)*

Table 3. *Echocardiography in patients chronic obstructive pulmonary disease and chronic obstructive pulmonary disease and recorded during the course of coronary heart disease (the beginning of the study) (M ± m)*

Показатели/ Indicators	Больные ХОБЛ (начало)/ Patients with COPD (the beginning of the study) n=116	Больные ХОБЛ и ИБС (начало)/ Patients with IHD and COPD (the beginning of the study) n=66
Аорта, мм	31,31 ± 1,13	30,66 ± 0,61
$S_{АО,}$ см²	18,48 ± 0,98	18,13 ± 0,45
$V_{АК,}$ м•с⁻¹	1,89± 0,39	1,46 ± 0,12
ΔР, АК	5,47 ± 0,46*	10,28 ± 2,08
ПП, мм	30,30 ± 1,17**	36,00 ± 0,60
ПЖ, мм	27,94 ± 0,75***	30,69 ± 0,98
ЛП, мм	29,81 ± 0,69**	35,30 ± 0,70
$КДР_{ЛЖ}$, мм	43,54 ± 1,43**	47,84 ± 0,83
$КСР_{ЛЖ}$, мм	28,92 ± 0,90	31,30 ± 0,80
КДО, мл	95,77 ± 5,56	99,16 ± 3,47
КСО, мл	34,55 ± 2,61	37,00 ± 1,97
УО, мл	58,12 ± 3,45	59,50 ± 3,24
$ЗС_{ЛЖ}$, мм	9,00± 0,37**	10,69 ± 0,18
МЖП, мм	9,36 ± 0,30*	10,61 ± 0,20
$ФВ_{ЛЖ,}$ %	63,72 ± 1,05	61,50 ± 0,99
$S_{МО}$ см²	24,89 ± 0,97	27,40 ± 0,26
ΔР, МК	2,22 ± 0,24**	3,46 ± 0,27
$V_{МК}$ м•с⁻¹	0,74 ± 0,02**	1,15 ± 0,12
ΔР, ТК	1,36 ± 0,12	1,50 ± 0,12
$V_{ТК}$ м•с⁻¹	0,92 ± 0,12	0,85 ± 0,07
$p_{ЛА,}$ мм рт.ст.	22,86 ± 1,77**	38,75 ± 2,34
$V_{ЛА}$ м•с⁻¹	0,94 ± 0,03	1,01 ± 0,03
ЛА, мм	21,90 ± 0,67	20,90 ± 0,42
ΔР, ЛА	3,81 ± 0,36	4,32 ± 0,31

Примечание: * p<0,01; **p<0,001; ***p<0,05 — достоверность различий показателей между больными ХОБЛ и ХОБЛ и ИБС в начале исследования/ **Note:** : * p<0,01; **p<0,001; ***p<0,05 — The reliability of the differences between COPD and COPD and IHD at the beginning of the study.

и систолического миокардиального стресса (МС), а также тенденции к увеличению ММЛЖ, ИКДОлж, ИКСОлж и размеров ЛП. У больных с декомпенсированным ХЛС выявляются не только более выраженные, чем у пациентов с компенсированным легочным сердцем, признаки ремоделирования ЛЖ, но и уменьшение его систолической функции, ведущее к дополнительному снижению качества жизни больных ХЛС и повышению риска фатального исхода заболевания. Основной причиной структурно-функциональных изменений левых отделов сердца у больных легочным сердцем является диастолическая дисфункция ЛЖ по рестриктивному типу, обусловленная нарушением межжелудочкового взаимодействия, усилением асинхронизма в работе ПЖ и ЛЖ и парадоксальным диастолическим движением МЖП [15].

Таблица 4. *Эхокардиографические показатели у больных ХОБЛ и ХОБЛ и зарегистрированной за время исследования ИБС (окончание исследования) (M±m)*

Table 3. *Echocardiography in patients chronic obstructive pulmonary disease and chronic obstructive pulmonary disease and recorded during the course of coronary heart disease (the end of the study) (M ± m)*

Показатели	Больные ХОБЛ (конец) / Patients with COPD (the end of the study) n=116	Больные ХОБЛ и ИБС (конец) / Patients with IHD and COPD (the end of the study) n=66
Аорта, мм	32,12 ± 1,17	32,27 ± 0,79
$S_{АО,}$ см^2	17,75 ± 0,85	17,40 ± 0,53
$V_{АК,}$ м•с$^{-1}$	1,76 ± 0,33	1,55 ± 0,10
ΔР, АК	5,99 ± 0,67	9,90 ± 1,62
ПП, мм	34,36 ± 0,78**	36,92 ± 1,10
ПЖ, мм	31,01 ± 0,78	32,61 ± 1,09
ЛП, мм	31,66 ± 0,60***	37,35 ± 0,78
$КДР_{ЛЖ}$,мм	47,74 ± 0,81	50,23 ± 1,47
$КСР_{ЛЖ}$,мм	32,21 ± 0,76**	34,97 ± 1,08
КДО, мл	107,40 ± 4,47	118,41 ± 10,50
КСО, мл	42,36 ± 2,27	50,66 ± 5,19
УО, мл	65,61 ± 2,87	67,00 ± 7,56
$ЗС_{ЛЖ}$, мм	10,64 ± 0,29	10,78 ± 0,22
МЖП, мм	11,02 ± 0,28	10,76 ± 0,26
$ФВ_{ЛЖ,}$ %	60,15 ± 0,91*	56,61 ± 0,80
$S_{МО}$ см^2	21,66 ± 1,50	24,38 ± 1,32
ΔР, МК	2,91 ± 0,29	3,13 ± 0,33
$V_{МК}$ м•с$^{-1}$	0,78 ± 0,03*	1,14 ± 0,15
ΔР, ТК	1,52 ± 0,21	1,33 ± 0,08
$V_{ТК}$ м•с$^{-1}$	0,73 ± 0,04	0,81 ± 0,07
$ρ_{ЛА,}$ мм рт.ст.	28,09 ± 2,14**	35,12 ± 3,02
$V_{ЛА}$ м•с$^{-1}$	0,96 ± 0,03	0,96 ± 0,02
ЛА, мм	23,44 ± 0,69	25,27 ± 1,08
ΔР, ЛА	4,14 ± 0,29	4,07 ± 0,27

Примечание: * ρ<0,01; **ρ<0,05; ***ρ<0,001 — достоверность различий показателей между больными ХОБЛ и ХОБЛ и ИБС в конце исследования/
Note: * ρ <0,01; ** ρ <0,05; *** ρ <0,001 — reliability of differences between COPD and COPD and IHD at the end of the study.

Важной особенностью данного исследования также явилось обнаружение ремоделирования левых камер, главным образом, развитие гипертрофии ЛЖ. Также было отмечено снижение сократительной способности ЛЖ, которая в большинстве случаев не достигала значений систолической дисфункции (ρ<0,05), а КДР также не нарастал за время наблюдения, что позволяет нам предполагать о наличии диастолической дисфункции (рис. 1), которая наряду с прогрессирующей бронхиальной обструкцией, является причиной ремоделирования левых камер сердца в группах обследуемых больных.

Анализ эхокардиографических параметров в группе больных ХОБЛ согласно тяжести коронарного риска выявил более выраженные изменения основных показателей при более высоком риске. Большинство средних значений эхокардиографических показателей больных ХОБЛ без коронарного события (n=116) были сопоставимы между мужчинами и женщинами. Тем не менее, следует отметить, что в группе мужчин с ХОБЛ с высоким коронарным риском были выявлены наибольшие значения уровня СДЛА, а также эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. У женщин преимущественно была зафиксирована нормальная модель ЛЖ и концентрическая гипертрофия. Наиболее выраженные изменения эхокардиографических параметров были обнаружены среди женщин с умеренным коронарным риском. В этой группе при проспективном наблюдении выявлена частота развития ИБС сопоставимая с высоким риском у мужчин.

При анализе данных эхокардиографии, у пациентов группы сравнения, наряду с изменением правых отделов сердца, отмечено значимое увеличение левых камер, снижение сократительной способности

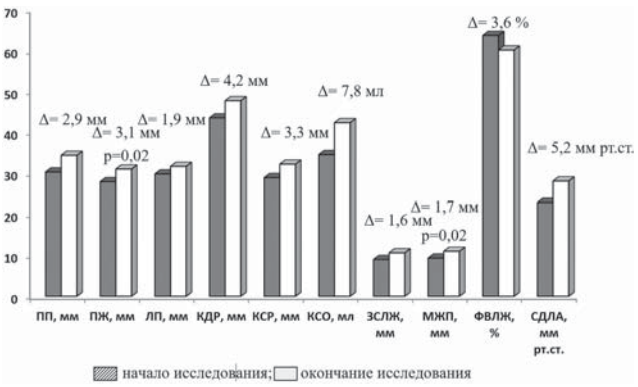

Рисунок 1. *Динамика эхокардиографических показателей у больных ХОБЛ за пятилетний период (n=116)*

Figure 1. *Dynamics of echocardiographic parameters in chronic obstructive pulmonary disease patients over a five-year period (n = 116)*

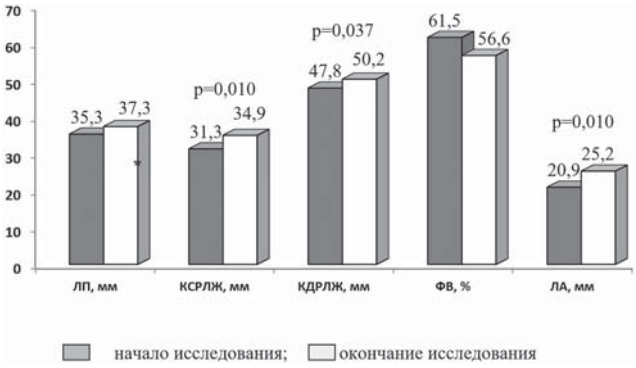

Рисунок 2. *Динамика эхокардиографических параметров у больных ХОБЛ и ИБС, зарегистрированной за пятилетний период наблюдения (n=66)*
Figure 1. *Dynamics of echocardiographic parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease, recorded for a five-year follow-up period (n = 66)*

миокарда, более выраженная гипертрофия левого желудочка, чем при изолированной ХОБЛ (p<0,05). Необходимо отметить, что динамика показателей функции внешнего дыхания у данных больных была менее выраженной, чем у больных с изолированной ХОБЛ (рис. 2).

Прогнозирование риска развития коронарных катастроф у больных ХОБЛ с учетом проведения углубленного инструментального обследования (спирографического, эхокардиографического) позволяет выделить группы высокого и очень высокого риска для проведения первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

По данным пошагового дискриминантного анализа при прогнозировании сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ целесообразно учитывать анамнестические данные (частоту обострений в год, требующих стационарного лечения, северный стаж), возраст, уровень общего холестерина, систолическое АД и данные эхокардиографического ($КДР_{ЛЖ}$, СДЛА) и спирографического (резервный объем выдоха (РОВ) исследований. Высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, требующий проведения профилактических мер, может быть определен у женщин по формуле:

D=0,000108 (SCORE × «северный стаж» × частота обострений ХОБЛ × $КДР_{лж}$ (мм) × СДЛА (мм)

Высокий и очень высокий риск может быть определен при *D≥ 27,5*.

Стоит отметить, что для мужчин длительность проживания на Севере играет менее важное значение, нежели частота обострений ХОБЛ в год. У них высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, требующий проведения профилактических мер, может быть определен по формуле

D=0,000078 (SCORE × частота обострений ХОБЛ × $КДР_{лж}$ (мм) × РОВ (%))

Высокий и очень высокий риск может определяться при *D≥ 16,2.*

Таким образом, прогнозирование коронарного риска с учетом данных эхокардиографического исследования позволяет выделить группы высокого и очень высокого риска для проведения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в реализации которой должен быть использован комплекс медикаментозных препаратов, влияющих на процессы ремоделирования миокарда.

Заключение

Вопрос изучения процессов ремоделирования кардиореспираторной системы при ХОБЛ не теряет своей актуальности. На ремоделирование сердца при изолированной ХОБЛ существуют разные взгляды. В классическом представлении ремоделирование правого желудочка при формировании легочного сердца идет во многом тождественно левому желудочку при ИБС. Вначале развивается гипертрофия миокарда правого желудочка на фоне легочной гипертензии, а затем дилатация его полости. Ряд авторов не исключает возникновение дилатации правого желудочка задолго до появления правожелудочковой сердечной недостаточности [16], а гипертрофия миокарда правого желудочка является очень поздним и даже необязательным этапом ее развития [17]. При обсуждении проблемы легочного сердца длительное время не обсуждалось состояние левых камер сердца, отсутствовало четкое представление об этапах формирования легочного сердца. Однако, по данным последних исследований не исключается и вовлечение левого желудочка в процесс ремоделирования сердца у больных с ХОБЛ [18]. Наше исследование подтверждает формирование легочного сердца у больных ХОБЛ по мере прогрессирования заболевания: размер правого желудочка увеличился, несколько опережая при этом процессы ремоделирования легочной артерии и развития легочной гипертензии, достигнувшие по истечении пятилетнего срока наблюдения предельно допустимых значений. Помимо правых камер, у данных больных в процесс ремоделирования был вовлечен и левый желудочек с развитием гипертрофии ЛЖ [19].

В то же время, одним из типичных сердечно-сосудистых осложнений при ХОБЛ является повышение давления в системе легочной артерии, усугубляющее формирование легочного сердца. Существуют данные, утверждающие об увеличении доли больных с легочной гипертензией и повышенным легочным

сопротивлением среди пациентов с ХОБЛ и ИБС. Действительно, среди пациентов, имеющих развившуюся коморбидную с ХОБЛ ИБС, регистрировалась легочная гипертензия, приведшая к ремоделированию и увеличению диаметра легочной артерии (p=0,010). Вероятно, необнаруженные своевременно признаки ремоделирования камер сердца и наличие легочной гипертензии привели к развитию ИБС среди данных пациентов. Принимая во внимание прогрессирующие рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания, возможно, обусловленные постканиллярной гипертензией малого круга кровообращения, и учитывая ремоделирование миокарда левого желудочка у больных ХОБЛ, нельзя исключить наличие у больных ХОБЛ скрытой левожелудочковой недостаточности.

При сочетании ИБС и ХОБЛ, происходит более сложная перестройка камер сердца, направленная в сторону их гипертрофии и дилатации, возникают более выраженные изменения диастолической функции сердца, увеличивается давление в системе легочной артерии, что подтвердило и проведенное нами исследование. Стоит отметить, что нарушается диастолическая функция сердца, тогда как глобальная систолическая функция остается в пределах нормы. Было установлено, что при сочетанном течении заболеваний процессы ремоделирования миокарда протекают быстрее. Это в очередной раз доказывает, что ХОБЛ оказывает отрицательное влияние на течение ИБС в целом и на миокард в частности [20].

Однако есть мнение, что левожелудочковая недостаточность при хроническом легочном сердце объясняется сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, гипертоническая болезнь и др.). В данном случае группы лиц с гипертонической болезнью среди пациентов с ХОБЛ и с ХОБЛ и зарегистрированной за время наблюдения ИБС оказались сопоставимы. Существующие данные, полученные на основе ретроспективного анализа патологоанатомических вскрытий больных ХОБЛ, демонстрируют отягощенный коморбидный фон ХОБЛ: в 85% случаев имеет место гипертоническая болезнь с поражением органов-мишеней, в 64% выраженный коронарный атеросклероз, в 19% есть в анамнезе перенесенный ишемический инсульт. Как показали результаты исследования, склеротические изменения аорты и аортального клапана регистрировались у пациентов, имеющих за время наблюдения ИБС. Данные изменения являются проявлением коронарного атеросклероза, не обнаруженного на амбулаторном этапе обследования. По данным современной литературы также есть данные о том, что повреждение миокарда проходит незамеченным и, следовательно, имеет место гиподиагностика ИБС у пациентов с ХОБЛ [21].

Также, определенное влияние на функциональное состояние левого желудочка оказывает артериальная гипоксемия, которая может быть одной из ведущих причин запуска сосудистого ремоделирования и является основой сердечно-сосудистых изменений. Нами подтверждается мнение ряда ученых о ремоделировании левого желудочка при ХОБЛ и развитии его диастолической дисфункции преимущественно по рестриктивному типу.

Таким образом, на Севере ремоделирование сердца у больных ХОБЛ включает изменения правых отделов вследствие стойких обструктивных нарушений и снижения легочных объемов, а также увеличение левых камер, снижение сократительной способности миокарда, прогрессирующую гипертрофию левого желудочка. В рамках профилактики при диспансерном обследовании больных ХОБЛ необходимо определять критерии прогнозирования высокого и очень высокого коронарного риска по формуле *d=0,000108 (SCORE × «северный стаж» × частота обострений ХОБЛ × КДР$_{лж}$ (мм) × СДЛА (мм) для женщин и d=0,000078 (SCORE × частота обострений ХОБЛ × КДР$_{лж}$ (мм) × РОВ (%)) для мужчин*. Высокий и очень высокий риск может быть определен при *d≥ 27,5* для женщин; при *d≥ 16,2* — для мужчин.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Эффективность терапии карбоцистеином при обострении хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2012; 6: 96-102.
Avdeev S.N., Baymakanova G.E., Zubairova P.A. Effectiveness of carbocysteine therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonology. 2012; 6: 96-102 [in Russian].
2. Овчаренко С.И., Галецкайте Я.К. Эволюция глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких и новый подход к противовоспалительной терапии. Лечащий врач. 2014; 1:75-80.
Ovcharenko S.I., Galetskayte Ya.K. Evolution of the global initiative on chronic obstructive pulmonary disease and a new approach to anti-inflammatory therapy. Therapist. 2014; 1: 75-80 [in Russian].
3. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. Русский медицинский журнал. 2014;5:URL: http://www.rmj.ru/articles_9318.htm. Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. The paradigm of comorbidity: the syndrome of COPD and IHD. Russian medical journal. 2014; 5: URL: http://www.rmj.ru/articles_9318.htm [in Russian].
4. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности применения бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. Фарматека. 2013; 15: 9-15.
Statsenko M.Ye., Derevyanchenko M.V. Possibilities of using beta-adrenoblockers in the treatment of cardiovascular diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pharmatec. 2013; 15: 9-15 [in Russian].

5. Verma, S. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation. 2002; 105: 1890–1896.
6. Fabri, L. M., Calverly P.M., Izquierdo-Alonso JL [et al.]. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomized clinical trials. Lancet. 2009; 374: 695-703.
7. Попова, М.А. Инфаркт миокарда на Севере: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Сургут: изд-во СурГПИ. 2003; 180. Popova M.A. Myocardial infarction in the North: pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. Surgut: publishing house Surgi. 2003; 180 [in Russian].
8. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце-легкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронических обструктивных болезней легких: монография. Томск: STT, 2004; 606. Karpov R.S., Dudko V.A., Klyashev SM. Heart-lung: pathogenesis, clinic, functional diagnostics and treatment of combined forms of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary diseases: monograph. Tomsk: STT, 2004; 606 [in Russian].
9. Долгополова Д.А., Попова М.А., Веденькина И.В. Оценка возможности применения шкалы SCORE в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у больных хронической обструктивной болезнью легких. Современные проблемы науки и образования. 2014;2; URL: http://www.science-education.ru/116-12951. Dolgopolova D.A., Popova M.A., Vedenkina I.V. Evaluation of the possibility of using the SCORE scale in predicting cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Modern problems of science and education. 2014; 2; URL: http://www.science-education.ru/116-12951[in Russian].
10. Долгополова Д.А. Коронарный риск при хронической обструктивной болезнью легких: новые ответы на старые вопросы. Врач-аспирант. 2015;6.2(73): 234-240. Dolgopolova, D.A. Coronary risk in chronic obstructive pulmonary disease: new answers to old questions. Doctor-graduate student. 2015; 6.2 (73): 234-240 [in Russian].
11. Павленко В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких сочетанная с ишемической болезнью сердца: клинико-функциональные особенности течения, механизмы взаимоотягощения, диагностика, прогнозирование и лечение : дис. … д-ра мед. наук : 14.01.25. Благовещенск. 2012: 297. Pavlenko V.I. Chronic obstructive pulmonary disease combined with ischemic heart disease: clinical and functional features of the flow, mechanisms of mutual fatigue, diagnosis, prognosis and treatment: dis. ... Dr. honey. Sciences: 14.01.25. Blagoveshchensk. 2012: 297 [in Russian].
12. Чучалин, А.Г., Айсанов З.Р. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Пульмонология. 2010;1: 100-105. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R. Functional-structural changes in the heart in chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease. Pulmonology. 2010; 1: 100-105 [in Russian].
13. Тилик Т.В. Молекулярно-генетические маркеры метаболизма соединительной ткани при хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с ишемической болезнью сердца : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.04. Владивосток. 2012; 21. Tilik T.V. Molecular-genetic markers of connective tissue metabolism in chronic obstructive pulmonary disease and its combination with coronary heart disease: author's abstract. dis. ... cand. honey. Sciences: 14.01.04. Vladivostok. 2012; 21 [in Russian].
14. Gardin J.M. American Society of Echocardiography. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2002;15(3): 275-90.
15. Струтынский А.В., Бакаев Р.Г., Глазунов А.Б. Особенности ремоделирования левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких с хроническим легочным сердцем. Терапевтический архив. 2010; 9: 49-53. Strutynsky A.V., Bakaev R.G., Glazunov A.B. remodeling of the left heart in patients with chronic obstructive pulmonary disease with chronic pulmonary heart. Therapeutic archive. 2010; 9: 49-53 [in Russian].
16. Преображенский Д.В., Талызина И.В., Сидоренко Б.А. Правожелудочковая сердечная недостаточность у госпитализированных больных с хронической обструктивной болезнью легких: частота и клинико-инструментальные особенности. Кардиология. 2009;7-8: 42-45. Preobrazhensky D.V., Talyzina V.I., Sidorenko B.A. Right ventricular heart failure in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease: frequency and clinical-instrumental characteristics. Cardiology. 2009;7-8: 42-45 [in Russian].
17. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Царькова Л.Н. Радиокардиография и реография легочной артерии в диагностике нарушений гемодинамики и сократительной функции правого желудочка у больных хроническим обструктивным бронхитом. Кардиология. 1990;7: 64-67. Paleev N.R., Chereiskaya N.K., Tsar'kova L.N. Radiocativity and rheography of the pulmonary artery in the diagnosis of disorders of hemodynamics and contractile function of right ventricle in patients with chronic obstructive bronchitis. Cardiology. 1990; 7: 64-67 [in Russian].
18. Бокерия Л.А., Плахова В.В., Иваницкий А.В. Высокая легочная гипертензия: возможности эхокардиографии в оценке нарушений сердечной деятельности и прогноза клинического течения. Российский Кардиологический журнал. 2001; 4: 31-38. Bockeria L.A., Plakhova V.V., Ivanitsky A.V. High pulmonary hypertension: possibilities of echocardiography in the evaluation of cardiac disorders and prognosis of the clinical course. Russian journal of Cardiology. 2001; 4: 31-38 [in Russian].
19. Boussuges A. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary desise. An Echocardiographic and Doppler study / A. Boussuges, C. Pinet, F. Molenat. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162(2Pt1): 670-675.
20. Григорьева Н.Ю. Современный взгляд на ремоделирование миокарда у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина. 2010; 4: 77-82. Grigorieva N.Yu. Modern take on myocardial remodeling in patients with stable angina pectoris in combination with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical medicine. 2010; 4: 77-82 [in Russian].
21. Brekke P.H. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD. Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. RespirMed. 2008; 102: 1243-1247.

Статья получена/Article received 08.10.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication 13.11.2017 г.