

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «АМУРСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Димова Евгения Александровна

**Особенности легочной, внутрисердечной гемодинамики, коронарного
кровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в
сочетании с острым инфарктом миокарда**

14.01.25- пульмонология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный врач РФ
Меньшикова И.Г.

Благовещенск - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Коморбидность и патогенетическая связь хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца.....	15
1.2. Состояние легочной, внутрисердечной гемодинамики, характер поражения коронарного русла у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности с ишемической болезнью сердца.....	22
1.3. Роль эндотелиальной дисфункции в возникновении острого инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких	29
1.4. Предикторы развития острого инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких.....	33
Глава 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ.....	36
2.1. Дизайн исследования.....	36
2.2. Методы исследования.....	36
2.2.1. Эходопплеркардиография.....	38
2.2.2. Спирометрия.....	40
2.2.3. Методика определения реактивности плечевой артерии.....	41
2.2.4. Полипроекционная коронарография.....	43
2.2.5. Методы статистической обработки данных.....	46
2.3. Общая характеристика клинических групп.....	47
Глава 3. СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
3.1. Изменение показателей легочной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких при развитии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы.....	59
3.2. Изменение показателей гемодинамики левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких при развитии острого инфаркта	

миокарда	с	подъемом	сегмента	ST	
электрокардиограммы.....					66
3.3. Изменение показателей функции внешнего дыхания и газового состава крови у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с острым инфарктом					
инфарктом	миокарда	с	подъемом	сегмента	ST
электрокардиограммы.....					73
3.4. Взаимосвязь показателей легочной, внутрисердечной гемодинамики, функции внешнего дыхания и газового состава крови у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы.....					
					79
3.5. Изменения коронарного кровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы по данным ангиографического исследования.....					
					86
3.6. Состояние реактивности эндотелия плечевой артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких при развитии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы.....					
					94
3.7. Предикторы развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы у больных хронической обструктивной болезнью легких с учетом степени тяжести респираторной патологии.....					
					106
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....					111
ВЫВОДЫ.....					124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....					126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....					128

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АК – анамнез курения

А ЛЖ – максимальная скорость кровотока в фазу позднего наполнения левого желудочка

А ПЖ – максимальная скорость кровотока в фазу позднего наполнения правого желудочка

Е ЛЖ – максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения левого желудочка

Е ПЖ – максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения правого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КА – коронарные артерии

КАГ – коронароангиография

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка

КДО ПЖ – конечно-диастолический объем правого желудочка

КИМ – комплекс интима-медиа

КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка

КСО ПЖ – конечно-систолический объем левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МИТ – модифицированный индекс Тиффно

МОС_{25,50,75} – мгновенные объемные скорости выдоха на уровне 25,50,70% форсированной жизненной емкости легких

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ОХС – общий холестерин

ПА – плечевая артерия

ПЖ – правый желудочек

ПЗВДс – потокзависимая вазодилатация в систолу

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СИ ПЖ – сердечный индекс правого желудочка

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка

УИ ПЖ – ударный индекс правого желудочка

УО – ударный объем

ФВД – функция внешнего дыхания

ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХЛС – хроническое легочное сердце

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация

ЭКГ – электрокардиография

ЭНВД – эндотелийнезависимая вазодилатация

ЭхоКГ – эхдоплеркардиография

pO_2 – парциальное давление кислорода артериальной/артериализованной крови

pCO_2 – парциальное давление углекислого газа артериальной/артериализованной крови

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой мирового здравоохранения. По литературным данным, заболевание поражает от 4—6% до 10—25% взрослого населения и отличается устойчивым ростом распространенности как в развитых, так и в развивающихся странах (Е.Ю. Пронина, 2011; С.Н. Авдеев, 2014; А.А. Визель, 2016; A. Augusti et al., 2013; GOLD, 2017). В Российской Федерации ХОБЛ занимает первое место (55%) в структуре болезней органов дыхания. По результатам опубликованного поперечного, популяционного эпидемиологического исследования, проведенного в 12 регионах России (в рамках программы GARD) и включавшего 7164 человека, распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а среди лиц общей популяции – 15,3% (О.А. Цветкова, 2011; А.Г. Чучалин и соавт., 2016; М.А. Похазникова и соавт., 2016). Учитывая данные эпидемиологических исследований, число незарегистрированных больных ХОБЛ в России может превышать 11 миллионов человек (А.Г. Чучалин, 2004; А.С. Белевский, 2010).

В последние 10 лет существенно расширились представления о патогенезе ХОБЛ. Заболевание рассматривается как неуклонно прогрессирующее хроническое поражение респираторной системы с доказанными внелегочными эффектами. Развивающаяся при ХОБЛ гипоксия, активация симпатoadрeналовой системы, хроническое воспаление, окислительный стресс и формирующаяся эндотелиальная дисфункция (ЭД) создают условия для возникновения широкого спектра коморбидной патологии, где особая роль принадлежит сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) (С.Н. Авдеев, 2008, В.П. Колосов и соавт., 2012; И.Г. Меньшикова и соавт., 2012; М.А. Карнаушкина и соавт., 2016; A. Augusti et al., 2012; GOLD, 2017).

В многочисленных исследованиях подробно изучены механизмы ассоциации ХОБЛ с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС). Показано, что наличие коморбидности ухудшает течение и прогноз

больных ХОБЛ, снижает качество жизни данной категории пациентов (К.У. Увайсова, 2006; Т.А. Аксенова, 2015; Н.А. Шелобанова, 2015; В.В. Гайнитдинова, 2016; G. Gamro et al., 2015, M. Aliyali et al., 2015).

Имеются единичные работы, посвященные исследованию острых коронарных событий на фоне ХОБЛ (О.М. Поликутина и соавт., 2015; В.К. Зафираки и соавт., 2016; Н.А. Кароли и соавт., 2017, Bhatt et al., 2018), а также прогнозированию ранних и отдаленных исходов у больных ХОБЛ, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) и чрескожное вмешательство (А.Г. Фролов, 2012; А.М. Намитоков, 2017). Вместе с тем работы по выявлению факторов риска ОИМ у пациентов с ХОБЛ единичны в современной литературе (Ю.Н. Панина, 2013, Д.А. Долгополова, 2015). Нет четких представлений о предикторах развития инфаркта миокарда у больных ХОБЛ с учетом ее степени тяжести.

В связи с этим представляется весьма актуальным проведение исследования, позволяющего углубить представления о патогенетических процессах, происходящих во время развития острых коронарных событий у больных ХОБЛ, а также выявить предикторы развития ОИМ у больных ХОБЛ различной степени тяжести, которые могли бы стать инструментом в практике врача для предотвращения или замедления развития грозных сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

Изложенное определило актуальность настоящего исследования, его цель и задачи.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить состояние легочной, внутрисердечной гемодинамики, характер изменений коронарного русла у больных ХОБЛ при сочетанном развитии ОИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Выявить предикторы развития ОИМ с подъемом сегмента ST у пациентов ХОБЛ с учетом степени тяжести респираторной патологии.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить состояние легочной гемодинамики у больных ХОБЛ при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ в зависимости от степени тяжести респираторной патологии.
2. Исследовать изменения гемодинамики левых отделов сердца у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ.
3. Изучить изменения функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ и выявить взаимосвязь между показателями легочной, внутрисердечной гемодинамики, функции внешнего дыхания и газами крови больных ХОБЛ средней и тяжелой степени при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ.
4. Оценить особенности поражения коронарного русла у больных ХОБЛ при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ и выявить взаимосвязь с показателями липидограммы, анамнезом курения и уровнем маркеров системного воспаления.
5. Исследовать состояние эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой реактивности плечевой артерии у больных ХОБЛ при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ.
6. Разработать математические модели, позволяющие рассчитать риск развития ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые выявлены особенности легочной, внутрисердечной гемодинамики у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания и при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ. Продемонстрировано влияние острой коронарной патологии на ухудшение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести респираторной патологии. Установлена взаимосвязь между показателями легочной, внутрисердечной гемодинамики, ФВД и газами крови у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST.

Исследован характер поражения коронарного русла у больных ХОБЛ при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ. Установлено, что с увеличением значений таких показателей как стаж курения, анамнез курения (АК), уровень С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), степень поражения венечных артерий атеросклерозом у больных ХОБЛ при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ также возрастает. Напротив, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяет достоверно большее развитие стенозов дистальных сегментов коронарных артерий, включая гемодинамически значимые.

Выявлен характер нарушений эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой реактивности плечевой артерии у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени при развитии острых коронарных событий.

Выделены предикторы развития ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ для больных ХОБЛ средней (ФВ ЛЖ, ЛПНП, ОФВ₁, степень прироста диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией) и тяжелой (АК, КДО ПЖ, ЛПВП, СРБ, МИТ) степени. Разработаны две множественные логистические регрессионные модели, позволяющие определять риск развития ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у пациентов ХОБЛ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Результаты исследования дополняют имеющиеся на сегодняшний день данные о коморбидности ХОБЛ и ИБС. Проведено всестороннее изучение влияния патогенетических аспектов ХОБЛ и ИБС на развитие ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у коморбидных больных.

Продемонстрирована необходимость применения ультразвукового исследования сердца в рутинной практике у больных ХОБЛ для выявления ранних нарушений диастолической и систолической функций. Показана важность определения эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ, так как она оказывает существенное влияние на развитие системного воспаления при ХОБЛ и прогрессирование коронарного атеросклероза при ИБС.

Разработанные с помощью множественной логистической регрессии модели позволяют с высокой степенью достоверности установить риск развития острых коронарных событий у пациентов с ХОБЛ в зависимости от тяжести респираторной патологии. Это позволит своевременно провести мероприятия по профилактике сердечно-сосудистой катастрофы у больных ХОБЛ и улучшить прогноз.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе обследования проанализированы данные 130 пациентов, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении и отделении для больных острым инфарктом миокарда Регионального сосудистого центра Амурской областной клинической больницы. Все пациенты были подразделены на 3 группы с учетом наличия или отсутствия ХОБЛ и острой коронарной патологии.

Всем пациентам, включенным в настоящее исследование, проводилось комплексное клиничко-инструментальное обследование. Лабораторный минимум включал клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, общий анализ мокроты, тропониновый тест (для подтверждения диагноза ОИМ). Проведена также рентгенография легких (или компьютерная томография),

пульсоксиметрия, исследование газового состава артериальной/артериализованной крови, электрокардиография, эхокардиография, полипроекционная коронароангиография, спирометрия, ультразвуковая методика определения реактивности плечевой артерии.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ

Высокая степень обоснованности и достоверности результатов исследования определяется репрезентативным объемом выборки обследованных больных, использованием современных диагностических методов и наиболее статистически значимых связей. Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием последней версии пакета StatSoft STATISTICA 10.0.1011.0 Russian Portable.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Результаты исследования и основные рекомендации, вытекающие из них, внедрены в практику ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» и учреждений здравоохранения г. Благовещенска, а также используются при чтении лекционного материала, проведении практических семинаров со студентами, врачами-интернами ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. При развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у больных ХОБЛ средней степени тяжести усугубляется диастолическая дисфункция ПЖ и ЛЖ в сравнении с лицами без ОИМ и развивается нарушение систолической функции ЛЖ, что характеризуется изменением таких показателей как СДЛА, Е ПЖ, ФВ ЛЖ, Е ЛЖ, Е/А ЛЖ. У пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ развитие острой коронарной патологии приводит к усугублению имеющихся нарушений диастолической и систолической функций ПЖ и ЛЖ. Данные процессы подтверждаются изменением следующих показателей: СДЛА, КДО ПЖ, КСО ПЖ, ФВ ПЖ, КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, Е ЛЖ, Е/А ЛЖ.

2. Параметры легочной гемодинамики и левых камер сердца у больных ХОБЛ при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ находятся в умеренной корреляционной зависимости от бронхиальной проходимости и газового состава крови, что делает возможным поиск факторов риска развития острой коронарной патологии среди данных показателей.

3. Степень выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ХОБЛ при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ имеет прямую корреляционную зависимость от анамнеза курения, стажа курения, показателей липидограммы и уровня маркеров системного воспаления.

4. В возникновении ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у больных ХОБЛ средней степени тяжести роль предикторов выполняют следующие показатели: ФВ ЛЖ, ЛПНП, ОФВ₁, ПЗВДс. У пациентов с тяжелой ХОБЛ аналогичную функцию выполняют АК, КДО ПЖ, ЛПВП, СРБ, МИТ.

АПРОБАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ

Результаты проведенного исследования были представлены и обсуждены на межрегиональной научно-практической конференции «Современное состояние и подходы к оказанию медицинской помощи больным с острыми сосудистыми заболеваниями» (Благовещенск, 2016); VII съезде врачей-пульмонологов Сибири

и Дальнего Востока (Благовещенск, 2017); XIX научно-практической конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2018); Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2018); научно-практической конференции с международным участием «Куликовские чтения: стандарты, инновации и перспективы развития диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Благовещенск, 2018).

Результаты работы одобрены Этическим комитетом государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (протокол заседания Локального Этического комитета от 30.05.2012 г.).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 151 странице компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 86 источников на русском языке и 105 источников на иностранном языке. Работа иллюстрирована 8 рисунками, 36 таблицами и 2 формулами.

ПУБЛИКАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 – в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.2. Коморбидность и патогенетическая связь хронической обструктивной болезни легких с ишемической болезнью сердца

Хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [78, 136].

В настоящее время ССЗ – часто встречающаяся патология, сопровождающая ХОБЛ. В связи с тем что при этом нередко наблюдаются симптомы взаимоотношения, данное сочетание заболеваний имеет очень серьезные последствия [32, 105, 115]. При ХОБЛ создаются предпосылки для развития кардиореспираторных отклонений от нормы. Это подтверждается не только тем, что ХОБЛ часто сопутствует сердечно-сосудистая патология, но и наличием кардиореспираторного континуума.

В основе настоящего патогенетического механизма лежит комплекс факторов, которые действуют напрямую на органы-мишени и опосредованно через развитие системного повреждения сосудистого эндотелия. К общераспространенным факторам относят курение, окислительный стресс, системное воспаление низкой градации, гипоксемию в покое или при физической нагрузке [29, 31]. В качестве возможных системных проявлений ХОБЛ могут рассматриваться атеросклероз с формированием ишемической болезни сердца, повреждение эндотелия, легочная гипертензия, развитие эндотелиальной дисфункции, артериальная гипертензия, расстройства микроциркуляторного русла [31]. Более того, результаты научных исследований зарубежных авторов последних 5 лет четко и убедительно доказывают, что у пациентов с ХОБЛ риск

развития и смерти от сердечно-сосудистой патологии в несколько раз выше в сравнении с популяцией [91, 128, 180].

Следует отметить, что до определенного момента в кругах медицинской общественности длительное время поддерживалась концепция, взаимоисключающая сочетание ишемической болезни сердца и хронических обструктивных заболеваний легких [42, 100, 107, 185]. Роль табакокурения и других общих факторов риска в развитии двух нозологий изучена довольно давно. Однако в 1950-1960-х годах превалировало мнение о том, что хронические обструктивные заболевания легких, в том числе хронический обструктивный бронхит и бронхиальная астма, могут оказывать некоторое сдерживающее влияние на формирование и прогрессирование ИБС. В то же время была сформулирована концепция дистропии болезней, определяющая их редкое сочетание и взаимоисключение. Однако последующие наблюдения, доказывающие частую сочетаемость ХОБЛ и ИБС, позволили данное заключение опровергнуть [31]. К примеру, в исследовании INTERHEART продемонстрировано, что курение является вторым в плане значимости фактором риска возникновения ИБС, уступая лидерство только гиперхолестеринемии [122]. На сегодняшний день основным этиологическим фактором, имеющим непосредственную связь с развитием ХОБЛ, является табакокурение [136, 182]. Таким образом, один и тот же фактор является определяющим в развитии двух заболеваний.

Исследований, касающихся влияния сигаретного дыма на организм человека, механизмов, посредством которых его компоненты оказывают патологическое воздействие как при ХОБЛ, так и при ССЗ: дисфункция артериального эндотелия, воспаление, оксидативный стресс – довольно много [65, 130, 142, 157]. При этом воздействие сигаретного дыма на функцию эндотелия может иметь особое значение, т.к оказывает отрицательное влияние на ангиогенез эндотелия артерий при ХОБЛ. Этот процесс приводит к повреждению клеток и формированию сердечно-сосудистой патологии, склонности к развитию атерогенных и тромботических осложнений [6, 65, 157].

Путем обобщения и анализа полученных к настоящему моменту данных ученые пришли к выводу, что ИБС коморбидна ХОБЛ даже без АК. Более того, наличие ХОБЛ может являться фактором риска развития ИБС и определять ее прогноз [175]. Так, D. Sin, S. Man D., обработав данные 12 крупных популяционных многолетних исследований, опубликованных до 2004 года, где анализировалась зависимость риска кардиальной смерти от объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), указывают, что снижение ОФВ1 на 10% увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий – на 20% [156, 174, 178]. Общее количество вовлеченных в исследование человек составило 83880. После поправок на анамнез курения у некурящих получены аналогичные данные [2]. Таким образом, ОФВ1 является независимым фактором риска смертности от ССЗ наравне с курением и артериальной гипертензией (АГ) [1].

Проблема воспаления является общим звеном, объединяющим патогенез ХОБЛ и атеросклероз, лежащий в основе ИБС. В последние годы при рассмотрении атерогенеза широко обсуждаются вопросы воспаления, которое также играет основную роль в патогенезе ХОБЛ, хотя и имеет различный характер. Экспрессия различных молекул адгезии на поверхности нейтрофилов (LFA-1, - CD11a/ CD18, Mac1 – CD11b/CD18, L-селектин) и на эндотелии (ICAM-1) является одним из значимых этапов патогенеза ХОБЛ [1, 31, 132]. Уже давно доказано, что воспаление при ХОБЛ носит системный характер, а не только ограничивается бронхиальным деревом [98, 132, 133, 170, 177]. Преодолевая границы бронхолегочной системы, воспаление из локального (засчет выхода стрессиндуцированных цитокинов и свободных радикалов в системную циркуляцию) переходит в системное. Активируются лейкоциты периферической крови или клетки-предшественники в костном мозге. Провоспалительные медиаторы, высвобождаемые структурными и воспалительными клетками, также стимулируют костный мозг и печень, запуская каскад патофизиологических изменений [48, 88, 188]. Основными биомаркерами системного воспаления при ХОБЛ, отражающими активность процесса, являются С-реактивный белок (СРБ),

фибриноген, нейтрофилы периферической крови, провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, хемокин IL-8, TNF- α и другие. [1, 191].

Иммуновоспалительные реакции различной степени выраженности наблюдаются практически при всех основных формах кардиальной патологии. СРБ, IL-6, IL-18, TNF- α , сывороточный амилоид А, липопротеин-связанная фосфолипаза являются независимыми факторами риска кардиоваскулярных заболеваний, особенно острого коронарного синдрома и смертности. [35, 36, 48, 70, 101, 125]. Инициатором острофазового ответа признан СРБ, который является мощным индуктором воспалительных реакций. О его роли в атерогенезе говорят на протяжении 30 лет. Этот белок признан классическим лабораторным маркером воспалительного процесса. Проведено несколько крупномасштабных проспективных исследований, в которых СРБ изучался как фактор риска кардиоваскулярной патологии и смертности у практически здоровых лиц после операций реваскуляризации, при остром коронарном синдроме и тропонин-негативном коронарном синдроме. По данным J. Danesh et al., повышение уровня СРБ было связано с умеренным риском развития ССЗ [101, 118].

Другие ученые считают СРБ более активным участником развития атеросклероза [5, 40, 87, 111, 149, 159, 136]. Доказано, что СРБ связывается с модифицированными ЛПНП, накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий и может усиливать образование свободных радикалов макрофагами и пенистыми клетками, индуцировать экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием, т.е. увеличивать воспалительный каскад [5, 53, 87, 149]. Кроме этого, СРБ индуцирует синтез провоспалительных медиаторов IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α периферическими мононуклеарными клетками и альвеолярными макрофагами, молекулами сосудистой адгезии типа I (VCAM-1), внутриклеточными молекулами адгезии типа I (ICAM-1) и ингибиторами плазминогена типа I в эндотелиальных клетках [1, 18, 81, 154]. Все вместе эти изменения ведут к воспалению, нестабильности атеромы, вазоконстрикции, тромбообразованию [101].

По данным Фрамингемского исследования, уровни СРБ < 1 мг/л, 1-3 мг/л и ≥ 3 мг/л соответствуют разной степени риска развития сердечно-сосудистых событий [120]. При использовании такой стратификации СРБ у больных со стабильным течением ХОБЛ, почти 60% из них относятся к категории высокого риска [119]. Следовательно, рост СРБ, маркера системного воспаления у больных ХОБЛ тяжелого течения, ассоциирован с повышенным риском развития кардиальных событий.

Очевидно, что легкие и сердце объединены общей физиологией. У пациентов с ХОБЛ существует несколько механизмов влияния на сердечную функцию как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке. Во-первых, у таких больных повышена работа дыхания, что происходит в состоянии покоя и при тахипноэ. Потребность в кислороде может повышаться более чем в 2 раза при добровольной гипервентиляции, тогда как у здоровых лиц при 8-10-кратном ее увеличении потребность в кислороде повышается всего на 25% [1]. У больных ХОБЛ тяжелого течения гипоксемия может усиливаться во время сна (гипопноэ), при отсутствии применения ингаляций увлажненным кислородом или даже при усилении приступов кашля. В условиях, когда у пациента имеются стенозированные коронарные артерии, эпизоды гипоксемии могут провоцировать обострение течения ИБС [54]. Продолжительность и степень выраженности гипоксемии, вызывающей ишемические изменения в сердечной мышце при наличии стенозированных коронарных артерий, до настоящего времени не изучались. Известно, что и кратковременная гипоксемия является малозначимым фактором. Вероятно, ишемия усиливается при продолжительности гипоксемии более 5 минут [158]. Рутинное использование длительной кислородотерапии у пациентов с гипоксической ХОБЛ улучшает их выживаемость [116, 148].

Во-вторых, сама ХОБЛ является угрозой сердечной деятельности. У пациентов с ХОБЛ легочная гипертензия может развиваться и в результате потери альвеолярно-капиллярного русла, и вследствие хронической альвеолярной гипоксии с вторичной констрикцией сосудов. Из-за хронической легочной гипертензии развивается так называемое легочное сердце, характеризующееся

правожелудочковой недостаточностью, гипертрофией и дилатацией ПЖ. По причине гиперкапнии и постоянной гипоксемии, сопровождающими длительно текущую ХОБЛ, в ПЖ повышается давление, нагрузка на межжелудочковую перегородку возрастает, диагностируется сердечная недостаточность [1, 117].

В-третьих, имеются данные, что гипоксемия может увеличивать риск возникновения аритмий [14]. Наиболее часто выявляется тахикардия, предсердная и желудочковая экстрасистолии, пароксизмальная форма мерцательной аритмии. Данные немногочисленных исследований свидетельствуют о том, что наличие аритмии у больных ХОБЛ связано с увеличением летальности и риска внезапной смерти, а использование постоянной оксигенотерапии значительно снижает показатели неблагоприятного исхода у данной группы больных на фоне зарегистрированных нарушений ритма [54].

Вопросы эндотелиальной дисфункции как одного из общих факторов патогенеза ХОБЛ и ССЗ рассмотрены нами далее в отдельном порядке.

И так, одновременное проявление у больного ряда патологических процессов (например, ИБС в сочетании с хронической ХОБЛ) способствует формированию синдрома взаимного отягощения с определенными клиническими особенностями болезни. Это требует неотложного поиска иных способов диагностики и лечения таких пациентов [57, 155]. В большинстве случаев фиксируется одновременное начало нескольких заболеваний, однако одно из которых проявляется несколько раньше. Не подлежит сомнению, упомянутые патологические состояния утяжеляют течение болезни и ускоряют ее прогрессирование, а также оказывают негативное влияние на прогноз [13, 82, 96]. Сократительная недостаточность правого желудочка, которая в основном обуславливается развитием вторичной легочной гипертензии и формированием хронического легочного сердца (ХЛС), проявляется на ранних стадиях хронической легочной патологии [33]. В то время как патология левых камер сердца есть следствие коронарного атеросклероза и ИБС [84, 139, 160]. Зачастую диагностирование ИБС у больных ХОБЛ впервые начинается неоправданно поздно, с острого инфаркта миокарда, в связи с этим решение проблемы

сочетанной патологии ИБС и ХОБЛ представляется неоднозначным и до сих пор недостаточно изучено.

В связи с этим на сегодняшний день очень важной является ранняя диагностика коморбидных заболеваний, знание особенностей манифестации ИБС на фоне ХОБЛ. Проявления ИБС, в частности инфаркт миокарда, не всегда имеют типичные клинические проявления, нередко встречаются безболевые формы ОИМ. У пациентов с ХОБЛ при наличии ХЛС врачами не всегда проводится активное выявление ИБС, а имеющиеся кардиалгии часто расцениваются как проявления легочного сердца. Это приводит к поздней диагностике ИБС и соответственно несвоевременному назначению антиангинальной терапии [31]. Результаты патолого-анатомического исследования свидетельствуют о том, что даже у пациентов с ХОБЛ без клинических проявлений ИБС выраженность атеросклероза коронарных артерий бывает значительной [62, 99, 150, 151]. Эти данные выявляют необходимость более пристального внимания и обследования больных ХОБЛ на выявление безболевой ишемии миокарда. Сложность обследования данной категории пациентов состоит в том, что клиническая картина ИБС достаточно долго остается нетипичной и замаскированной, а нагрузочные пробы у таких больных резко ограничены в применении ввиду наличия тяжелой степени дыхательных нарушений.

Максимальный риск развития острых коронарных событий подтвержден во время обострений ХОБЛ [163]. Согласно результатам исследования у больных ХОБЛ через один - пять дней от начала обострения риск инфаркта миокарда увеличивается почти в три раза. У пациентов с ОИМ, с установленным ранее диагнозом ХОБЛ, за несколько дней до острой коронарной катастрофы проявляется клиника бронхообструктивного и бронхитического синдромов, а ее высшая степень разворачивается в первые три дня ОИМ [60]. Другие ретроспективные исследования показывают, что при обострении ХОБЛ в сыворотке крови выявляется повышение уровня кардиоспецифических тропонинов даже в отсутствие острого коронарного синдрома на момент забора материала. Данный факт, по-видимому, олицетворяет высокий риск внезапной

смерти пациентов после лечения обострения ХОБЛ и выписки из стационара [103, 172]. Острый инфаркт миокарда в сочетании с ХОБЛ чаще осложняется аритмиями (фибрилляцией, трепетанием предсердий), развитием клинической смерти, в 30% случаев вызванной фибрилляцией желудочков [54, 60].

Таким образом, ХОБЛ при развитии ОИМ увеличивает риск летального исхода как в острый период, так и в отдаленной перспективе, что делает изучение этих двух заболеваний, занимающих лидирующие позиции по уровню смертности среди населения во всем мире, чрезвычайно актуальным. Несмотря на большое количество исследований, касающихся причин развития, особенностей проявления, диагностики, лечения и профилактики коморбидных заболеваний легочной и сердечно-сосудистой систем, единого мнения в научной среде по поводу этих вопросов нет. Остаются спорными многие механизмы ассоциации двух нозологий, оптимальных схем выявления и терапии сочетанного течения ХОБЛ и ИБС, что представляет собой значительную экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к улучшению. В связи с данной ситуацией весьма актуальным является выявление предикторов развития той или иной нозологии, что позволит своевременно диагностировать заболевание, назначать корригирующую терапию, тем самым предотвращать развитие жизнеугрожающих осложнений и улучшать качество жизни пациентов.

1.2. Состояние легочной, внутрисердечной гемодинамики, характер поражения коронарного русла у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности с ишемической болезнью сердца

При рассмотрении вопросов коморбидности следует отметить, что взаимное прогрессирование ИБС и ХОБЛ основывается на общности некоторых звеньев патогенеза: повышение нагрузки на правые отделы сердца и левое предсердие как следствие формирования вторичной легочной артериальной гипертензии, постепенное утяжеление степени ишемии миокарда

обоих желудочков вследствие хронической артериальной гипоксемии, которая вносит свой вклад в уменьшение коронарного резерва. Итогом патофизиологических изменений, провоцируемых коморбидной патологией, является развитие как коронарной, так и легочной недостаточности [38].

При развитии ХОБЛ патологическим изменениям первично подвергаются правые отделы сердца. Нарушение адекватного кровоснабжения и газообмена в легочной ткани приводят к появлению артериальной гипоксемии, которая провоцирует легочную вазоконстрикцию и морфологическую перестройку сосудистого русла легких, что является пусковым моментом для появления легочной гипертензии [37, 39]. При наличии артериальной гипоксемии компенсаторно увеличивается сердечный выброс за счет возрастания ЧСС, что ведет к укорочению диастолы и дистрофии миокарда. В свою очередь, легочная гипертензия и миокардиодистрофия запускают патологическое ремоделирование правых отделов сердца [52, 69, 72]. Постоянно существующая гиперфункция ПЖ приводит к его перегрузке давлением и объемом, провоцируя переход из функционального этапа нарушений в органический. Развивается гипертрофия ПЖ, а при отсутствии резерва компенсаторных возможностей и влиянии дистрофических процессов на миокард – миогенная дилатация и недостаточность ПЖ. Итог воздействия патологических процессов на сердце, происходящих при развитии ХОБЛ, – формирование хронического легочного сердца (ХЛС) [43].

Общеизвестно, что основой патогенеза ИБС является несоответствие потребности и доставки кислорода к миокарду, как правило, на фоне атеросклероза венечных артерий с сужением их просвета. Основной мишенью становится миокард ЛЖ. По мере прогрессирования склероза коронарных артерий все более очевидным становится дефицит кислорода, что проявляется появлением ишемии миокарда и развитием компенсаторных механизмов в виде нарастания ЧСС, увеличением выброса ЛЖ, укорочением диастолы ЛЖ, развитием коллатерального кровообращения. При истощении указанных механизмов развивается ОИМ, который влечет за собой снижение систолической функции миокарда и развитие постинфарктного ремоделирования ЛЖ [59, 73, 74].

Установлено, что у больных ХОБЛ без ССЗ могут выявляться нарушения структурно-функционального состояния не только правых, но и левых отделов сердца. В том числе у части пациентов обнаруживаются систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ [124, 167, 186], утолщение межжелудочковой перегородки [3], гипертрофия с увеличением массы миокарда ЛЖ [16, 30].

При сочетании ХОБЛ и ИБС возможно взаимное наложение и отягощение структурных и функциональных сдвигов в состоянии сердца. Это подтверждается результатами некоторых исследований, количество которых относительно невелико. Так, Шойхет Я.Н. с соавторами наблюдали увеличение размеров левого предсердия и значимое утолщение межжелудочковой перегородки у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ по сравнению с больными изолированной ИБС или ХОБЛ [85, 86]. Снижение ФВ ЛЖ при сочетании ХОБЛ и ИБС отмечено Enriquez et al [140].

Ряд авторов отмечают, что у пациентов, у которых обнаружено одновременное протекание ХОБЛ, ИБС и артериальной гипертензии (АГ), в сравнении с больными с изолированной ХОБЛ, имеют место иные размеры правого предсердия. Возможно, это объясняется «более выраженным повышением СДЛА, которое обусловлено присоединением посткапиллярной (венозной) легочной гипертензии» [21, 86, 119]. Кроме того, у больных ХОБЛ с ИБС и АГ наблюдаются значительные изменения структурных и функциональных показателей ПЖ, усиление его диастолической дисфункции, а также увеличение толщины передней стенки ПЖ. В группе таких больных увеличение размеров ПЖ более выражено.

По данным Гайнитдиновой В.В., углубленное обследование пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС показало, что сократительная способность миокарда ЛЖ у них находилась в пределах нормы, в то время как фракция выброса ЛЖ (в сравнении с группой с изолированной ХОБЛ) была заметно ниже. У таких больных значительно увеличены размеры левого предсердия, что хоть и косвенно, но указывает на увеличение давления наполнения ЛЖ и ухудшение его систолической функции. В исследуемой группе с коморбидной патологией также

отмечалось увеличение размеров ЛЖ с сохранением нормальных значений фракции выброса, что говорит о начальных нарушениях систолической функции [19]. Высокая частота встречаемости систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с сочетанной ХОБЛ и ИБС объясняется влиянием системного воспаления низкой градации на функцию эндотелия, появлением и прогрессированием коронарного атеросклероза, формированием ишемической кардиомиопатии. Такая точка зрения соотносится с данными клинических наблюдений, указывающими на высокую частоту встречаемости нарушений нормального движения стенки ЛЖ у больных с ХОБЛ в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Также в исследованных группах больных ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдалась гипертрофия миокарда ЛЖ в виде увеличения толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. Данный факт объясняется поражением органа – мишени при АГ [19, 73].

Кроме изменения структуры левых отделов сердца, у больных ХОБЛ, как имеющих, так и не имеющих ССЗ, встречается нарушение систолической и/или диастолической функции ЛЖ. В частности, установлено, что дисфункция ЛЖ, которая нередко протекает скрытно, встречается у 20% больных ХОБЛ [147, 166]. У больных ХОБЛ систолическая и диастолическая дисфункции могут проявляться одновременно [108, 189]. Данные одного из крупных отечественных исследований подтвердили ухудшение диастолической функции ЛЖ у больных ХОБЛ с ИБС и АГ, причем преобладающим типом стал релаксационный, в то время как псевдонормальный тип наполнения ЛЖ наблюдался у 10,5% пациентов [19].

Проанализировав ряд исследований, мы можем констатировать, что у пациентов при сочетании ХОБЛ с ССЗ сильнее проявляются ремоделирование правых и левых отделов сердца, нарушение диастолической функции ПЖ и ЛЖ.

К сожалению, особенности легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных ОИМ, развившимся на фоне ХОБЛ, менее изучены. Такие данные мы находим в работе Фролова А.Г., который рассматривал особенности структурно-

геометрической и функциональной перестройки сердца у больных ОИМ с сопутствующей ХОБЛ [76].

В результате развития ОИМ происходит гибель участка миокарда, что в свою очередь запускает активацию регуляторных нейрогуморальных систем. Таким образом, воздействие непосредственного повреждающего фактора на кардиомиоциты прекращено, но запускается процесс постинфарктного ремоделирования ЛЖ [11, 145].

В течение первых нескольких суток после развития ОИМ инфарктная зона истончается и растягивается высоким внутрижелудочковым давлением. В последующем это может привести к выпячиванию истонченного некротизированного участка миокарда вплоть до образования аневризмы или миомаляции с разрывом сердца. На фоне объемной перегрузки сердца развивается адаптивная тоногенная дилатация [58, 113]. Со временем компенсаторные возможности миокарда исчерпываются и у значительной части больных тоногенная дилатация, провоцируемая внутрижелудочковым давлением, переходит в дезадаптивную. При миогенной дилатации изменяется геометрия левого желудочка, увеличивается напряжение стенок и нарастает миокардиальный стресс [12].

Одновременно идут процессы приспособления миокарда к создавшимся условиям, развивается компенсаторная гипертрофия. В результате у части больных скорость дилатации левых камер преобладает над процессом гипертрофии миокарда. ЛЖ становится более тонкостенным, нарушается геометрия его полости с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме [153, 190].

Развиваются и прогрессируют функциональные сдвиги, в том числе нарушения сегментарной кинетики сердечной стенки, снижение сократимости и насосной функции ЛЖ в целом с постепенной декомпенсацией сердечной деятельности [67]. Нарушения кинетики ЛЖ поддерживают процесс патологического ремоделирования, способствуя дальнейшей дилатации ЛЖ [10, 138]. Вначале при увеличении конечно-диастолического объема левого

желудочка (КДО ЛЖ) фракция выброса (ФВ) и ударный объем (УО) нарастают вследствие включения механизма Франка-Старлинга, однако такой процесс компенсаторной адаптации сердца имеет предел; если степень расширения ЛЖ оказывается чрезмерной, дальнейшая дилатация ЛЖ становится дезадаптивной, ведет к снижению эффективности его систолического сокращения и к развитию сердечной недостаточности [12, 58].

При развитии ОИМ у пациента с ХОБЛ можно предполагать еще большую степень акселерации ремоделирования миокарда под влиянием бронхолегочной патологии [76, 144]. Особенности постинфарктной перестройки сердца у лиц с сочетанием ОИМ и ХОБЛ и их клинические последствия оценивались в единичных работах. Например, Lazzeri C. et al [179] сравнивали две группы больных ОИМ с подъемом сегмента ST после ангиопластики, из которых одна включала пациентов с сопутствующей ХОБЛ, а вторая - лиц без бронхолегочной патологии. При этом на фоне ХОБЛ отмечалась большая степень левожелудочковой недостаточности, что подтверждалось статистически значимым увеличением NT-pro-BNP (натрийуретический пептид). В дополнение к этому ФВ ЛЖ у пациентов с сочетанной патологией оказалась одним из независимых предикторов неблагоприятного прогноза в отдаленном постгоспитальном периоде [131]. Особенно высоким риск острых сердечно-сосудистых событий является в период обострения ХОБЛ [179].

Можно сделать вывод о том, что большая часть негативных последствий у больных ХОБЛ случается на ранних стадиях ОИМ. Поэтому дальнейшее изучение и понимание происходящих процессов ремоделирования миокарда представляет большой интерес с научной и практической точки зрения.

В последнее десятилетие появляется все больше научных работ, связанных с изучением взаимосвязи ХОБЛ и степени атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов ввиду общих звеньев патогенеза. Так, в исследовании Карповой А.А., Рейдер Т.Н., проведенном в 2014 году [34], приводятся данные о поражении коронарных артерий (КА) при наличии ХОБЛ в анамнезе. Все обследованные пациенты были

разделены на 2 группы: в первую группу вошли больные с мультифокальным атеросклерозом и наличием ХОБЛ, во вторую – пациенты с атеросклерозом и отсутствием ХОБЛ в анамнезе. Так, «по результатам полипроекционной коронароангиографии, в первой группе у 67% пациентов выявлено трехсосудистое поражение коронарного русла, у 22% - четырехсосудистое и лишь у 11% - однососудистое поражение. Для сравнения, во второй группе многососудистое поражение отмечено у 20% пациентов, двухсосудистое поражение выявлено в 30% случаев, у 50% больных наблюдалось однососудистое поражение коронарного русла».

При учете суммарного количества всех стенозов выявлено более значимое поражение у лиц, имеющих ХОБЛ в анамнезе. Оказалось, что в группе с ХОБЛ и мультифокальным атеросклерозом количество в среднем на 13,8 % превышало таковое у больных мультифокальным атеросклерозом без ХОБЛ. При разделении стенозов по локализации на проксимальные, средние и дистальные выявлена тенденция к преобладанию дистальных стенозов в группе больных с ХОБЛ, то есть количество дистальных стенозов у данной группы пациентов почти в три раза превышает таковые у больных, не имеющих обструктивной патологии легких. Кроме этого, количество протяженных стенозов у коморбидных пациентов в 2 раза больше.

По данным Поликутиной О.М., Барбараш О.Л и соавторов, у больных ИМ с подъемом сегмента ST и сопутствующей ХОБЛ чаще выявляется многососудистое поражение коронарного русла и выявляются признаки мультифокального атеросклероза [27, 79]. При этом степень тяжести экспираторных нарушений и повышенный уровень СРБ ассоциируется с наличием мультифокального атеросклероза и гемодинамически значимым поражением КА.

В проанализированных нами источниках литературы данные о взаимосвязи особенностей коронарного атеросклероза у больных ХОБЛ и традиционных факторов риска ИБС отсутствуют. Нет информации об особенностях поражения

коронарного русла у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести респираторного заболевания.

Между тем более выраженное поражение коронарного русла у больных ХОБЛ в сочетании с атеросклерозом в последующем влияет на прогноз и влечет за собой трудности в выполнении мероприятий по реваскуляризации миокарда. Это делает изучение взаимосвязи степени поражения КА при ХОБЛ с липидным спектром, а также АК и маркерами системного воспаления весьма актуальным.

Таким образом, реализующиеся механизмы взаимоотношения при сочетании ХОБЛ с ИБС приводят к тому, что у пациентов с коморбидной патологией отмечаются более высокие значения СДЛА, размеров правых камер сердца и функциональных показателей правого предсердия и ПЖ в сравнении с лицами, страдающими изолированной респираторной патологией. Более того, системное воспаление низкой градации, наблюдаемое при ХОБЛ, ведет к прогрессированию диастолической дисфункции ЛЖ, что ведет к развитию ишемической кардиомиопатии и снижению сократительной способности миокарда ЛЖ. Многососудистое поражение коронарного русла, тенденция к дистальному поражению КА, характерные для коморбидных пациентов, еще более усугубляют ситуацию, снижая применимость и эффективность методов реваскуляризации миокарда.

1.3. Роль эндотелиальной дисфункции в возникновении острого инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких

Во второй половине XX столетия эндотелий воспринимался как пласт, состоящий из клеток, призванный стать барьером между кровотоком и сосудистой стенкой. Многочисленные исследования на протяжении ряда лет структуры и функций сосудистого эндотелия в корне изменили представление о нем. Сегодня ни у кого не вызывает сомнений, что в регуляции гомеостаза и сосудистого тонуса эндотелий играет важную роль [14]. Секретируемая и синтезируемая клетками эндотелия палитра биологически активных веществ

имеет огромное значение в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии. В арсенале сосудистого монослоя эпителиальных клеток имеются мощные вазоконстрикторы, вазодилататоры, которые являются активными участниками в процессах воспаления, тромбообразования, пролиферации и ремоделирования сосудистой стенки [68, 93, 121, 123, 126, 129, 143, 146]. Таким образом, ЭД, имея важное прогностическое значение, является еще и ранним симптомом атеросклероза. Оценка состояния реактивности эндотелия крайне необходима в начальной диагностике ССЗ, так как нарушение его функции предшествует ультразвуковым и ангиографическим доказательствам и визуализации атеросклеротических бляшек.

На современном этапе в медицинском сообществе также широко изучается состояние эндотелия при заболеваниях респираторной системы. В частности, в исследованиях отечественных и зарубежных авторов [17, 23, 31, 45, 83, 97, 114, 176] указывается на поражение сосудистого эндотелия при бронхиальной астме и ХОБЛ. В связи с тем что ЭД рассматривается в качестве одного из ведущих механизмов в развитии заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, оценка состояния эндотелия сосудов при коморбидных состояниях представляет большой интерес. ЭД может выступать как фактор риска развития коморбидной респираторно-кардиальной патологии, так и как фактор, способствующий взаимному отягощению уже развившихся бронхо-легочных и сердечно-сосудистых заболеваний [14, 161].

Неповрежденный эндотелий воздействует на тонус и структуру сосудов, а также имеет антикоагулянтное, антиагрегантное и фибринолитическое свойства. Сосудистый тонус регулируется путем баланса между высвобождением ряда веществ, обладающих вазодилатирующими и вазоконстрикторными свойствами. Основным вазодилататором является оксид азота (NO). Также в эндотелии синтезируются простаглицлин, ингибирующий агрегацию тромбоцитов, и брадикинин, участвующий в реакциях, обладающих вазодилатирующим действием, в фибринолизе. Противоположным по функции веществом, производимым эндотелием, является ангиотензин II. Он обладает

прооксидантным, протромбогенным и антифибринолитическим действием, потенцирует экспрессию молекул адгезии, выработку провоспалительных и проатерогенных цитокинов. Также ангиотензин II задействован в превращении эндотелина. Из этого следует, что вазоконстрикторы стимулируют рост и пролиферацию гладкомышечных клеток и формирование атеросклеротических бляшек [14, 46, 47, 51, 89, 109]. В работе Чучалина А.Г., Цеймах И.Я. и соавторов выявлено, что у больных ХОБЛ повышается уровень таких маркеров ЭД как эндотелин-1 и гомоцистеин, что сравнимо с группой длительно курящих пациентов. Увеличение уровня Д-димера было более выражено в группе пациентов с ХОБЛ и имеет прямую тенденцию к увеличению во время обострения заболевания. При применении терапии ингаляционными и системными глюкокортикоидами отмечались некоторое снижение уровня эндотелина-1 и менее значимое снижение Д-димера. Более того, значительное повышение уровня Д-димера сохранялось и при достижении ремиссии в течении ХОБЛ. Этот факт говорит в пользу повышенного риска тромботических и тромбоэмболических событий у пациентов с ХОБЛ, а также кардиоваскулярных заболеваний [171].

Повреждение эндотелия есть не что иное, как следствие дисбаланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией. Если выработка вазоконстрикторов увеличивается, усугубляется проницаемость эндотелия, в конечном итоге возрастает риск атеросклероза. Доказано, что основным механизмом ЭД является снижение синтеза и биодоступности NO, которое поначалу может проявляться в виде нарушения вазодилатации [14]. Ключевая роль в запуске ЭД при различных патологических процессах отводится оксидативному стрессу - процессу, заключающемуся во внутриклеточном накоплении свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на целостность и функционирование эндотелиоцита [50, 71, 104, 184]. К активным формам кислорода относятся супероксидный анион- O₂⁻, пероксид водорода – H₂O₂, гидроксильный радикал – HO·, оксид азота - NO·, пероксинитрит – ONOO⁻, гипохлорная кислота - HOCl, имеющие высокую химическую активность за счет неспаренного электрона. Они

участвуют в различных процессах окисления. При нарушении нормальной работы антиоксидантной системы ЛПНП, подвергшиеся перекисному окислению, участвуют в образовании пенистых клеток и формировании атеросклеротических бляшек [14].

Изучение окислительного повреждения эндотелия, отвечающего за баланс сосудистых реакций, представляет собой принципиально новый подход к патогенезу коморбидности, поскольку ХОБЛ рассматривается как заболевание, сопровождающееся оксидативным стрессом. Об этом говорят данные, полученные Ives SJ, Harris RA et al.: пациенты с ХОБЛ подвержены высокому риску развития кардиоваскулярной патологии ввиду серьезных нарушений функции сосудистого эндотелия. Местное воспаление дыхательных путей индуцирует гиперпродукцию активных форм кислорода, хемокинов и цитокинов, которые вызывают системные расстройства, в результате чего уменьшается биодоступность оксида азота и запускается системная дисфункция эндотелия. [187].

В настоящее время в клинической практике разработан неинвазивный и достаточно простой способ оценки функции эндотелия. Это стало возможным благодаря предложенному Selermajer D.S. et al (1992, 1995) линейному методу, который заключается в сравнении исходного диаметра плечевой артерии с изменением его после пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация, ЭЗВД) и пробы с нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация, ЭНВД) [110].

Второе десятилетие XXI века ознаменовалось пиком научного интереса к проблеме коморбидности, поэтому неинвазивная методика оценки ЭД активно применяется в различных крупных исследованиях. В мета-анализе [92], включавшем в себя результаты 8 крупных исследований влияния ХОБЛ на ЭЗВД и ЭНВД, выявлена общая закономерность в виде выраженного нарушения изменения диаметра плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией и с нитроглицерином. Более выраженная степень бронхиальной обструкции коррелировала с более тяжелыми нарушениями функции эндотелия в сравнении с

группой контроля. Было показано, что ХОБЛ является независимым фактором риска ЭД и в некоторых случаях более значим в возникновении кардио-васкулярных событий, чем традиционные факторы сердечно-сосудистого риска [90, 95, 93].

Несмотря на множество проведенных исследований, остается до конца не решенным вопрос о том, является ли ХОБЛ результатом перехода локального воспаления в системное или это неперенный атрибут коморбидных состояний, который поражает легкие. Современная реальность доказывает, что системное воспаление низкой интенсивности и оксидативный стресс приводят к развитию атеросклероза и ХОБЛ. Достаточно подробно изучены все механизмы развития ЭД у больных с ХОБЛ и стабильным течением ИБС [14, 90, 127]. Вопрос, касающийся изучения сосудистой реактивности эндотелия у больных ХОБЛ при развитии острых коронарных событий, является малоизученным, поэтому требует всестороннего рассмотрения.

1.4. Предикторы развития острого инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких

С 2008 года в Российской Федерации осуществляется государственная сосудистая программа, в соответствии с которой в стране функционирует сеть сосудистых центров, приоритетной задачей которых является оказание высокотехнологичной медицинской помощи больным с нарушениями мозгового кровообращения и острым инфарктом миокарда. Несмотря на достигнутые в этой области успехи, смертность от сердечно-сосудистой патологии в России все еще остается высокой [55, 94, 112].

Математическое прогнозирование кардиальных событий при ишемической болезни сердца относится к классу сложных задач, связанных с поиском решений в условиях неопределённости, неполноты, противоречивости и многозначности исходной. Наличие коморбидности, с одной стороны, еще более усложняет этот процесс, с другой стороны, ставит эту задачу в разряд самых актуальных [56].

В настоящее время большинство научных работ, касающихся прогнозирования в области ИБС, в частности, развития ОИМ у пациентов с ХОБЛ, сводится к поиску прогнозирования исходов заболевания [20, 27, 63, 64, 76]. В исследованной нами отечественной литературе последних 5 лет произведен анализ предикторов развития ОИМ у больных ХОБЛ в условиях севера. Так, согласно данным Долгополовой Д.А. (2016) у пациентов с ХОБЛ, проживающих в северных территориях, при выявлении причин, влияющих на развитие сердечно-сосудистых событий, следует учитывать такие показатели, как «северный стаж», частота обострений ХОБЛ, конечно-диастолический размер левого желудочка, СДЛА, резервный объем выдоха. А для пациентов с ХОБЛ, имеющих высокий и очень высокий коронарный риск в отношении коронарных событий, - возраст, уровень холестерина в крови, АГ 1-2 степени, частота обострений ХОБЛ в год, легочная гипертензия, снижение резервного объема выдоха. В развитии коронарной патологии у больных ХОБЛ «северный стаж» имеет большее значение для лиц женского пола. Для мужчин такими факторами риска являются снижение резервного объема выдоха и увеличение конечного диастолического размера ЛЖ [25].

Согласно данным мета-анализа, опубликованного Kieran J Rothnie et al. в 2015 году и включавшего результаты 23 исследований, у больных ХОБЛ риск развития ОИМ более высокий в сравнении с популяцией без респираторной патологии. Однако не получено четкого ответа, в какой степени данный риск зависит от анамнеза курения. Напротив, не вызывает сомнений тот факт, что в периоды обострения ХОБЛ риск развития острых коронарных событий максимальный. При анализе исходов не выявлено четких различий в частоте госпитальной летальности после ОИМ среди пациентов с отягощенным анамнезом по ХОБЛ и общей популяцией.

Наоборот, отдаленный прогноз у пациентов с обструктивной патологией легких после перенесенного ОИМ в сравнении с лицами без анамнеза ХОБЛ даже после проведенных мероприятий по реваскуляризации миокарда менее благоприятный [106, 134, 162, 168].

Работ, посвященных изучению предикторов острых коронарных событий у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести респираторной патологии, в доступной литературе нами не встречено. Используемые для расчета сердечно-сосудистого риска шкалы SCORE и Фрамингемская шкала имеют ряд недостатков. Во-первых, для определения предикторов сердечно-сосудистых событий исследования проводились более чем в 12 странах. Исходя из этого результаты вычисленного риска имеют большую погрешность в зависимости от социально-экономических и географических условий, в которых производилось измерение. Во-вторых, Фрамингемское исследование началось в 1948 году, а стремительный научно-технический прогресс вносит коррективы в образ жизни и состояние здоровья популяции ежедневно. В-третьих, шкала SCORE применима только для расчета фатальных сердечно-сосудистых событий. В-четвертых, не доказана эффективность применения данных методик у больных ХОБЛ [9, 135, 157, 165, 169]. Данные шкалы целесообразно использовать как основу, на базе которой будет произведена адаптация к конкретным социальным, экономическим, медицинским условиям.

Между тем поиск и разработка простых и информативных инструментов расчета риска развития ОИМ у данной категории больных остаются одной из самых приоритетных задач системы здравоохранения РФ для усовершенствования лечебно-диагностических и профилактических мероприятий на амбулаторно-поликлиническом и стационарном уровнях.

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

2.1. Дизайн исследования

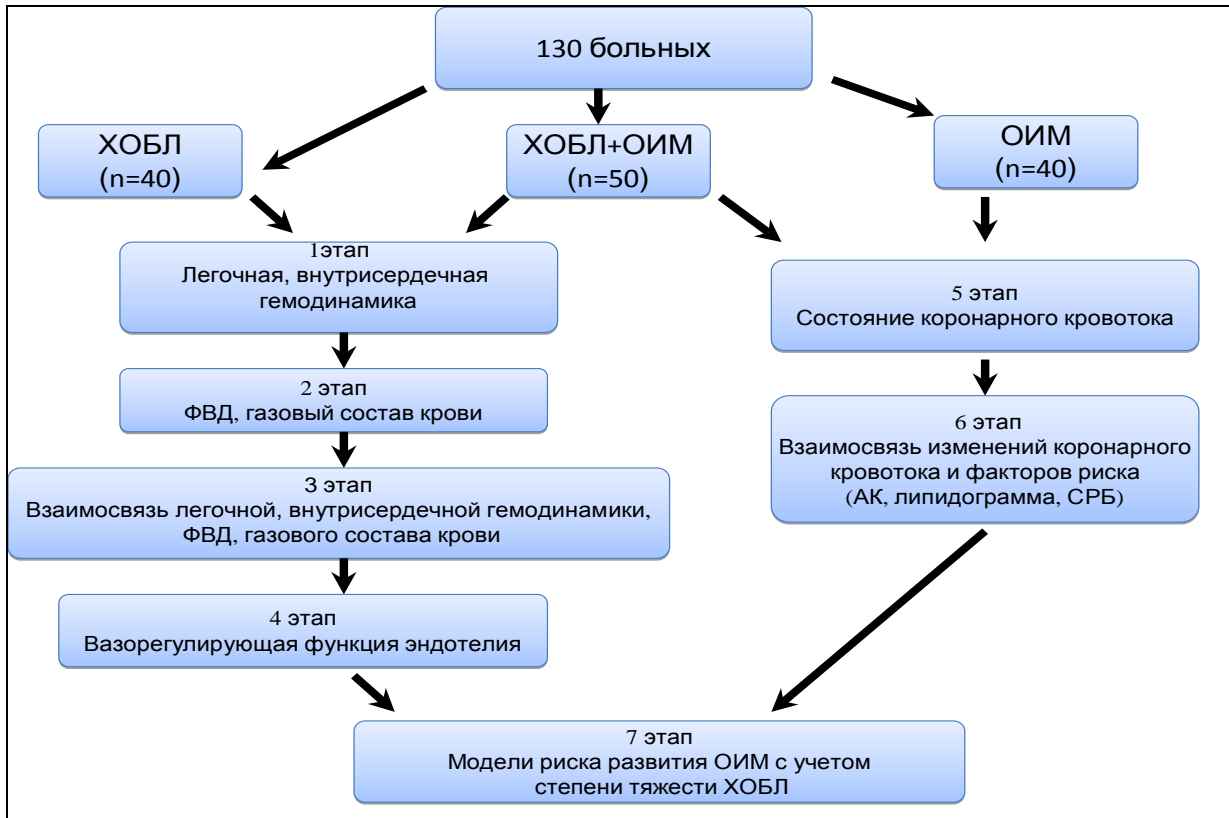


Рис. 1. Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

В процессе обследования проанализированы данные 130 пациентов, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении и отделении для больных острым инфарктом миокарда регионального сосудистого центра Амурской областной клинической больницы.

Верификация диагноза и определение степени тяжести ХОБЛ производилось в соответствии с рекомендациями Европейского Респираторного общества, Международной программой «Глобальная инициатива по ХОБЛ» (GOLD, пересмотр 2017). Диагноз ХОБЛ подтверждался данными анамнеза, анализа амбулаторных карт (пол, возраст, сопутствующие заболевания,

длительность ХОБЛ, частота обострений в год) с учетом клинической симптоматики заболевания. Анамнез курения был рассчитан по следующей формуле:

$$\text{АК (пачка/лет)} = \frac{\text{количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения (годы)}}{20}$$

Всем пациентам, включенным в настоящее исследование, проводилось комплексное клиничко-инструментальное обследование. Лабораторный минимум включал клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, общий анализ мокроты, тропониновый тест (для подтверждения диагноза ОИМ).

Газовый состав артериальной крови определялся на газоанализаторе «MEDICA Easy Stat» (США) после забора 3 мл артериальной крови из места пункции бедренной или лучевой артерий во время проведения полипроекционной коронароангиографии (забор производился в шприц объемом 5 мл, предварительно обработанный раствором гепарина 5000 ЕД\мл). У части больных определялся газовый состав артериализованной крови при помощи той же аппаратуры. Сатурация кислорода крови определялась при помощи пальцевого пульсоксиметра «9500 Onix» (США).

Всем больным выполнялось рентгенологическое обследование органов грудной клетки в виде обзорной рентгенографии, при наличии показаний дополнялось мультиспиральной компьютерной томографией. В целях определения характера патологических изменений в бронхиальном дереве выполнялась фибробронхоскопия с использованием фибробронхоскопа фирмы «Olympus» (Япония). Интенсивность воспаления слизистой оболочки бронхов классифицировалась в соответствии с критериями I.M. Lemonie (1971) в модификации Г.И. Лукомского и Г.М. Орлова (1983).

Диагноз ИБС выставлялся согласно рекомендациям Российского кардиологического общества по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008), и рекомендациям по лечению стабильной ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (2013). Диагноз ОИМ подтверждался в

соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ (2007) и рекомендациями европейского общества кардиологов по лечению инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST (2008, 2017).

Всем обследованным пациентам производилась регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях на аппарате «Nihon Kohden cardiofax m» (Япония). Ультразвуковое исследование сердечно-легочной гемодинамики выполнялось на ультразвуковом аппарате экспертного класса «TOSHIBA Aplio».

2.2.1. Эходопплеркардиография

Комплексное исследование основных структурно-функциональных показателей сердца выполнялось на ультразвуковом аппарате экспертного класса «TOSHIBA Aplio» в М- и В-доплеровских режимах. Использовался трехэлементный механический ротационный датчик ASU-32-30 с частотой 3МГц и углом локации 90°. Манипуляция проводилась у пациентов с удовлетворительной визуализацией при помощи верхушечного и субкостального доступа. Определялись следующие показатели: толщина межжелудочковой перегородки (мм), толщина задней стенки левого желудочка (мм), диаметр аорты (мм), конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка (мм), передне-задний размер левого предсердия (мм). Расчет показателей насосной функции левого желудочка: ударный объем (мл), минутный объем (л/мин), сердечный индекс (мл/мин/м²) и фракция выброса (%) производился по следующим формулам:

$$УО = КДО - КСО;$$

$$МО = УО \times ЧСС;$$

$$СИ = МО / BSA;$$

$$ФВ = (УО / КДО) \times 100.$$

Площадь поверхности тела рассчитывалась по формуле D. DuBois (1916):

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425},$$

где BSA – площадь поверхности тела (m^2); H – рост (м); W – вес (кг).

Объемы левого желудочка в период систолы и диастолы рассчитывались по формулам L. Teicholtz и соавт. (1972, 1976):

$$КСО = \frac{7,0 \times КСР^3}{(2,4 + КСР)}$$

$$КДО = \frac{7,0 \times КДР^3}{(2,4 + КДР)}$$

Диастолическая функция левого желудочка оценивалась методом импульсной доплеркардиографии из верхушечного доступа. Измерялись максимальная скорость кровотока в фазу быстрого раннего наполнения ЛЖ (Е ЛЖ, м/с), максимальная скорость кровотока в фазу позднего наполнения ЛЖ (А ЛЖ, м/с). Далее рассчитывалось соотношение максимальных скоростей (Е/А ЛЖ).

Ввиду вовлечения в патологический процесс правых отделов сердца при ХОБЛ проводилось комплексное исследование показателей правого предсердия и правого желудочка с измерением ряда показателей. Измерение объемов правого желудочка произведено по методике Levine (1984). Расчет конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов правого желудочка производился по формуле:

$$V = 2/3 \times (A_{4ch} \times L_{sc}),$$

где: V – объем правого желудочка (мл);

A_{4ch} – площадь правого желудочка (cm^2) из верхушечного доступа в сечении 4-камерного сердца;

L_{sc} – размер правого желудочка (расстояние от передней стенки правого желудочка до середины створок клапана легочной артерии, см).

Рассчитывались ударный объем правого желудочка (УО ПЖ, мл), минутный объем (МО ПЖ, л/мин), сердечный индекс (СИ ПЖ, л/мин/м²), фракция выброса правого желудочка (ФВ ПЖ, %). Определялось состояние диастолической функции правого желудочка. Данные показатели рассчитаны по аналогичным формулам для левого желудочка.

Давление в легочной артерии регистрировалось методом ИДКГ под контролем двухмерной ЭхоКГ. Расчет систолического давления в легочной артерии (СДЛА, мм рт.ст.) производился по формуле M. Isobe et al. (1986):

$$\text{СДЛА} = 51,0 \times \text{ВПП} / T_{\text{макс}} - 14,3,$$

где: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (мм рт.ст.);

ВПП – время предизгнания ПЖ (сек.);

$T_{\text{макс}}$ – время достижения максимальной скорости изгнания (сек.).

Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт.ст.) рассчитывалось по методике Kitabataki et al. (1983):

$$\text{СрДЛА} = 33,5 \times \text{ВПП} / T_{\text{макс}} - 10,3.$$

2.2.2. Спирометрия

Функция внешнего дыхания определялась на аппарате «SCHILLER SP-1» (Швейцария), проводилась спирометрия с последующим компьютерным анализом петли «поток-объем». Основными критериями, подтверждающими наличие ХОБЛ, считались показатели $\text{ОФВ}_1 \leq 80\%$ и $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$. В настоящей работе использовались постбронходилатационные значения ОФВ_1 и $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$. Диагностика и определение степени дыхательной недостаточности осуществлялись в соответствии с классификацией А.Г.Дембо (1957) в модификации Н.Н.Канаева и Л.Л.Шика (1980).

2.2.3. Методика определения реактивности плечевой артерии

Функция сосудистого эндотелия определялась при помощи неинвазивного метода, предложенного D.S. Celermajer и соавторами в 1992 году [110]. Он включает в себя две пробы: эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД), или проба с манжетой, и эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНВД), или проба с нитроглицерином. Фиксация результатов осуществлялась линейным датчиком высокого разрешения (3,5 МГц) на ультразвуковом аппарате экспертного класса «TOSHIBA Aplio».

При ЭЗВД изучалось изменение диаметра плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией. До проведения пробы пациентам измерялось исходное артериальное давление. Перед началом исследования больной лежал в горизонтальном положении в течение 10 минут. Далее производилось измерение исходного диаметра плечевой артерии, которая лоцировалась в продольном сечении на 2-4 см выше локтевого сгиба в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока). Для воспроизведения реактивной гиперемии вокруг плеча

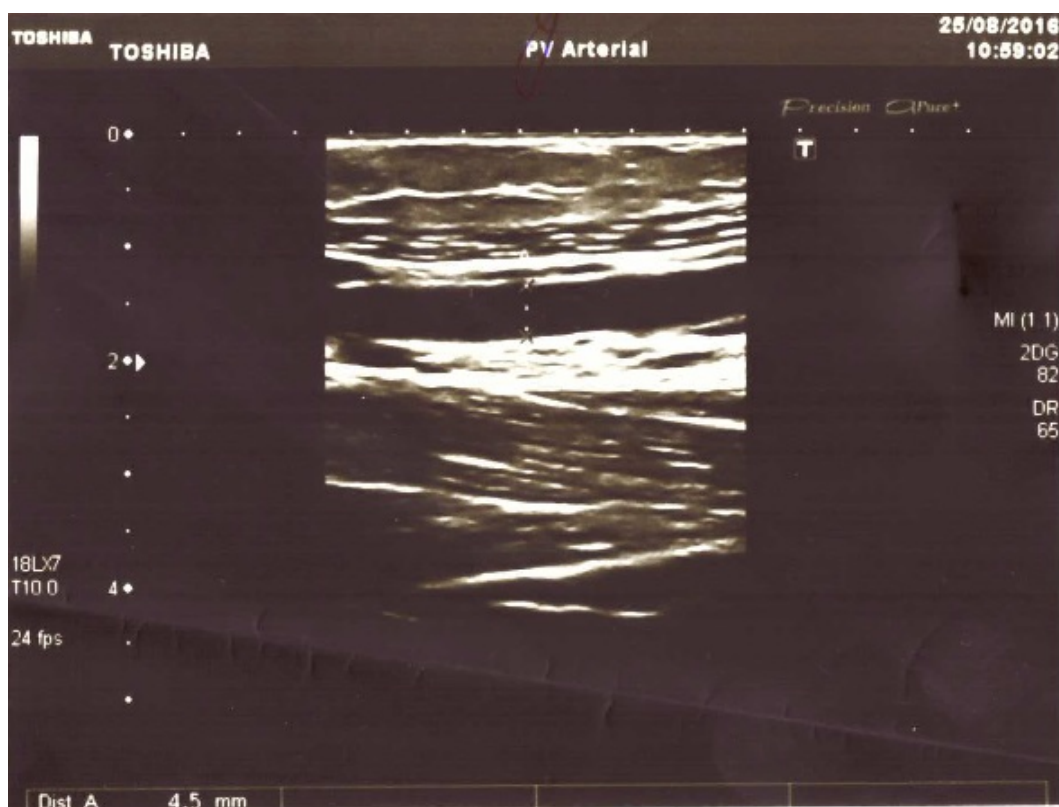


Рис.2. Методика определения ЭЗВД. Измерение диаметра ПА

накладывалась манжета тонометра (выше уровня локации плечевой артерии) и нагнеталось давление, на 40-50 мм рт. ст. превышающее исходное систолическое АД. Время экспозиции – 3 минуты. Отсутствие кровотока по плечевой артерии (фаза окклюзии) контролировалось с помощью цветного доплеровского картирования потока. Сразу после спуска воздуха из манжеты (фаза реактивной гиперемии) в течение 60 сек фиксировались диаметр артерии и скорость кровотока в ней.

Далее следовал перерыв в течение 15 минут для восстановления исходного диаметра плечевой артерии. После того, как пациент принимал 500 мг нитроглицерина под язык, проводилось изучение ЭНВД. Диаметр плечевой артерии и скорость кровотока в ней оценивались в течение 5 минут пробы. Суть метода заключается в том, что нитроглицерин, принятый сублингвально, вызывает расширение артерии не за счет эндогенного оксида азота (NO), а является экзогенным (принятым извне) вазодилататором. Это позволяет осуществлять достаточно точный контроль за вазодилатирующими свойствами эндотелия.

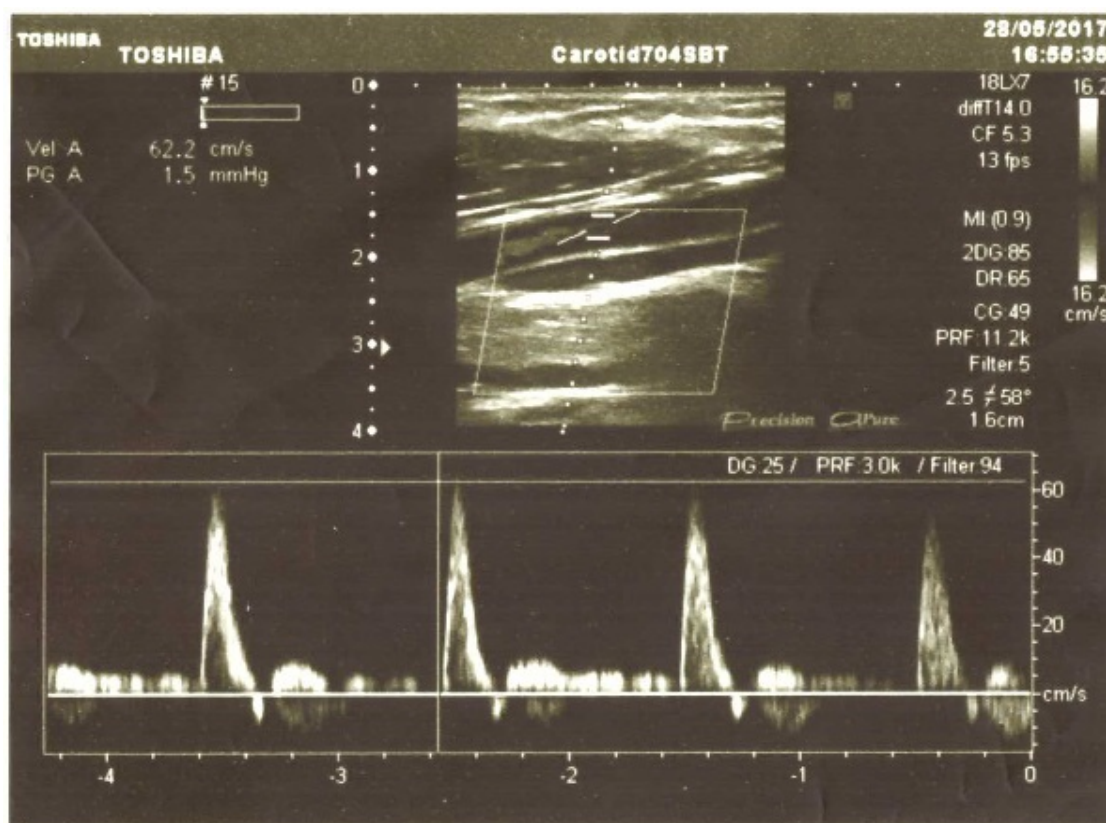


Рис.3. Методика определения ЭЗВД. Измерение скорости кровотока в ПА

Пациентам из группы с диагнозом ХОБЛ пробы ЭЗВД и ЭНВД в течение срока госпитализации выполнялись однократно (в среднем, на 10-12 сутки пребывания в стационаре). Больным из группы ХОБЛ в сочетании с ОИМ исследование проводилось на 12-14 сутки пребывания в стационаре.

Адекватной реакцией считается увеличение диаметра артерии на 10% и более от исходного диаметра сосуда при проведении теста ЭЗВД. Меньшие значения или парадоксальная вазоконстрикция являются патологическим ответом на данный стимул и свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции. Реакция на нитроглицерин считается нормальной в случае прироста диаметра плечевой артерии на 17% и более, патологической - менее 17% или при возникновении констрикторной реакции (D.S. Celermajer et al., 1993; В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк, 2003).

Точность данных напрямую зависит от:

- направления плоскости сканирования (направление должно быть строго перпендикулярно продольной оси сосуда и сосудистой стенке);
- способа локации (сканирование необходимо проводить через максимальный диаметр сосуда);
- соблюдения требований о том, что пациент должен находиться в горизонтальном положении в течение 15 минут перед проведением исследования.

На величину показателей также оказывает влияние исходный диаметр плечевой артерии, пол пациента, масса тела, факт курения, сроки последнего приема алкоголя, объем физической нагрузки.

2.2.4. Полипроекционная коронарография

Коронарография – «золотой стандарт» оценки состояния коронарного русла, выбора тактики лечения и определения прогноза у больных с ИБС. Это инвазивный метод исследования, выполняемый в условиях рентгеноперационной путем контрастирования коронарных артерий под рентгенологическим контролем [44].

Исследование проводилось по методике Judkins (1967) [164] на аппарате «Siemens Artis zee» с использованием рентгенконтрастного, йодсодержащего неионного низкоосмолярного средства «Омнипак -350» фирмы «Никомед» (Норвегия).

Пациента укладывали на операционный стол. После обработки места пункции и выделения его стерильным бельем выполняли местную анестезию места в точке пункции артерии и под углом 45° пунктировали артерию по Сельдингеру (1953) [173]. В настоящее время в подавляющем большинстве случаев используется феморальный или радиальный доступ. По достижении струи крови из павильона в пункционную иглу вводили проводник, иглу извлекали и в сосуд устанавливали интродюсер. Затем вводили 5000 ЕД гепарина болюсно. В интродюсер вводили катетер (использовались различные типы коронарных катетеров для левой и правой коронарных артерий), продвигали его под флюороскопическим контролем до луковички аорты и под контролем артериального давления (АД) катетеризировали устья коронарных артерий. При бедренном доступе использовали катетеры толщиной 6-8 F (1F = 0,33мм), при радиальном – 4-6 F.



Рис. 4. Полипроекционная коронароангиография. Стрелками показаны стенозы правой коронарной артерии

С помощью шприца с рентгенконтрастным веществом (5-8 мл) контрастировали селективно левую и правую коронарные артерии в различных проекциях, используя краниальную и каудальную ангуляции, визуализируя все сегменты артерии и их ветви. В случае обнаружения стенозов проводили съемку в двух ортогональных проекциях для более точной оценки степени и эксцентричности стеноза.



Рис. 5. Полипроекционная коронароангиография. Стрелками показаны стенозы левой коронарной артерии

Классификацию коронарных артерий и их ветвей, а также разделение артерий на сегменты производили в соответствии со схемой Американской ассоциации кардиохирургов. При этом выделялись следующие артерии: ствол левой коронарной артерии (ЛКА), передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА) с отходящими от нее диагональными ветвями (ДВ), огибающая артерия (ОА) с отходящими от нее ветвью тупого края (ВТК) и заднебоковыми ветвями (ЗБВ), правая коронарная артерия (ПКА) с ветвью острого края (ВОК), задней межжелудочковой ветвью (ЗМЖВ) и заднебоковой ветвью (ЗБВ). Для уточнения

локализации поражений артерии делились на три сегмента: проксимальный, средний и дистальный. Степень сужения артерий выражалась в процентах.

При наличии гемодинамически значимого стеноза артерии (более 70%), проводилась чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) со стентированием коронарной артерии. По окончании процедуры доставляющие устройства извлекались из артерии, выполнялись гемостаз и наложение давящей повязки на 12-24 часа.

2.2.5. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета StatSoft STATISTICA 10.0.1011.0 Russian Portable.

В отношении всех параметров были проведены W-тест нормальности Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk test) и построение гистограмм частот для выяснения типа распределения и принятия решения об использовании параметрических и непараметрических статистических методов. Для параметров, описываемых нормальным распределением, проводилось определение средней арифметической величины (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки среднего значения (m), для непараметрических данных вычислялась медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля.

Для выявления различия между показателями сравниваемых групп использовали непараметрический тест Крускала-Уоллиса и/или медианный тест (Kruskal-Wallis ANOVA and median test). При парном сравнении независимых групп уровень значимости различий оценивали по параметрическому t-критерию Стьюдента. При наличии отличий от нормальности применялся непараметрический U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). Сравнение двух зависимых выборок при нормальном распределении данных производилось с помощью t-критерия для зависимых выборок, а при отклонении от нормального – T-критерия Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs T Test). Изучение наличия,

силы и направленности связей между показателями проводили при помощи непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Для построения моделей, позволяющих рассчитать риск развития ОИМ, поэтапно использовались корреляционный, дискриминантный анализ и метод множественной логистической регрессии.

2.3. Общая характеристика клинических групп

В настоящее исследование включены 130 больных, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении и в отделении для больных острым инфарктом миокарда регионального сосудистого центра Амурской областной клинической больницы. Каждым пациентом было подписано информированное согласие на проведение исследования. Общий план научного исследования одобрен Локальным Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 9 от 30.05.2012г.)

Из исследования исключались больные с перенесенным нарушением мозгового кровообращения, врожденными и приобретенными пороками сердца, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, туберкулезом легких, злокачественными новообразованиями.

Из обследованного контингента больных преобладали мужчины. Процентное соотношение мужчин и женщин составило 82,6% и 17,4% соответственно. Средний возраст пациентов составил $65,3 \pm 1,7$ лет.

Все пациенты были подразделены на 3 группы с учетом наличия или отсутствия ХОБЛ и острой коронарной патологии: 1-ю группу составили 40 человек (31%), у которых в анамнезе зарегистрирована ХОБЛ, во 2-ю группу включены 50 человек (38%) с ХОБЛ в анамнезе и текущим ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ. В 3-ю группу вошли 40 человек (31%) с текущим ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ без наличия ХОБЛ в анамнезе. Контрольную группу

составили 25 практически здоровых лиц без респираторной и сердечно-сосудистой патологии в анамнезе.

В первой группе больных ХОБЛ обследованы 33 мужчины (82%) и 7 женщин (18%). Средний возраст пациентов составил $64,0 \pm 1,2$ лет. Длительность заболевания в данной группе – $10,3 \pm 0,5$ лет. В 1-й группе 100% пациентов были курильщиками. Анамнез курения составил $28,7 \pm 1,8$ лет (рис. 6).

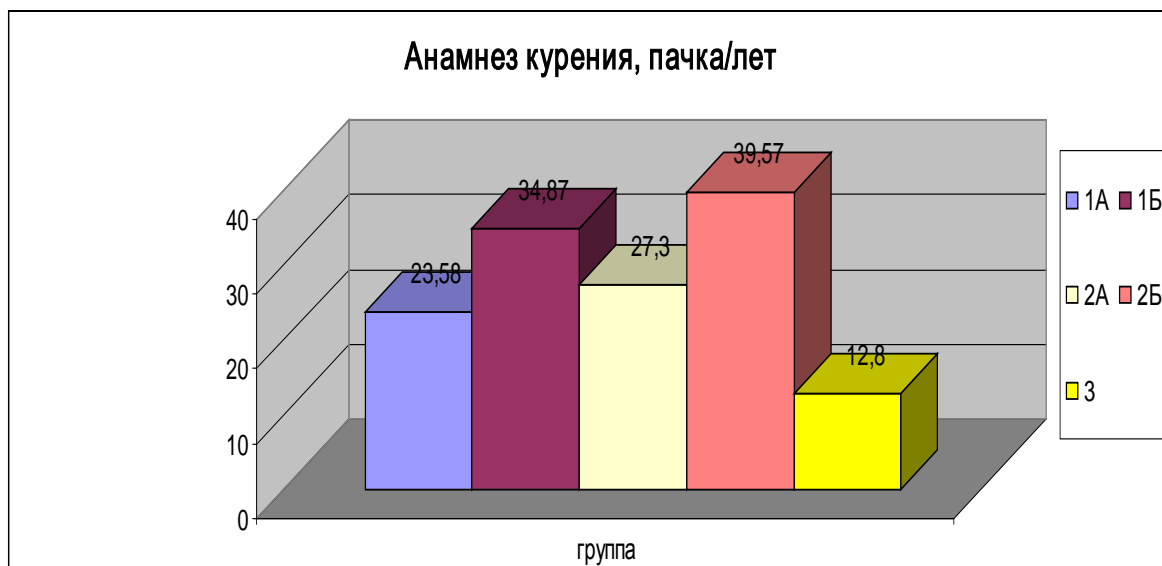


Рис.6. Анамнез курения обследованных групп пациентов

Все обследованные были подразделены на 2 подгруппы (рис. 7) в соответствии с Глобальной инициативой по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (GOLD 2017): 1А подгруппу составил 21 человек с ХОБЛ средней степени тяжести (GOLD II, класс В и С), в 1Б подгруппу включены 19 человек с ХОБЛ тяжелой степени (GOLD III, класс С и D). СДЛА в 1А подгруппе составило $32,8 \pm 3,46$ мм рт.ст., в 1Б – $45,6 \pm 3,65$ мм рт.ст. Индекс массы тела пациентов 1-й группы был равен $29,1 \pm 0,6$.

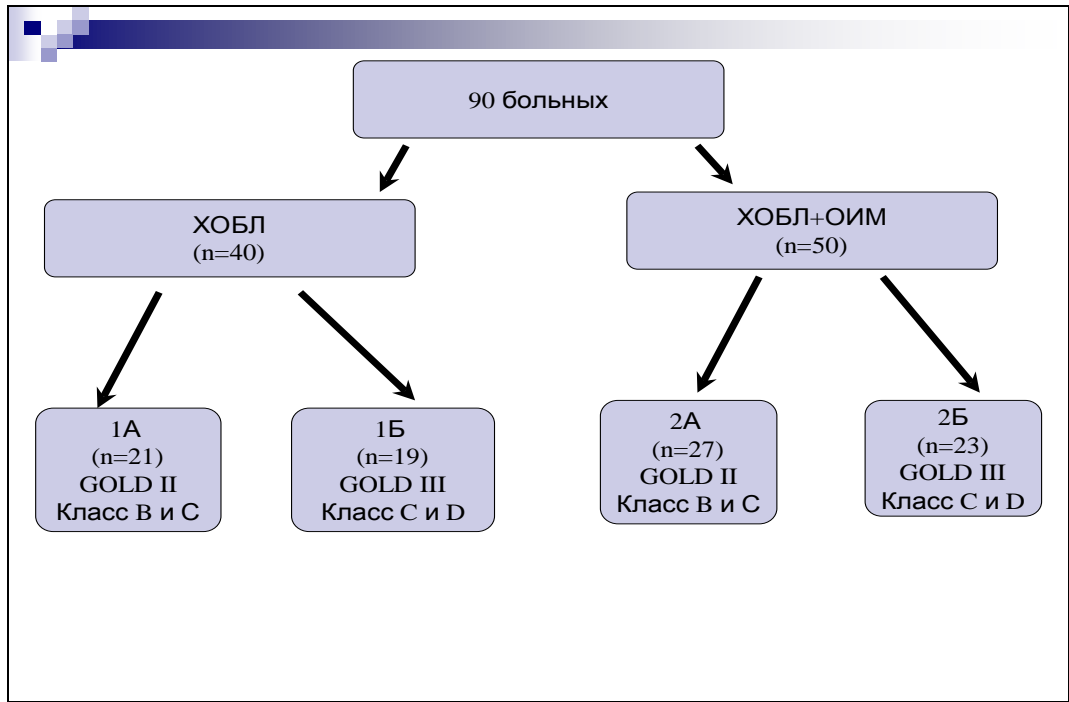


Рис. 7. Характеристика подгрупп

Все пациенты 1-й группы были обследованы на 12-14 сутки нахождения в стационаре в момент достижения ремиссии респираторного заболевания.

При опросе у пациентов преимущественно отмечались жалобы на одышку при умеренной и незначительной физической нагрузке, кашель со слизистой мокротой, общую слабость, сердцебиение. Повышение температуры тела до субфебрильных цифр отмечено у 5 человек (13%). Структура жалоб больных по подгруппам представлена в таблице 1.

При осмотре у 36 пациентов 1-й группы (90%) выявлен цианоз. Грудная клетка эмфизематозной формы определялась у 13 больных (33%). Перкуторно над легкими у 14 больных (35%) определен легочный звук, у 26 больных (65%) - коробочный звук. У 29 больных (72,5%) выслушивалось жесткое дыхание, у 11 больных (28%) – ослабленное дыхание. У большинства больных 1Б подгруппы и 9 больных 1А подгруппы выслушивались сухие рассеянные хрипы (28 больных – 70%), влажные хрипы (3 больных – 7%). У 3 пациентов (7%) хрипы не выслушивались. При проведении перкуссии сердца у 15 больных (38%) определялось расширение правой границы относительной тупости сердца, пульсация ПЖ определялась у 9 больных (23%). Аускультативно у 7 человек (18%) выслушивалась нормокардия, у 33 человек (82%) отмечена тахикардия в

покое. У 36 пациентов (90%) тоны сердца были приглушены, у 18 пациентов (45%) выслушивался акцент II тона над легочной артерией. У 29 человек (73%) выявлялась АГ 1 степени (21 человек – 72%) и 2 степени (8 человек – 28%). У подавляющего большинства больных выявлена хроническая сердечная недостаточность IIА стадии, II-III функционального класса (ОССН, 2002; редакция Ю.Н. Беленкова, В.Ю. Мареева, Ф.Т. Агеева).

При оценке лабораторных показателей обращали на себя внимание лейкоцитоз у 19 больных (48%), ускорение СОЭ у 24 человек (60%). У 60% пациентов (24 человек) отмечалась гиперфибриногенемия, у 50% больных (20 человек) - повышение уровня СРБ. Эритроцитоз отмечен у 21 пациента (53%), гипопроотеинемия - у 7 человек (18%). Уровень общего холестерина составил $5,26 \pm 0,1$ ммоль/л.

Таблица 1

Структура жалоб пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Жалобы	1А (n=21)		1Б (n=19)	
	абс. число	%	абс. число	%
Кашель:				
<i>со слизистой мокротой</i>	11	52	13	68
<i>с гнойной мокротой</i>	1	5	2	11
Одышка:				
<i>при нагрузке</i>	21	100	19	100
<i>в покое</i>	6	29	17	90
Отеки нижних конечностей	0	0	5	26
Температура тела:				
<i>нормальная</i>	20	95	15	79,0
<i>субфебрильная</i>	1	5	4	21
Сердцебиение	17	81	18	95
Головокружение	5	24	14	74
Нарушение аппетита	4	19,0	10	53
Общая слабость	13	62	19	100
Нарушение сна	7	33	12	63

При проведении рентгенологического обследования признаки эмфиземы легких и пневмосклероза выявлены у 34 (85%) человек, у 9 человек (22,5%) определялись признаки легочной гипертензии.

При исследовании функции внешнего дыхания у большинства больных 1-й группы отмечались умеренные и выраженные нарушения по обструктивному типу, у 6 человек (15%) – по смешанному типу. Парциальное давление кислорода и углекислого газа в 1А подгруппе составили $77,4 \pm 1,49$ мм рт.ст. и $41,8 \pm 1,07$ мм рт.ст. соответственно. Аналогичные параметры в 1Б подгруппе составили $67,8 \pm 0,91$ мм рт.ст. и $43,5 \pm 0,73$ мм рт.ст. У 12 пациентов 1-й группы (30%) выявлена дыхательная недостаточность I степени, у 26 пациентов (65%) – II степени, у 2 пациентов (5%) – III степени.

При эндоскопическом исследовании у большинства больных определялся двусторонний диффузный эндобронхит, у 1 пациента (3%) выявлена картина нормального трахеобронхального дерева. У 1 больного (3%) ФБС не выполнялась из-за тяжести состояния. По интенсивности воспаления соотношения распределились следующим образом: индекс воспаления 0 степени выявлен у 16 больных (41%), I степени - у 24 больных (49%).

При выполнении электрокардиографического исследования у 17 человек (43%) выявлены признаки гипертрофии правых отделов, у 9 человек (23%) – повышение нагрузки на правые отделы, у 7 человек (18%) – блокада правой ножки пучка Гиса, у 5 человек (13%) – суправентрикулярная экстрасистолия, у 2 больных (5%) – желудочковая экстрасистолия.

Таким образом, у больных первой группы в клинической картине заболевания преобладали симптомы бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности.

Вторую группу составили 50 человек с наличием ХОБЛ в анамнезе и текущим ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ на момент исследования. По гендерному признаку группа состояла из 41 мужчины (82%) и 9 женщин (18%). Средний возраст составил $67,7 \pm 1,6$ лет. Длительность ХОБЛ у пациентов 2-й группы составила $9,7 \pm 0,6$ лет, ИБС – $8,3 \pm 1,1$ лет. Все больные данной группы

были курильщиками с анамнезом курения $33,5 \pm 1,4$ пачка/лет. По данным амбулаторных карт все пациенты с ХОБЛ были разделены на 2 подгруппы: 2А - 27 человек (GOLD II, класс В и С) и 2Б подгруппа - 23 человека (GOLD III, класс С и D) в зависимости от степени бронхиальной обструкции, анамнеза обострений и выраженности одышки. СДЛА в обеих подгруппах составило $43,8 \pm 2,76$ и $52,7 \pm 2,67$ мм рт.ст. соответственно. ИМТ в группе равен $28,4 \pm 0,9$. У всех пациентов 2-ой группы на момент обследования отмечалась ремиссия ХОБЛ.

Основными жалобами примерно у половины пациентов при поступлении в стационар были интенсивные давящие, сжимающие, жгучие боли за грудиной (22 человек - 44%) в течение последних 12-24 часов, выраженное чувство нехватки воздуха, резкая нарастающая слабость, холодный профузный пот. Структура жалоб пациентов по подгруппам представлена в таблице 2.

Таблица 2

Структура жалоб больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с острым инфарктом миокарда

Жалобы	2А (n=27)		2Б (n=23)	
	абс. число	%	абс. число	%
Кашель:				
<i>со слизистой мокротой</i>	16	59	17	74
<i>с гнойной мокротой</i>	2	7	4	17
Одышка:				
<i>при нагрузке</i>	27	100	23	100
<i>в покое</i>	21	78	23	100
Чувство нехватки воздуха	15	56	19	83
Боли за грудиной	12	44	10	44
Температура тела:				
<i>нормальная</i>	18	67	12	52
<i>субфебрильная</i>	7	26	3	13
<i>фебрильная</i>	2	7	5	22
Головокружение	8	30	18	78
Потливость	9	33	19	83
Выраженная общая слабость	22	82	23	100
Отеки нижних конечностей	2	7	8	35

Обращает на себя внимание, что у большинства пациентов в клинической картине превалировала выраженная одышка, кашель с отделением слизистой пенистой мокроты, слабость, которые при развитии острых коронарных событий несколько выросли по интенсивности. Типичный болевой синдром за грудиной ощущали лишь 44% пациентов 2А и 2Б подгруппы. Малосимптомное начало ОИМ (отсутствие болей за грудиной, нарастание одышки, снижение толерантности к физической нагрузке) пациенты зачастую связывали с наличием ХОБЛ в анамнезе и не отождествляли с развитием острой коронарной патологии. Субфебрильная температура отмечена у 10 человек (20%), фебрильная - 7 человек (14%) 2-й группы. Отеки нижних конечностей зафиксированы у 10 больных (20%).

При внешнем осмотре пациентов 2-й группы отмечался диффузный цианоз кожных покровов, цианоз губ, гипергидроз. Грудная клетка эмфизематозной формы выявлялась у 24 пациентов (48%). У 15 больных (30%) наблюдалось набухание шейных вен на вдохе и выдохе. Пульсация ПЖ в эпигастральной области определялась у 23 пациентов (46%). При перкуссии над легкими выслушивался легочный звук с коробочным оттенком у 22 пациентов (44%), коробочный звук – у 27 больных (56%). При аускультации легких сухие рассеянные хрипы выслушивались у 39 больных (78%), влажные хрипы – у 18 больных (36%). Клиническая картина отека легких при поступлении в стационар отмечена у 8 пациентов (16%). При перкуторном исследовании расширение границ относительной тупости сердца вправо отмечено у 25 больных (50%), влево – у 18 больных (36%). При аускультации сердца нормокардия зафиксирована у 7 пациентов (14%), брадикардия – у 5 пациентов (10%), тахикардия – у 38 человек (76%). Тоны сердца были приглушены у 39 человек (78%), глухие – у 11 человек (78%). Акцент II тона на легочной артерии выслушивался у 26 больных (52%), у 18 больных (36%) – систолический шум на верхушке. АГ 1 степени отмечена у 21 пациента (42%), 2 степени – у 9 пациентов (18%). У 20 больных (40%) АГ отсутствовала.

В анализах крови лейкоцитоз отмечен у 24 больных (48%), ускорение СОЭ – у 28 больных (56%). Гиперфибриногенемия отмечена у 16 пациентов (32%), повышение уровня СРБ – у 38 больных (76%). Эритроцитоз выявлен у 26 пациентов (52%), гипопроотеинемия - у 16 больных (32%). Уровень холестерина в 3-й группе составил $5,72 \pm 0,2$ ммоль/л. У всех больных был повышен уровень маркеров некроза миокарда (миоглобин, КФК-МВ и тропонин I).

При проведении рентгенологического обследования признаки эмфиземы и пневмосклероза выявлены у 42 человек (84%), легочной гипертензии – у 15 человек (30%). Рентген-признаки отека легких выявлены у 6 пациентов (12%).

При исследовании функции внешнего дыхания, которое проводилось на 12-14 сутки госпитализации, у 31 больного (62%) зафиксированы нарушения по обструктивному типу, у 19 больных (38%) – по смешанному. Парциальное давление кислорода и углекислого газа у больных 2А подгруппы составило $76,5 \pm 0,68$ мм рт.ст. и $41,5 \pm 0,63$ мм рт.ст. соответственно. Во 2Б подгруппе аналогичные показатели составили $64,1 \pm 1,09$ мм рт.ст. и $49,8 \pm 0,43$ мм рт.ст. У 12 пациентов (24%) выявлена дыхательная недостаточность I степени, у 33 пациентов (66%) – II степени, у 5 пациентов (10%) – III степени.

Фибробронхоскопия была выполнена 31 пациенту на 12-14 сутки госпитализации. Во всех случаях диагностирован двусторонний диффузный эндобронхит. Из них у 10 больных (32%) выявлен ИВ 0 степени, у 21 больного (68%) – ИВ I степени.

На электрокардиограмме у пациентов 2-й группы у всех пациентов имели место ЭКГ-признаки ОИМ с подъемом сегмента ST различной локализации. У 24 пациентов (48%) выявлены признаки гипертрофии правых отделов сердца, у 14 больных (28%) повышена нагрузка на ПЖ, блокада ПНПГ выявлялась у 12 человек (24%). У 4 больных (8%) регистрировалась блокада ЛНПГ, у 17 человек (34%) отмечена суправентрикулярная экстрасистолия, у 16 человек (32%) - желудочковая экстрасистолия различных градаций, у 3 человек (6%) – переходящая атриовентрикулярная блокада различной степени.

При проведении рентгенконтрастной коронароангиографии у большинства пациентов (38 человек - 76%) выявлено двух- и трехсосудистое поражение коронарного русла, причем стенозы артерий были множественными, располагались преимущественно в средних и дистальных отделах артерий. У 1 пациента (2%) выявлены коронарные артерии без ангиографических изменений.

Так, у пациентов 2-й группы симптомы ХОБЛ (малопродуктивный кашель, одышка, признаки обструкции дыхательных путей, недостаточности ПЖ, декомпенсации ХЛС) сочетались с проявлениями сердечно-сосудистой катастрофы: развитием ОЛЖН, снижением систолической функции ЛЖ. Выявлялись выраженные нарушения газового состава крови, развивалась выраженная артериальная гипоксемия, гиперкапния и ацидоз. У большого числа пациентов клиническая картина имела нетипичное начало, затрудняя диагностику ОИМ.

В третью группу пациентов вошли 40 человек с текущим ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ без наличия ХОБЛ в анамнезе. Обследовано 32 мужчины (80%) и 8 женщин (20%). Средний возраст пациентов составил $64,7 \pm 1,3$ года. Длительность ИБС составила $7,9 \pm 1,2$ лет. 26 пациентов (65%) были курильщиками с анамнезом курения $12,8 \pm 1,5$ пачка/лет, 14 пациентов (35%) не курили. Индекс массы тела группы составил $30,6 \pm 0,9$.

При поступлении в блок интенсивной терапии у пациентов отмечались жалобы на интенсивные давящие, сжимающие, жгучие боли за грудиной с иррадиацией под лопатку, в левую руку, нижнюю челюсть, резкую слабость, профузный пот, чувство нехватки воздуха. У 2 пациентов (5%) отмечалось бессимптомное начало заболевания, у 1 больного (3%) – церебральная форма ОИМ. У 5 пациентов (13%) отмечались отеки нижних конечностей. Данные о структуре жалоб пациентов 3-й группы представлены в таблице 3.

При внешнем осмотре акроцианоз отмечен у 33 больных (83%). Грудная клетка нормостенической формы отмечалась у всех пациентов. При перкуссии легких у 37 (93%) больных выявлен легочный звук, у 3 пациентов (8%) определялся легочный звук с коробочным оттенком. При аускультации легких у

34 больных (85%) выслушивалось везикулярное дыхание, у 6 больных (15%) – ослабленное дыхание. Сухие хрипы выслушивались у 8 пациентов (20%), влажные - у 4 больных (10%). У 19 больных (48%) перкуторно определялось расширение левой границы относительной тупости сердца.

Таблица 3

Структура жалоб у больных с острым инфарктом миокарда

Жалобы	3 группа (n=40)	
	абс. число	%
Кашель:		
<i>со слизистой мокротой</i>	2	5
<i>с гнойной мокротой</i>	0	0
Одышка:		
<i>при нагрузке</i>	31	78
<i>в покое</i>	12	30
Чувство нехватки воздуха	27	68
Боли за грудиной	37	93
Температура тела:		
<i>нормальная</i>	35	88
<i>субфебрильная</i>	5	13
<i>фебрильная</i>	0	0
Головокружение	10	25
Потливость	27	68
Выраженная общая слабость	34	85
Отеки нижних конечностей	5	13

При аускультации сердца нормокардия зафиксирована у 7 пациентов (18%), тахикардия определялась у 27 пациентов (68%), брадикардия – у 6 пациентов (15%). У подавляющего большинства тоны сердца были приглушены, у 2 пациентов (5%) выслушивался акцент II тона на легочной артерии, у 16 пациентов (40%) – систолический шум на верхушке. У 21 пациента данной группы определялась 1 степень АГ (53%), у 9 пациентов (23%) - 2 степень АГ. У 10 пациентов (25%) АГ не выявлена.

В анализах крови лейкоцитоз отмечен у 11 больных (28%), ускорение СОЭ – у 7 больных (18%). Гиперфибриногенемия отмечена у 6 больных (15%), повышение уровня СРБ – у 21 больного (53%). Эритроцитоз выявлен у 5 пациентов (13%), гипопроотеинемия - у 4 пациентов (10%). Уровень холестерина в

3-й группе составил $5,18 \pm 0,1$ ммоль/л. У всех пациентов отмечалось повышение уровня маркеров некроза миокарда (миоглобин, КФК-МВ и тропонин I).

При проведении рентгенологического обследования признаки эмфиземы выявлены у 3 пациентов (8%). Рентген-признаки отека легких выявлены у 4 больных (10%). У 33 пациентов (83%) легкие были в пределах нормы.

При исследовании функции внешнего дыхания, которое проводилось на 12-14 сутки госпитализации, у 6 больных (15%) зафиксированы нарушения по смешанному типу. У 34 больных (85%) нарушений вентиляционной функции не зарегистрировано. Парциальное давление кислорода и углекислого газа у больных 3-й группы при поступлении составили $80,3 \pm 1,01$ мм рт.ст. и $39,1 \pm 0,79$ мм рт.ст. соответственно. У 9 пациентов (23%) выявлена дыхательная недостаточность I степени, у 4 пациентов (10%) – II степени.

На электрокардиограмме у пациентов 3-й группы у всех пациентов имели место ЭКГ-признаки ОИМ с подъемом сегмента ST различной локализации. У 2 пациентов (5%) выявлены признаки гипертрофии правых отделов сердца, у 14 пациентов (35%) повышена нагрузка на ЛЖ, у 6 пациентов (15%) регистрировалась блокада ЛНПГ, у 12 пациентов (30%) отмечена суправентрикулярная экстрасистолия, у 11 пациентов (28%) - желудочковая экстрасистолия различных градаций, у 3 пациентов (8%) – переходящая атриовентрикулярная блокада различной степени.

При проведении рентгенконтрастной коронароангиографии у большинства пациентов (31 человек - 77%) выявлено одно- и двухсосудистое поражение коронарного русла, с локализацией стенозов преимущественно в проксимальном и среднем сегменте коронарной артерии.

Таким образом, у пациентов 3-й группы отмечалось преимущественно типичное течение ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ. Ведущим в симптоматике заболевания являлся интенсивный болевой синдром за грудиной. При развитии тромбоза одной из коронарных артерий и гибели части миокарда ЛЖ развивалась систолическая дисфункция миокарда со снижением сократительной способности.

Из респираторных жалоб большинство пациентов отмечали выраженное чувство нехватки воздуха.

Все пациенты с диагнозом ХОБЛ, включенные в настоящее исследование, получали терапию согласно Глобальной инициативе по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (2017), Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (2014) и рекомендациям Российского респираторного общества по ХОБЛ (2016) в соответствии с классом заболевания. Так, пациенты класса В получали монотерапию длительно действующим бронходилататором или длительно действующим антихолинергическим препаратом. Больные класса С получали комбинацию длительно действующего бета2-агониста и длительно действующего антихолинергического препарата. В терапии класса D к указанной выше схеме добавлялись ингаляционные глюкокортикостероиды.

Терапия ОИМ проводилась в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ (2007) и рекомендациями европейского общества кардиологов по лечению инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST (2008, 2017). Она включала в себя интервенционные методы лечения: баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий. Медикаментозная терапия включала следующие группы препаратов: тромболитики, антикоагулянты, антиагреганты, кардиоселективные бета-блокаторы, статины, нитраты.

Лечение пациентов проводилось с учетом показаний, противопоказаний, индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Изменение показателей легочной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких при развитии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

Для выявления достоверно значимых изменений экодупплерографических параметров легочной гемодинамики в группах больных ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с ОИМ с подъемом сегмента ST проводилось измерение показателей с последующим их анализом.

В целях выявления указанных изменений все пациенты первой и второй групп были разделены на подгруппы в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. В 1А и 2А подгруппах находились пациенты со средней степенью тяжести ХОБЛ (GOLD II, класс В и С). Больные с тяжелой ХОБЛ (GOLD III, класс С и D) были включены в 1Б и 2Б подгруппы. Полученные данные представлены в таблицах 6, 7, 8, 9, 10, 11.

Так, в исследуемых группах пациентов показатели систолической и диастолической функции ПЖ больных ХОБЛ средней и тяжелой степени достоверно отличались от группы контроля (табл. 4). Для пациентов со среднетяжелой ХОБЛ характерно нарушение диастолической функции ПЖ, проявляющееся в снижении максимальной скорости кровотока в фазу быстрого наполнения ПЖ и в увеличении максимальной скорости кровотока в фазу позднего наполнения ПЖ, что в конечном итоге нарушало их нормальное соотношение. Объемные показатели ПЖ также были достоверно больше в сравнении с контролем. Выявлено повышение СДЛА, свидетельствующее о развитии легочной гипертензии, которое с утяжелением течения ХОБЛ приводило к правожелудочковой недостаточности. У больных ХОБЛ средней степени тяжести также обращает на себя внимание умеренное снижение систолической функции ПЖ в сравнении с контрольной группой. По мере прогрессирования респираторной патологии указанные выше изменения нарастали, приводя к

дилатации правых камер и еще большему снижению систолической способности миокарда ПЖ.

Таблица 4

Показатели легочной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от степени тяжести респираторной патологии

Показатели	Контрольная группа n=25	1А (n=21)	Значение критерия Н Краскела-Уоллиса	1Б (n=19)	Значение критерия Н Краскела-Уоллиса
СДЛА, мм рт.ст.	24,0±2,88	32,77±3,46	40,58 p<0,0001	45,61±3,65	38,26 p<0,0001
ТПС ПЖ, мм	3,02±0,43	4,82±0,73	41,18 p<0,0001	5,02 ±1,14	23,30 p<0,0001
КДО ПЖ, мл	111,40±5,27	136,36±5,31	40,51 p<0,0001	136,61±6,79	38,30 p<0,0001
КСО ПЖ, мл	44,50±2,70	68,82±7,76	40,48 p<0,0001	76,67±4,41	38,20 p<0,0001
УИ ПЖ, л/м ²	42,0±3,14	35,23±5,52	28,41 p<0,0001	33,28±5,24	38,20 p<0,0001
СИ ПЖ л/мин*м ²	3,0±0,10	2,82±0,66	2,23 p>0,05	2,94±0,72	31,2 p<0,0001
ФВ ПЖ, %	59,80±1,60	47,59±2,47	40,51 p<0,0001	44,27±2,54	38,30 p<0,0001
Е ПЖ, м/с	0,57±0,03	0,49±0,03	40,56 p<0,0001	0,44±0,05	38,20 p<0,0001
А ПЖ, м/с	0,35±0,03	0,40±0,06	12,04 p<0,0001	0,43±0,06	30,20 p<0,0001
Е/А ПЖ, усл.ед.	1,62±0,06	1,22±0,19	32,03 p<0,001	1,03±0,19	34,92 p<0,0001

В группе больных ХОБЛ в сочетании с ОИМ (табл.5), значения параметров легочной гемодинамики также достоверно отличались от контрольной группы. Наличие острой коронарной патологии, несомненно, отрицательно сказывалось на показателях диастолической и систолической функции ПЖ.

Показатели легочной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ в зависимости от степени тяжести респираторной патологии

Показатели	Контрольная группа n=25	2А (n=27)	Значение критерия Н Краскела-Уоллиса	2Б (n=23)	Значение критерия Н Краскела-Уоллиса
СДЛА, мм рт.ст.	24,0±2,88	43,83±2,76	41,61 p<0,0001	52,70±2,67	39,41 p<0,0001
ТПС ПЖ, мм	3,02±0,43	5,04±0,81	35,61 p<0,0001	4,45 ±1,36	9,89 p<0,0001
КДО ПЖ, мл	111,40±5,27	137,08±7,42	41,51 p<0,0001	145,75±8,02	39,37 p<0,0001
КСО ПЖ, мл	44,50±2,70	70,79±6,21	41,54 p<0,0001	80,9±5,28	39,39 p<0,0001
УИ ПЖ, л/м ²	42,0±3,14	34,54±3,16	41,62 p<0,0001	32,4±2,54	39,43 p<0,0001
СИ ПЖ л/мин*м ²	3,0±0,10	2,61±0,09	0,85 p>0,05	2,52±0,07	15,79 p<0,001
ФВ ПЖ, %	59,80±1,60	45,04±4,64	41,53 p<0,0001	40,6±4,54	39,39 p<0,0001
Е ПЖ, м/с	0,57±0,03	0,46±0,03	41,58 p<0,0001	0,43±0,04	39,38 p<0,0001
А ПЖ, м/с	0,35±0,03	0,38±0,05	7,2 p<0,001	0,43±0,03	39,42 p<0,0001
Е/А ПЖ, усл.ед.	1,62±0,06	1,21±0,14	23,6 p<0,0001	1,0 ±0,12	28,18 p<0,0001

Уже в подгруппе ХОБЛ средней степени тяжести СДЛА составило 43,83 ± 2,76 мм рт.ст. Вероятно это объясняется повышением нагрузки на правые камеры сердца и увеличением степени легочной гипертензии на фоне ОИМ. Более того, были значительно снижены показатели систолической функции ПЖ. ФВ ПЖ в подгруппе со среднетяжелой ХОБЛ составила 45,04 ± 4,64%, что свидетельствует о развитии правожелудочковой недостаточности у такой категории больных.

Характер различий эходоплерографических показателей легочной гемодинамики у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести представлен в таблице 6.

Анализ различий между показателями легочной гемодинамики больных хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени

Показатели	1А (n=21)	1Б (n=19)	U критерий Манна-Уитни	p
СДЛА, мм рт.ст.	32,77±3,46	45,61±3,65	4	0,0000001
ТПС ПЖ, мм	4,82±0,73	5,02 ±1,14	173	0,51
КДО ПЖ, мл	136,36±5,31	136,61±6,79	197	0,99
КСО ПЖ, мл	68,82±7,76	76,67±4,41	80,5	0,001
УИ ПЖ, л/м ²	35,23±5,52	33,28±5,24	152,5	0,22
СИ ПЖ, л/мин*м ²	2,82±0,66	2,94±0,72	179,5	0,62
ФВ ПЖ, %	47,59±2,47	44,27±2,54	115,3	0,04
Е ПЖ, м/с	0,49±0,03	0,44±0,05	82,5	0,001
А ПЖ, м/с	0,40±0,06	0,43±0,06	151,5	0,21
Е/А ПЖ, усл.ед	1,22±0,19	1,03±0,19	99	0,007

Исходя из результатов, представленных в таблице 6, в зависимости от степени тяжести ХОБЛ у пациентов 1-й группы выявлены достоверные различия в значении следующих показателей: СДЛА ($p=0,0000001$), КСО ПЖ ($p=0,001$), ФВ ПЖ ($p=0,04$), Е ПЖ ($p=0,001$), Е/А ПЖ ($p=0,007$). Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов ХОБЛ средней и тяжелой степени имеются различия в параметрах, характеризующих систолическую и диастолическую функцию ПЖ. У больных среднетяжелой ХОБЛ происходят умеренные процессы ремоделирования правых отделов, что преимущественно выражается в гиперфункции ПЖ, перегрузке его давлением и в нарушении расслабления ПЖ в диастолу, причем выраженность этих изменений достоверно увеличивается по мере утяжеления ХОБЛ. Сократительная способность миокарда у пациентов с тяжелой ХОБЛ была достоверно ниже, чем в подгруппе со среднетяжелой респираторной патологией.

Аналогичный анализ показателей легочной гемодинамики у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST, был проведен во 2-й группе пациентов. Полученные данные представлены в таблице 7.

Анализ различий между показателями легочной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени при развитии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ

Показатели	2А (n=27)	2Б (n=23)	U критерий Манна-Уитни	p
СДЛА, мм рт.ст.	43,83±2,76	52,7±2,67	4,5	0,00000003
ТПС ПЖ, мм	5,04±0,81	4,45 ±1,36	183	0,18
КДО ПЖ, мл	137,08±7,42	145,75±8,02	99	0,0009
КСО ПЖ, мл	70,79±6,21	80,9±5,28	54	0,00001
УИ ПЖ, л/м ²	34,54±3,16	32,4±2,54	136,5	0,02
СИ ПЖ, л/мин*м ²	2,61±0,09	2,57±0,07	201	0,36
ФВ ПЖ, %	45,04±4,64	40,6±4,54	113,5	0,002
Е ПЖ, м/с	0,46±0,03	0,43±0,04	155,5	0,04
А ПЖ, м/с	0,38±0,05	0,43±0,03	93	0,0005
Е/А ПЖ, усл.ед	1,21±0,14	1 ±0,12	67,5	0,00005

Как видно из таблицы, в зависимости от степени тяжести ХОБЛ у пациентов 2-й группы выявлены достоверные различия в значениях следующих показателей: СДЛА (p=0,00000003), КДО ПЖ (p=0,0009), КСО ПЖ (p=0,00001), УИ (p=0,02), ФВ ПЖ (p=0,002), Е ПЖ (p=0,04), А ПЖ (p=0,0005), Е/А ПЖ (p=0,00005). В сравнении с показателями 1-й группы, во 2-й группе пациентов отмечаются более выраженные различия систолической и диастолической функции ПЖ в подгруппах больных со средней и тяжелой степенью ХОБЛ. Значительные нарушения диастолической функции ПЖ отмечаются уже в подгруппе с ХОБЛ средней степени тяжести, которые характеризуются перегрузкой правых камер давлением и объемом и приводят к умеренной гипертрофии миокарда, а при декомпенсации – к дилатации полости ПЖ. У больных с тяжелой ХОБЛ при развитии ОИМ достоверно ниже систолическая функция ПЖ в сравнении с пациентами ХОБЛ средней степени тяжести.

Таким образом, выявленные различия между больными ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания, в сочетании с острым инфарктом

миокарда, подтверждают обоснованность выбора представленных показателей для выявления риска развития ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у таких больных.

Для выявления показателей, наиболее значимых в возникновении ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести, нами проведен анализ изменений параметров легочной гемодинамики у пациентов 1 и 2-й групп (табл. 8 и 9).

Таблица 8

Анализ различий показателей легочной гемодинамики больных хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести без острого инфаркта миокарда и с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ

Показатели	1А (n=21)	2А (n=27)	U критерий Манна-Уитни	p
СДЛА, мм рт.ст.	32,77±3,46	43,83±2,76	2	0,0001
ТПС ПЖ, мм	4,82±0,73	5,04±0,81	216	0,3
КДО ПЖ, мл	136,36±5,31	137,08±7,42	258	0,9
КСО ПЖ, мл	68,82±7,76	70,79±6,21	231,5	0,48
УИ ПЖ, л/м ²	35,23±5,52	34,54±3,16	229,5	0,45
СИ ПЖ, л/мин*м ²	2,82±0,66	2,88±0,8	256,5	0,88
ФВ ПЖ, %	47,59±2,47	45,04±4,64	223,5	0,38
Е ПЖ, м/с	0,49±0,03	0,46±0,03	134	0,003
А ПЖ, м/с	0,40±0,06	0,38±0,05	205,5	0,2
Е/А ПЖ, усл.ед.	1,22±0,19	1,21±0,14	255,5	0,86

Как видно из таблицы, достоверные различия между больными ХОБЛ средней степени тяжести с ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ и без него наблюдаются по показателям СДЛА (p=0,0001) и Е (p=0,003). Таким образом, у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести в сочетании с острым коронарным событием, СДЛА выше, чем у аналогичной группы больных без ОИМ. Также отмечаются более тяжелые нарушения диастолической функции ПЖ в группе больных ХОБЛ в сочетании с ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ, что выражается

в статистически значимых различиях максимальной скорости кровотока в фазу быстрого наполнения ПЖ.

Таблица 9

Анализ различий показателей легочной гемодинамики больных хронической обструктивной болезнью легких тяжелой степени без острого инфаркта миокарда и с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ

Показатели	1Б (n=19)	2Б (n=23)	U критерий Манна-Уитни	p
СДЛА, мм рт.ст.	45,61±3,65	52,7±2,67	11	0,000001
ТПС ПЖ, мм	5,02 ±1,14	4,45 ±1,36	141	0,26
КДО ПЖ, мл	136,61±6,79	145,75±8,02	64,5	0,0008
КСО ПЖ, мл	76,67±4,41	80,9±5,28	93,5	0,01
УИ ПЖ, л/м ²	33,28±5,24	32,4±2,54	155,5	0,48
СИ ПЖ, л/мин*м ²	2,94±0,72	2,65±0,81	139	0,23
ФВ ПЖ, %	44,27±2,54	40,6±4,54	81,5	0,004
Е ПЖ, м/с	0,44±0,05	0,43±0,04	172,5	0,83
А ПЖ, м/с	0,43±0,06	0,43±0,03	180	0,98
Е/А ПЖ, усл.ед.	1,03±0,19	1,00 ±0,12	166	0,69

После анализа данных достоверные различия между больными ХОБЛ тяжелой степени в сочетании с ОИМ и без ОИМ, наблюдаются по показателям СДЛА (p=0,000001), КДО ПЖ (p=0,0008), КСО ПЖ (p=0,01), ФВ ПЖ (p=0,004). У больных ХОБЛ тяжелой степени в сочетании с ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ выявлены более тяжелые нарушения систолической функции по сравнению с группой пациентов с тяжелой ХОБЛ без наличия острой коронарной патологии.

Согласно полученным данным, развитие ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у пациентов с ХОБЛ негативно влияет на функциональную способность ПЖ. При этом у больных ХОБЛ средней степени тяжести усугубляются нарушения диастолической функции ПЖ в сравнении с больными без острой сердечной патологии. У лиц с тяжелой ХОБЛ развиваются более выраженные нарушения как систолической, так и диастолической функции ПЖ относительно больных без ОИМ.

3.2. Изменение показателей гемодинамики левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени при развитии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

Для выявления достоверно значимых изменений экодопплерографических параметров левого желудочка у больных ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с ОИМ с подъемом сегмента ST проводилось измерение показателей и их статистический анализ. Полученные результаты отражены в таблицах 10, 11, 12, 13, 14, 15.

Таблица 10

Показатели гемодинамики левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от степени тяжести респираторной патологии

Показатели	Контрольная группа (n=25)	1А (n=21)	Значение критерия Н Краскела-Уоллиса	1Б (n=19)	Значение критерия Н Краскела-Уоллиса
ТМЖП, мм	10,2±0,9	13,32±0,83	35,4 p<0,0001	13,83±1,25	31,52 p<0,0001
ТЗС ЛЖ, мм	9,8±1,54	11,04±1,13	9,66 p<0,01	11,83±1,47	14,35 p<0,001
КДО ЛЖ, мл	110,0±9,36	119±7,28	3,93 p<0,05	131,72±18,4	22,84 p<0,001
КСО ЛЖ, мл	45,4±3,7	49,04±6,11	6,43 p<0,01	56,11±6,04	22,85 p<0,001
УО ЛЖ, л/м ²	69,3±4,6	67,4±3,2	2,12 p>0,05	61,2±3,8	3,76 p<0,05
ФВ ЛЖ, %	58,3±4,2	57,32±4,4	2,43 p>0,05	54,44±4,59	15,86 p<0,01
Е ЛЖ, м/с	0,9±0,02	0,72±0,01	38,4 p<0,0001	0,70±0,01	39,16 p<0,0001
А ЛЖ, м/с	0,40±0,03	0,65±0,04	44,3 p<0,0001	0,77±0,04	48,3 p<0,0001
Е/А ЛЖ, усл.ед.	1,55±0,05	1,01±0,01	40,9 p<0,0001	0,79±0,01	42,8 p<0,0001

Согласно данным (табл. 10) эходоплеркардиографические параметры ЛЖ у больных ХОБЛ средней степени тяжести, характеризующие состояние диастолической функции ЛЖ, достоверно отличаются от показателей группы контроля. Напротив, параметры систолической функции ЛЖ в сравниваемых группах сопоставимы. Это говорит о том, что у пациентов со среднетяжелой ХОБЛ имеет место нарушение релаксационной способности миокарда ЛЖ, происходит ремоделирование левых камер в виде увеличения объемных показателей ЛЖ, гипертрофии миокарда ЛЖ. Сократительная способность миокарда ЛЖ у данной категории лиц сохранена. В случае с пациентами, страдающими тяжелой ХОБЛ, имеют место нарушения как систолической, так и диастолической функций миокарда ЛЖ.

Таблица 11

Показатели гемодинамики левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ в зависимости от степени тяжести респираторной патологии

Показатели	Контрольная группа (n=25)	2А (n=27)	Значение критерия Н Краскела-Уоллиса	2Б (n=23)	Значение критерия Н Краскела-Уоллиса
ТМЖП, мм	10,2±0,9	13,04±1,46	31,11 p<0,001	13,7±1,81	27,07 p<0,001
ТЗС ЛЖ, мм	9,8±1,54	11,37±1,31	14,47 p<0,01	11,7±1,03	16,98 p<0,01
КДО ЛЖ, мл	110,0±9,36	128,4±8,18	48,54 p<0,0001	147,45±8,0	59,25 p<0,0001
КСО ЛЖ, мл	45,4±3,7	53,5±13,15	31,32 p<0,001	58,6±15,21	42,41 p<0,001
УО ЛЖ, л/м ²	69,3±4,6	61,04±8,6	11,34 p<0,01	53,85±8,49	24,83 p<0,001
ФВ ЛЖ, %	58,3±4,2	48,79±4,61	28,96 p<0,001	43,75±6,96	38,87 p<0,001
Е ЛЖ, м/с	0,9±0,02	0,68±0,01	40,12 p<0,0001	0,61±0,01	44,53 p<0,0001
А ЛЖ, м/с	0,40±0,03	0,67±0,04	37,98	0,77±0,04	39,14

В ходе анализа (табл. 11) установлено, что показатели систолической и диастолической функций ЛЖ у больных ХОБЛ при развитии ОИМ в обеих подгруппах достоверно отличаются от контрольной группы. В сравнении с практически здоровыми лицами у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени развитие ОИМ влечет за собой нарушение сократительной и релаксационной способности миокарда ЛЖ.

Таблица 12

Анализ различий между показателями гемодинамики левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени

Показатели	1А (n=21)	1Б (n=19)	U критерий Манна-Уитни	p
ТМЖП, мм	13,32±0,83	13,83±1,25	149,5	0,19
ТЗС ЛЖ, мм	11,04±1,13	11,83±1,47	139,5	0,11
КДО ЛЖ, мл	119±7,28	131,72±18,4	34,5	0,000009
КСО ЛЖ, мл	49,04±6,11	56,11±6,04	79,5	0,001
УО ЛЖ, л/м ²	67,4±3,2	61,2±3,8	103,5	0,21
ФВ ЛЖ, %	57,32±4,4	54,44±4,59	110	0,61
Е ЛЖ, м/с	0,72±0,01	0,70±0,01	120	0,54
А ЛЖ, м/с	0,65±0,04	0,77±0,04	88	0,003
Е/А ЛЖ, усл.ед.	1,01±0,01	0,79±0,01	90	0,004

При анализе результатов, представленных в таблице 12, в зависимости от степени тяжести ХОБЛ у пациентов 1-й группы выявлены достоверные различия в значениях следующих показателей: КДО ЛЖ ($p=0,000009$), КСО ЛЖ ($p=0,001$), А ЛЖ ($p=0,003$), Е/А ЛЖ ($p=0,004$). Полученные данные говорят о том, что у пациентов ХОБЛ средней и тяжелой степени нарушена диастолическая функция ЛЖ, отмечаются умеренные процессы ремоделирования левых отделов сердца без нарушения систолической функции ЛЖ. Выраженность этих изменений достоверно нарастает по мере утяжеления ХОБЛ.

Аналогичный анализ показателей, характеризующих функцию ЛЖ у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени при развитии ОИМ с подъемом

сегмента ST, был проведен во 2-й группе пациентов. Эходопплерографические параметры, характеризующие гемодинамику левых отделов сердца у пациентов с коморбидной патологией, представлены в таблице 13.

Таблица 13

Анализ различий между показателями гемодинамики левых отделов сердца больных с хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ

Показатели	2А (n=27)	2Б (n=23)	U критерий Манна-Уитни	p
ТМЖП, мм	13,04±1,46	13,7±1,81	177	0,14
ТЗС ЛЖ, мм	11,37±1,31	11,7±1,03	190	0,24
КДО ЛЖ, мл	128,4±8,18	147,45±8,0	1	0,00000001
КСО ЛЖ, мл	53,5±13,15	58,6±15,21	176	0,13
УО ЛЖ, л/м ²	61,04±8,6	53,85±8,49	130,5	0,01
ФВ ЛЖ, %	48,79±4,61	43,75±6,96	126	0,007
Е ЛЖ, м/с	0,68±0,01	0,61±0,01	112	0,001
А ЛЖ, м/с	0,67±0,04	0,77±0,04	138	0,02
Е/А ЛЖ, усл.ед.	1,00±0,01	0,79±0,01	147	0,01

Из таблицы 13 следует, что у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени в сочетании с ОИМ с подъемом сегмента ST достоверно отличаются некоторые показатели систолической и диастолической функции ЛЖ: КДО ($p=0,00000001$), УО ($p=0,01$), ФВ ЛЖ ($p=0,007$), Е ЛЖ ($p=0,001$), А ЛЖ ($p=0,02$), Е/А ЛЖ ($p=0,01$). Таким образом, во 2-й группе пациентов обращают на себя внимание тяжелые нарушения систолической функции ЛЖ, которые достоверно нарастают в подгруппах в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Помимо гемодинамических нарушений правых отделов сердца у данной группы, вызванных наличием хронической обструктивной патологии и развитием легочного сердца, выявляются нарушения сократительной способности миокарда ЛЖ, обусловленные сосудистой катастрофой и некрозом участка миокарда ЛЖ, кровоснабжаемого инфаркт-зависимой артерией. Более того, степень тяжести

ХОБЛ, вероятно, оказывает влияние на выраженность нарушений систолической функции ЛЖ, так как ее показатели имеют достоверные отличия в подгруппах.

Для выявления показателей, наиболее значимых в возникновении ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести, нами проведен анализ изменений параметров гемодинамики левых отделов сердца у пациентов 1 и 2-й групп. Результаты представлены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14

Анализ различий показателей гемодинамики левых отделов сердца больных хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести без острого инфаркта миокарда и с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ

Показатели	1А (n=21)	2А (n=27)	U критерий Манна-Уитни	p
ТМЖП, мм	13,32±0,83	13,04±1,46	218	0,32
ТЗС ЛЖ, мм	11,04±1,13	11,37±1,31	245,5	0,69
КДО ЛЖ, мл	119±7,28	128,4±8,18	214	0,27
КСО ЛЖ, мл	49,04±6,11	53,5±13,15	220	0,34
УО ЛЖ, л/м ²	67,4±3,2	61,04±8,6	218	0,30
ФВ ЛЖ, %	57,32±4,4	48,79±4,61	46,5	0,0002
Е ЛЖ, м/с	0,72±0,01	0,68±0,01	38,6	0,0003
А ЛЖ, м/с	0,65±0,04	0,67±0,04	212	0,26
Е/А ЛЖ, усл.ед.	1,01±0,01	1,00±0,01	87,5	0,002

Из таблицы 14 следует, что достоверные гемодинамические различия параметров ЛЖ больных ХОБЛ средней степени тяжести в сочетании с ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ и без ОИМ, наблюдаются по показателям ФВ ЛЖ ($p=0,0002$), Е ($p=0,0003$) и Е/А ($p=0,002$). Как видно из таблиц 10 и 14, показатели диастолической функции ЛЖ больных ХОБЛ средней степени тяжести достоверно отличаются от группы контроля, а при развитии ОИМ еще более усугубляются. При сопоставимой сократительной способности миокарда ЛЖ больных ХОБЛ средней степени тяжести и группы контроля происходит достоверное ее снижение в подгруппе больных ХОБЛ средней степени тяжести в

сочетании с ОИМ с подъемом сегмента ST. Таким образом, в качестве факторов риска развития ОИМ у пациентов ХОБЛ средней степени тяжести могут быть рассмотрены такие показатели гемодинамики ЛЖ, как ФВ ЛЖ, Е ЛЖ и Е/А ЛЖ .

Таблица 15

Анализ различий показателей гемодинамики левых отделов сердца больных хронической обструктивной болезнью легких тяжелой степени без острого инфаркта миокарда и в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ

Показатели	1Б (n=19)	2Б (n=23)	U критерий Манна-Уитни	p
ТМЖП, мм	13,83±1,25	13,7±1,81	165,5	0,68
ТЗС ЛЖ, мм	11,83±1,47	11,7±1,03	169,5	0,29
КДО ЛЖ, мл	131,72±18,4	147,45±8,0	72,5	0,002
КСО ЛЖ, мл	56,11±6,04	58,6±15,21	156,5	0,5
УО ЛЖ, л/м ²	61,2±3,8	53,85±8,49	144,5	0,4
ФВ ЛЖ, %	54,44±4,59	43,75±6,96	53	0,0001
Е ЛЖ, м/с	0,70±0,01	0,61±0,01	43	0,0003
А ЛЖ, м/с	0,77±0,04	0,77±0,04	143,4	0,14
Е/А ЛЖ, усл.ед.	0,79±0,01	0,79±0,01	86,3	0,04

При сравнении показателей гемодинамики левых отделов сердца в подгруппах больных с тяжелой ХОБЛ без наличия ОИМ и в сочетании с ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ (табл.15), достоверные различия выявлены по следующим параметрам: КДО ЛЖ (p=0,002), ФВ ЛЖ (p=0,0001), Е ЛЖ (p=0,0003), Е/А ЛЖ (p=0,04). В подгруппах с тяжелой ХОБЛ имеются выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ, причем тяжесть изменений достоверно выше в группе с ОИМ. Показатели систолической функции достоверно отличаются от группы контроля в обоих случаях. Степень снижения сократительной способности миокарда ЛЖ нарастает в подгруппе ХОБЛ в сочетании с ОИМ.

Анализируя полученные результаты, можно сделать заключение о том, что у больных ХОБЛ средней степени тяжести имеет место нарушение диастолической функции ЛЖ. При развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у данной категории лиц ухудшается систолическая и усугубляется диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ. У пациентов с тяжелой ХОБЛ показатели систолической и диастолической функций ЛЖ исходно снижены. Развитие острой коронарной патологии на фоне хронического респираторного заболевания усиливает нарушения сократительной и релаксационной способности миокарда ЛЖ.

3.3. Изменение показателей функции внешнего дыхания и газового состава крови у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

Для выявления степени выраженности вентиляционных нарушений в 1 и 2-й группах нами были исследованы показатели ФВД. В группе больных с ХОБЛ исследование проводилось на 12-14 сутки с момента поступления. В группе пациентов с ХОБЛ в сочетании с ОИМ измерение дыхательных объемов производилось на 13-14 сутки. В группах пациенты были разделены в соответствии со степенью тяжести ХОБЛ. Результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16

Показатели вентиляционной функции легких и газового состава крови у больных хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени без острого инфаркта миокарда и в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ

Показатель	Контроль (n=25)	1А (n=21)	1Б (n=19)	2А (n=27)	2Б (n=23)
ОФВ ₁ , %	93,2±4,12	51,6±4,15 p<0,001	35,7±4,02 p<0,0001	43,1±3,35 p<0,0001	28,2±4,12 p<0,0001
ФЖЕЛ, %	94,4±5,34	73,2±5,63 p<0,001	60,8±3,56 p<0,0001	68,4±4,95 p<0,001	56,7±3,69 p<0,0001
МИТ, %	84,7±4,76	62,7±4,47 p<0,001	56,1±3,65 p<0,001	58,1±4,18 p<0,001	52,1±3,79 p<0,0001
МОС 25,%	86,2±5,54	48,9±5,45 p<0,0001	31,7±5,18 p<0,0001	46,1±4,84 p<0,0001	28,5±5,37 p<0,0001
МОС 50,%	79,4±5,35	42,5±6,84 p<0,0001	27,4±4,65 p<0,0001	36,8±4,45 p<0,0001	25,8±4,36 p<0,0001
МОС 75,%	72,8±4,94	40,1±6,53 p<0,0001	26,6±6,11 p<0,0001	37,3±5,37 p<0,0001	19,4±5,1 p<0,0001
pO ₂ , мм рт.ст.	86,2±1,46	77,4±1,49 p<0,01	67,8±0,91 p<0,01	76,5±0,68 p<0,01	64,1±1,09 p<0,0001
pCO ₂ , мм рт.ст.	37,1±1,25	41,8±1,07 p<0,05	43,5±0,73 p<0,05	41,5±0,63 p<0,05	49,8±0,43 p<0,001

Примечание: 1А - подгруппа больных ХОБЛ средней степени тяжести; 1Б – подгруппа ХОБЛ тяжелой степени; 2А – подгруппа ХОБЛ+ОИМ средней степени тяжести; 2Б – подгруппа ХОБЛ+ОИМ тяжелой степени; p – достоверность различий с контролем (<0,05).

Из таблицы следует, что показатели ФВД в обеих группах достоверно отличаются от группы контроля. В 1А и 2А подгруппах зарегистрированы умеренные обструктивные нарушения вентиляции, гипоксемия и гиперкапния. В 1Б и 2Б подгруппах отмечались тяжелые нарушения бронхиальной проходимости, выраженная гипоксемия и гиперкапния.

Далее нами были проанализированы различия показателей ФВД и газового состава крови в 1 и 2-й группах в зависимости от степени тяжести обструктивной патологии, что отражено в таблицах 17 и 18.

Таблица 17

Изменение показателей функции внешнего дыхания и газового состава крови у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от степени тяжести респираторной патологии

Показатели	1А (n=21)	1Б (n=19)	U критерий Манна-Уитни	p
ОФВ ₁ ,%	51,6±4,15	35,7±4,02	101	0,01
ФЖЕЛ, %	73,2±5,63	60,8±3,56	90	0,008
МИТ, %	62,7±4,47	56,1±3,65	98	0,04
МОС 25, %	48,9±5,45	31,7±5,18	4	0,0001
МОС 50, %	42,5±6,84	27,4±4,65	5,5	0,0003
МОС 75, %	40,1±6,53	26,6±6,11	25,5	0,004
pO ₂ , мм рт.ст.	77,4±1,49	67,8±0,91	102	0,01
pCO ₂ , мм рт.ст.	41,8±1,07	43,5±0,7	112	0,06

В зависимости от степени тяжести ХОБЛ у пациентов 1-й группы достоверные различия ФВД наблюдались по следующим показателям: ОФВ₁ (p=0,01), ФЖЕЛ (p=0,008), МИТ (p=0,04), МОС 25 (p=0,0001), МОС 50 (p=0,0003),

МОС 75 ($p=0,004$). Парциальное давление кислорода у пациентов тяжелой ХОБЛ также достоверно отличалось от подгруппы с ХОБЛ средней степени тяжести ($p=0,01$). Парциальное давление углекислого газа в обеих группах было сопоставимо, хотя статистически отличалось от нормальных показателей.

Таблица 18

Изменение показателей функции внешнего дыхания и газового состава крови больных хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ

Показатели	2А (n=27)	2Б (n=23)	U критерий Манна- Уитни	p
ОФВ ₁ ,%	43,1±3,35	28,2±4,12	30,5	0,00001
ФЖЕЛ,%	68,4±4,95	56,7±3,69	72,5	0,0008
МИТ,%	58,1±4,18	52,1±3,79	113,5	0,003
МОС 25,%	46,1±4,84	28,5±5,37	0,03	0,000001
МОС 50,%	36,8±4,45	25,8±4,36	49,0	0,00007
МОС 75,%	37,3±5,37	19,4±5,1	12,5	0,000003
pO ₂ , мм рт.ст.	76,5±0,68	64,1±1,09	121,4	0,001
pCO ₂ , мм рт.ст.	41,5±0,63	49,8±0,43	110	0,003

У пациентов 2-й группы показатели ФВД и газового состава крови у больных средней и тяжелой степени ХОБЛ имели достоверные отличия (табл. 18). Полученные данные свидетельствуют о том, что в обследованных группах больных имелись достоверные различия показателей ФВД и газов крови в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Это подтверждает необходимость разделения факторов риска развития острых коронарных событий с учетом нарушения вентиляционной функции легких.

Нами также произведен анализ различий показателей ФВД у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени в зависимости от наличия или отсутствия ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ. Полученные результаты представлены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19

Анализ различий между показателями функции внешнего дыхания и газового состава крови больных хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести без острого инфаркта миокарда и в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ

Показатели	1А (n=21)	2А (n=27)	U критерий Манна-Уитни	p
ОФВ ₁ ,%	51,6±4,15	43,1±3,35	167	0,03
ФЖЕЛ,%	73,2±5,63	68,4±4,95	167,5	0,03
МИТ,%	62,7±4,47	58,1±4,18	135,5	0,02
МОС 25,%	48,9±5,45	46,1±4,84	184	0,08
МОС 50,%	42,5±6,84	36,8±4,45	160	0,02
МОС 75,%	40,1±6,53	37,3±5,37	198,5	0,15
pO ₂ , мм рт.ст.	77,4±1,49	76,5±0,68	153	0,02
pCO ₂ , мм рт.ст.	41,8±1,07	41,5±0,63	191	0,11

У больных изолированной ХОБЛ средней степени тяжести установлены значимые различия с пациентами ХОБЛ средней степени тяжести в сочетании с ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ. В этих подгруппах достоверно различались такие показатели ФВД, как ОФВ₁ (p=0,03), МИТ (p=0,02), МОС 50 (p=0,02). В 2А подгруппе показатель pO₂ был достоверно ниже (p=0,02) в сравнении с 1А подгруппой.

В качестве показателей ФВД, имеющих влияние на риск ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у больных ХОБЛ средней степени тяжести могут быть рассмотрены ОФВ₁, МИТ, МОС 50, pO₂.

Анализ различий между показателями функции внешнего дыхания и газового состава крови больных хронической обструктивной болезнью легких тяжелой степени без острого инфаркта миокарда и в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ

Показатели	1Б (n=19)	2Б (n=23)	U критерий Манна-Уитни	p
ОФВ ₁ ,%	35,7±4,02	28,2±4,12	100	0,03
ФЖЕЛ,%	60,8±3,56	56,7±3,69	152,5	0,43
МИТ,%	56,1±3,65	52,1±3,79	105	0,04
МОС 25,%	31,7±5,18	28,5±5,37	128,5	0,14
МОС 50,%	27,4±4,65	25,8±4,36	143	0,29
МОС 75,%	26,6±6,11	19,4±5,1	99	0,03
pO ₂ , мм рт.ст.	67,8±0,91	64,1±1,09	106	0,02
pCO ₂ , мм рт.ст.	43,5±0,7	49,8±0,43	92	0,005

У больных изолированной тяжелой ХОБЛ установлены значимые различия с пациентами ХОБЛ тяжелой степени в сочетании с ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ. В этих подгруппах достоверно различались такие показатели ФВД, как ОФВ₁ (p=0,03), МИТ (p=0,04), МОС 75 (p=0,03). В 2Б подгруппе показатели pO₂ и pCO₂ были также достоверно ниже (p=0,02 и p=0,005 соответственно) в сравнении с 1Б подгруппой. В качестве возможных показателей ФВД для выявления риска ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у больных ХОБЛ тяжелой степени могут быть рассмотрены ОФВ₁, МИТ, МОС 75, pO₂ и pCO₂.

Таким образом, наличие острой коронарной патологии отрицательно влияет на показатели вентиляционной функции легких у больных ХОБЛ, утяжеляя степень бронхиальной обструкции, что, в свою очередь, увеличивает

выраженность артериальной гипоксемии у таких пациентов. Вероятно, это можно связать с нарушенной коронарной перфузией, снижением систолической функции ЛЖ, обострением ХОБЛ на фоне ОИМ, ограниченным применением способов реваскуляризации миокарда, а также более низким процентом ее эффективности у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и ИБС.

3.4. Взаимосвязь показателей легочной, внутрисердечной гемодинамики, функции внешнего дыхания и газового состава крови у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

Корреляционный анализ между показателями ФВД, газового состава крови и параметрами гемодинамики правых и левых отделов сердца у больных изолированной ХОБЛ и в сочетании с ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ показал, что существует взаимосвязь между степенью обструкции бронхов и изменениями гемодинамики правого и левого желудочков.

Таблица 21

Корреляционная матрица показателей функции внешнего дыхания, газового состава крови и гемодинамики правых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени

Группы	Показатели	ОВФ ₁	ФЖЕЛ	МИТ	МОС25	МОС50	МОС75	pO ₂	pCO ₂
1 А подгруппа (n=21)	КДО ПЖ	-0,06	0,01	0,03	-0,17	0,31	0,08	-0,39*	0,21
	КСО ПЖ	-0,29	-0,17	-0,13	0,08	-0,01	-0,16	-0,46*	0,11
	УИ ПЖ	0,51*	0,17	0,09	0,14	-0,12	0,11	0,28	0,01
	СИ ПЖ	-0,04	-0,14	0,10	0,15	0,30	-0,07	-0,22	-0,02
	ФВ ПЖ	0,20	0,03	-0,02	0,34	0,14	0,15	0,48*	-0,08
	СДЛА	-0,57*	-0,48*	-0,61*	-0,22	-0,37	-0,17	-0,42	0,17
	Е ПЖ	0,49*	0,39*	0,36*	0,42	-0,07	0,22	0,11	0,32
	А ПЖ	-0,44*	-0,50*	-0,45*	-0,11	-0,08	-0,18	-0,28	0,10
Е/А ПЖ	0,41*	0,36*	0,34*	0,16	0,07	0,26	0,33	0,48	
1 Б подгруппа (n=19)	КДО ПЖ	-0,39*	-0,43*	-0,37*	-0,08	0,06	-0,25	-0,46*	0,32*
	КСО ПЖ	-0,44*	-0,32*	-0,34*	-0,31	0,19	-0,22	-0,55*	0,42
	УИ ПЖ	0,33*	0,36*	0,40*	0,20	0,01	-0,26	0,02	0,37*
	СИ ПЖ	0,19	-0,47	-0,07	-0,02	0,25	-0,33	0,06	0,08
	ФВ ПЖ	0,53*	0,32*	0,55*	-0,22	-0,20	0,04	-0,05	0,42
	СДЛА	-0,62*	-0,51*	-0,41*	-0,02	0,45	-0,37	-0,56*	0,32*
	Е ПЖ	0,29	0,17	0,21	0,14	0,01	0,11	0,49	0,24
	А ПЖ	-0,34*	-0,33*	-0,31*	0,26	0,04	0,17	-0,38	-0,09
Е/А ПЖ	0,15	-0,05	0,20	-0,20	0,06	0,04	0,37	0,16	

Примечание. Непараметрический коэффициент корреляции Спирмена r_s, статистическая корреляционная связь при * - p<0,05.

У больных 1-й группы с ХОБЛ средней степени тяжести нарушение диастолической функции ПЖ достоверно коррелировало с уменьшением ОФВ₁, ФЖЕЛ, МИТ (табл. 21). При повышении СДЛА отмечалась обратная зависимость

и снижались показатели $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и МИТ ($r_s = -0,57$, $-0,48$ и $-0,61$ соответственно, при $p < 0,05$).

При анализе взаимосвязи газового состава крови и показателей легочной гемодинамики в 1А подгруппе было установлено, что снижение парциального давления кислорода в артериализованной крови приводит к увеличению объемов ПЖ, снижению насосной функции ПЖ, вызывая его систолическую дисфункцию (табл. 21). Достоверных корреляционных связей между показателями легочной гемодинамики и парциальным давлением углекислого газа артериализованной крови не выявлено.

В 1Б подгруппе у пациентов с тяжелой ХОБЛ обнаружены достоверные корреляционные связи между показателями, характеризующими степень обструкции бронхов и систолическую дисфункцию ПЖ. Так, достоверная корреляционная связь установлена между КДО ПЖ, КСО ПЖ, ФВ ПЖ и $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, МИТ (табл. 21). С увеличением СДЛА отмечалось снижение $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и МИТ (коэффициент корреляции $-0,62$, $-0,41$ и $-0,51$ соответственно, при $p < 0,05$). Взаимосвязь показателей ФВД и диастолической функции ПЖ у пациентов 1Б подгруппы была не столь выраженной в сравнении с 1А подгруппой.

При анализе зависимости показателей легочной гемодинамики от газового состава крови было установлено, что снижение pO_2 имеет обратную связь с объемными параметрами ПЖ и СДЛА, а повышение pCO_2 , наоборот, имеет умеренную прямую достоверную связь с данными показателями (табл. 21).

В 2А подгруппе на фоне ОИМ с подъемом сегмента ST у больных ХОБЛ средней степени тяжести ухудшение показателей бронхиальной обструкции приводит к снижению как диастолической, так и систолической функции ПЖ, нарастанию СДЛА. Гипоксемия и гиперкапния вызывают дилатацию ПЖ и снижение его насосной функции (табл. 22).

Корреляционная матрица показателей функции внешнего дыхания, газового состава крови и гемодинамики правых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ

Группы	Показатели	ОВФ1	ФЖЕЛ	МИТ	МОС25	МОС50	МОС75	pO ₂	pCO ₂
2 А подгруппа (n=27)	КДО ПЖ	-0,46*	-0,32*	-0,34*	-0,41*	-0,36*	-0,32*	-0,41*	0,36*
	КСО ПЖ	-0,38*	-0,32*	-0,35*	-0,39*	-0,02	-0,02	-0,04	0,38
	УИ ПЖ	0,29	-0,14	-0,16	-0,17	-0,18	0,13	-0,36	0,13
	СИ ПЖ	-0,22	-0,30	-0,18	-0,08	-0,12	-0,17	0,04	-0,04
	ФВ ПЖ	0,34*	-0,06	0,01	-0,12	-0,03	0,32	0,53*	0,18
	СДЛА	-0,67*	0,58*	0,48*	0,46*	0,37	-0,13	-0,58*	0,46*
	Е ПЖ	0,57*	0,47*	0,35*	0,07	0,22	0,40	-0,25	0,12
	А ПЖ	-0,52*	-0,43*	-0,46*	0,09	0,01	0,03	0,09	-0,01
	Е/А ПЖ	0,34*	0,35*	0,39*	-0,16	0,18	0,09	-0,28	0,06
2 Б подгруппа (n=23)	КДО ПЖ	-0,46*	-0,42*	-0,65*	-0,44*	0,01	-0,03	-0,52*	0,31*
	КСО ПЖ	-0,52*	-0,47*	-0,43*	-0,36*	0,12	-0,16	-0,43*	0,42*
	УИ ПЖ	0,54*	0,32*	-0,22	0,32	-0,23	0,07	-0,19	-0,17
	СИ ПЖ	0,43*	0,38*	0,00	0,03	-0,34	-0,32	0,23	-0,43
	ФВ ПЖ	0,58*	0,35*	0,36*	0,33*	0,32*	0,32*	-0,52*	0,55*
	СДЛА	-0,63*	-0,55*	-0,41*	-0,40*	0,08	0,35	-0,57*	0,43*
	Е ПЖ	0,19	0,11	-0,08	-0,06	-0,43	-0,11	0,03	0,15
	А ПЖ	0,10	-0,09	0,14	-0,18	0,10	-0,23	-0,60*	0,47*
	Е/А ПЖ	0,16	0,12	-0,12	0,02	-0,05	0,13	0,38	0,15

Примечание. Непараметрический коэффициент корреляции Спирмена r_s , статистическая корреляционная связь при * - $p < 0,05$.

У пациентов 2Б подгруппы с тяжелой ХОБЛ и ОИМ снижение объемных показателей ФВД, снижение pO₂ и повышение pCO₂ негативно влияют на сократительную способность миокарда ПЖ, в то время как взаимосвязи данных показателей с диастолической функцией ПЖ практически не выявлено (табл. 22).

Таким образом, у больных ХОБЛ происходит нарушение диастолической функции ПЖ в ответ на ухудшение показателей бронхиальной обструкции. При утяжелении ХОБЛ к имеющимся изменениям присоединяется и нарушение систолической функции ПЖ. Гипоксемия оказывает негативное влияние на сократительную способность ПЖ у больных среднетяжелой ХОБЛ. У пациентов с тяжелой ХОБЛ снижение pO₂ и увеличение pCO₂ также приводят к систолической дисфункции ПЖ. При сочетании ХОБЛ с ОИМ у пациентов с респираторной патологией средней степени тяжести вслед за снижением бронхиальной

проходимости отмечается нарушение релаксационной и сократительной способности миокарда ПЖ. Следовательно, обструктивные респираторные нарушения, гипоксемия и гиперкапния у больных ХОБЛ негативно влияют на ремоделирование правых отделов сердца. Наличие ОИМ еще больше утяжеляет течение ХОБЛ.

В ходе корреляционного анализа между показателями ФВД, газового состава артериальной крови и параметрами гемодинамики левых отделов сердца у больных ХОБЛ установлено, что имеется различный тип взаимосвязи между параметрами в зависимости от наличия или отсутствия ОИМ (табл. 23). Так, в 1А подгруппе выявлена достоверная умеренная связь $ОФВ_1$ с E , A , E/A ($r_s = 0,32$, $-0,35$ и $0,37$ соответственно, при $p < 0,05$) и pO_2 с E , E/A ($r_s = 0,37$ и $0,39$ соответственно, при $p < 0,05$). Это означает, что у больных ХОБЛ средней степени тяжести с утяжелением степени бронхиальной обструкции и нарастанием гипоксемии происходит нарушение релаксационной функции ЛЖ, что приводит к его диастолической дисфункции.

У пациентов с тяжелой ХОБЛ (1Б подгруппа) к указанным выше нарушениям присоединяется также отрицательное влияние гиперкапнии на диастолическую функцию ЛЖ (табл. 23). Кроме того, снижение ФЖЕЛ имеет умеренную отрицательную связь с ТМЖП и ТЗСЛЖ ($r_s = -0,53$ и $-0,60$ соответственно, при $p < 0,05$), то есть развивается гипертрофия миокарда ЛЖ. При развитии гипоксемии и гиперкапнии отмечается снижение ФВ ЛЖ ($r_s = -0,55$ и $-0,59$ соответственно, при $p < 0,05$). По-видимому, гипертрофия миокарда носит компенсаторный характер при усилении бронхиальной обструкции и развитии гипоксемии.

Корреляционная матрица показателей функции внешнего дыхания, газового состава крови и гемодинамики левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени

Группы	Показатели	ОВФ ₁	ФЖЕЛ	МИТ	МОС25	МОС50	МОС75	pO ₂	pCO ₂
1 А подгруппа (n=21)	КДО ЛЖ	0,13	-0,19	-0,27	0,04	0,42	-0,24	-0,02	-0,36
	КСО ЛЖ	0,07	0,39	0,08	-0,10	0,20	0,10	0,02	0,27
	УО ЛЖ	0,23	0,29	0,18	0,29	0,28	0,11	0,23	0,23
	ФВ ЛЖ	0,04	-0,07	0,11	-0,18	-0,15	-0,26	0,11	0,10
	ТМЖП	0,43	0,34	0,23	0,27	0,22	0,22	-0,22	0,25
	ТЗСЛЖ	-0,28	-0,10	-0,27	0,20	-0,02	-0,02	-0,22	-0,11
	Е ЛЖ	0,32*	0,30	0,14	0,11	0,27	0,17	0,37*	0,17
	А ЛЖ	-0,35*	0,04	0,09	0,05	0,15	0,19	0,21	0,23
	Е/А ЛЖ	0,37*	0,21	0,12	0,19	0,05	-0,03	0,39*	0,09
1 Б подгруппа (n=19)	КДО ЛЖ	0,13	-0,21	0,02	0,08	-0,11	-0,58*	0,16	-0,02
	КСО ЛЖ	-0,01	-0,42	-0,06	0,04	0,01	-0,30	0,32	-0,12
	УО ЛЖ	0,21	0,17	0,28	0,26	0,12	0,13	0,26	-0,11
	ФВ ЛЖ	0,32	-0,18	0,48	0,24	0,22	-0,21	0,55*	-0,59*
	ТМЖП	0,27	-0,53*	0,31	0,27	0,15	-0,29	0,29	0,28
	ТЗСЛЖ	0,07	-0,60*	0,14	-0,29	-0,01	-0,14	0,16	0,04
	Е ЛЖ	0,43*	0,13	0,30	0,11	0,11	0,22	0,52*	-0,32*
	А ЛЖ	-0,32*	-0,07	-0,14	-0,01	-0,30	0,12	-0,33*	0,38*
	Е/А ЛЖ	0,33*	0,23	0,22	0,19	0,22	0,30	0,44*	-0,35*

Примечание. Непараметрический коэффициент корреляции Спирмена r_s , статистическая корреляционная связь при * - $p < 0,05$.

В случае сочетания ХОБЛ с ИБС и развития ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ выявлена взаимосвязь показателей бронхиальной обструкции и систолической функции ЛЖ. В 2А и 2Б подгруппе при снижении ОФВ₁ и МОС 75 отмечаются увеличение объемных показателей ЛЖ и снижение его сократительной способности, что характеризует развитие систолической дисфункции ЛЖ (табл. 24). По нашему мнению, эту зависимость можно объяснить развитием застойных явлений в малом кругу кровообращения и взаимоотягощающим влиянием двух коморбидных заболеваний.

Корреляционная матрица показателей функции внешнего дыхания, газового состава крови и гемодинамики левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ

Группы	Показатели	ОВФ1	ФЖЕЛ	МИТ	МОС25	МОС50	МОС75	pO ₂	pCO ₂
2 А подгруппа (n=27)	КДО ЛЖ	-0,50*	-0,08	-0,09	0,23	0,03	-0,43*	-0,32*	0,53*
	КСО ЛЖ	-0,42*	-0,00	-0,35	0,05	-0,15	-0,36*	0,11	-0,10
	УО ЛЖ	0,43*	-0,31	0,12	0,20	0,00	0,47*	-0,00	0,27
	ФВ ЛЖ	0,55*	-0,03	0,15	-0,02	0,26	0,43*	0,46*	-0,43*
	ТМЖП	-0,17	0,12	-0,21	-0,23	0,09	0,18	-0,41*	0,32*
	ТЗСЛЖ	-0,11	0,03	-0,26	-0,11	0,24	0,04	-0,36*	0,32*
	Е ЛЖ	0,12	0,23	0,06	0,22	0,13	0,28	0,08	0,01
	А ЛЖ	0,30	0,32	0,12	0,16	0,03	0,32	0,22	0,08
	Е/А ЛЖ	0,09	0,19	0,01	0,19	0,27	0,16	0,17	-0,02
2 Б подгруппа (n=23)	КДО ЛЖ	-0,56*	0,09	0,01	0,01	0,09	-0,36*	-0,58*	0,43*
	КСО ЛЖ	-0,61*	0,05	-0,10	0,10	-0,33	-0,32*	-0,43*	0,38*
	УО ЛЖ	0,58*	0,51*	0,28	-0,13	0,33	0,40*	0,44	-0,34*
	ФВ ЛЖ	0,43*	-0,07	-0,04	-0,26	0,01	0,55*	0,59*	-0,42*
	ТМЖП	0,40*	0,12	0,09	0,19	0,10	-0,33*	-0,42	0,24
	ТЗСЛЖ	0,38*	0,14	0,04	0,22	0,06	-0,37*	-0,15	0,09
	Е ЛЖ	0,22	0,26	0,04	0,24	0,03	0,22	0,04	0,20
	А ЛЖ	0,21	0,12	0,12	0,16	0,10	0,29	0,12	0,12
	Е/А ЛЖ	0,14	0,27	0,10	0,11	0,16	0,15	0,01	0,27

Примечание. Непараметрический коэффициент корреляции Спирмена r_s , статистическая корреляционная связь при * - $p < 0,05$.

Гипоксемия и гиперкапния в 2А подгруппе по-прежнему оказывают влияние на ремоделирование миокарда ЛЖ в виде его гипертрофии и снижают ФВ. А в 2Б подгруппе достоверной связи между нарушением газового состава артериальной крови и гипертрофией миокарда ЛЖ не выявлено, что, вероятнее всего, обусловлено преобладанием дистрофических процессов в миокарде ЛЖ и развитием дилатации камер ЛЖ. В 2 группе пациентов также не выявлено достоверных связей показателей бронхиальной обструкции и диастолической функции ЛЖ.

Полученные нами результаты говорят о влиянии тяжести бронхиальной обструкции на параметры систолической и диастолической функции ЛЖ. Так, у пациентов с ХОБЛ выявлено преимущественное влияние параметров ФВД и

газового состава крови на развитие нарушений релаксационной способности миокарда ЛЖ. По мере утяжеления ХОБЛ, к этим нарушениям присоединяется частичное ухудшение систолической функции ЛЖ. При наличии коморбидности ХОБЛ с ИБС и развитии ОИМ тяжесть бронхиальной обструкции и наличие гипоксемии с гиперкапнией четко коррелируют с показателями систолической функции ЛЖ. При этом прямого действия на диастолическую функцию ЛЖ нет. Таким способом реализуются механизмы взаимного отягощения двух нозологий, что в конечном итоге приводит к ухудшению прогноза у данной категории больных.

3.5. Изменения коронарного кровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы по данным ангиографического исследования

Для изучения особенностей атеросклеротического поражения коронарных артерий протоколы коронароангиографии 90 пациентов, перенесших ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ, были подвергнуты всестороннему анализу. Для выявления основных закономерностей пациенты были разделены на 2 группы с учетом наличия ХОБЛ. В первую группу вошли 50 человек с ОИМ и наличием ХОБЛ в анамнезе. Вторую группу составили 40 больных ОИМ, которые не страдали хронической респираторной патологией.

Основные параметры, учитываемые при обработке протоколов коронароангиографии в двух группах пациентов: общее количество стенозов КА, степень выраженности стенозирования просвета, диаметр пораженных артерий, проксимальная или дистальная локализация атеросклеротической бляшки в основных ветвях КА, протяженность поражения.

Полученные данные представлены в таблице 25.

Как видно из таблицы, КА у коморбидных пациентов были поражены атеросклерозом в большей степени. Так, суммарное количество стенозов достоверно превышало таковое в группе ОИМ без ХОБЛ. Более того, гемодинамически значимые стенозы (стенозы более 70%) также преобладали у больных 1-й группы в сравнении с 2-й группой ($p=0,009$), что, вероятно, может говорить о более высоком риске развития острых коронарных событий у данной категории пациентов. Обращает на себя внимание и тот факт, что протяженные стенозы (более 20 мм) чаще встречались в группе больных, анамнез которых был отягощен хронической обструктивной респираторной патологией ($p=0,04$). Напротив, количество окклюзий и критических стенозов КА в обеих группах было сопоставимо.

Подробно изучена локализация атеросклеротических бляшек с учетом калибра КА. Исходя из данных, приведенных в таблице 25, становится очевидным, что в группах с коморбидной по ХОБЛ патологией и без нее, нет достоверной разницы в количестве стенозов ствола ЛКА и основных ветвей КА. Напротив, стенозы КА 2-го порядка достоверно чаще встречались в 1-й группе пациентов ($p=0,0002$).

Таблица 25

Характеристика состояния коронарного русла у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ в зависимости от наличия хронической обструктивной болезни легких

Показатель	ХОБЛ+ОИМ, n=50	ОИМ, n=40	χ^2	p
Общее число стенозов	4[3;5]	2[2;3]	5,88	0,02
Гемодинамически значимые стенозы	1[0;3]	0[0;1]	6,81	0,009
Окклюзии и субокклюзии	2[1;3]	1[1;2]	2,17	0,14
Протяженные стенозы	0[0;1]	0[0;0]	4,41	0,04
Стенозы ствола ЛКА	0[0;1]	0[0;0]	1,74	0,19
Стенозы основных ветвей КА	3[1;3]	2[1;3]	3,11	0,08
Гемодинамически значимые стенозы основных ветвей КА	0[0;1]	0[0;1]	0,12	0,73
Окклюзии и субокклюзии основных ветвей КА	2[1;2]	1[1;2]	3,36	0,07
Стенозы КА 2-го порядка	1[1;2]	0[0;0]	14,11	0,0002
Проксимальные стенозы	1[0;1]	0[0;2]	3,96	0,05
Гемодинамически значимые проксимальные стенозы	0[0;1]	0[0;1]	0,14	0,9
Стенозы среднего сегмента	2[1;2]	1[1;2]	5,60	0,02
Гемодинамически значимые стенозы среднего сегмента	1[1;2]	1[0;1]	1,18	0,28
Дистальные стенозы	1[0;1]	0[0;0]	4,68	0,03
Гемодинамически значимые стенозы дистального сегмента	0[0;1]	0[0;0]	1,36	0,24

Примечание: p рассчитана для критерия χ^2 .

Для прогнозирования объема поражения миокарда и эффективности проведения интервенционного лечения весьма актуальным является разделение стенозов основных ветвей КА по локализации, где выделяют стенозы проксимального, среднего и дистального сегментов. В группе больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST ЭКГ и сопутствующей ХОБЛ в анамнезе нами выявлена тенденция к большему количеству стенозов проксимальных сегментов КА ($p=0,05$). В 1-й группе общее количество стенозов средних ($p=0,02$) и дистальных ($p=0,03$) сегментов КА было достоверно выше в сравнении с 2-й группой. А число стенозов, где объем атеросклеротической бляшки превышал 70% диаметра КА, в группах было сопоставимо.

Для выявления характера поражения коронарного русла у больных ХОБЛ при развитии ОИМ в зависимости от степени тяжести респираторной патологии 1-я группа пациентов была разделена на две подгруппы: 1А – больные ХОБЛ средней степени тяжести (27 человек), 1Б – больные с тяжелой ХОБЛ (23 человека). Результаты, полученные в ходе анализа, представлены в таблице 26.

Характеристика поражения коронарного русла при развитии ОИМ у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести респираторной патологии

Показатель	1 А, n=27	1 Б, n=23	χ^2	p
Общее число стенозов	4[3;5]	4[3;5]	1,98	0,16
Гемодинамически значимые стенозы	1[0;2]	1[0;3]	0,11	0,81
Окклюзии и субокклюзии	2[1;3]	2[2;3]	1,61	0,21
Протяженные стенозы	0[0;1]	0[0;1]	0,10	0,82
Стенозы ствола левой КА	0[0;1]	0[0;0]	1,38	0,34
Стенозы основных ветвей КА	2[1;3]	3[1;3]	3,02	0,09
Гемодинамически значимые стенозы основных ветвей КА	0[0;1]	0[0;1]	0,12	0,73
Окклюзии и субокклюзии основных ветвей КА	1[1;2]	2[1;2]	1,91	0,17
Стенозы КА 2-го порядка	1[1;2]	2[1;2]	2,54	0,11
Проксимальные стенозы	1[0;1]	1[0;2]	1,43	0,26
Гемодинамически значимые проксимальные стенозы	0[0;1]	0[0;1]	0,18	0,5
Стенозы среднего сегмента	2[1;2]	2[1;2]	0,22	0,49
Гемодинамически значимые стенозы среднего сегмента	1[1;2]	1[1;3]	3,11	0,08
Дистальные стенозы	1[0;1]	1[1;2]	4,05	0,01
Гемодинамически значимые стенозы дистального сегмента	0[0;1]	1[0;1]	3,78	0,04

Примечание: p рассчитана для критерия χ^2 .

Исходя из результатов таблицы 26 можно сделать вывод о том, что с утяжелением ХОБЛ нарастает и степень поражения дистальных отделов коронарных артерий, так как при развитии ОИМ у больных с тяжелой ХОБЛ количество дистальных стенозов, в том числе гемодинамически значимых, больше в сравнении с лицами, страдающими среднетяжелой обструктивной патологией легких.

Следующим вопросом нашего исследования явился поиск взаимосвязи между изменением сосудистого русла у больных ХОБЛ в сочетании с ОИМ с подъемом сегмента ST и основными факторами риска в популяции, признанными

ведущими в развитии как ХОБЛ, так и сердечно-сосудистой патологии. Такой анализ, по нашему мнению, позволит выбрать наиболее весомые показатели, повышающие риск развития острых коронарных событий у больных ХОБЛ. В таблице 27 представлены данные о корреляционных связях между показателями коронароангиографии больных 1-й группы и стажем курения, анамнезом курения, уровнем маркера системного воспаления – СРБ, показателями липидограммы данных пациентов.

Установлено, что в группе коморбидных больных имеется прямая зависимость между общим количеством стенозов и основными факторами риска: СК, АК, СРБ, ОХС и ЛПНП. Количество протяженных стенозов, гемодинамически значимых стенозов основных ветвей КА (в том числе, критических), стенозов проксимальных и дистальных сегментов КА достоверно коррелировало с АК и уровнем СРБ. Подобным образом общее число стенозов, окклюзий и субокклюзий КА, дистальных стенозов (в том числе, гемодинамически значимых) имело прямую зависимость от ЛПНП, а общее количество стенозов также коррелировало с уровнем ОХС. Установлена достоверная обратная зависимость между количеством дистальных (в том числе, гемодинамически значимых) стенозов КА и уровнем ЛПВП, что указывает на прогрессирование атеросклероза и увеличение количества дистальных стенозов КА при снижении уровня антиатерогенной фракции липопротеидов.

При проведении корреляционного анализа в группе больных с изолированной острой коронарной патологией также установлены некоторые закономерности. Выявлено, что имеется достоверная корреляционная связь между общим количеством стенозов (в том числе, гемодинамически значимых) и АК, уровнем ОХС, ЛПНП, ТГ. С увеличением уровня ОХС и ЛПНП достоверно возрастало количество стенозов основных ветвей (значимых и критических). Не установлено зависимости между количеством дистальных стенозов (в том числе, гемодинамически значимых) и СРБ, АК, данными липидограммы.

Таким образом, полученные нами результаты говорят о более тяжелом поражении коронарного русла у больных ХОБЛ при развитии острых коронарных

событий в сравнении с изолированным ОИМ. Степень поражения дистальных отделов коронарных артерий нарастает с утяжелением ХОБЛ. Степень поражения коронарного русла в группе с коморбидной патологией в большей степени коррелирует с такими факторами риска, как АК, СРБ, ЛПВП. В группе с изолированной острой сердечно-сосудистой патологией данные коронарографии преимущественно имеют взаимосвязь с показателями липидограммы. Характер нарушений коронарного кровотока у больных хронической респираторной патологией ухудшает прогноз, снижает возможность выполнения и конечную эффективность оперативного лечения ИБС.

Взаимосвязь показателей коронароангиографии со стажем и анамнезом курения, уровнем С-реактивного белка и данными липидограммы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ

Показатель	СК, лет	АК, пачка/лет	СРБ, г/л	ОХС, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Общее число стенозов	0,71*	0,79*	0,56*	0,39*	0,42*	0,20	-0,06
Гемодинамически значимые стенозы	0,46*	0,55*	0,51*	0,27	-0,14	0,06	0,28
Окклюзии и субокклюзии	0,03	0,12	0,08	0,08	0,39*	0,21	0,21
Протяженные стенозы	0,30	0,46*	0,53*	0,14	0,04	0,16	0,11
Стенозы ствола левой КА	-0,06	0,04	-0,17	0,05	-0,05	0,04	0,12
Стенозы основных ветвей КА	0,16	0,30	0,35	-0,05	0,30	-0,17	0,21
Гемодинамически значимые стенозы основных ветвей КА	0,25	0,47*	0,44*	0,08	0,08	-0,08	-0,10
Окклюзии и субокклюзии основных ветвей КА	0,35	0,52*	0,60*	0,37	0,16	-0,05	0,08
Стенозы КА 2-го порядка	0,02	0,10	0,22	0,23	0,13	0,13	0,08
Проксимальные стенозы	0,35	0,48*	0,46*	0,03	0,11	0,06	0,15

Примечание. Непараметрический коэффициент корреляции Спирмена r_s , *-статистическая корреляционная связь при $p < 0,05$.

Гемодинамически значимые проксимальные стенозы	0,35	0,35	0,17	0,14	-0,02	0,21	0,34
Стенозы среднего сегмента	0,29	0,17	0,16	-0,04	0,04	-0,22	0,30
Гемодинамически значимые стенозы среднего сегмента	0,28	0,15	0,26	-0,17	0,22	-0,12	0,32
Дистальные стенозы	0,07	0,43*	0,39*	0,36	0,39*	-0,48*	0,26
Гемодинамически значимые стенозы дистального сегмента	0,09	0,37*	0,24	0,24	0,37*	-0,49*	0,15

3.6. Состояние реактивности эндотелия плечевой артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких при развитии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

Важнейшими функциями сосудистого эндотелия являются контроль вазоконстрикции и вазодилатации, регулирование компонентов свертывающей системы, ангиогенез, барьерная иммунная функция.

Для изучения вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия нами проведены пробы эндотелийзависимой (проба с реактивной гиперемией) и эндотелийнезависимой (проба с нитроглицерином) вазодилатации. В этих целях обследовано 90 пациентов. Средний возраст больных составил $65 \pm 2,4$ года. Все лица были разделены на 2 группы: 40 человек с диагнозом ХОБЛ составили первую группу. Во вторую группу вошли 50 больных с наличием ХОБЛ в анамнезе и текущим ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ.

В каждой группе пациентов выделено по 2 подгруппы в зависимости от тяжести ХОБЛ. В 1А подгруппу вошел 21 человек с ХОБЛ средней степени тяжести (GOLD II, класс B и C), в 1Б подгруппу включены 19 человек с ХОБЛ тяжелой степени (GOLD III, класс C и D). В 2А подгруппу вошли 27 человек (GOLD II, класс B и C), в 2Б подгруппу - 23 человека (GOLD III, класс C и D).

В контрольную группу включены 20 практически здоровых добровольцев, не имеющих в анамнезе хронических заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, сопоставимых по полу и возрасту с основными группами.

В качестве маркера атеросклероза производилось измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии. Лица с толщиной КИМ более 0,90 мм из исследования исключались. Толщина КИМ пациентов 1-й группы составила $0,77 \pm 0,03$ мм, 2 группы – $0,80 \pm 0,03$ мм. Толщина КИМ контрольной группы была равна $0,76 \pm 0,02$ мм. Достоверных различий данного показателя между группами, а также в сравнении с нормальными величинами не обнаружено.

Подавляющее большинство пациентов из обеих групп были курильщиками. Исследование проводилось в первой группе на 12-14 сутки при достижении ремиссии ХОБЛ. Во 2-й группе реактивность плечевой артерии исследовалась на 11-12 сутки для того, чтобы исключить ложные результаты при применении вазоактивных лекарственных препаратов (нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы).

Результаты пробы с реактивной гиперемией представлены в таблице 28. У пациентов в контрольной группе исходный диаметр артерии в систолу составил $3,27 \pm 0,05$ мм, в диастолу - $2,87 \pm 0,06$ мм. Толщина стенки плечевой артерии составила $0,3 \pm 0,02$ мм. При проведении пробы с реактивной гиперемией диаметр плечевой артерии в систолу увеличился до $3,76 \pm 0,07$ мм, в диастолу – до $3,18 \pm 0,08$ мм. При этом эндотелийзависимая вазодилатация в систолу составила $15,1 \pm 1,55\%$, в диастолу – $14,6 \pm 1,9\%$. Максимальная скорость кровотока исходно составила $0,68 \pm 0,04$ м/с, достоверно увеличиваясь до $1,25 \pm 0,07$ м/с после пробы. Изменение скорости кровотока в ответ на ЭЗВД составило $183,8 \pm 4,6\%$.

Нормальным при проведении пробы с реактивной гиперемией считается прирост диаметра артерии на 15% и более. Показатели теста ЭЗВД контрольной группы достоверно не отличались от нормы.

У пациентов 1А подгруппы исходный диаметр ПА в систолу составил $4,47 \pm 0,09$ мм, в диастолу - $3,89 \pm 0,06$ мм. Оба показателя достоверно отличались от значений в контрольной группе ($p < 0,01$; $p < 0,001$). При проведении пробы с реактивной гиперемией диаметр ПА в систолу и диастолу достоверно возрастал в сравнении с группой здоровых, составив $4,87 \pm 0,1$ мм и $3,99 \pm 0,04$ мм соответственно ($p_1 < 0,001$). Толщина стенки ПА была достоверно больше в сравнении с контролем – $0,46 \pm 0,02$ мм ($p < 0,01$).

Ультразвуковые и доплерографические параметры плечевой артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких с учетом степени тяжести без острого инфаркта миокарда и в сочетании с острым инфарктом миокарда на фоне проведения пробы с реактивной гиперемией

Показатель	Контроль (n=20)	1А (n=21)	1Б (n=19)	2А (n=27)	2Б (n=23)
Диаметр артерии в систолу, мм	3,27±0,05 3,76±0,07	4,47±0,09 4,87±0,1	4,56±0,06 4,92±0,04	4,59±0,04 4,90±0,06	4,77±0,07 5,08±0,05
р		<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
р ₁		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Диаметр артерии в диастолу, мм	2,87±0,06 3,18±0,08	3,89±0,06 3,99±0,04	3,92±0,03 4,02±0,05	3,98±0,06 4,15±0,08	4,10±0,07 4,28±0,09
р		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
р ₁		<0,001	<0,001	<0,001	<0,0001
Максимальная скорость кровотока, м/с	0,68±0,04 1,25±0,07	0,57±0,03 0,77±0,04	0,53±0,02 0,72±0,04	0,50±0,03 0,65±0,05	0,44±0,02 0,54±0,04
р		<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
р ₁		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Изменение скорости кровотока в ответ на реактивную гиперемию, %	183,8±4,6	135,1±6,1	135,8±4,7	130±3,8	122,8±4,6
р ₁		<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
Толщина стенки плечевой артерии, мм	0,30±0,02	0,46±0,02	0,47±0,03	0,49±0,02	0,49±0,01
р		<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
Потокзависимая вазодилатация в систолу, %	15,1±1,5	8,9±0,9	7,9±1,0	6,8±0,8	5,8±0,8
р ₁		<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
Потокзависимая вазодилатация в диастолу, %	14,6±1,9	5,2±0,5	5,1±0,4	4,3±0,3	4,1±0,3
р ₁		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. Над пунктирной линией представлены показатели до проведения пробы, под линией - после проведения пробы с реактивной гиперемией; р- достоверность различия исходных показателей в сравнении с контрольной группой; р₁ – достоверность различия показателей в сравнении с контрольной группой после проведения пробы с реактивной гиперемией

Эндотелийзависимая вазодилатация в систолу и в диастолу были достоверно ниже, чем аналогичные показатели в контрольной группе, составив $8,9\pm 0,9\%$ и $5,2\pm 0,5\%$ соответственно. После проведения теста с реактивной гиперемией максимальная скорость кровотока у пациентов 1А подгруппы возрастала с $0,57\pm 0,03$ м/с до $0,77\pm 0,04$ м/с, оставаясь достоверно ниже в сравнении со здоровыми ($p_1 < 0,001$). Изменение скорости кровотока в ответ на пробу с реактивной гиперемией составило $135,1\pm 6,1\%$ против $183,8\pm 4,6\%$ у здоровых лиц ($p_1 < 0,01$).

У больных 1Б подгруппы исходный диаметр ПА в систолу был равен $4,56\pm 0,06$ мм, что достоверно больше, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). После пробы с реактивной гиперемией данный показатель составил $4,92\pm 0,04$ мм, что достоверно отличалось от группы здоровых ($p_1 < 0,001$). Диастолический диаметр ПА до и после пробы достоверно ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$) отличался от группы контроля и составил $3,92\pm 0,03$ мм и $4,02\pm 0,05$ мм соответственно. Толщина стенки ПА у данной подгруппы больных была равна $0,47\pm 0,03$ мм ($p < 0,01$). Эндотелийзависимая дилатация в систолу и в диастолу также достоверно отличались от здоровых лиц ($p_1 < 0,01$; $p_1 < 0,001$), составив $7,9\pm 0,1\%$ и $5,1\pm 0,4\%$ соответственно. Изменение скорости кровотока в ответ на реактивную гиперемию равнялось $135,8\pm 4,7\%$ ($p_1 < 0,01$). Максимальная скорость кровотока в 1Б подгруппе, по сравнению с контрольной группой, имела достоверно низкие значения, составив при этом до пробы $0,53\pm 0,02$ м/с ($p < 0,001$) и $0,72\pm 0,04$ м/с после пробы ($p_1 < 0,001$).

Во 2А подгруппе исходный диаметр ПА в систолу был достоверно больше, чем в группе контроля, и составил $4,59\pm 0,04$ мм ($p < 0,001$), достоверно увеличиваясь до $4,90\pm 0,06$ мм после пробы с реактивной гиперемией ($p_1 < 0,001$). Диастолический диаметр ПА составил $3,98\pm 0,06$ мм, увеличившись до $4,15\pm 0,08$ мм после пробы ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$). Дилатация, вызванная током крови, как в систолу, так и в диастолу была ниже значений контрольной группы и достоверно с ними различалась. Максимальная скорость кровотока исходно ($0,50\pm 0,03$ м/с) и после пробы ($0,65\pm 0,05$ м/с) были достоверно ниже соответствующих значений

группы здоровых лиц ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$). Изменение скорости кровотока в ответ на реактивную гиперемия также было достоверно снижено в сравнении с контролем и составило $130 \pm 3,8\%$ ($p < 0,001$).

У пациентов 2Б подгруппы систолический и диастолический диаметр ПА исходно составили $4,77 \pm 0,07$ мм и $4,10 \pm 0,07$ мм соответственно, достоверно отличаясь от контроля ($p < 0,001$). После пробы с реактивной гиперемией систолический и диастолический диаметр ПА были достоверно больше, чем у здоровых лиц ($p_1 < 0,001$; $p_1 < 0,0001$) и равнялись $5,08 \pm 0,05$ мм и $4,28 \pm 0,09$ мм соответственно. Эндотелийзависимая дилатация в систолу и диастолу была значительно ниже показателей контрольной группы и составила $5,8 \pm 0,8\%$ против $15,1 \pm 1,5\%$ и $4,1 \pm 0,3\%$ против $14,6 \pm 1,9\%$ ($p_1 < 0,001$; $p_1 < 0,001$). Максимальная скорость кровотока во 2Б подгруппе, по сравнению с контрольной группой, имела достоверно низкие значения, составив при этом до пробы $0,44 \pm 0,02$ м/с ($p < 0,001$) и $0,54 \pm 0,04$ м/с после пробы ($p_1 < 0,001$). Изменение скорости кровотока в ответ на пробу с реактивной гиперемией составило $122,8 \pm 4,6\%$ против $183,8 \pm 4,6\%$ у здоровых лиц ($p_1 < 0,001$).

Из приведенных в таблице 30 данных следует, что показатели ЭЗВД при проведении пробы с реактивной гиперемией достоверно отличаются от контрольной группы как у больных изолированной ХОБЛ, так и у таковых на фоне развития ОИМ.

Далее нами проанализирован характер отличий показателей ЭЗВД в подгруппах до пробы (таблица 29) и после пробы с реактивной гиперемией (таблица 30).

Сравнительная характеристика исходных ультразвуковых и доплерографических параметров плечевой артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких с учетом степени тяжести без острого инфаркта миокарда и в сочетании с острым инфарктом миокарда до проведения пробы с реактивной гиперемией

Показатель	1А (n=21)	1Б (n=19)	2А (n=27)	2Б (n=23)
Исходный диаметр плечевой артерии в систолу, мм	4,47±0,09 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	4,56±0,06 p ₄ >0,05 p ₅ <0,05	4,59±0,04 p ₆ <0,05	4,77±0,07
Исходный диаметр плечевой артерии в диастолу, мм	3,89±0,06 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	3,92±0,03 p ₄ >0,05 p ₅ <0,05	3,98±0,06 p ₆ >0,05	4,10±0,07
Максимальная скорость кровотока, м/с	0,57±0,03 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	0,53±0,02 p ₄ >0,05 p ₅ <0,05	0,50±0,03 p ₆ <0,05	0,44±0,02
Толщина стенки плечевой артерии, мм	0,46±0,02 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	0,47±0,03 p ₄ >0,05 p ₅ >0,05	0,49±0,02 p ₆ >0,05	0,49±0,01

Примечание. Здесь и в таблице 27: p₁ – достоверность различий между 1А и 1Б подгруппами, p₂ – достоверность различий с 1А и 2А подгруппами, p₃ – достоверность различий между 1А и 2Б подгруппами, p₄ – достоверность различий между 1Б и 2А подгруппами, p₅ – достоверность различий между 1Б и 2Б подгруппами, p₆ – достоверность различий между 2А и 2Б подгруппами.

Из таблицы 29 следует, что исходный диаметр ПА в систолу постепенно увеличивался от 1А подгруппы к 2Б подгруппе. При этом достоверные различия при сравнении данного показателя между подгруппами выявлены в подгруппах: 1А и 2Б, 1Б и 2Б, 2А и 2Б. Установлено, что исходный диаметр ПА в подгруппе с тяжелым течением ХОБЛ на фоне развития ОИМ достоверно больше, чем аналогичный показатель в подгруппе пациентов без наличия коморбидного заболевания, а также достоверно увеличивается при наличии ОИМ по мере утяжеления ХОБЛ.

При сравнении исходного диаметра ПА в диастолу выявлено, что данный показатель также имеет тенденцию к увеличению от 1А к 2Б подгруппе. Нами установлены достоверные различия данного параметра в 1А и 2Б, 1Б и 2Б подгруппах, что позволяет сделать вывод о том, что исходный диастолический диаметр ПА значимо больше у больных тяжелой ХОБЛ на фоне развития ОИМ, чем у пациентов изолированной ХОБЛ вне зависимости от степени тяжести.

Исходная максимальная скорость кровотока в ПА во 2Б подгруппе достоверно ниже, чем во всех остальных подгруппах, что свидетельствует о нарушении нормальной вазорегулирующей функции эндотелия по мере утяжеления ХОБЛ и присоединения коморбидных состояний.

При сравнении толщины стенки ПА в 4 группах отмечена тенденция к увеличению от 1А подгруппы к 2Б подгруппе, однако достоверных различий данного показателя в ходе выполнения пробы не выявлено.

После проведения пробы с реактивной гиперемией (табл. 30) показатели диаметра ПА в систолу постепенно увеличивались от 1А подгруппы до 2Б подгруппы. Выявлены достоверные отличия диаметра ПА у больных ХОБЛ тяжелой степени в сочетании с ОИМ от того же показателя в других подгруппах.

Таблица 30

Сравнительная характеристика ультразвуковых и доплерографических параметров плечевой артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких с учетом степени тяжести без острого инфаркта миокарда и в сочетании с острым инфарктом миокарда после пробы с реактивной гиперемией

Показатель	1А (n=21)	1Б (n=19)	2А (n=27)	2Б (n=23)
Диаметр плечевой артерии в систолу, мм	4,87±0,1 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	4,92±0,04 p ₄ >0,05 p ₅ <0,05	4,90±0,06 p ₆ <0,05	5,08±0,05
Диаметр плечевой артерии в диастолу, мм	3,99±0,04 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	4,02±0,05 p ₄ >0,05 p ₅ <0,05	4,15±0,08 p ₆ >0,05	4,28±0,09

Максимальная скорость кровотока, м/с	0,77±0,04 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,72±0,04 $p_4 > 0,05$ $p_5 < 0,05$	0,65±0,05 $p_6 < 0,05$	0,54±0,04
Потокзависимая дилатация в систоле, %	8,9±0,9 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	7,9±1,0 $p_4 > 0,05$ $p_5 < 0,05$	6,8±0,8 $p_6 > 0,05$	5,8±0,8
Потокзависимая дилатация в диастоле, %	5,2±0,5 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	5,1±0,4 $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$	4,3±0,3 $p_6 > 0,05$	4,1±0,3
Изменения скорости кровотока в ответ на реактивную гиперемия, %	135,1±6,1 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$	135,8±4,7 $p_4 > 0,05$ $p_5 < 0,05$	130,0±3,8 $p_6 > 0,05$	122,8±4,6

Диастолический диаметр ПА после пробы с реактивной гиперемией достоверно отличался у подгрупп: 1А и 2А, 1А и 2Б, 1Б и 2Б, 2А и 2Б, т.е. нарастал по мере утяжеления ХОБЛ в группе больных с ОИМ, и достоверно отличался между пациентами ХОБЛ средней и тяжелой степени и тяжелой ХОБЛ в сочетании с ОИМ. Также установлены значимые различия в группе ХОБЛ и ХОБЛ, сочетанной с ОИМ со средней степенью тяжести респираторной патологии. Не установлено достоверных различий в диаметре ПА у пациентов ХОБЛ средней и тяжелой степени и у больных тяжелой ХОБЛ и ХОБЛ средней степени тяжести в сочетании с ОИМ.

Исходя из того, что диаметр ПА у больных тяжелой ХОБЛ в сочетании с ОИМ был достоверно больше, чем в других подгруппах, максимальная скорость кровотока у данной категории больных была значительно ниже, чем у больных изолированной ХОБЛ и в подгруппе ХОБЛ средней степени тяжести на фоне ОИМ.

Потокзависимая дилатация в систолу достоверно снижалась у больных среднетяжелой ХОБЛ в сочетании с ОИМ в сравнении с подгруппой пациентов с

ХОБЛ средней степени тяжести без наличия острой коронарной патологии. Также отмечались достоверные различия данного показателя в подгруппе тяжелой ХОБЛ и тяжелой ХОБЛ в сочетании с ОИМ. Таким образом, установлена зависимость снижения ЭЗВД от наличия или отсутствия коморбидной патологии у больных ХОБЛ без влияния тяжести бронхиальной обструкции.

При анализе показателей потокзависимой дилатации в диастолу установлены достоверные различия у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени с больными ХОБЛ в сочетании с ОИМ вне зависимости от степени тяжести бронхиальной обструкции, то есть наличие ОИМ достоверно снижает вазодилатацию у больных ХОБЛ при проведении пробы с манжетой.

При исследовании изменения скорости кровотока в ответ на реактивную гиперемию данный показатель был достоверно ниже в подгруппе пациентов с тяжелой ХОБЛ и ОИМ в сравнении с подгруппами среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ.

Необходимо отметить, что у ряда пациентов отмечена патологическая реакция на пробу с реактивной гиперемией в систолу, то есть прирост диаметра ПА в систолу составлял менее 10% или изменений диаметра артерии зафиксировано не было. В наиболее тяжелых случаях была отмечена парадоксальная вазоконстрикция при проведении ЭЗВД. Данные о типе реакций при проведении теста ЭЗВД представлены на рисунке 8.

Так, в 1А подгруппе патологическая реакция на пробу отмечена у 14 человек (69%), в 1Б подгруппе этот показатель составил 18 человек (97%), в 2А и 2Б подгруппах патологическая реакция зафиксирована у 100% исследуемых больных.

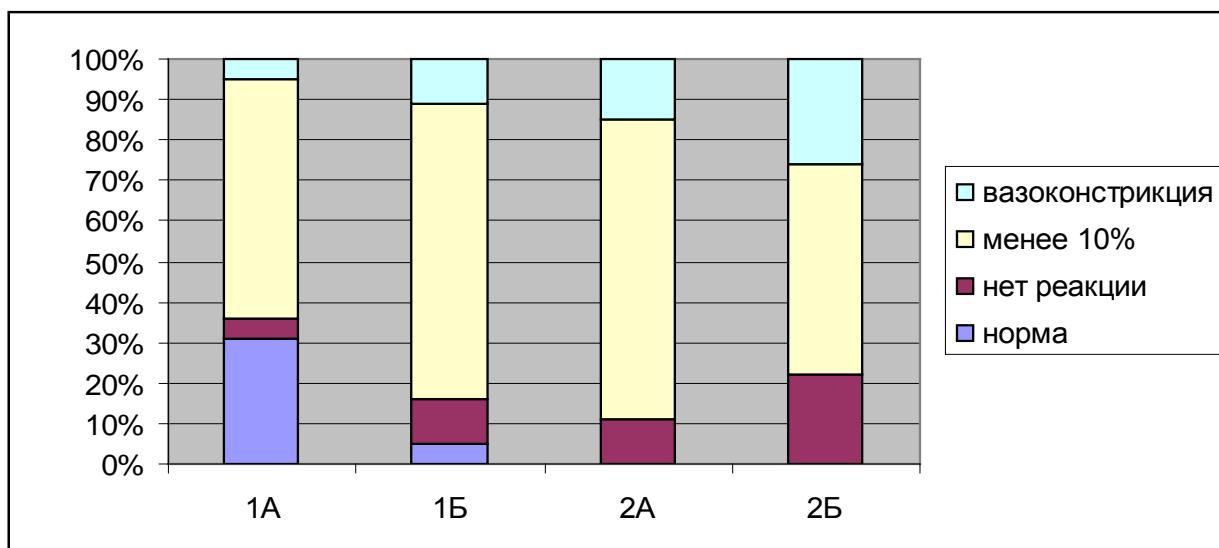


Рис. 8. Типы сосудистых реакций в ответ на проведение теста ЭЗВД у больных ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с ОИМ

Примечание. 1А – подгруппа больных со средней степенью тяжести ХОБЛ; 1Б – подгруппа больных с тяжелой степенью ХОБЛ; 2А – подгруппа больных с ХОБЛ средней степени тяжести в сочетании с ОИМ; 2Б – подгруппа больных с тяжелой ХОБЛ в сочетании с ОИМ.

Таким образом, наличие коморбидных состояний отрицательно влияет на вазорегулирующую функцию эндотелия. При проведении теста ЭЗВД у пациентов с ХОБЛ вне зависимости от степени тяжести заболевания показатели эндотелийзависимой дилатации достоверно ниже в сравнении со здоровыми лицами. При присоединении коморбидной патологии расстройства функциональной активности эндотелия еще более усугубляются. Особенно тяжелые нарушения вазодилатации отмечаются у пациентов с тяжелой ХОБЛ на фоне развития ОИМ. В 100% случаев это подтверждается наличием патологических реакций в ответ на пробу с реактивной гиперемией, наибольшим числом случаев парадоксальной вазоконстрикции.

Нами также проведена проба ЭНВД для определения реактивности плечевой артерии у больных ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с ОИМ в ответ на нитроглицерин (экзогенный вазодилататор). Результаты пробы представлены в таблице 31.

Динамика диаметра плечевой артерии в систолу (Дс, мм) и его изменений (Δ Дс, %) при проведении пробы с нитроглицерином у больных хронической обструктивной болезнью легких с учетом степени тяжести без острого инфаркта миокарда и в сочетании с острым инфарктом миокарда

Показатель	Контрольная группа (n=20)	1А (n=21)	1Б (n=19)	2А (n=27)	2Б (n=23)
Дс, 1 мин	3,85±0,12	4,73±0,1	4,75±0,11	4,85±0,12	4,96±0,10
Дс, 2 мин	4,13±0,11	4,77±0,11	4,78±0,10	4,88±0,11	5,01±0,12
Дс, 3 мин	4,17±0,13	4,81±0,13*	4,82±0,13*	4,94±0,12*	5,31±0,16*
Дс, 4 мин	4,25±0,14	4,93±0,14*	4,94±0,14**	5,21±0,10**	5,15±0,12**
Дс, 5 мин	4,23±0,14	4,86±0,13	4,88±0,16	5,01±0,13	5,00±0,13
Δ Дс, 1 мин	14,3±1,9	8,3±2,0	6,1±2,3	7,5±1,8	5,2±2,1
Δ Дс, 2 мин	15,7±1,8	9,2±1,9	8,2±1,8	8,4±1,5	6,8±1,7
Δ Дс, 3 мин	17,4±1,4	11,9±1,5*	10,1±1,3*	9,5±1,2*	10,2±1,4*
Δ Дс, 4 мин	17,9±1,2	14,1±1,2*	10,7±1,1**	11,3±1,1**	9,0±1,2**
Δ Дс, 5 мин	16,7±1,2	12,8±1,3	10,1±1,2	11,1±1,3	8,7±1,2*

Примечание: * - уровень значимости различия в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$); ** - уровень значимости различий с контрольной группой ($p < 0,01$).

Как видно из таблицы, диаметр ПА и показатели его изменения в ответ на пробу с нитроглицерином были снижены в сравнении с контрольной группой на протяжении всего исследования, достигая достоверных различий на 3-й и 4-й минуте пробы. Максимальный прирост диаметра ПА отмечен на 4-й минуте пробы во всех подгруппах. При этом показатель Δ Дс был минимальным в подгруппе с тяжелой ХОБЛ в сочетании с ОИМ.

При анализе межгрупповых различий достоверные изменения прироста диаметра ПА были выявлены на 4-й минуте пробы. Основные результаты ЭНВД отражены в таблице 32.

Ультразвуковые показатели плечевой артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких с учетом степени тяжести без острого инфаркта миокарда и в сочетании с острым инфарктом миокарда при проведении пробы с нитроглицерином на 4-й минуте

Показатель	Контрольная группа, n= 20	1А, n=21	1Б, n=19	2А, n=27	2Б, n=23
Потокзависимая вазодилатация в систолу, %	17,9±1,2	14,1±1,2	11,0±1,0	11,3±1,1	8,7±0,9
р		p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01	p ₄ >0,05 p ₅ <0,05	p ₆ <0,05	
Потокзависимая вазодилатация в диастолу, %	14,5 ± 1,4	7,1 ± 0,8	4,5 ± 0,7	4,2±0,9	2,1±0,6
р		p ₁ <0,05 p ₂ <0,01 p ₃ <0,001	p ₄ >0,05 p ₅ <0,01	p ₆ < 0,05	

Примечание: p₁ – достоверность различий между 1А и 1Б подгруппами, p₂ – достоверность различий с 1А и 2А подгруппами, p₃ – достоверность различий между 1А и 2Б подгруппами, p₄ – достоверность различий между 1Б и 2А подгруппами, p₅ – достоверность различий между 1Б и 2Б подгруппами, p₆ – достоверность различий между 2А и 2Б подгруппами.

Исходя из результатов таблицы 32 можно сделать вывод о том, что у всех больных ХОБЛ независимо от наличия или отсутствия ОИМ имеет место нарушение ЭНВД. Однако наличие ОИМ усугубляет тяжесть ЭД, так как степень прироста диаметра артерии в ответ на независимый от эндотелия стимул в этих подгруппах минимальна. В подгруппах пациентов с тяжелой ХОБЛ и ХОБЛ средней степени тяжести в сочетании с ОИМ выраженность нарушений вазодилатации в ответ на прием нитроглицерина сопоставима.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ вне зависимости от степени тяжести имеет место нарушение ЭЗВД и ЭНВД. Развитие ОИМ усугубляет тяжесть эндотелиальной дисфункции во всех подгруппах больных. Однако наиболее достоверные изменения сосудистой реактивности выявляются при проведении пробы с реактивной гиперемией.

3.7. Предикторы развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы у больных хронической обструктивной болезнью легких с учетом степени тяжести респираторной патологии

Для выявления факторов риска развития ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у больных ХОБЛ различной степени тяжести построена множественная логистическая регрессионная зависимость ОИМ от независимых предикторов, оказывающих на риск развития острой коронарной патологии наиболее значимое влияние.

На первом этапе построения модели с помощью корреляционного анализа определены переменные, которые на достоверном уровне $p=0,05$ указывают на наличие зависимости между наличием или отсутствием ОИМ и выделенным фактором. Для больных ХОБЛ средней степени тяжести такими переменными являются возраст, ФВ ЛЖ, СДЛА, ЛПНП, ЛПВП, $ОФВ_1$, МИТ, МОС 50, Е, ПЗВДс (потокзависимая вазодилатация в систолу, %). Для больных ХОБЛ тяжелой степени корреляционная зависимость наблюдалась между наличием/отсутствием ОИМ и факторами: стаж курения, количество выкуриваемых сигарет в сутки, ФВ ЛЖ, pO_2 , pCO_2 , СРБ, СДЛА, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, КДО ЛЖ, МОС 75, КДО ПЖ, КСО ПЖ, ФВ ПЖ. Включать в модель все переменные нецелесообразно, так как наличие достоверной зависимости между независимыми предикторами приводит к появлению мультиколлинеарности в модели. По результатам корреляционного анализа можно сделать вывод, что наличие или отсутствие ОИМ у больных разной степени тяжести ХОБЛ необходимо моделировать различными уравнениями регрессии, так как набор зависимых предикторов для больных тяжелой и средней степени тяжести ХОБЛ различен.

На втором этапе построения модели был проведен пошаговый дискриминантный анализ с исключением, который показал ($F=30,884$, $p=0,00000$), что наиболее значимыми разделительными свойствами для наличия/отсутствия ОИМ у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести обладают СДЛА (лямбда

Уилкса=0,26, $p=0,0001$), ЛПНП (лямбда Уилкса=0,14, $p=0,01$), ЛПВП (лямбда Уилкса=0,11, $p=0,05$), ОФВ₁ (лямбда Уилкса=0,12, $p=0,02$), МОС50 (лямбда Уилкса=0,13, $p=0,04$), ПЗВДс (лямбда Уилкса=0,16, $p=0,01$).

Для больных тяжёлой степени ХОБЛ результаты дискриминантного анализа при $F=25,264$ ($p=0,000$) показывают, что наиболее значимыми переменными на достоверном уровне значимости являются: АК (лямбда Уилкса=0,06, $p=0,01$), рСО₂ (лямбда Уилкса=0,1, $p=0,08$), СРБ (лямбда Уилкса=0,5, $p=0,01$), СДЛА (лямбда Уилкса=0,09, $p=0,008$), ОХС (лямбда Уилкса=0,07, $p=0,004$), ЛПНП (лямбда Уилкса=0,06, $p=0,03$), ЛПВП (лямбда Уилкса=0,0009, $p=0,0007$), МИТ (лямбда Уилкса=0,05, $p=0,001$), КДО ПЖ (лямбда Уилкса=0,06, $p=0,03$).

На третьем этапе при построении логистической регрессии методом максимального правдоподобия путем последовательного исключения переменных среди 48 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести либо с наличием (1), либо с отсутствием (0) ОИМ наиболее значимыми независимыми переменными для определения риска острой коронарной патологии оказались следующие факторы: ФВ ЛЖ (весовой коэффициент = -0,47; $CO=0,15$; $\chi^2=9,56$ $p<0,001$; отношение шансов = 0,62 95%ДИ 0,45-0,84); ЛПНП (весовой коэффициент = 1,49; $CO=0,67$; $\chi^2=4,06$ $p<0,043$; отношение шансов = 4,47 95%ДИ 1,9-20,04) и ОФВ₁ (весовой коэффициент = -0,92; $CO=0,04$; $\chi^2=2,83$ $p<0,05$; отношение шансов = 1,09 95%ДИ 1,006-1,195), ПЗВДс (весовой коэффициент = -0,1; $CO=0,048$; $\chi^2=2,68$ $p<0,05$; отношение шансов = 2,07 95%ДИ 1,8-2,74).

Множественная логистическая регрессионная модель построена методом максимального правдоподобия путем пошагового исключения предикторных переменных ($\chi^2=37,598$ $p=0,00002$; процент верно предсказанных значений - 89,13%). Табличный отчет о множественной логистической регрессионной модели, анализирующей взаимосвязь между тремя факторами риска и вероятностью развития ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у больных ХОБЛ средней степени тяжести представлен в таблице 33.

Основные факторы для построения модели риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы у больных хронической обструктивной болезнью средней степени тяжести

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	Статистика критерия Хи-квадрат Вальда	p-значение	Отношение шансов	95%ДИ
Свободный член	23,9	0,82	-	-	-	-
ФВ ЛЖ	-0,47	0,15	9,56	0,001	0,62	0,45-0,84
ЛПНП	1,49	0,67	4,06	0,043	4,47	1,9-20,04
ОФВ ₁	-0,92	0,04	2,83	0,05	1,09	1,006-1,195
ПЗВДс	-0,1	0,048	2,68	0,05	2,07	1,8-2,74

Модель имеет вид:
$$P_{g2} = \frac{1}{1 + e^{-(23,9 - 0,47X_1 + 1,49X_2 - 0,92X_3 - 0,1X_4)}}$$
, где

P_{g2} – вероятность появления ОИМ у больных ХОБЛ средней степени тяжести;

X_1 - ФВ ЛЖ у больных ХОБЛ средней степени тяжести;

X_2 – ЛПНП у больных ХОБЛ средней степени тяжести;

X_3 – ОФВ₁ у больных ХОБЛ средней степени тяжести;

X_4 – ПЗВДс у больных ХОБЛ средней степени тяжести.

Все представленные в модели независимые предикторные переменные оказывают значимое влияние на риск возникновения ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у больных ХОБЛ средней степени тяжести.

Среди 42 пациентов с ХОБЛ тяжелой степени либо с наличием (1), либо с отсутствием (0) ОИМ наиболее значимыми независимыми переменными для расчета риска ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ оказались следующие факторы риска: АК (весовой коэффициент = 0,16; CO=0,09; $\chi^2=3,95$ p<0,048; отношение

шансов = 2,53 95%ДИ 1,97-6,55); КДО ПЖ (весовой коэффициент = 0,31; CO=14; $\chi^2=4,7$ $p<0,02$; отношение шансов = 1,37; 95%ДИ 1,02-1,85), ЛПВП (весовой коэффициент = -5,6; CO=2,5; $\chi^2=4,86$ $p<0,027$; отношение шансов = 0,0037; 95%ДИ 0,00002-0,65), СРБ (весовой коэффициент = 1,19; CO=0,49; $\chi^2=3,94$ $p<0,045$; отношение шансов = 3,29; 95%ДИ 1,804-13,52) и МИТ (весовой коэффициент = 0,11; CO=0,05; $\chi^2=2,61$ $p<0,05$; отношение шансов = 2,12 95%ДИ 1,83-2,96).

Множественная логистическая регрессионная модель построена методом максимального правдоподобия путем пошагового исключения предикторных переменных ($\chi^2=35,616$ $p=0,00004$; процент верно предсказанных значений - 87,84%).

Табличный отчет о множественной логистической регрессионной модели, анализирующей взаимосвязь между пятью факторами риска и вероятностью развития ОИМ у больных ХОБЛ тяжелой степени представлен в таблице 34.

Все представленные в модели независимые предикторные переменные оказывают значимое влияние на риск развития ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у больных ХОБЛ тяжелой степени.

Полученные значения при расчетах вероятности возникновения ОИМ у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени распределяются от 0 (вероятность возникновения ОИМ = 0) до 1 (вероятность возникновения ОИМ = 100%).

Для построения модели использован пакет StatSoft STATISTICA 10.0.1011.0 Russian Portable.

Основные факторы для построения модели риска развития ОИМ с подъемом сегмента ST у больных ХОБЛ тяжелой степени

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	Статистика критерия Хи-квадрат Вальда	р-значение	Отношение шансов	95%ДИ
Свободный член	-56,2	32,2	-	-	-	-
АК	0,16	0,09	3,95	0,048	2,53	1,97-6,55
КДО ПЖ	0,31	0,14	4,7	0,02	1,37	1,02-1,85
ЛПВП	-5,6	2,5	4,86	0,027	0,0037	0,00002-0,65
СРБ	1,19	0,49	3,94	0,045	3,29	1,804-13,52
МИТ	0,11	0,05	2,61	0,05	2,12	1,83-2,96

Модель имеет вид: $P_{g3} = \frac{1}{1 + e^{-(-56,2 + 0,16Y_1 + 0,31Y_2 - 5,6Y_3 + 1,19Y_4 + 0,11Y_5)}}$, где

P_{g3} – вероятность появления ОИМ у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_1 - АК у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_2 – КДО ПЖ у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_3 – ЛПВП у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_4 – СРБ у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_5 – МИТ у больных ХОБЛ тяжелой степени.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время ХОБЛ рассматривается как заболевание дыхательных путей с системными проявлениями [28, 136]. У большинства пациентов она связана с сопутствующими хроническими заболеваниями, которые могут оказывать значительное влияние на течение респираторной патологии. Сердечно-сосудистые заболевания - наиболее часто встречающаяся коморбидная патология при ХОБЛ. Доказано, что персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит существенный вклад в патогенез ИБС у больных ХОБЛ, увеличивая смертность и ухудшая прогноз у данной категории пациентов [26, 80, 152]. Ввиду этого комплексное изучение общих звеньев патогенеза ХОБЛ и ИБС, особенностей сердечно-легочной гемодинамики, характера поражения коронарного русла у коморбидных больных является важнейшей задачей пульмонологии. Ранняя диагностика и своевременная коррекция выявленных нарушений позволят улучшить качество жизни и прогноз у большого количества больных ХОБЛ.

Известно, что ЭД является ведущим звеном в патогенезе как хронических респираторных, так и сердечно-сосудистых заболеваний, а также как фактор взаимного отягощения уже развившейся коморбидной патологии [4, 7, 127]. Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что оксидативный стресс и системное воспаление низкой градации служат пусковым механизмом развития ХОБЛ и ИБС [41, 49, 77]. В связи с этим безусловный интерес представляет изучение функционального состояния эндотелия у коморбидных больных, а также при обострении ХОБЛ и развитии острых коронарных событий.

Актуальной проблемой пульмонологии и кардиологии остаются механизмы развития дисфункции правых, а затем и левых отделов сердца у больных ХОБЛ. Артериальная гипоксемия, развивающаяся вследствие нарушений перфузии и вентиляции легких, является ключевым звеном в развитии легочной гипертензии и изменении правых камер сердца. Постоянно существующая гиперфункция ПЖ вследствие перегрузки объемом и давлением приводит к компенсаторной

гипертрофии миокарда, а при истощении компенсаторных механизмов – дилатации правых отделов. Итог влияния патологических механизмов на сердце у больных ХОБЛ – формирование хронического легочного сердца.

Согласно данным некоторых авторов у больных ХОБЛ имеет место латентное течение ИБС, чем и обусловлена гиподиагностика данного коморбидного состояния [102]. Ретроспективный анализ данных патологоанатомических вскрытий больных ХОБЛ демонстрирует очевидную коморбидность ХОБЛ и ССЗ: в 85% случаев имела место гипертоническая болезнь с поражением органов-мишеней, в 64% выявлен выраженный коронарный атеросклероз, в 19% зарегистрированы перенесенные нарушения мозгового кровообращения ишемического характера [15].

Поражение левых отделов сердца у больных ХОБЛ развивается вслед за дисфункцией правых камер. Этому способствует наличие системного воспаления при ХОБЛ, которое провоцирует развитие атеросклероза венечных артерий. Стоит отметить, что первично нарушается диастолическая функция сердца, тогда как глобальная систолическая функция до определенного времени остается в пределах нормы [22, 66]. Происходит ремоделирование левого желудочка при ХОБЛ, и развивается диастолическая дисфункция преимущественно по рестриктивному типу [21, 75]. При этом важной особенностью является регистрация концентрической гипертрофии или эксцентрического ремоделирования, которые являются прогностически неблагоприятными в плане развития сердечно-сосудистых осложнений. При наличии артериальной гипертензии у таких пациентов ремоделирование левых отделов сердца еще больше ускоряется.

Кроме этого, в немногочисленных работах показано, что у больных ХОБЛ имеет место нарушение систолической функции ЛЖ [189]. При отсутствии достоверного снижения ФВ ЛЖ, у таких больных имеет место увеличение размеров ЛП и ЛЖ, что говорит о скрытой систолической дисфункции. Все вышесказанное делает актуальным проведение всем больным ХОБЛ эхокардиографического обследования в качестве скринингового метода в целях

своевременной диагностики ремоделирования миокарда, развития легочной гипертензии и проведения комплекса мероприятий, направленных на предупреждение дальнейшего развития этих изменений.

Кульминацией неблагоприятного сочетания респираторной и коронарной патологии является развитие ОИМ. При развитии ОИМ и гибели части миокарда у больных ХОБЛ манифестирует выраженное снижение систолической функции ЛЖ. В совокупности с морфологической перестройкой правых камер, снижением систолической функции ПЖ и нарушениями ФВД, это обуславливает неблагоприятный прогноз у больных ХОБЛ. Именно поэтому определение взаимосвязи показателей внутрисердечной и легочной гемодинамики, ФВД и газов крови является важным для поиска способов прогнозирования и предотвращения сосудистой катастрофы у коморбидных пациентов.

Еще одной важной проблемой у больных, коморбидных по ХОБЛ и ИБС являются особенности поражения коронарного русла. Современные научные исследования доказывают, что ранняя диагностика ишемии миокарда у больных ХОБЛ крайне затруднена ввиду отсутствия типичной клинической картины ангинозных приступов [8, 61]. Ведущим симптомом выступает одышка, которая присуща и основному заболеванию. Сложность обследования данной категории пациентов состоит не только в том, что клиническая картина ИБС у них малосимптомна и носит нетипичный характер, но и нагрузочные тесты у таких больных практически не применимы из-за выраженной дыхательной недостаточности. Таким образом, у больных ХОБЛ первая манифестация ИБС нередко происходит в виде развития коронарной катастрофы.

По данным ряда исследователей, к особенностям атеросклеротического поражения коронарного русла у больных ХОБЛ относят многососудистое поражение, большее количество дистальных и протяженных (более 20 мм) стенозов в сравнении с изолированной ИБС. Более того, для пациентов с ХОБЛ характерен мультифокальный атеросклероз [34, 79, 27]. Вероятно, такой тип коронарного поражения у больных ХОБЛ объясняется общими механизмами патогенеза, персистирующим системным воспалением низкой градации,

оксидативным стрессом и эндотелиальной дисфункцией, создающими благоприятные условия для развития бляшек.

По данным Министерства здравоохранения РФ, в 2017 году заболевания дыхательной системы заняли 6-е место по причинам смерти населения России [56]. При присоединении ССЗ к респираторной патологии эта тенденция приобретает угрожающие масштабы. В то же время давно доказаны экономическая выгодность и конечная эффективность первичной профилактики в преодолении бремени опасных коморбидных заболеваний.

Существующие в настоящее время способы оценки риска ССЗ и смерти от сердечно-сосудистой патологии (Фрамингемская модель, шкала SCORE) не позволяют спрогнозировать риск развития ОИМ у больных ХОБЛ. В связи с этим чрезвычайно актуальной остается задача разработки инструмента для определения риска и предотвращения развития у больных ХОБЛ острых коронарных событий в зависимости от исходных условий респираторной патологии. Что позволит любому врачу амбулаторного звена или при наблюдении в стационаре рассчитать индивидуальную вероятность развития ОИМ у пациента с ХОБЛ, назначить корригирующую терапию для предотвращения острых сердечно-сосудистых событий, тем самым улучшить качество жизни и прогноз своих пациентов.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение состояния легочной, внутрисердечной гемодинамики, характера поражения коронарного русла у больных ХОБЛ при сочетанном развитии ОИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Также одним из итогов работы должна стать разработка математических моделей расчета риска развития ОИМ с подъемом сегмента ST у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести респираторной патологии, основанных на углубленном сравнительном анализе параметров легочной, внутрисердечной гемодинамики, показателей ФВД и степени дисфункции эндотелия у пациентов с изолированной ХОБЛ и в случае сочетания с ОИМ.

Обследовано 130 больных, которые были подразделены на 3 группы с учетом наличия или отсутствия ХОБЛ и острой коронарной патологии. Первую

группу составили 40 человек, у которых в анамнезе зарегистрирована ХОБЛ. Во вторую группу включены 50 человек с ХОБЛ в анамнезе и текущим ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ. В третью группу вошли 40 человек с текущим ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ без наличия ХОБЛ.

Такое распределение больных отвечало цели и задачам нашего исследования, позволило изучить особенности легочной, внутрисердечной гемодинамики, ФВД у больных ХОБЛ и влияние коронарной патологии на эти показатели. Исследована функция эндотелия и состояние коронарных артерий у больных ХОБЛ на фоне развития ОИМ. На основании полученных данных удалось выделить факторы риска возникновения ОИМ у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени и составить две множественные логистические регрессионные модели, позволяющие с высокой достоверностью определить риск развития острой коронарной патологии у больных ХОБЛ.

При исследовании показателей легочной гемодинамики нами были обнаружены достоверные различия следующих параметров систолической и диастолической функции ПЖ у больных 1-й группы средней и тяжелой степени: СДЛА ($p=0,0000001$), КСО ПЖ ($p=0,001$), ФВ ПЖ ($p=0,04$), Е ПЖ ($p=0,001$), Е/А ПЖ ($p=0,007$). Это свидетельствует о наличии ремоделирования миокарда ПЖ под воздействием респираторной патологии, причем оно увеличивается с утяжелением ХОБЛ. При анализе аналогичных показателей ПЖ в группе ХОБЛ средней и тяжелой степени на фоне развития ОИМ выявлены статистически значимые различия по следующим параметрам: СДЛА ($p=0,00000003$), КДО ПЖ ($p=0,0009$), КСО ПЖ ($p=0,00001$), УИ ($p=0,02$), ФВ ПЖ ($p=0,002$), Е ПЖ ($p=0,04$), А ПЖ ($p=0,0005$), Е/А ПЖ ($p=0,00005$). Становится очевидным, что под воздействием острой коронарной патологии значительно нарушается систолическая и диастолическая функции ПЖ, в этом случае ремоделирование миокарда носит дезадаптивный характер. Выявленные различия в 1-й и 2-й группах больных говорят о том, что в развитии ОИМ у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени определяющую роль могут иметь разные факторы риска, поэтому такое деление пациентов на подгруппы обосновано.

При сравнении параметров легочной гемодинамики у больных 1-й и 2-й групп в подгруппах ХОБЛ средней степени тяжести выявлены достоверные различия значений СДЛА ($p=0,0001$) и Е ($p=0,003$). В подгруппах ХОБЛ тяжелой степени статистически отличались следующие показатели: СДЛА ($p=0,000001$), КДО ПЖ ($p=0,0008$), КСО ПЖ ($p=0,01$), ФВ ПЖ ($p=0,004$). Выявленные показатели ПЖ могут быть рассмотрены в качестве предикторов развития ОИМ у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени. Таким образом, при развитии ОИМ у больных ХОБЛ средней степени тяжести в большей степени нарушается диастолическая функция ПЖ, систолическая дисфункция носит латентный характер. В случае развития коронарной катастрофы у пациентов с изначально тяжелой ХОБЛ значимо снижается систолическая функция ПЖ.

Аналогичным способом анализируя параметры внутрисердечной гемодинамики, в 1-й группе в зависимости от степени тяжести ХОБЛ были зарегистрированы достоверные различия следующих показателей: КДО ЛЖ ($p=0,000009$), КСО ЛЖ ($p=0,001$), А ЛЖ ($p=0,003$), Е/А ЛЖ ($p=0,004$). Очевидно наличие диастолической дисфункции левых отделов, которые нарастают по мере утяжеления ХОБЛ. При сохранной насосной функции ЛЖ у больных ХОБЛ отмечается также скрытая систолическая дисфункция.

В группе ХОБЛ в сочетании с ОИМ у больных со средней и тяжелой степенью респираторной патологии достоверно отличались значения: КДО ЛЖ ($p=0,00000001$), УО ЛЖ ($p=0,01$), ФВ ЛЖ ($p=0,007$), Е ЛЖ ($p=0,001$), А ЛЖ ($p=0,02$), Е/А ЛЖ ($p=0,01$). По нашему мнению, тяжелая ХОБЛ негативно влияла на сократительную способность миокарда ЛЖ, что обусловлено более выраженными показателями гипоксемии, снижением систолической функции ПЖ, более высокой степенью легочной гипертензии.

Для выявления возможных предикторов развития ОИМ у больных ХОБЛ из числа показателей ЛЖ нами проведен их сравнительный анализ в 1-й и 2-й группах. В случае среднетяжелой ХОБЛ в качестве предикторов ОИМ могут быть рассмотрены ФВ ЛЖ ($p=0,0002$), Е ($p=0,0003$) и Е/А ($p=0,002$). В подгруппах с тяжелой ХОБЛ достоверно различались КДО ЛЖ ($p=0,002$), ФВ ЛЖ ($p=0,0001$), Е

ЛЖ ($p=0,0003$), Е/А ЛЖ ($p=0,04$). Следовательно, у больных ХОБЛ средней степени тяжести преобладают нарушения диастолической функции ЛЖ, у больных ХОБЛ тяжелой степени также выявляются нарушения сократительной способности ЛЖ. При развитии ОИМ систолическая функция нарушалась достоверно в обеих подгруппах.

В двух группах были также подробно изучены ФВД и газовый состав крови. Так, в обеих группах пациенты с ХОБЛ достоверно отличались между собой по большинству вентиляционных показателей в зависимости от степени тяжести дыхательной патологии. Газовый состав крови также статистически значимо отличался в подгруппах. В подгруппах с изолированной ХОБЛ было сопоставимо лишь парциальное давление углекислого газа (pCO_2). Полученные результаты позволили нам произвести поиск возможных факторов риска ОИМ из числа вентиляционных показателей отдельно для пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ.

При сравнении подгрупп ХОБЛ средней тяжести в двух группах при помощи непараметрических методов были выявлены возможные предикторы ОИМ: ОФВ₁ ($p=0,01$), МИТ ($p=0,0005$), МОС 50 ($p=0,04$). В 2А подгруппе показатель pO_2 был достоверно ниже ($p=0,02$) в сравнении с 1А подгруппой и также рассматривался в качестве фактора риска острых коронарных событий. В подгруппе с тяжелой ХОБЛ аналогичными показателями стали: ОФВ₁ ($p=0,03$), МИТ ($p=0,04$), МОС 75 ($p=0,03$), pO_2 ($p=0,02$) и pCO_2 ($p=0,005$).

Установлено, что при одинаковых исходных условиях, в подгруппах ХОБЛ 2-й группы показатели, характеризующие степень обструктивных нарушений и выраженность гипоксемии, были достоверно ниже в сравнении с пациентами 1-й группы. Вероятно, коморбидные заболевания оказывают взаимное негативное влияние друг на друга. С одной стороны, выявленное в крови повышение маркеров некроза миокарда (тропонин I) в период обострения ХОБЛ говорит о высоком риске острых коронарных событий у данных пациентов [103, 106]. С другой стороны, снижение насосной функции ЛЖ в острый период ОИМ

ухудшает перфузию других внутренних органов, в том числе легких, утяжеляя степень обструкции и ухудшая газообмен.

Получены данные, свидетельствующие о взаимосвязи показателей ФВД и параметров гемодинамики правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ при наличии и отсутствии ОИМ с подъемом сегмента ST. При анализе взаимосвязи показателей бронхиальной обструкции и газов крови с показателями систолической и диастолической функций ЛЖ было установлено, что обструктивные респираторные нарушения, гипоксемия и гиперкапния у больных ХОБЛ негативно влияют на ремоделирование правых отделов сердца. Наличие ОИМ еще больше утяжеляет эти нарушения.

В ходе корреляционного анализа получены результаты влияния тяжести бронхиальной обструкции на параметры систолической и диастолической функций ЛЖ. Так, у пациентов с ХОБЛ выявлено преимущественное влияние параметров ФВД и газового состава крови на развитие нарушений релаксационной способности миокарда ЛЖ. По мере утяжеления ХОБЛ к этим нарушениям присоединяется частичное ухудшение систолической функции ЛЖ. При наличии коморбидности ХОБЛ с ИБС и развитии ОИМ тяжесть бронхиальной обструкции и наличие гипоксемии с гиперкапнией четко коррелируют с показателями систолической функции ЛЖ. При этом прямого действия на диастолическую функцию ЛЖ не обнаружено. Таким способом реализуются механизмы взаимного отягощения двух нозологий, что в конечном итоге ухудшает прогноз данной категории больных.

Подробным образом исследован характер атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных на фоне развития ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ путем обработки 90 протоколов коронароангиографии. Все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 50 человек с ОИМ и наличием ХОБЛ в анамнезе. Вторую группу составили 40 больных ОИМ без наличия хронической респираторной патологии.

Установлено, что при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST у больных, анамнез которых отягощен наличием ХОБЛ, коронарное русло поражено

атеросклерозом в большей степени в сравнении с пациентами без наличия хронической респираторной обструктивной патологии. У пациентов с ОИМ, развившимся на фоне ХОБЛ, в ангиографической картине преобладают средние и дистальные стенозы основных ветвей и КА 2 порядка. Значимой особенностью поражения коронарного русла у коморбидных больных можно считать большее количество дистальных стенозов КА в сравнении с данными ангиографии у пациентов с ОИМ, случившимся на фоне изолированной ИБС. Выявлено также, что степень тяжести ХОБЛ достоверно влияет на количество дистальных стенозов. Соответственно, с утяжелением ХОБЛ, число дистальных поражений КА возрастает. Количество протяженных стенозов в группе с коморбидной патологией также достоверно больше. Напротив, количество гемодинамически значимых стенозов, начиная с основных ветвей КА, в группах больных ОИМ в зависимости от наличия или отсутствия ХОБЛ достоверно не отличается.

При проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между характером поражения коронарного русла у больных ХОБЛ при развитии ОИМ и показателями липидограммы, АК, стажа курения, острофазовыми маркерами воспаления. Степень выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ХОБЛ при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ имеет прямую зависимость от СК, АК, уровня СРБ и ЛПНП. Развитие стенозов дистальных сегментов КА, в том числе гемодинамически значимых, имеет обратную зависимость от уровня ЛПВП. В группе с изолированной острой сердечно-сосудистой патологией данные коронарографии преимущественно имеют взаимосвязь с показателями липидограммы.

Эндотелиальная дисфункция является одним из важных патогенетических механизмов, роль которого доказана в возникновении многих респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний [104, 105]. В нашем исследовании изучено состояние реактивности эндотелия плечевой артерии у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени, а также проведено сравнение показателей ЭД с группой сочетанной патологии (ХОБЛ в сочетании с ОИМ). Для этого была проведена

проба с манжетой (ЭЗВД) и проба с сублингвальным приемом нитроглицерина (ЭНВД). Потокзависимая дилатация в систолу достоверно снижалась у больных среднетяжелой ХОБЛ в сочетании с ОИМ в сравнении с подгруппой пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести без наличия острой коронарной патологии. Также отмечались достоверные различия данного показателя в подгруппе тяжелой ХОБЛ и тяжелой ХОБЛ в сочетании с ОИМ. Таким образом, установлена зависимость снижения ЭЗВД от наличия или отсутствия коморбидной патологии у больных ХОБЛ без влияния тяжести бронхиальной обструкции.

При анализе показателей потокзависимой дилатации в диастолу установлены достоверные различия у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени с больными ХОБЛ в сочетании с ОИМ вне зависимости от степени тяжести бронхиальной обструкции, то есть наличие ОИМ достоверно снижает вазодилатацию у больных ХОБЛ при проведении пробы с манжетой. Особенно тяжелые нарушения вазодилатации отмечаются у пациентов с тяжелой ХОБЛ на фоне развития ОИМ, что в 100% случаев подтверждается наличием патологических реакций в ответ на пробу с реактивной гиперемией, наибольшим числом случаев парадоксальной вазоконстрикции.

Диаметр ПА и показатели его изменения в ответ на пробу с нитроглицерином были снижены в сравнении с контрольной группой на протяжении всего исследования, достигая достоверных различий на 3-й и 4-й минутах пробы. Максимальный прирост диаметра ПА отмечен на 4-ой минуте пробы во всех подгруппах. При этом показатель ΔD_c был минимальным в подгруппе с тяжелой ХОБЛ в сочетании с ОИМ.

У всех больных ХОБЛ независимо от наличия или отсутствия ОИМ имеет место нарушение ЭНВД. Однако наличие ОИМ усугубляет тяжесть ЭД, так как степень прироста диаметра артерии в ответ на независимый от эндотелия стимул в этих подгруппах минимальна. В подгруппах пациентов с тяжелой ХОБЛ и ХОБЛ средней степени тяжести в сочетании с ОИМ выраженность нарушений вазодилатации в ответ на прием нитроглицерина сопоставима.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что ХОБЛ и острая коронарная патология являются тяжелыми взаимоотноотягощающими заболеваниями. Комплексное изучение состояния функции внешнего дыхания, показателей сердечной гемодинамики и вазорегулирующей функции эндотелия у больных ХОБЛ позволяет выявлять незаметное начало и постепенное remodelирование правых и левых отделов сердца, прогрессирование эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ по мере утяжеления обструктивных расстройств.

Прогрессирование бронхиальной обструкции, артериальной гипоксемии, гиперкапнии и системного воспаления у больных ХОБЛ сопровождается нарушениями легочно-сердечной гемодинамики, remodelированием артериального сосудистого русла, в результате чего латентно развивается ИБС, приводящая к развитию ОИМ, значительно ухудшая прогноз данной категории больных. В свою очередь, наличие ХОБЛ и ее обострений ограничивает возможность применения современных методов лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST.

В целях математического расчета факторов риска развития ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ был применен метод множественной логистической регрессии. На первом этапе построения модели с помощью корреляционного анализа определены переменные, которые на достоверном уровне $p=0,05$ указывают на наличие зависимости между наличием или отсутствием ОИМ и выделенным фактором. Для больных ХОБЛ средней степени тяжести такими переменными являются возраст, ФВ ЛЖ, СДЛА, ЛПНП, ЛПВП, ОФВ₁, МИТ, МОС 50, Е, ПЗВДс. Для больных ХОБЛ тяжелой степени корреляционная зависимость наблюдалась между наличием/отсутствием ОИМ и факторами: стаж курения, АК, ФВ ЛЖ, pO_2 , pCO_2 , СРБ, СДЛА, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, КДО ЛЖ, МОС 75, КДО ПЖ, КСО ПЖ, ФВ ПЖ.

На втором этапе построения модели был проведен пошаговый дискриминантный анализ с исключением, который показал ($F=30,884$, $p=0,00000$),

что наиболее значимыми разделительными свойствами для наличия/отсутствия ОИМ у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести обладают СДЛА (лямбда Уилкса=0,26, $p=0,0001$), ЛПНП (лямбда Уилкса=0,14, $p=0,01$), ЛПВП (лямбда Уилкса=0,11, $p=0,05$), ОФВ₁ (лямбда Уилкса=0,12, $p=0,02$), МОС50 (лямбда Уилкса=0,13, $p=0,04$), ПЗВДс (лямбда Уилкса=0,16, $p=0,01$).

Для больных тяжёлой степени ХОБЛ результаты дискриминантного анализа при $F=25,264$ ($p=0,000$) показывают, что наиболее значимыми переменными на достоверном уровне значимости являются: АК (лямбда Уилкса=0,06, $p=0,01$), pCO_2 (лямбда Уилкса=0,1, $p=0,08$), СРБ (лямбда Уилкса=0,5, $p=0,01$), СДЛА (лямбда Уилкса=0,09, $p=0,008$), ОХС (лямбда Уилкса=0,07, $p=0,004$), ЛПНП (лямбда Уилкса=0,06, $p=0,03$), ЛПВП (лямбда Уилкса=0,0009, $p=0,0007$), МИТ (лямбда Уилкса=0,05, $p=0,001$), КДО ПЖ (лямбда Уилкса=0,06, $p=0,03$).

На третьем этапе с помощью множественной логистической регрессии были построены две модели методом максимального правдоподобия путем пошагового исключения предикторных переменных ($\chi^2=37,598$ $p=0,00002$; процент верно предсказанных значений 89,13% - для больных ХОБЛ средней степени тяжести; $\chi^2=35,616$ $p=0,00004$; процент верно предсказанных значений 87,84% - для больных ХОБЛ тяжелой степени).

Модель 1 имеет вид:
$$P_{g2} = \frac{1}{1 + e^{-(23,9 - 0,47X_1 + 1,49X_2 - 0,92X_3 - 0,1X_4)}}$$
,

где :

P_{g2} – вероятность появления ОИМ у больных ХОБЛ средней степени тяжести;

X_1 - ФВ ЛЖ у больных ХОБЛ средней степени тяжести;

X_2 – ЛПНП у больных ХОБЛ средней степени тяжести;

X_3 – ОФВ₁ у больных ХОБЛ средней степени тяжести;

X_4 – ПЗВДс у больных ХОБЛ средней степени тяжести.

Модель 2 имеет вид:
$$P_{g3} = \frac{1}{1 + e^{-(-56,2+0,16Y_1+0,31Y_2-5,6Y_3+1,19Y_4+0,11Y_5)}} ,$$

где:

P_{g3} – вероятность появления ОИМ у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_1 – АК у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_2 – КДО ПЖ у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_3 – уровень ЛПВП у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_4 – уровень СРБ у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_5 – МИТ у больных ХОБЛ тяжелой степени.

Полученные при расчетах вероятности возникновения ОИМ у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени значения распределяются от 0 (вероятность возникновения ОИМ = 0) до 1 (вероятность возникновения ОИМ = 100%).

Использование данных моделей позволит индивидуально рассчитать риск возникновения ОИМ с подъемом сегмента ST у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени. Что даст возможность своевременно начать комплекс профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития острых коронарных событий у пациентов с ХОБЛ, тем самым улучшить качество жизни и прогноз коморбидных больных.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХОБЛ развитие ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ негативно влияет на функциональную способность ПЖ. При этом у больных ХОБЛ средней степени тяжести усугубляются нарушения диастолической функции ПЖ в сравнении с больными без острой сердечной патологии. У лиц с тяжелой ХОБЛ развиваются более выраженные нарушения как систолической, так и диастолической функции ПЖ относительно больных без ОИМ.
2. У больных ХОБЛ средней степени тяжести имеет место нарушение диастолической функции ЛЖ. При развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у данной категории лиц ухудшается систолическая и усугубляется диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ.
3. У пациентов с тяжелой ХОБЛ показатели систолической и диастолической функции ЛЖ исходно снижены. Развитие острой коронарной патологии на фоне хронического респираторного заболевания усиливает нарушения сократительной и релаксационной способности миокарда ЛЖ.
4. При развитии ОИМ у больных ХОБЛ тяжесть бронхиальной обструкции и наличие гипоксемии с гиперкапнией четко коррелируют с показателями систолической функции ЛЖ. При этом прямого действия на диастолическую функцию ЛЖ нет. Нарушение ФВД ухудшает как диастолическую, так и систолическую способность ПЖ.
5. У больных ХОБЛ при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST количество проксимальных стенозов коронарных артерий сопоставимо с группой пациентов с изолированной сердечной патологией. Однако количество протяженных стенозов, стенозов средних сегментов и дистальных сегментов больше в группе с коморбидной патологией. Причем с утяжелением ХОБЛ число дистальных стенозов (в том числе гемодинамически значимых) достоверно увеличивается, что снижает эффективность оперативного лечения и ухудшает прогноз больных с сочетанной патологией.

6. У больных ХОБЛ при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ имеется прямая корреляционная зависимость степени атеросклеротического поражения основных коронарных артерий и коронарных артерий 2 порядка от факторов риска: стажа курения, анамнеза курения, уровня СРБ, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Уровень липопротеидов высокой плотности имеет обратную корреляционную зависимость с развитием стенозов дистальных сегментов коронарных артерий, в том числе гемодинамически значимых.
7. Острый инфаркт миокарда в большей степени утяжеляет нарушения эндотелийзависимой вазодилатации у больных ХОБЛ.
8. Предикторами развития ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ у больных ХОБЛ средней степени тяжести являются такие показатели как ФВ ЛЖ, ЛПНП, ОФВ₁, ПЗВДс, у больных ХОБЛ тяжелой степени - АК, КДО ПЖ, ЛПВП, МИТ, СРБ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексное обследование больных ХОБЛ рекомендуется включить эходоплеркардиографическое исследование, в целях выявления дополнительных критериев диагностики коморбидных заболеваний.
2. Применение проб для определения реактивности плечевой артерии имеет значение в развитии ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ. Включение методики определения ПЗВД (проба с реактивной гиперемией) поможет своевременно выявить риск острых коронарных событий и начать профилактические мероприятия.
3. Для определения риска развития ОИМ у больных ХОБЛ средней степени тяжести врачам рекомендуется использовать модель:

$$P_{g2} = \frac{1}{1 + e^{-(23,9 - 0,47X_1 + 1,49X_2 - 0,92X_3 - 0,1X_4)}} \text{ , где:}$$

P_{g2} – риск развития ОИМ у больных ХОБЛ средней степени тяжести;

X_1 – ФВ ЛЖ у больных ХОБЛ средней степени тяжести;

X_2 – ЛПНП у больных ХОБЛ средней степени тяжести;

X_3 – ОФВ₁ у больных ХОБЛ средней степени тяжести;

X_4 – ПЗВДс у больных ХОБЛ средней степени тяжести

4. Для определения риска развития ОИМ у больных ХОБЛ тяжелой степени врачам рекомендуется использовать модель:

$$P_{g3} = \frac{1}{1 + e^{-(56,2 + 0,16Y_1 + 0,31Y_2 - 5,6Y_3 + 1,19Y_4 + 0,11Y_5)}} \text{ , где:}$$

P_{g3} – риск развития ОИМ у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_1 – АК у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_2 – КДО ПЖ у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_3 – уровень ЛПВП у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_4 – уровень СРБ у больных ХОБЛ тяжелой степени;

Y_5 – МИТ у больных ХОБЛ тяжелой степени.

4. Предложенные модели рекомендуется применять для динамического наблюдения больных ХОБЛ в целях определения риска развития у них ОИМ и своевременного принятия мер для профилактики острых коронарных событий. Полученные значения при расчетах вероятности возникновения ОИМ у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени распределяются от 0 (вероятность возникновения ОИМ=0) до 1 (вероятность возникновения ОИМ =100%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н.Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – №1. – С. 5–13.
2. Авдеев, С.Н. Инфекционное обострение ХОБЛ: алгоритм лечения / С.Н.Авдеев // Фарматека. – 2012. – 2012. – №11. – С. 48–53.
3. Алиева, К.М. Ремоделирование и диастолическая функция правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста / К.М. Алиева, М.И. Ибрагимова, К.А. Масуев // Пульмонология. – 2007. – №5. – С. 80–83.
4. Анализ взаимосвязи показателей суточного мониторинга артериального давления с маркерами воспаления и оксидативного стресса при сочетанной кардиореспираторной патологии / Т.А. Уклистая, О.С. Полунина, Е.А. Полунина [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – №4. – С. 12–18.
5. Архипова, С.В. Уровни цитокинов и острофазовых реактантов при инфаркте миокарда у мужчин / С.В. Архипова, Н.А. Зорин, М.Ю. Янкин [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – №2. – С. 20–23.
6. Ахминеева, А.Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца / А.Х.Ахминеева // Терапевтический архив. – 2014. – № 3. – С. 20–23.
7. Ахминеева, А.Х. Патогенетические особенности дисфункции эндотелия при респираторно-кардиальной коморбидности / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – С.11–15.
8. Багреева, С.М. Особенности клинического течения и структурно-функциональной перестройки микроциркуляторного русла у больных ИБС,

- ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких / С.М. Багреева, А.А. Гарганеева // Медицина в Кузбассе. – 2010. – №4. – С. 25–29.
9. Батюшин, М.М. Модернизация шкалы SCORE оценки десятилетнего риска сердечно-сосудистой смерти / М.М. Батюшин // Российский кардиологический журнал. – 2005. – №4. – С. 40–44.
 10. Беленков, Ю.Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции / Ю.Н. Беленков // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т.17. – С.685–693.
 11. Беленков, Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2002. – №3. – С. 7–11.
 12. Белов, Ю.В. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю.В. Белов, В.А. Вараксин // Кардиология. – 2003. – №1. – С. 19–23.
 13. Березин, А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.Е. Березин // Украинский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 62–68.
 14. Булаева, Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – №1. – С. 14–22.
 15. Визель, И. Ю. Изменение внешнего дыхания у больных ХОБЛ (результаты длительного наблюдения) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.43 / Визель Ирина Юрьевна. – М., 2009. – 25 с.
 16. Влияние рамиприла (хартила) на структурно- функциональное состояние сердца у больных с хроническим легочным сердцем / С.И. Крушка, И.В. Буторов, С.И. Буторов [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – № 9. – С. 63–67.
 17. Воронина, Л.П. Клинико-диагностическое и прогностическое значение исследования дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда при

- бронхиальной астме : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.04 / Воронина Людмила Петровна. – Астрахань, 2011. – 47 с.
18. Все о холестерине: национальный доклад / под ред. академика РАМН Л. А. Бокерия, академика РАМН Р. Г. Оганова. – М. : НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010. – 180 с.
 19. Гайнитдинова, В.В. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: вопросы патогенеза, клинической картины и прогноза : автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.01.25 / Гайнитдинова Вилия Вилевна. – М., 2016. – 48 с.
 20. Гао, Л. Прогностическое значение маркёров оксидативного стресса у больных стабильной ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Гао Лина. – М., 2011. – 26 с.
 21. Горелик, И.Л. Ранние признаки ремоделирования сердца у пациентов с ХОБЛ : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.01.25 / Горелик Ирина Львовна. – М., 2011. – 26с.
 22. Григорьева, Н. Ю. Современный взгляд на ремоделирование миокарда у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н. Ю. Григорьева // Клиническая медицина. – 2010. – №4. – С.77-82.
 23. Даушева, А.Х. Дисфункция эндотелия и сердечно-сосудистое ремоделирование у больных бронхиальной астмой : автореф. дисс...канд. мед. наук : 14.00.06 / Даушева Айсылу Хаировна. – Саратов, 2008. – 28 с.
 24. Добрых, В.А. Хронический бронхит и ХОБЛ в условиях Приамурья: факторы риска, распространенность, новые аспекты диагностики / В.А. Добрых, И.Е. Мун, Е.В. Медведева, В.П. Колосов [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. - №3. – С.12-15.
 25. Долгополова, Д.А. Предикторы сердечно-сосудистых событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях Севера : автореф.

дис...канд. мед. наук : 14.01.04 / Долгополова Диана Анатольевна. – Тюмень, 2015. – 21 с.

26. Игнатова, Г.Л. Нарушения функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС / Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, О.В. Родионова // *Consilium medicum*. – 2014. – № 11. – С. 28–32.
27. Исходы чрескожного коронарного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких / О.М. Поликутина, Ю.С. Слепынина, Е.Д. Баздырев [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – №11. – С. 31–35.
28. К вопросу о системных проявлениях хронической обструктивной болезни легких / Г.Г. Прозорова, А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, Е.С. Дробышева [и др.] // *Молодой ученый*. – 2015. – №13. – С. 308–310.
29. Кардиопульмональные взаимоотношения: современные представления / А.А. Насыбуллина, В.М. Газиянова, Е.В. Хазова [и др.] // *Практическая медицина*. – 2015. – №3. – С.31–34.
30. Кароли, Н.А. Индекс BODE как предиктор неблагоприятного прогноза при хронической обструктивной болезни легких (по результатам проспективного динамического наблюдения) / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // *Терапевтический архив*. – 2007. – №3. – С. 11–14.
31. Кароли, Н.А. Коморбидность у больных ХОБЛ: место кардиоваскулярной патологии / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2009. – №1. – С. 13–19.
32. Кароли, Н.А. Внезапная сердечная смерть у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // *Кардиология*. – 2017. – №2. – С. 83–90.
33. Карпов, Р.С. Сердце – Легкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ИБС и хронических обструктивных

болезней легких / Р.С. Карпов, В.А. Дудко, С.М. Кляшев. – Томск : Изд-во СГТУ, 2004. – 605 с.

34. Карпова, А.А. Особенности поражения коронарного русла у пациентов с мультифокальным атеросклерозом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Карпова, Т.Н. Рейдер // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 4-2. – С. 286–290.
35. Качковский, М.А. Оценка системной воспалительной реакции при остром инфаркте миокарда: современное состояние проблемы / М.А. Качковский, Е.Ю. Рагозина // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2013. – №9(6). – С. 690–697.
36. Качковский, М.А. Распространенность коморбидной патологии у больных острым инфарктом миокарда и ее влияние на интенсивность системной воспалительной реакции / М.А. Качковский, Е.Ю. Рагозина, Л.В. Дейслинг // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 4. – С.32–37.
37. Киняйкин, М.Ф. Роль гипоксемии и системного воспаления в формировании хронического легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.Ф. Киняйкин, Г.И. Суханова, Н.Н. Беседнова // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2010. – №1. – С. 6–8.
38. Клестер Е.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких в ассоциации с сопутствующими болезнями системы кровообращения, органов пищеварения, мочеполовой системы. Особенности клиники, течения, оптимизация комплексного лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.43 / Клестер Елена Борисовна. – Барнаул, 2009. – 42 с.
39. Клинико-функциональная и морфологическая характеристика сосудов при хронической обструктивной болезни легких / Н.В. Лоскутова, И.А. Булдакова, И.Г. Меньшикова, А.А. Григоренко [и др.] // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2012. Вып. 43. – С. 28–33.
40. Коваленко, В.Н. Холестерин, триглицериды, нарушения обмена липопротеинов – патогенетическая, диагностическая и прогностическая

значимость в атерогенезе (обзор литературы и собственных исследований) / В.Н. Коваленко, Т.В.Талаева, В.В. Братусь // Журнал Академії медичних наук України. – 2009. – Т.15, №4. – С. 685–725.

41. Кулик, Е.Г. Ассоциация артериальной ригидности с маркерами дисфункции сосудистого эндотелия и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – №67. – С. 31–36.
42. Куценко, М.А. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС / М.А. Куценко, А.Г. Чучалин // РМЖ. – 2014. – №5. – С. 389.
43. Ландышева, И.В. Хроническое легочное сердце : моногр. / И.В. Ландышева, С.Ю. Ландышев. – Благовещенск, 2001. – 140 с.
44. Лежнина, О.Ю. Анатомо-функциональная характеристика коронарного русла сердца при инфаркте миокарда по данным прижизненной коронарографии / О.Ю. Лежнина, А.А. Коробкеев, О.А. Бузарова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. XX, №2. – С. 105–107.
45. Макарова, М.А.
Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких : автореф. дис. ... канд. мед.х наук : 14.01.25 / Макарова Марина Алексеевна. – М., 2011. – 25 с.
46. Максименко, А.В. Внеклеточное оксидативное поражение сосудистой стенки и ее ферментативная антиоксидантная защита / А.В. Максименко // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – №41. – С. 2–12.
47. Максименко, А.В. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии / А.В. Максименко, А.Д. Турашев // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – №2. – С. 4–17.
48. Малыш, Е.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких и поражение сердечно-сосудистой системы / Е.Ю. Малыш, Е.С. Дробышева, А.В.Чернов // Молодой ученый. – 2014. – №5. – С. 145–148.

49. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.Г. Мамаева, И.В. Демко, Я.И. Вериги, А.Ю. Крапошина [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – С. 12–19.
50. Мациевич, М.В. Эндотелиальная дисфункция, оксидантная и антиоксидантные системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертонией на фоне антигипертензивной терапии : автореф. дис. ... канд. мед.х наук : 14.00.05 / Мациевич Мария Владиславовна. – М., 2008. – 25 с.
51. Мелькумянц, А.М. Механочувствительность артериального эндотелия / А.М. Мелькумянц, С.А.Балашов. – Тверь: Изд-во «Триада». – 2005. – 208 с.
52. Меньшикова, И.Г. Состояние легочной и центральной гемодинамики, патогенетические механизмы развития недостаточности кровообращения при хроническом обструктивном бронхите и методы их коррекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.43 / Меньшикова Ираида Георгиевна . – СПб., 1994. – 40 с.
53. Милютина, О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О.В. Милютина, Е.Н. Чичерина // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т.87(№1). – С.71-73.
54. Миронов, М.Б. ХОБЛ и сочетанная кардиологическая патология / М.Б. Миронов, А.Ф. Шепеленко, Ю.А. Сидоров // Лечащий врач. – 2006. – № 10. – С. 22–26.
55. Морозова, И.С. Итог работы федеральных программ по снижению летальности от сердечно-сосудистых заболеваний за 2015-2016 гг. / И.С. Морозова, А.В. Котленкова, Д.Ф. Семенюк // Медицинские ведомости Санкт-Петербурга. – 2016. – №12. – С. 34–38.

56. Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии. НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова [Электронный ресурс] : офиц. сайт. – Режим доступа: www.rusintervention.ru
57. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Оюнарова Т.Н., Марков В.А., Черногорюк Г.Э., Антипов С.И. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №1. – С. 8–14
58. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение / Н.П. Никитин, А.Л. Алявин, В.Ю. Голоскокова, Х.Х. Маджитов [и др.] // Кардиология. – 2013. – №1. – С. 54–58.
59. Особенности ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца / Шаповалова Т.Г., Шелобанова Н.В., Волкова М.В. [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, №3. – С. 352–355.
60. Оюнарова, Т.Н. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и у длительно курящих : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05, 14.01.04 / Оюнарова Татьяна Николаевна. – Томск, 2014. – 30 с.
61. Павленко, В.И. Особенности проявления безболевого ишемии миокарда и ее прогностическое значение при сочетанной кардиопульмональной патологии / В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – №51. – С. 44–47.
62. Палеев, Н.Л. Морфология миокарда при хроническом обструктивном бронхите, осложненном легочной гипертензией по результатам эндомиокардиальной биопсии / Н.Л. Палеев, В.А. Одинокова, Н.К. Черейская // Кардиология. – 1991. – №12. – С. 76–79.
63. Панина, Ю.Н. Моделирование и прогнозирование острого инфаркта миокарда в зависимости от факторов риска, лабораторных параметров и качества жизни :

автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.01.09 / Панина Юлия Николаевна. – Курск, 2013. – 17 с.

64. Поликутина, О.М. Маркеры неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 / Поликутина Ольга Михайловна. – Барнаул, 2016. – 46 с.
65. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Г.Г. Семенкова [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – № 2. – С. 5–9.
66. Прогнозирование ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой / Т. Г. Шаповалова, А.Ю. Рябова, М.М. Шашина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т.14, №1. – С. 49–52.
67. Прогнозирование сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда, на основе оценки в остром периоде заболевания / И.Е. Михайлова Н.Б. , Перепеч, А. О. Недошивш, Кутузова А.Э. [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2000. – №3. – С. 6–13.
68. Рафеенкова, В.С. Роль раннего ремоделирования сердца и эндотелиальной дисфункции в течении инфаркта миокарда : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05, 14.00.06 / Рафеенкова Виктория Сергеевна. – Смоленск, 2005. – 18 с.
69. Ремоделирование сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов, О.В. Мельниченко, И.С. Круглова [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – №3. – С.112–115.
70. Рязанов, А.С. Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме: роль системного воспаления / А.С. Рязанов, Н.Н. Еременко // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 49–54.
71. Саморукова, Е.И. Коррекция статинами системного воспаления, оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у больных хронической обструктивной

болезнью легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Саморукова Елена Ивановна. – М., 2016. – 24 с.

72. Сивцева, А.И. Формирование хронического легочного сердца и возможности медикаментозной коррекции процесса ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.00.06 / Сивцева Анна Иннокентьевна. – М., 2009. – 39 с.
73. Сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями: особенности клинического течения, функции внешнего дыхания и структурно-функционального состояния сердца / В.В. Гайнитдинова, А.Б. Бакиров, Д.Х. Калимуллина, З.Ф. Гимаева // Медицина труда и экология человека. – 2016. – С. 51–61.
74. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца / Т.Г. Шаповалова, Н.В. Шелобанова, М.В. Волкова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 2 . – С.14–16.
75. Струтынский, А. В. Особенности ремоделирования левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких с хроническим легочным сердцем / А.В. Струтынский, Р.Г. Бакаев, А.Б. Глазунов // Терапевтический архив. – 2010. – №9. – С. 45–49.
76. Фролов, А.Г. Особенности течения инфаркта миокарда у больных ХОБЛ и возможности коррекции постинфарктного ремоделирования : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Фролов Александр Геннадьевич. – Нижний Новгород, 2012. – 28 с.
77. Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов кардиологического профиля: проблемы диагностики и лечения / Т.Г. Шаповалова, А.Ю. Рябова, Т.С. Пластинина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – С. 79–83.
78. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации.2016 (пересмотр каждые 3 года) [Электронный ресурс] // Российское респираторное

общество : офиц. сайт. – Режим доступа:

file:///C:/Users/Home/Downloads/%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%A5%D0%9E%D0%91%D0%9B%202017%20(8).pdf

79. Частота выявления атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких легкой и средней степени тяжести / О.М. Поликутина, Ю.С. Слепынина, Е.Д. Баздырев [и др.] // Кардиология. – 2015. – №7. – С. 26–31.
80. Черешнев, В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2012. – Т.14, №1-2. – С. 9–20.
81. Чукаева, И.И. Инфаркт миокарда и воспаление / И.И. Чукаева, О.Т. Богова, И.М. Корочкин // Медицина неотложных состояний. – 2007. – №4. – С.19–23.
82. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – № 5. – С. 5 – 14.
83. Шахнис, Е.Р. Прогностическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Шахнис Екатерина Рувиновна. – Иваново, 2008. – 20 с.
84. Шершевский, Б.М. Кровообращение в малом круге (Физиология и патология) / Б.М. Шершевский. – М. : Медицина, 1970. – 304 с.
85. Шойхет, Я.Н. Клинико-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии хронической сердечной недостаточности / Я.Н. Шойхет, Е.Б. Клестер // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 62–67.
86. Шойхет, Я.Н. Особенности внутрисердечной и легочной гемодинамики по данным эхокардиографии у больных хронической обструктивной болезнью легких при наличии сочетанной патологии / Я.Н. Шойхет, Е.Б. Клестер // Пульмонология. – 2009. – №3. – С.55–60.

87. Abbasi, S.H. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? / S.H. Abbasi, M.A. Boroumand // *Open Cardiovasc. Med. J.* – 2010. – N4. – P. 38–44.
88. Agusti, A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2003 Feb. – Vol. 21, N 2. – P. 347–360.
89. Aird, W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: structure, function, and mechanisms / W.C. Aird // *Circ. Res.* – 2007. – Vol.100, N 2. – P. 158–173. doi: 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a
90. Airflow limitation and endothelial dysfunction: unrelated and independent predictors of atherosclerosis / D. Chandra, A. Gupta, P.J. Jr., Stollo [et.al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016 . – 194, N 1. – P. 38–47. doi: 10.1164/rccm.201510-2093OC
91. Ambrosino, N. A prospective multicentric study of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different clinical phenotypes / N. Ambrosino, E. Venturelli, F. de Blasio, P. Paggiaro [et al.] // *Respiration.* 2015. – Vol.89, N 2. – P.141–147. doi: 10.1159/000371471
92. Ambrosino, P. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis / P. Ambrosino, R. Lupoli, S. Iervolino [et.al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2017. – Vol.12, N 6. – P. 877–885. doi:10.1007/s11739-017-1690-0
93. Arterial stiffness in COPD / I. Vivodtzev, R. Tamisier, J.P. Baguet,. [et al.] // *Chest.* – 2014. – Vol.145, N 4. – P. 861–875.
94. Asaria, P. Acute myocardial infarction hospital admissions and deaths in England: national follow-back and follow-forward record-linkage study / P. Asaria, P. Elliott, M. Douglass [et al.] // *Lancet Public Health.* – 2017. – Vol.2, N 4. – P. e191-e201. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30032-4

95. Assessments of endothelial function and arterial stiffness are reproducible in patients with COPD / R. Paula, N. Seigler, L. Bass [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015. – Vol.10. – P. 1977–1986.
96. Bakakos, P. COPD and comorbidities / P. Bakakos, K. Kostikas, S. Loukides // *Pneumon.* – 2010. – Vol. 23, N 1. – P. 24–27.
97. Barak, O.F. Disturbed blood flow worsens endothelial dysfunction in moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease / O.F. Barak, S. Mladinov, R.L. Hoiland [et al.] // *Sci. Rep.* 2017. – Vol.7, N 1. – P.16929. doi: 10.1038/s41598-017-17249-6
98. Barnes, P.J. Chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, N 2. – P. 269–280.
99. Berg, K. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease: progress in the 20th and 21st centuries / K. Berg, J.L. Wright // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2016. – 140, N 12. – P.1423–1428.
100. Bickerman, H.A. The effect of cigarette smoking on ventilatory function in patients with bronchial asthma and obstructive pulmonary emphysema / H.A. Bickerman, A.L. Barach // *J. Lab. Clin. Med.* – 1954. – Vol. 43, N 3. – P. 455–462.
101. Blake, G.J. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes / G.J. Blake, P.M. Ridker // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – N 41. – P. 37–42.
102. Brekke, P. H. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD. Cardiac infarction injury score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation / P.H. Brekke, T. Omland, P. Smith [et al.] // *Respir. Med.* – 2008. – N 102. – P. 1243–7.
103. Brekke, P.H. Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation / P.H. Brekke, T. Omland, S.H. Holmedal [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – N 3. – P. 563–70.
104. Cai, H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cai, D.G. Harrison // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87, N 10. P. – 840–844.

105. Campo G. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management / G. Campo, R. Pavasini, M. Malagù [et al.] // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 2015. – Vol. 29, N 2. – P. 147–157. doi:10.1007/s10557-014-6569-y
106. Campo, G. Relationship between Troponin elevation, cardiovascular history and adverse events in patients with acute exacerbation of COPD / G. Campo, R. Pavasini, M. Malagù [et al.] // *COPD.* – 2015. – Vol.12, N 5. – P. 560–567. doi: 10.3109/15412555.2014.995293.
107. Caramori, G. Molecular pathogenesis of cigarette smoking-induced stable COPD / G. Caramori, P. Kirkham, A. Barczyk [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2015. – Vol. 1340, N 1. – P. 55–64. doi: 10.1111/nyas.12619.
108. Cardiovascular magnetic resonance imaging to identify left-sided chronic heart failure in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease / F.H. Rutten, E.J. Vonken, M.J. Cramer [et al.] // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol.156, N 3. – P. 506–512. doi: 10.1016/j.ahj.2008.04.021.
109. Cardus, A. SIRT6 protects human endothelial cells from DNA damage, telomere dysfunction, and senescence / A. Cardus, A.K. Uryga, G. Walters [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2013. – Vol. 97, no 3. – P. 571–579. doi: 10.1093/cvr/cvs352
110. Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol.340, N 8828. – P.1111–1115.
111. Chan, D. Biomarkers in acute myocardial infarction / D. Chan., L.N. Leong // *BMC Medicine.* – 2010. – N 8. – P.34.
112. Chatterjee, P. US national trends in mortality from acute myocardial infarction and heart failure: policy success or failure? / P. Chatterjee, K. Joynt Maddox // *JAMA Cardiology.* – 2018. – Vol. 3, N 4. – P. 336–340. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0218

113. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases / C. Schneider U. Bothner., S.S. Jick [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol.25, N 4. – P. 253–260.
114. Clarenbach, C.F. Annual progression of endothelial dysfunction in patients with COPD / C.F. Clarenbach, N.A. Sievi, M. Kohler // *Respir. Med.* – 2017. – Vol.132. – P.15–20. doi: 10.1016/j.rmed.2017.09.005
115. Complex chronic comorbidities of COPD / L.M. Fabbri, F. Luppi, B. Begh [et al.] // *Eur Respir J.* – 2008 Jan. – Vol.31, N 1. – 204–12.
116. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease / P.A. Kvale, D.W. Cugell, N.R. Anthonisen [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1980. – Vol. 93, N 3. – P. 391–398.
117. Cor pulmonale / E. Rappaport, J.J. Murray, J.A. Nadel [et al.] // *Textbook of respiratory medicine.* – Philadelphia : W.B. Saunders. – 2000. – P. 1631–1648.
118. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the production of coronary heart disease / J. Danesh, J.G. Wheeler, G.M. Hirschfield [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.350, N. 14. – P. 1387–1397. doi: 10.1056/NEJMoa032804
119. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers / V.M. Pinto-Plata, H. Mullerova, J.F. Toso [et al.] // *Thorax.* – 2006. – Vol.61, N1 . – P. 23–8.
120. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women / P.M. Ridkler, J.E. Buring, N.R. Cook [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol.107, N 3. – P. 391–397.
121. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation.* – 2004. – Vol.109, N 23. – P. 27–32.
doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
doi: 10.1183/09031936.00114307
doi: 10.1378/chest.10-2644

doi: 10.2147/COPD.S92775

doi: 10.3390/ijms19010130

122. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries: case-control study / S.Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet*. – 2004 Sep11–17. – Vol.364, N 9438. – P. 937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
123. Effect of aggressive lipid-lowering treatment with Rosuvastatin on vascular endothelium function: evaluation of vascular endothelium function (EARTH study) / T. Takayama, T. Hiro, S. Yoda [et al.] // *Heart Vessels*. – 2018. – Vol.33, N 6. – P. 590-594. doi: 10.1007/s00380-017-1094-0
124. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / J. Chen, M.J. Radford, Y. Wang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37, N 7. – P. 1950-1956.
125. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of current coronary events and myocardial infarction / P.M. Ridker, N. Rifai, M. Pfeffer [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol.101, N 18. – P. 2149–2153.
126. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease / D. Versari, E. Daghini, A. Viridis [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P.5314-5321.
127. Endothelial dysfunction in patients with COPD and CVD comorbidity / D Chandra ., P.J. Jr. Stollo, C.R. Fuhrman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol.202.N 2. – P. 43–49.
128. Endothelial dysfunction in patients with COPD and its influence on CV disorders / C. Vukic, A. Dugac, A. Ruzic [et al.] // *Med. Hypotheses*. – 2016. – Vol. 89, N 7. – P. 121–134.

129. Endothelial aquaporins and hypomethylation: potential implications for atherosclerosis and cardiovascular disease / I.V. Da Silva, M. Barroso, T. Moura [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol.19, N1. – P.130–13.
130. Evaluation of markers of inflammation and oxidative stress in COPD patients with or without cardiovascular comorbidities / M. Kaźmierczak, M. Ciebiada, A. Pękala-Wojciechowska [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2015. – Vol. 24, N 8. – P. 817–823. doi: 10.1016/j.hlc.2015.01.019
131. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a cohort analysis / K.M. Kunisaki, M.T. Dransfield, J.A. Anderson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018 Feb. – Vol. 198, N1. – P.51-57. doi: 10.1164/rccm.201711-2239OC
132. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease / A. Noguera, X. Busquets, J. Sauleda [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol.158, N 5. – P. 1664–1668. doi: 10.1164/ajrccm.158.5.9712092
133. Factors associated with plasma IL-33 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease / S.W. See, C.K. Rhee, K.U. Kim [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. – Vol.12. – P. 395–402.
134. Ferri, C. Strategies for reducing the risk of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. Ferri // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* – 2015 Jun; – Vol.22, N2. – P.103–11. doi: 10.1007/s40292-015-0078-3
135. Framingham risk score and severity of coronary artery disease / M.R. Sayin, M.A. Cetiner, T. Karabag [et al.] // *Herz.* – 2014 . – Vol. 39, N 5. – P. 638–643. doi: 10.1007/s00059-013-3881-4
136. Genetic markers of inflammation and their role in cardiovascular disease / K. Raman M., Chong, G.G. Akhtar-Danesh [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2013. – Vol.29, N1. – P. 67–74. doi: 10.1016/j.cjca.2012.06.025

137. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Electronic resource] : official site. – Mode of access: www.goldcopd.com (revised 2017).
138. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Echo Substudy / P. Giannuzzi, P.L. Temporelli, E. Bosimini [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2001. – Vol. 141, N 1. – P. 131–138.
139. Higenbottam, T. Pathology of pulmonary hypertension. A role of endothelial dysfunction / T. Higenbottam // *Chest.* – 1994. – Vol. 15, suppl. – P. 78–128.
140. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry / J.R. Enriquez, S.V. Parikh, F. Selzer E.M. [et al.] // *Chest.* – 2011 Sep. – Vol.140,N3. – P. 604–610.
141. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / G.C. Donaldson, J.R. Hurst, C.J. Smith [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol.137, N 5. – P.1091–7. doi: 10.1378/chest.09-2029
142. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments / L. Zuo, F. He, G.G. Sergakis [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2014. – Vol.307, N 3. – P. 205–218. doi: 10.1152/ajplung.00330.2013
143. Kinlay, S. Endothelial function and coronary artery disease / S. Kinlay, P. Libby, P. Ganz // *Curr. Opin. Lipidol.* 2001. – Vol. 12, N 4. – P. 389–9.
144. Left ventricular global longitudinal strain and long-term prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease after acute myocardial infarction / L. Goedemans, R. Abou, G.E. Hoogslag [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2018 Feb 26. doi: 10.1093/ehjci/jey028.66.
145. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: does the cardiac renin-angiotensin system play a role? / K. Lindpaintner, N. Niedermaier, H. Drexler [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 20 (Suppl I). – P. S41–S47.

146. Luscher, T.F. Biology of endothelium / T.F. Luscher, M. Barton // *Clin. Cardiol.* 1997. – Vol.20. – P. 3–10.
147. Mancini, D. Is ventilatory classification preferable to peak oxygen consumption for risk stratification in heart failure? / D. Mancini, T.H.Le Jemtel // *Circulation.* – 2007. – Vol.115, N 18. – P. 2376-2380.
148. Medical Research Council. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party // *Lancet.* – 1981. – Vol.1, N 8222. – P. 681–6.
149. Memon L., Spasojevic-Kalimanovska V. et al. Association of C-reactive protein with the presense and extent of angiographically verified coronary artery disease / L. Memon, V. Spasojević-Kalimanovska, N. Bogavac-Stanojević [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2006. – Vol.209, N 3. – P. 197–206.
150. Mitchell, R.S. The causes of death in chronic airway obstruction and myocardial infarction / R.S. Mitchell, S.H. Walker, J.C. Maisel // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1968. – Vol. 98, N 4. – P. 611–620.
151. Moore, G.W. Pulmonary artery atherosclerosis: correlation with systemic atherosclerosis and hypertensive pulmonary vascular disease / G.W. Moore, R.R. Smith, G.M. Hutchins // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1982. – Vol.106, N 8. – P. 378–380.
152. Morgan, A.D. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? / A.D. Morgan, R. Zakeri, J.K. Quint // *Therapeutic Advance in Respiratory Disease.* – 2018. – Vol.12. doi: 10.1177/1753465817750524.
153. Non-cardiac comorbidities in the very elderly with acute myocardial infarction: prevalence and influence on management and in-hospital mortality / B.C. Piarra, A.R. Santos, M. Celeiro [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 2011. – Vol.30, N 4. – P. 379–392.

154. Pasceri, V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J.T. Willerson, E.T. Yeh // *Circulation* 2000. – Vol.102, N18. – P. 2165–2168.
155. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care / J.B. Soriano, G.T. Visick, H. Muellerova [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128, N 4. – P. 2099–2107.
156. Peak expiratory flow and risk of cardiovascular disease and death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden / C. Persson, C. Bengtsson, L. Lapidus [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1986. – Vol.124. – P. 942–948.
157. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease / C. Vukic, A. Dugac, A. Ruzic [et al.] // *Med. Hypotheses*. – 2015. – Vol. 84, N 2. – P. 155–158. doi: 10.1016/j.mehy.2014.11.017
158. Petty T. Supportive oxygen therapy in COPD / T. Petty // *Chest*. – 1998. – Vol.113. – P. 256–262.
159. Plutzky, J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes / J. Plutzky // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol.88, N 8A. – P. 10K–15K.
160. Portillo, K. Chronic obstructive pulmonary disease and left ventricle / K. Portillo, J. Abad-Capa, J. Ruiz-Manzano // *Arch. Bronconeumol.* – 2015. – Vol.51, N 5. – P. 227–234. doi: 10.1016/j.arbres.2014.03.012.
161. Potential mechanisms linking atherosclerosis and increased cardiovascular risk in COPD: focus on sirtuins / G. Corbi, A. Bianco, V. Turchiarelli [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol.14, N 6. – P. 12696–12713. doi: 10.3390/ijms140612696
162. Predicting mortality after acute coronary syndromes in people with chronic obstructive pulmonary disease / J. R. Kieran, O. Smeeth, N. Pearce [et al.] // *Heart*. 2016. – Vol. 102, N 18. – P. 1442–1448.
163. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 8167 Middle Eastern patients with acute coronary syndrome / H.A. Hadi, M. Zubaid, W. Al

- Mahmeed [et al.] // Clin Cardiol. – 2010. – Vol. 33, N 4. – P. 228–235. doi: 10.1002/clc.20751
164. Proceedings: coronary angiography using Judkins method / J. Garret, E. Knight, E.M. Fawzy [et al.] // British Heart Journal. – 1974. – Vol.36, N 4. – P. 399.
165. Prospective comparison of non-invasive risk markers of major cardiovascular events in COPD patients / J. Zagaceta, G. Bastarrika, J.J. Zulueta [et al.] // Respir Res. – 2017. – Vol.18, N 1. – P.175–187. doi: 10.1186/s12931-017-0658-y
166. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study / F.H. Rutten, K.G. Moons, M.J. Cramer [et al.] // BMJ. – 2005. – Vol.331, N 7529. – P. 1379.
167. Render, M.L. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease / M.L Render., A.S. Weinstein, A.S. Blaustein // Chest. – 1995. – Vol.107, N 1. – P. 162–168.
168. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis / J. R. Kieran, O. Smeeth, N. Pearce [et al.] // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5, N 9. – e007824. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007824
169. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / W. Chen, J. Thomas, M. Sadatsafavi [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2015. – Vol. 3, N 8. – P.631–9. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241–6
170. Role of the inflammasome in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / C. Colarusso, M. Terlizzi, A. Molino [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, N 47. – P. 81813–81824. doi: 10.18632/oncotarget.17850
171. Role of endothelial dysfunction, the interface between hemostatic and system inflammatory responses in the pathogenesis of an infectious inflammation-dependent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / I.Ya. Tseïmakh, A.P. Momot, G.I. Kostiuchenko [et al.] // Ter Arkh. – 2013. – Vol.85, N 3. – P.17–25.

172. Rudra G.N. Cardiac Troponin-I as a prognostic marker in patients with acute exacerbation of COPD / Rudra G.N. // *J. Assoc. Physicians India.* – 2016. – Vol.64, N 1. – P. 144–145.
173. Seldinger, S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography / S.I. Seldinger // *Acta radiol. (Stockholm).* – V.39. – P. 368.
174. Sin, D.D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality / D.D. Sin, S.F. Man // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2, N 1. – P. 8–11.
175. Sin, D.D. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature / D.D. Sin, L. Wu, S.F. Man // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 1952–1959.
176. SIRT1 as a therapeutic target in inflammaging of the pulmonary disease / I.Rahman, V.L. Kinnula, V. Gorbunova, Yao H. // *Prev. Med.* – 2012. – Vol.54. – P.20–28. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.11.014
177. Skin condition and its relationship to systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / S. Seajewski, A. Pietrzak, D. Tworek [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.* – 2017. – Vol.12. – P. 2407–2415.
178. Sorlie,P.D. Mortality associated with respiratory function and symptoms in advanced age. The Framingham Study / P.D. Sorlie, W.B. Kannel, G. O'Connor // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989. – Vol. 140. – P. 379–384.
179. ST-elevation myocardial infarction with preserved ejection fraction: the impact of worsening renal failure / C. Lazzeri, S. Valente, M. Chiostrri [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2012. – Vol.155, N1. – P.170–172. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.025.
180. Subclinical cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review / C. Ye, A. Younus, R. Malik [et al.] // *QJM.* – 2017. – Vol.110,N6. – P.341–349. doi: 10.1093/qjmed/hcw135
181. Systemic oxidoreductive balance and vascular function in individuals without clinical manifestation of atherosclerosis / M. Majer, D. Gackowski, R. Różalski [et

- al.] // Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis. – 2017. – Vol.2. – e37–e45. doi: 10.5114/amsad.2017.70501
182. Selvi, S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease / S.Selvi // Clin. Chest. Med. – 2014. – Vol.35, N 1. – P. 17–27. doi: 10.1016/j.ccm.2013.09.011
183. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective / S.S. Mahmood, D. Levy, R.S. Vasan [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 383, N 9921. – P. 999–1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
184. Thomson, N.C. Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of respiratory diseases and their comorbidities / N.C. Thomson // Curr. Opin. Pharmacol. – 2017. – Vol.40. – P.1–8. doi: 10.1016/j.coph.2017.11.013
185. Underner, M. Smoking cessation in smokers with chronic obstructive pulmonary disease / M. Underner, J. Perriot, G. Peiffer // Rev. Mal. Respir. – 2014. – Vol.31, N 10. – P. 937–960. doi: 10.1016/j.rmr.2014.07.001
186. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / F.H Rutten., M.J. Cramer, D.E. Grobbee [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol.26. – P. 1887–1894.
187. Vascular dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: the role of redox balance / S.J. Ives, R.A. Harris, M.A. Witman [et al.] // Hypertension. – 2013. – Vol. 63, N 3. – P. 459–467.
188. Waschki, B. Plasminogen activator inhibitor-1 is elevated in patients with COPD independent of metabolic and cardiovascular function / B.Waschki, H. Watz, O. Holz [et.al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2017. – N 12. – P. 981–987. doi: 10.2147/COPD.S128689
189. When left ventricular failure complicates chronic obstructive pulmonary disease: hypoxia plays the major role / B. Zurel, S. Dhungel, K. Paudel, Pandru K. [et al.] // Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ). – 2008. – Vol.6, N1. – P. 37–40.
190. Willenheimer, R. Left ventricular remodelling and dysfunction. Can the process be prevented? / R. Willenheimer // Int. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 72. – P. 143–150.

191. Wouters, E.F.M. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein / E.F. Wouters // *Eur.Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 877–879.