

Е. О. Крахмалова, Е. Н. Колесникова
ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ
ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВЛИЯНИЕ
НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА

ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины»

ЛЕГЕНЕВА ГИПЕРТЕНЗИЯ У ХВОРИХ НА ХРОНИЧНЕ
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: МЕХАНІЗМИ
РОЗВИТКУ ТА ВПЛИВ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН
СЕРЦЯ

О. О. Крахмалова, О. М. Колесникова

Резюме

Одним з ускладнень хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є легенева гіпертензія (ЛГ), наявність якої асоціюється з ризиком повторних госпіталізацій і збільшенням витрат на лікування даної категорії пацієнтів.

У статті представлений огляд літератури про основні ланки патогенезу ЛГ при ХОЗЛ.

У розвитку ЛГ при ХОЗЛ можуть брати участь наступні фактори: зміна тиску наповнення лівого серця, серцевий викид, частота серцевих скорочень, гематокрит, обсяг крові в легенях. Однак найбільш важливим патофізіологічним фактором є підвищення легеневого судинного опору головним чином на рівні прекапілярних артерій і артеріол.

Ехокардіографічні дослідження виявили структурні і функціональні зміни в серці, які прогресують при збільшенні тяжкості ХОЗЛ. Встановлено, що ЛГ призводить до дисфункції і ремоделюванню правого шлуночка і правого передсердя, тобто розглядається як провідна причина формування легеневого серця. Але в силу тісних функціональних взаємозв'язків у роботі всіх відділів серця не можна виключити вплив негативних ефектів ЛГ і на стан лівого шлуночка, особливо при поєднанні з ІХС. При ХОЗЛ складаються сприятливі умови для підвищення ригідності судинної стінки, яка, згідно з сучасними уявленнями, є незалежним предиктором загальної та серцево-судинної смертності. У міру прогресування ХОЗЛ, наростає ЛГ, яка має загальні механізми розвитку з серцево-судинними захворюваннями, що пояснює її стійку асоціацію зі збільшенням кардіоваскулярного ризику.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, легенева гіпертензія, патогенез.

Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 3, С.61–64.

Крахмалова Елена Олеговна
 ГУ «Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины»
 Заведующая отделом кардиопульмонологии
 Доктор медицинских наук
 2-А, пр. Л. Малой, 61039; Харьков
 Тел./факс: 380573739017, womanl@bigmir.net

PULMONARY HYPERTENSION IN COPD PATIENTS: MECHANISMS OF
DEVELOPMENT AND INFLUENCE ON STRUCTURE AND FUNCTIONAL
CONDITION OF THE HEART

O. O. Krakhmalova, O. M. Kolesnikova

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is one of the complications of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), associated with the risk of repeated hospitalizations and economical burden. The review of the literature on PH in COPD is presented in current article.

Various factors are involved in the development of PH in COPD patients: changes in the filling pressure of the left heart, cardiac output, heart rate, hematocrit, and lung circulating blood volume. However, the most important factor is an increase in pulmonary vascular resistance, mainly at the level of precapillary arteries and arterioles.

Echocardiographic studies revealed structural and functional changes in the heart, which progress with increasing severity of COPD. It is established that PH leads to dysfunction and remodeling of the right ventricle and right atrium, contributing cor pulmonale development. Considering close functional interrelations, it is also impossible to exclude the influence of PH on left ventricle of the heart, especially in patients with concomitant ischemic heart disease (IHD). In COPD there is a predisposition to the increased vascular wall rigidity, being, according to current views, an independent predictor of general and cardiovascular mortality. As COPD progresses, PH increases, which due to common pathophysiology mechanisms with cardiovascular diseases, increases the cardiovascular risk.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, pathogenesis.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 3: 61–64.

Olena O. Krakhmalova
 Institute of Therapy named after L. T. Malaya
 of National Academy of Medical Science of Ukraine
 Head of Cardiopulmonology department
 DMSc, MD, PhD
 2-A, L. Malaya Av., Kharkiv, 61039, Ukraine
 Tel./fax: 380573739017, womanl@bigmir.net

Одним из осложнений хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) является легочная гипертензия (ЛГ), наличие которой ассоциируется с риском повторных госпитализаций и увеличением затрат на лечение данной категории пациентов [1, 2].

Критерием легочной гипертензии является повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА ср) в покое выше 25 мм рт. ст. Согласно современной классификации, данная форма легочной гипертензии относится к группе случаев ЛГ, ассоциированных с заболеваниями легких или гипоксемией, по распространенности занимающей второе место после вторичной ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца [3].

Патогенетические механизмы легочной гипертензии разнообразны, причем в ее возникновении и прогрессировании при различных заболеваниях одновременно или последова-

тельно могут принимать участие несколько факторов. Одним из них является эндотелиальная дисфункция (ЭД) легочных сосудов. Она может возникнуть в результате наследственных механизмов и под влиянием факторов внешней среды, которые нарушают баланс метаболизма оксида азота (NO) и равновесие во взаимосвязях эндотелина и тромбоксана, что приводит к вазоконстрикции.

Еще одним важным компонентом патогенеза легочной гипертензии является уменьшение синтеза простациклина, вследствие чего активируются внутриклеточные механизмы, запускающие гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных элементов, апоптоз, пролиферацию фибробластов, воспаление и ангиогенез.

Существенное значение в развитии легочной гипертензии имеет повышение концентрации эндотелина и активация рецепторов к нему. Причиной этого может быть как увеличение его продукции, так и уменьшение утилизации в легких.

Эффекты эндотелина реализуются посредством эндотелиновых рецепторов А- и В-типов. А-рецепторы находятся на гладких мышечных клетках, а В-рецепторы — на клетках эндотелия. Другими важными механизмами в патогенезе легочной гипертензии являются нарушение синтеза или доступности NO и активация тромбоцитов, которые сопровождаются высвобождением целого ряда биологически активных веществ: серотонина, факторов свертываемости крови, тромбоцитарного фактора роста, вследствие чего в системе легочной артерии развивается прокоагулянтное состояние и возникают тромбоцистические осложнения, которые приводят к основным эффектам эндотелиальной дисфункции, характерным для всех форм легочной артериальной гипертензии; вазоконстрикции, ремоделированию сосудов, тромбообразованию [3].

Различные формы легочной гипертензии имеют свои особенности патогенеза. При венозной (посткапиллярной) легочной гипертензии к эндотелиальной дисфункции легочных сосудов более чем в 80–90 % случаев приводит поражение левых отделов сердца, сопровождающееся повышением давления в левом предсердии. При митральной недостаточности, аортальных пороках, ишемической болезни сердца основной причиной повышения давления в левом предсердии является нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) сердца. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), как правило, не достигает высоких цифр и соответствует I–II степени легочной гипертензии [4].

Легочно-артериальная (прекапиллярная) гипертензия неоднородна по патогенезу. В основе повышения СДЛА у пациентов с этим типом ЛГ, в частности при ХОЗЛ, лежит альвеолярная гипоксия, что было доказано в классических работах Эйлера и Лильебранда (рефлекс Эйлера-Лильебранда, 1946). Механизмы спазма легочных сосудов при альвеолярной гипоксии до настоящего времени полностью не раскрыты. Согласно имеющимся данным, медиаторами сужения сосудов являются катехоламины, гистамин, ангиотензин II, тромбоксан А₂, вазопрессин, некоторые лейкотриены и другие медиаторы. Следует отметить, что вазоактивные медиаторы регулируют не только сосудистый тонус, но и проницаемость сосудистой стенки, влияют на тромбообразование и пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки. Нередко эти изменения носят локальный характер соответствующим участкам гиповентиляции альвеолярной ткани [5].

К механизмам легочной гипертензии у пациентов с ХОЗЛ относятся также нарушение функции дыхательных мышц, повышение внутригрудного давления, увеличение минутного объема крови в результате гипоксического раздражения хеморецепторов аортальной и синокаротидной зоны, нарушение реологических свойств крови с формированием вторичной полицитемии [6].

По результатам многочисленных клинических исследований с выполнением катетеризации правого желудочка и легочной артерии, проведенных с участием больных ХОЗЛ, установлено, что СДЛА при бронхолегочных заболеваниях, как правило, не достигает и 40–50 мм рт. ст., прогрессирует крайне медленно, возрастая за 2–3 года в среднем на 2 мм рт. ст., либо практически не изменяется [3, 6, 7]. Так, Seeeger et. al. (2013) установили, что распространенность легочной гипертензии при ХОЗЛ зависит от тяжести заболевания и методов оценки давления в легочной артерии, при этом легочная

гипертензия чаще бывает легкой и умеренной. В то же время следует заметить, что даже небольшое повышение давления в легочной артерии у больных ХОЗЛ может иметь прогностическое значение. Так, имеются данные о том, что при СДЛА выше 45 мм рт. ст. продолжительность жизни больных редко превышает 5 лет [8, 9].

В развитии ЛГ при ХОЗЛ может участвовать ряд факторов: изменение давления наполнения левого сердца, сердечный выброс, частота сердечных сокращений, гематокрит, объем крови в легких. Однако наиболее важным патофизиологическим фактором является повышение легочного сосудистого сопротивления главным образом на уровне прекапиллярных артерий и артериол. Гипертензия может быть вызвана как сужением или окклюзией микроциркулярного ложа (анатомическая основа), так и вазоконстрикцией, но чаще действуют оба механизма. Когда, независимо от этиологии, резервы сосудистого русла сокращаются в результате снижения его протяженности или растяжимости, увеличение сердечного выброса приводит к легочной гипертензии. С течением времени все меньший прирост сердечного выброса сопровождается повышением легочного артериального давления.

На давление в легочной артерии оказывает влияние целый ряд физиологических параметров. Наиболее выраженным стимулом легочной вазоконстрикции является альвеолярная гипоксия, которая действует на прилегающие к альвеолам мелкие легочные артерии и артериолы. Медиаторы, вовлеченные в гипоксическую легочную вазоконстрикцию, на сегодняшний день полностью не идентифицированы.

Системная артериальная гипоксемия усугубляет локальные воздействия альвеолярной гипоксии косвенно через симпатические нервные рефлексы. При хронической гипоксии воздействия стимулов легочной вазоконстрикции часто усиливаются при повышенной вязкости крови вследствие вторичной полицитемии. Эпизодические обострения гипоксемии приводят к постепенной перестройке легочных сосудов, поддерживая легочную гипертензию, даже если ранние эпизоды были полностью обратимыми [5]. В ряде исследований было установлено, что в развитии как легочного сердца (ЛС), так и легочной гипертензии, на фоне гипоксии принимают участие механизмы системной воспалительной реакции с участием фактора некроза опухоли α, интерлейкинов и других цитокинов, а также их рецепторов и молекул адгезии [10, 11].

У больных ХОЗЛ без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выявляется преимущественное вовлечение в патологический процесс правых отделов сердца, гипертрофия и/или дилатация правого желудочка, ведущие к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. Этот симптомокомплекс изменений сердечно-сосудистой системы при заболеваниях органов дыхания традиционно называют легочным сердцем. В последнее время было доказано, что диастолическая дисфункция (ДД) левых отделов сердца развивается одновременно с поражением правых, но часто до признаков увеличения правого желудочка [12].

Результаты исследований показали, что снижение функций легких также ассоциируется с последующим повышением артериального давления, развитием желудочковых нарушений ритма сердца [12, 13]. Эхокардиографические исследования выявили структурные и функциональные изменения в сердце, прогрессирующие при увеличении тяжести ХОЗЛ. I стадия заболевания характеризовалась признаками диастолической дис-

функции правого и левого желудочков, ремоделированием левого желудочка и небольшой дилатацией левого предсердия. При II стадии ХОЗЛ эти признаки усугублялись, и выявлялась гипертрофия правого и левого желудочков. У больных III стадией ХОЗЛ прогрессирующие гемодинамические нарушения сопровождалась дилатацией правого желудочка [12].

Результаты исследования A. Vonk-Noordegraaf (2005) показали, что гипертрофия левого желудочка развивается у пациентов с тяжелой ХОЗЛ, но отсутствует при умеренной ХОЗЛ без клинических признаков легочного сердца [14]. Исследования на животных свидетельствуют о том, что степень гипертрофии левого желудочка коррелирует с продолжительностью перегрузки правого желудочка давлением [6]. Кроме того, структурные изменения правого желудочка могут изменять структуру левого желудочка и его наполнение в связи с феноменом «желудочковой взаимозависимости» [6, 14]. Имеются данные о том, что концентрическая гипертрофия правого желудочка присутствует у пациентов с ХОЗЛ даже с легкой гипоксемией в связи с периодическими повышениями легочного артериального давления во время физической нагрузки или сна. При этом она не нарушает систолическую функцию правого и левого желудочков [10].

N. Gupta с соавторами (2011) исследовали больных с подтвержденным диагнозом ХОЗЛ. Пациентам выполнялась спирометрия, по результатам которой формировались группы в зависимости от степени тяжести ХОЗЛ. По данным эхокардиографии половина пациентов имели нормальные эхокардиографические параметры. Трикуспидальная регургитация наблюдалась в 27 из 40 случаев — 67,5 %. Легочная гипертензия, которая определялась как систолическое легочное артериальное давление более 30 мм рт. ст., обнаружена в 17 из 27 случаев — 63 %. Распространенность легкой степени легочной гипертензии наблюдалась в 58,82 % случаев, умеренной — в 23,53 %, тяжелой — в 17,65 %. Частота легочной гипертензии при легкой, умеренной, тяжелой и очень тяжелой ХОЗЛ составила 16,67 %, 54,55 %, 60 % и 83,33 % соответственно. Давление в правом предсердии было равным 10 мм рт. ст. в 82,5 % случаев и 15 мм рт. ст. — в 17,5 % случаев. Легочное сердце наблюдалось в 41,17 %. У 7,5 % пациентов выявили левожелудочко-

вую систолическую дисфункцию, у 47,5 % больных — признаки левожелудочковой диастолической дисфункции. Гипертрофия ЛЖ выявлялась в 22,5 % случаев. Данное исследование показало высокую распространенность легочной гипертензии, легочного сердца, левожелудочковой дисфункции, осложняющих течение ХОЗЛ тяжелой стадии [15].

Установлено, что ЛГ приводит к дисфункции и ремоделированию правого желудочка и правого предсердия, то есть рассматривается как ведущая причина формирования легочного сердца [16, 17]. Но в силу тесных функциональных взаимосвязей в работе всех отделов сердца нельзя исключить влияние негативных эффектов ЛГ и на состояние левого желудочка, особенно при сочетании с ИБС [12]. При ХОЗЛ складываются предрасполагающие условия для повышения ригидности сосудистой стенки, которая, согласно современным представлениям, является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [18, 19]. Скорость пульсовой волны отражает жесткость центральных артерий и ассоциируется не только с атероматозными изменениями коронарных артерий, а также с курением и обструкцией дыхательных путей. R. Sabit с коллегами (2007) показали, что у пациентов с ХОЗЛ жесткость артерий повышена в сравнении с группой контроля, а также выявили большую ригидность артерий у пациентов с тяжелой ХОЗЛ по сравнению с пациентами с легкой и умеренной степенью заболевания [20, 21]. Увеличение ригидности артерий рекомендуется относить к доклиническим признакам поражения органов-мишеней наряду с традиционными клиническими признаками [22]. Развитие эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых эффектов при ХОЗЛ рассматривают как наиболее частые его системные проявления [12–22].

Таким образом, легочная гипертензия, нарастающая по мере прогрессирования ХОЗЛ, имеет общие механизмы развития с кардиоваскулярными болезнями, что объясняет её устойчивую ассоциацию с увеличением кардиоваскулярного риска. Однако взаимосвязи параметров функции внешнего дыхания с показателями структурно-функционального состояния сердца и сосудов у больных с коморбидностью ХОЗЛ–ИБС остаются малоизученными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев СН. Обострение ХОБЛ. Хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. Чучалина АГ. Москва: Атмосфера. 2007;72–95.
2. Авдеев СН, Байманакова ГЕ. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. Пульмонология. 2008;(1):5–13.
3. Гайнитдинова ВВ. Сочетание хронической болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: вопросы патогенеза, клинической картины и прогноза: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.25. Москва. 2016;251 с.
4. Черняев АЛ, Самсонова МВ. Патогенез и патологическая анатомия легких при ХОБЛ. Хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. Чучалина АГ. Москва: Атмосфера. 2007;23–32.
5. Гриппи МА. Патофизиология легких. Москва: Бинум, Х.: МТК-книга. 2005;304 с.
6. Слепынина ЮС. Показатели структурно-функциональных изменений легких и сердца в оценке прогноза больных инфарктом миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05. Кемерово. 2015;156 с.
7. Сметнева НС, Викентьев ВВ, Завьялова СА. Роль воспалительных факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких. *Fundam. Res.* 2013;(3):162–166.
8. Фролов АГ. Особенности течения инфаркта миокарда у больных ХОБЛ и возможности коррекции постинфарктного ремоделирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05. Н. Новгород. 2012;28 с.
9. Aliverti A, Macklem PT. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration.* 2001;68(3):229–239.
10. Noordegraaf AV, Westerhof N. Right ventricular ejection and NT-proBNP are both indicator of wall stress in pulmonary hypertension. *Eur. Resp. J.* 2007;29(4):622–623.
11. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;130(2):326–333.

REFERENCES

1. Chuchalin AG, Avdeyev SN. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezнь legkikh. Obostreniye KHOBL* (Chronic obstructive pulmonary disease. Exacerbation of COPD). Moscow: Atmosfera. 2007;72–95.
2. Avdeyev SN, Baymanakova GE. *KHOBL i serdechno-sosudistyye zabolevaniya: mekhanizmy assotsiatsii* (COPD and cardiovascular diseases: mechanisms of association). *Pulmonologiya.* 2008;(1):5–13.
3. Gaynitdinova VV. *Sochetaniye khronicheskoy bolezni legkikh i serdechno-sosudistyykh zabolevaniy: voprosy patogeneza, klinicheskoy kartiny i prognoza: disertatsiya doktora meditsinskikh nauk: 14.01.25* (Combination of chronic lung disease and cardiovascular diseases: questions of pathogenesis, clinical picture and prognosis: a thesis of the doctor of medical sciences: 14.01.25). Moscow. 2016;251 p.
4. Chuchalin AG, Chernyayev AL, Samsonova MV. *Patogenezi i patologicheskaya anatomiya legkikh pri KHOBL. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezнь legkikh* (Pathogenesis and pathological anatomy of the lungs in COPD. Chronic obstructive pulmonary disease.). Moscow: Atmosfera. 2007;23–32.
5. Grippi MA. *Patofiziologiya legkikh* (Pathophysiology of the lungs). Moscow: Binom, X.: MTK-kniga. 2005;304 p.
6. Slepytnina YuS. *Pokazateli strukturno-funktsionalnykh izmeneniy legkikh i serdtsa v otsenke prognoza bolnykh infarktom miokarda v sochetanii s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh: dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk: 14.01.05* (Indicators of structural and functional changes in the lungs and heart in assessing the prognosis of patients with myocardial infarction in combination with chronic obstructive pulmonary disease: dissertation of candidate of medical sciences: 14.01.05). Kemerovo. 2015;156 p.
7. Smetneva NS, Vikentyev VV, Zavyalova SA. *Rol vospalitelnykh faktorov v razvitiy serdechno-sosudistoy patologii pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh* (The role of inflammatory factors in the development of cardiovascular pathology in chronic obstructive pulmonary disease). *Fundam. Res.* 2013;(3):162–166.

- циональных параметров у пациентов с изолированным ХОЗЛ и в сочетании с ИБС, а также корреляция данных параметров с уровнем NT-proBNP как маркером сердечной недостаточности. Укр. терапевт. журн. 2016;(1):5–11.
13. Engstrom G, Wollmer P, Valind S, et al. Blood pressure increase between 55 and 68 years of age is inversely related to lung function: longitudinal results from the cohort study "Men born in 1914". *J. Hypertens.* 2001;19:1203–1208.
 14. Noordegraaf AV, Westerhof N. Right ventricular ejection and NT-proBNP are both indicator of wall stress in pulmonary hypertension. *Eur. Resp. J.* 2007;29(4):622–623.
 15. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastau AB, Ved ML. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. *Lung India.* 2011;28:105–109.
 16. Батыралиев ТА, Махмутходжаев СА, Патарая СА, и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. *Кардиология.* 2006;(3):77–88.
 17. Акрамова ЭГ, Стручков ПВ, Хамитов РФ, Бакиров РС. Электро- и эхокардиографические признаки легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией. *Пульмонология.* 2013;(4):46–51.
 18. Кароли НА, Ребров АП. Жесткость артерий у больных системной склеродермией с наличием и отсутствием легочной гипертензии. *Клин. медицина.* 2012;(3):47–50.
 19. Павленко ВИ. Хроническая обструктивная болезнь легких сочетанная с ишемической болезнью сердца: клинико-функциональные особенности течения, механизмы взаимоотношения, диагностика, прогнозирование и лечение: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.01.25. Благовещенск. 2012;41 с.
 20. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;175(12):1259–1265.
 21. MacNee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008;5(8):824–833.
 22. Макарова МА, Авдеев СН. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2011;(4):109–117.
 8. Frolov AG. *Osobennosti techeniya infarkta miokarda u bol'nykh KHOBL i vozmozhnosti korrektsii postinfarktogo remodelirovaniya: avtoreferat disertatsii kandidata meditsinskikh nauk: 14.01.05* (Features of the course of myocardial infarction in patients with COPD and the possibility of correction of postinfarction remodeling: the author's abstract of the thesis of the candidate of medical sciences: 14.01.05). N. Novgorod. 2012;28 p.
 9. Aliverti A, Macklem PT. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration.* 2001;68(3):229–239.
 10. Noordegraaf AV, Westerhof N. Right ventricular ejection and NT-proBNP are both indicator of wall stress in pulmonary hypertension. *Eur. Resp. J.* 2007;29(4):622–623.
 11. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;130(2):326–333.
 12. Krakhmalova YEO, Kharchenko YuYe. *Sravnitel'naya otsenka kliniko-anamnesticheskikh, funktsionalnykh parametrov u patsiyentov s izolirovannykh KHOZL i v sochetanii s IBS, a takzhe korrelyatsiya dannykh parametrov s urovнем NT-proBNP kak markerom serdechnoy nedostatochnost* (Comparative evaluation of clinical and anamnestic, functional parameters in patients with isolated COPD and in combination with IHD, and correlation of these parameters with the level of NT-proBNP as a marker of heart failure). *Ukr. terapevt. zhurn.* 2016;(1):5–11.
 13. Engstrom G, Wollmer P, Valind S, et al. Blood pressure increase between 55 and 68 years of age is inversely related to lung function: longitudinal results from the cohort study "Men born in 1914". *J. Hypertens.* 2001;19:1203–1208.
 14. Noordegraaf AV, Westerhof N. Right ventricular ejection and NT-proBNP are both indicator of wall stress in pulmonary hypertension. *Eur. Resp. J.* 2007;29(4):622–623.
 15. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastau AB, Ved ML. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. *Lung India.* 2011;28:105–109.
 16. Batoryaliyev TA, Makhmutkhodzhaev SA, Pataraya SA, et al. *Legochnaya gipertenziya i pravozheludochkovaya nedostatochnost* (Pulmonary hypertension and right ventricular failure). *Kardiologiya.* 2006;(3):77–88.
 17. Akramova EG, Struchkov PV, Khamitov RF, Bakirov RS. *Elektro- i ehokardiograficheskiye priznaki legochnogo serdtsa u bolnykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh s soputstvuyushchey arterialnoy gipertenziiy* (Electro- and echocardiographic signs of the pulmonary heart in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant arterial hypertension). *Pulmonologiya.* 2013;(4):46–51.
 18. Karoli NA, Rebrov AP. *Zhestkost arteriy u bolnykh sistemnoy sklerodermiiy s nalichiyem i otsutstviyem legochnoy gipertenzii* (Stiffness of the arteries in patients with systemic sclerosis with the presence and absence of pulmonary hypertension). *Klin. meditsina.* 2012;(3):47–50.
 19. Pavlenko VI. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh sochetannaya s ishemicheskoy boleznyu serdtsa: kliniko-funktsional'nyye osobennosti techeniya, mekhanizmy vzaimootyagoshcheniya, diagnostika, prognozirovaniye i lecheniye: avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk: 14.01.25* (Chronic obstructive pulmonary disease combined with ischemic heart disease: clinical and functional features of the flow, mechanisms of mutual fatigue, diagnosis, prognosis and treatment: the authors abstract of the dissertation of the doctor of medical sciences: 14.01.25). Blagoveshchensk. 2012;41 p.
 20. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;175(12):1259–1265.
 21. MacNee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008;5(8):824–833.
 22. Makarova MA, Avdeyev SN. *Arterialnaya rigidnost i endotelialnaya disfunktsiya u bolnykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh* (Arterial rigidity and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Pulmonologiya.* 2011;(4):109–117.