

М. М. Егорова, О. А. Овчинникова, Е. П. Петроченко, А. О. Ослякова, В. В. Якусевич

Гемореологический профиль у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией

В статье описаны изменения реологических свойств крови у больных хронической обструктивной болезнью легких различной степени тяжести в сочетании с сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, реологические свойства крови, микроциркуляция, сердечно-сосудистая патология, гипоксия.

M. M. Egorova, O. A. Ovchinnikova, E. P. Petrochenko, A. O. Oslyakova, V. V. Yakusevich

A Hemorheological Profile of Patients with a Chronic Obstructive Illness of Lungs in the Combination with Cardiovascular Pathology

In the article are described the changes of rheological blood properties of patients with a chronic obstructive illness of lungs with a different degree in the combination with cardiovascular pathology.

Keywords: a chronic obstructive illness of lungs, rheological blood properties, microcirculation, cardiovascular pathology, hypoxia.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется прогрессирующей бронхиальной обструкцией, обратимой лишь частично. Патофизиологической основой нарушений бронхиальной проходимости является воспалительный ответ легких на ингаляционную экспозицию повреждающих частиц или газов [13]. Распространенность ХОБЛ в мире весьма высока и составляет среди мужчин 9,3, а среди женщин 7,3 случая на 1 тыс. населения. Смертность от этого заболевания в мире с 1960 по 1996 г. возросла в 3,3 раза у мужчин и в 15 раз у женщин, а в 2002 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ стала причиной смерти 2 млн 740 тыс. больных [10]. ХОБЛ – единственная лидирующая причина смерти, распространенность которой неуклонно возрастает. В России ХОБЛ занимает 4–5-е место среди всех причин смертности. По официальной медицинской статистике число больных ХОБЛ в нашей стране составляет около 1 млн. Однако в статье Н. П. Княжеской приводятся данные о том, что оно может достигать 16 млн человек [1, 7].

Среди пациентов, страдающих ХОБЛ, распространены связанные с системным воспалением сопутствующие заболевания, такие как ише-

мическая болезнь сердца (ИБС), периферический атеросклероз, инсульт и сахарный диабет. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) обнаруживают не менее чем у 50 % больных ХОБЛ [19]. Люди, больные ХОБЛ, имеют высокий риск госпитализации в связи с ИБС, сердечной недостаточностью [11, 12] и инсультом [14, 16]. Большие эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые события [11, 15].

Биологические механизмы, обеспечивающие связь ХОБЛ и ССЗ, мало изучены. Проведенные ранее исследования показали, что при ХОБЛ, как и при атеросклерозе, развивается системное воспаление, что ускоряет прогрессирование атеросклероза и вносит свой вклад в увеличение смертности при ХОБЛ [17, 18].

В литературе достаточно подробно описаны нарушения реологических свойств крови при артериальной гипертензии (АГ), ИБС, метаболическом синдроме. Несомненно, снижение текучести крови с повышением агрегации эритроцитов усугубляет течение этих заболеваний. Что касается ХОБЛ, имеются данные в основном по

отдельным гемореологическим параметрам при осложненных формах, в стадии обострения и в сочетании с АГ. У больных хроническими воспалительными заболеваниями легких в ответ на артериальную гипоксию наблюдается компенсаторная стимуляция эритропоэза, развитие полицитемии с повышением уровня гематокрита. Уменьшение жидкой фракции крови в значительной мере ограничивает ее текучесть и обуславливает развитие микроциркуляторных нарушений в малом круге кровообращения [2]. Наряду с этим, при заболеваниях легких часто отмечается гиперагрегация форменных элементов крови и как следствие, нарушение микроциркуляции [3–5, 8, 9], микротромбообразование, повышение легочно-артериального сопротивления. Большой интерес представляет комплексная оценка гемореологических параметров при ХОБЛ, а также их зависимость от степени тяжести обструкции и наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Задачей настоящего исследования является поиск общих звеньев патогенеза для ХОБЛ и ССЗ.

Материалы и методы

В исследование после подписания письменного информированного согласия были включены 107 человек. Было обследовано 80 пациентов с ХОБЛ I, II, III, IV степени тяжести и 27 человек в качестве группы контроля без сопутствующей патологии, которая могла бы повлиять на реологические характеристики крови (гематологические заболевания, нарушение функции печени и почек, перенесенный в течение последнего года инфаркт миокарда, стенокардия напряжения выше II функционального класса). В группе больных объем форсированного выдоха (ОФВ1) находился в пределах от 18 до 88 % от должного в среднем 45,24 % от должного, в группе контроля среднее значение ОФВ1 составило 101,05 % от должного. Средний возраст больных составил $62,9 \pm 7,5$ лет, в контрольную группу отбирались практически здоровые добровольцы в возрасте от 21 до 64 лет. В группе больных с ХОБЛ наблюдалось 77 мужчин и 3 женщины. Средняя длительность заболевания составила 7,95 лет.

Среди пациентов с ХОБЛ 5 пациентов (6 %) соответствовали I стадии заболевания, 35 человек (44 %) – II стадии, 32 человека (40 %) – III стадии, 8 человек (10 %) – IV стадии по классификации GOLD (2007), основанной на постбронходилатационном значении ОФВ1. Таким образом, доля пациентов со II и III стадиями состави-

ла 84 %. Большинство пациентов (74 %) страдали сопутствующей сердечно-сосудистой патологией: артериальной гипертензией – 67 %, атеросклерозом – 29 %, 10 % имели в анамнезе инфаркт миокарда, 1 человек (1,3 %) – ишемический инсульт. У пациентов был оценен индекс курильщика. В среднем он составил 44 пачко-года, при этом курильщиками на момент обследования были 82,5 %, еще 12,5 % курили в прошлом. Только 5 % больных никогда не курили.

Было проведено комплексное обследование пациентов общепринятыми клиническими, лабораторными и инструментальными методами для верификации диагноза и оценки степени тяжести: физикальное обследование, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхания: спирометрия, бодиплетизмография и измерение диффузионной способности легких на аппарате MedGraphics, Elite Series Plethysmograph.

Специальное реологическое обследование включало определение: вязкости цельной крови и суспензий эритроцитов с гематокритом 40 % в плазме и в неагрегирующей среде, вязкости плазмы. Измерение проводилось с помощью капиллярного полуавтоматического вискозиметра. Уровень гематокрита был измерен с помощью специальной микрогематокритной центрифуги ТН-21 (Германия). Определение эффективности доставки кислорода к тканям производили по формуле: $TO_2 = Ht/\eta$, где η – вязкость крови. Степень агрегации эритроцитов оценивали с помощью микроскопии разбавленной крови с видеорегистрацией и компьютерным анализом изображения, индексов ригидности эритроцитов и эффективности транспорта кислорода в ткани.

Результаты исследования

Изменения функции дыхания у больных ХОБЛ в среднем соответствовали III степени тяжести заболевания (ОФВ1 составлял 45 % от должного значения, индекс Тиффно – 58 % от должного). Показатель DLCO (66,2 % от должного) соответствовал пограничным значениям легкой степени тяжести (60–95 %). Показатели DLCO и отношение DLCO к альвеолярному объему у больных ХОБЛ были снижены по сравнению с группой контроля на 32 % и 18 % соответственно ($p < 0,001$), что свидетельствовало о деструкции альвеолярно-капиллярной мембраны, уменьшающей эффективную площадь газообмена. Подтвердить наличие эмфиземы позволило и проведение бодиплетизмографии. Измеренные с

ее помощью общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем (ОО) и соотношение ОО/ОЕЛ у больных ХОБЛ оказались повышенными на 12 % ($p < 0,01$), 83 % и 56 % ($p < 0,001$) соответственно по сравнению со здоровым контролем и составили 187 %, 116,6 % и 156 % от должных значений. У обследованных лиц из группы контроля все показатели функции внешнего дыхания, полученные при проведении спирометрии, бодиплетизмографии и измерения диффузионной способности легких, не выходили за рамки нормальных значений.

В ходе обследования у больных ХОБЛ были выявлены выраженные нарушения текучести

крови (табл. 1). Вязкость крови при всех напряжениях сдвига была повышена на 23–27 % по сравнению с группой контроля, вязкость плазмы – на 21,5 % ($p < 0,001$). Повышение вязкости плазмы могло быть обусловлено повышенным уровнем фибриногена, в среднем он составил 3,7 г/л. Достоверно выше в группе больных ХОБЛ были показатели гемоглобина и гематокрита (на 9,7 % и 8,8 % соответственно, $p < 0,001$), что связано с повышением степени гемоконцентрации. Это, прежде всего, было обусловлено увеличением вязкости крови при ХОБЛ.

Таблица 1

Макрореологические показатели крови у пациентов с ХОБЛ в сравнении с контрольной группой ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Пациенты с ХОБЛ	Различия, %
ВК1, мПа·с	5,68±0,23	7,81±0,18	+27***
ВК2, мПа·с	7,32±0,29	9,82±0,23	+25***
ВК3, мПа·с	9,78±0,4	13,3±0,32	+26***
ВК4, мПа·с	15,5±0,63	20,17±0,6	+23***
ВК5, мПа·с	29,94±2,19	38,76±1,5	+23***
ВП1, мПа·с	1,82±0,08	2,3±0,04	+21***
ВП2, мПа·с	2,22±0,09	2,85±0,04	+22***
НТ, %	47,75±0,89	52,38±0,76	+8,8***
НВ, г/л	135,3±2,48	149,9±1,87	+9,7***
ТО ₂ , отн. ед.	8,835±0,5	6,925±0,17	-27,5***

Обозначения: *** – при $p < 0,001$; ВК1 – вязкость крови при высоких напряжениях сдвига ($\tau = 1,06 \text{ Н/м}^2$); ВК2 – вязкость крови при средних напряжениях сдвига ($\tau = 0,85 \text{ Н/м}^2$); ВК3 – вязкость крови при низких напряжениях сдвига ($\tau = 0,64 \text{ Н/м}^2$); ВК4 – вязкость крови при низких напряжениях сдвига ($\tau = 0,42 \text{ Н/м}^2$); ВК5 – вязкость крови при низких напряжениях сдвига ($\tau = 0,21 \text{ Н/м}^2$); ВП1 – вязкость плазмы при величине напряжения сдвига – $1,06 \text{ Н/м}^2$; ВП2 – вязкость плазмы при величине напряжения сдвига – $0,85 \text{ Н/м}^2$; НТ – гематокрит; НВ – гемоглобин; ТО₂ – индекс эффективности доставки кислорода.

Наряду с ухудшением макрореологических параметров, у больных ХОБЛ были выявлены и микрореологические нарушения (табл. 2). Вязкость суспензии эритроцитов со стандартным гематокритом 40 % в физиологическом растворе и в аутологичной плазме при разных напряжениях сдвига была повышена на 19,5–25,3 % ($p < 0,001$) и на 22–24 % ($p < 0,001$) соответственно. Это характеризовало сниженную пластичность красных кровяных клеток. Индекс агрегации эритроцитов в группе больных был снижен на 5 % по сравнению со здоровым контролем, а

среднее количество клеток в агрегате оказалось сниженным на 1,7 %, однако указанные изменения оказались статистически недостоверными. Незначимыми оказались и изменения индекса деформируемости Тк и К, рассчитанные по формулам D. Quemada и L. Dintenfass. В группе пациентов с ХОБЛ они оказались ниже соответственно на 3 % и 4,4 % ($p > 0,05$) по сравнению с практически здоровыми добровольцами. Была зафиксирована недостоверная тенденция к увеличению вязкости содержимого эритроцитов при ХОБЛ (на 8,7 %, $p > 0,05$)

Таблица 2

Показатели пластичности эритроцитов у больных ХОБЛ и в группе контроля (M±m)

Показатель	Контроль	Пациенты с ХОБЛ	Различия, %
ВСФ1, мПа·с	2,503±0,12	3,351±0,09	+25***
ВСФ2, мПа·с	3,197±0,16	4,093±0,11	+20***
ВСФ3, мПа·с	4,23±0,21	5,39±0,15	+22***
ВСФ4, мПа·с	6,45±0,33	8,015±0,23	+20***
ВСФ5, мПа·с	11,689±0,68	15,174±0,51	+23***
ВСП1, мПа·с	4,522±0,28	5,887±0,14	+23***
ВСП2, мПа·с	5,697±0,34	7,292±0,18	+22***
ВСП3, мПа·с	7,584±0,47	9,804±0,24	+23***
ВСП4, мПа·с	11,378±0,83	14,832±0,38	+23***
ВСП5, мПа·с	21,593±1,76	28,398±0,97	+24***
МНС, г/дл	28,4±0,4	29,2±0,32	+2,7*
V, отн. ед.	5,257±0,3	5,759±0,2	+8,7
Tk, отн. ед.	0,765±0,03	0,735±0,01	-3
K, отн. ед.	1,814±0,06	1,738±0,03	-4,4

Обозначения: * – различия достоверны при $p < 0,05$; *** – различия достоверны при $p < 0,001$; ВСФ1 – вязкость суспензии эритроцитов в физиологическом растворе (ВСФ) при величине напряжения сдвига $\tau = 1,06 \text{ Н/м}^2$; ВСФ2 – ВСФ при величине напряжения сдвига $\tau = 0,85 \text{ Н/м}^2$; ВСФ3 – ВСФ при величине напряжения сдвига $\tau = 0,64 \text{ Н/м}^2$; ВСФ4 – вязкость суспензии эритроцитов в физиологическом растворе при величине напряжения сдвига $\tau = 0,42 \text{ Н/м}^2$; ВСФ5 – вязкость суспензии эритроцитов в физиологическом растворе при величине напряжения сдвига $\tau = 0,21 \text{ Н/м}^2$; ВСП1 – вязкость суспензии эритроцитов в плазме (ВСП) при величине напряжения сдвига $\tau = 1,06 \text{ Н/м}^2$; ВСП2 – ВСП при величине напряжения сдвига $\tau = 0,85 \text{ Н/м}^2$; ВСП3 – ВСП при величине напряжения сдвига $\tau = 0,64 \text{ Н/м}^2$; ВСП4 – ВСП при величине напряжения сдвига $\tau = 0,42 \text{ Н/м}^2$; ВСП5 – ВСП в плазме при величине напряжения сдвига $\tau = 0,21 \text{ Н/м}^2$; МНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; V – вязкость внутреннего содержимого эритроцита по P. Ross (1977); Tk – индекс деформируемости эритроцитов по L. Dintenfass (1985); K – индекс деформируемости эритроцитов по D. Quetada (1978).

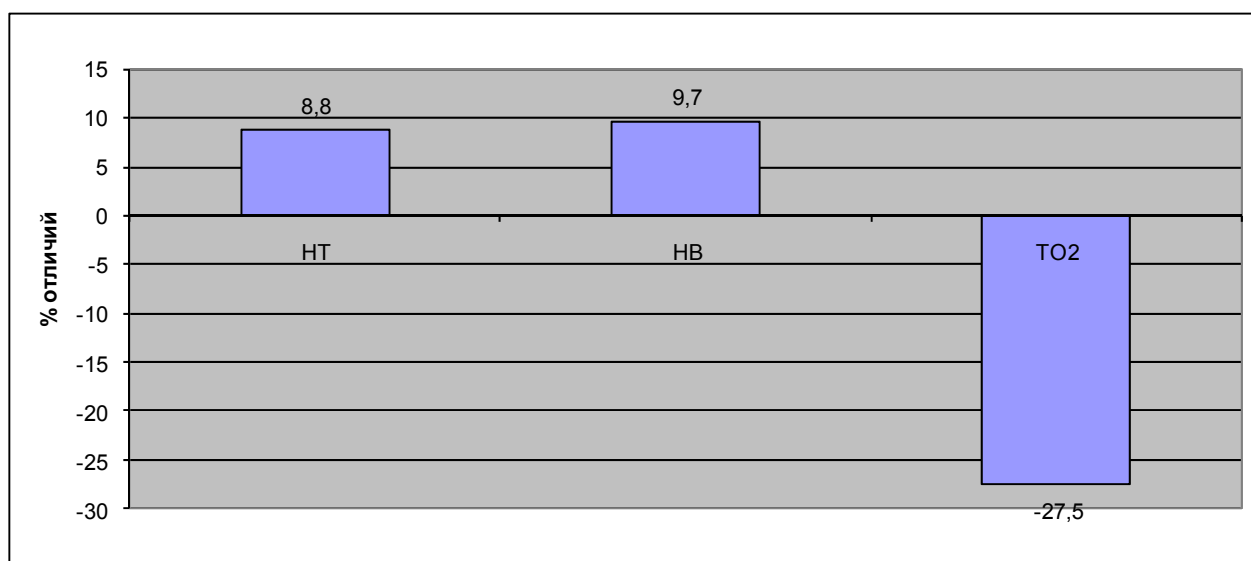


Рис. 1. Характеристика показателей гематокрита, уровня гемоглобина и индекса эффективности транспорта кислорода у больных ХОБЛ (процент отличий по сравнению с контрольной группой)

Обозначения: HT – гематокрит, HB – гемоглобин, TO2 – индекс эффективности доставки кислорода.

У обследованных больных были выявлены значимые изменения потоковых свойств крови. Они касались как макро-, так и микрореологических характеристик. Это наглядно демонстрирует гемореологический профиль больных с хрониче-

ской обструктивной болезнью легких (рис. 2). Такое потоковое поведение крови, в свою очередь, привело к выраженному снижению кислородтранспортной функции крови на 27,5 % ($p < 0,001$)

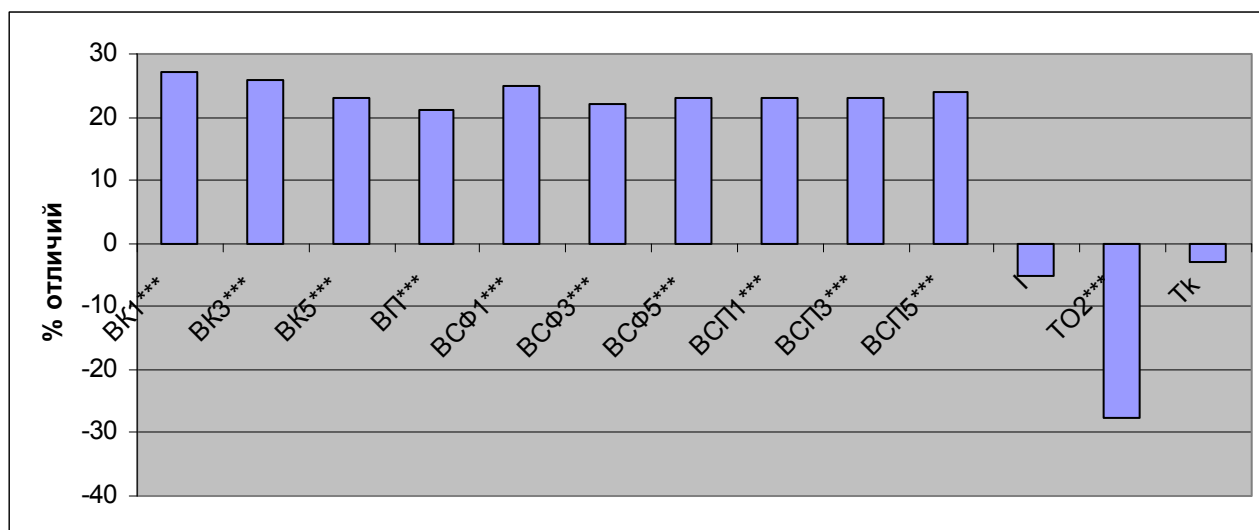


Рис. 2. Гемореологический профиль пациентов с ХОБЛ (процент отличий по сравнению с группой контроля)

Обозначения: * – различия достоверны при $p < 0,001$; BK1, BK3, BK5 – вязкость крови при высоких, средних и низких напряжениях сдвига; ВП – вязкость плазмы при напряжении сдвига $1,06 \text{ Н/м}^2$; ВСФ1, ВСФ3, ВСФ5 – вязкость суспензии эритроцитов при высоких, средних и низких напряжениях сдвига соответственно; ВСП1, ВСП3, ВСП5 – вязкость суспензии эритроцитов при высоких, средних и низких напряжениях сдвига соответственно; Тк – индекс ригидности эритроцитов по L. Dintenfass; I – индекс агрегации эритроцитов; TO_2 – индекс эффективности транспорта кислорода.

Среди больных ХОБЛ 74 % страдали сердечно-сосудистой патологией. В ходе исследования было выяснено, что вязкость крови и плазмы, вязкость суспензии в физиологическом растворе при высоких и низких напряжениях сдвига, показатели агрегации, индекс эффективности доставки кислорода в ткани, индексы деформируемости эритроцитов L. Dintenfass и D. Quemada, вязкость внутреннего содержимого эритроцита, уровень гемоглобина и гематокрита не отличались в группе больных ХОБЛ и в группе ХОБЛ в сочетании с ССЗ. При этом было выявлено статистически значимое повышение вязкости суспензии эритроцитов в плазме при низких и средних напряжениях сдвига у пациентов без кардиопатологии (в среднем на 12,5 %, $p < 0,05$) и вязкости суспензии в физиологическом растворе при средних напряжениях сдвига (на 12,3 %, $p < 0,05$).

Обсуждение результатов

В литературе имеются немногочисленные данные о нарушениях реологических свойств крови при хронических воспалительных заболеваниях легких. Ряд исследователей отметили наличие гиперагрегации эритроцитов у пациентов с хроническим легочным сердцем [4], хроническим бронхитом, а также хроническим обструктивным бронхитом в сочетании с ишемической болезнью сердца [5] или гипертонической болез-

нью [9]. В ответ на артериальную гипоксию происходит повышение уровня гематокрита. Из ранее опубликованных работ известно, что при гематокрите выше 50 % риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы увеличивается в 3 раза, а смертность от этих заболеваний – в 6 раз по сравнению с людьми с нормальным гематокритом [6]. С одной стороны, повышается количество переносчиков кислорода в крови, однако, с другой, происходит увеличение вязкости крови и, как следствие, возникают микроциркуляторные нарушения. Уровень гематокрита, полученный у обследованных нами больных ХОБЛ, превышал критический уровень 50 % и составлял 52,38 % против 47,75 % в контрольной группе. Несмотря на, казалось бы, благоприятное изменение уровня гемоглобина и гематокрита, индекс эффективности транспорта кислорода у пациентов с ХОБЛ был значительно ниже (на 27,5 %, $p < 0,001$), чем у здоровых лиц.

Нами была проведена комплексная оценка гемореологических параметров пациентов с ХОБЛ. Были выявлены выраженные нарушения как макро-, так и микрореологических характеристик. Так, независимо от степени тяжести ХОБЛ и наличия кардиоваскулярной патологии, у пациентов было зафиксировано повышение вязкости цельной крови, плазмы, вязкости суспензии эритроцитов со стандартным гематокритом 40 % в физиологическом растворе и в аутологичной плазме по

сравнению с контрольной группой. В среднем отличия всех гемореологических параметров в группе больных составили 21–27 % по сравнению со здоровым контролем. Эффективность доставки кислорода красными клетками крови зависит от их способности к упругим изменениям размеров и формы. О снижении деформируемости эритроцитов свидетельствовало как повышение вязкости цельной крови при высоких напряжениях сдвига, так и повышение вязкости суспензии эритроцитов, при этом не было получено статистически значимых изменений агрегации, индекса деформируемости.

Выводы

1. У больных ХОБЛ наблюдается значительное повышение вязкости цельной крови (на 23–27 %) и плазмы (на 21,5 %).

2. При ХОБЛ характерным является снижение деформируемости эритроцитов, что подтвержда-

ется повышением вязкости цельной крови при высоких напряжениях сдвига и вязкости суспензии эритроцитов с фиксированным гематокритом.

3. Гемореологический профиль больных ХОБЛ претерпевает описанные выше негативные изменения независимо от наличия сопутствующей кардиоваскулярной патологии.

4. О снижении кислородтранспортной функции крови у пациентов с ХОБЛ и больных ХОБЛ в сочетании с кардиоваскулярной патологией свидетельствуют не только реологические показатели, но и параметры ЛДФ.

5. К механизмам ассоциации ХОБЛ и ССЗ можно отнести развитие как реологических, так и микроциркуляторных нарушений, что отрицательно сказывается на тяжести течения заболевания за счет ухудшения перфузии органов и тканей, повышения общего сосудистого сопротивления.

Библиографический список

1. Айсанов, З. Р. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа [Текст] / З. Р. Айсанов, А. Н. Кокосов и др. – М., 2004.
2. Александров, О. В. Вопросы классификации и лечения хронического легочного сердца [Текст] / О. В. Александров // Росс. мед. журнал. – 1998. – № 6. – С. 60–62.
3. Бурдули, Н. М., Аксенова, И. З. Нарушение агрегации тромбоцитов при хроническом обструктивном бронхите и роль лазеротерапии в их коррекции [Текст] / Н. М. Бурдули, И. З. Аксенова // Клин. мед. – 2004. – Т. 82, № 8. – С. 34–37.
4. Гаврисюк, В. К., Ячник, А. И. Хроническое легочное сердце [Текст] / В. К. Гаврисюк, А. И. Ячник. – Киев, 1997. – 96 с.
5. Гуменюк, Н. И., Лишневская, В. Ю. Влияние реосорбилакта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом [Текст] / Н. И. Гуменюк, В. Ю. Лишневская // Украинский пульмонологический журнал. – 2003. – №3. – С. 38–40.
6. Гуменюк, Н. И., Ломтева, Н. А. Реологические свойства крови у больных с хроническим легочным сердцем [Текст] / Н. И. Гуменюк, Н. А. Ломтева // Украинский пульмонологический журнал. – 2004. – №4. – С. 60–61.
7. Княжеская, Н. П. Некоторые аспекты диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н. П. Княжеская // Медицинский совет. – 2010. – № 1–2.
8. Ковальчук, Т. А., Шохова, М. А. Эффективность применения антагониста рецепторов ангиотензина II у пациентов с профессиональным бронхитом и сопутствующей артериальной гипертензией [Текст] /
- Т. А. Ковальчук, М. А. Шохова // Укр. пульмонолог. журн. – 2003. – № 2. – С. 204–208.
9. Синяченко, О. В., Гольденберг, Ю. М., Костина, В. Н. Нарушения свойств крови при хроническом бронхите, гипертонической болезни и их сочетании [Текст] / О. В. Синяченко, Ю. М. Гольденберг, В. Н. Костина // Кровообращение и гемостаз. – 2006. – №3. – С. 54–57.
10. Чазова, И. Е. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / И. Е. Чазова // Consilium Medicum [Электронный ресурс]. – 2006. – Т.8 – № 5. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>.
11. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – №166. – P.333–339.
12. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // N Engl J Med. – 2007. – №356. – P.775–789.
13. Global initiative on chronic Obstructive Lung Disease <http://www.goldcopd.com>
14. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis // Eur Respir J. – 2003. – №22. – P.809–814.
15. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study // BMJ. – 1996. – № 313. – P.711–715.
16. Hozawa A, Billings JL, Shahar E, Ohira T, Rosamond WD, Folsom AR. Lung function and ischemic

stroke incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // Chest. – 2006. – 130. – P.1642–1649.

17. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Mair G, Miller J, Anderson D, Newby DE, Murchison JT, MacNee W. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med. – 2007. – № 176(12). – P.1208–14.

18. Passowicz-Muszyńska E, Gostkowska-Malec A, Jankowska R, Piesiak P. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases // Pneumonol Alergol Pol. – 2010. – № 78(1). – P.28–32.

1. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature // Chest. – 2005. – № 127. – P.1952–1959.