Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

*На правах рукопису*

Січінава Діана Шотівна

УДК: 616.127-005.4-07-036-085.22-06:

[616.233-002-007.271-036.12-06:616.24 007.63]

**Діагностика ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та оцінка можливостей їх лікування кардіоселективними β-адреноблокаторами**

14.01.11. – кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник

АМОСОВА Катерина Миколаївна

член-кореспондент АМН України,

доктор медичних наук, професор

Київ – 2008

**ЗМІСТ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ** | | 5 |
| **ВСТУП** | | 7 |
| **РОЗДІЛ 1**  **ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ (огляд літератури)** | | 15 |
| 1.1. | Частота поєднання ІХС і ХОЗЛ та особливості факторів ризику ІХС у таких хворих | 15 |
| 1.2. | Спільні та відмінні патогенетичні механізми ІХС і ХОЗЛ та вплив супутнього ХОЗЛ на перебіг ІХС у хворих з поєднаною патологією | 19 |
| 1.3. | Особливості клінічного перебігу і діагностики ІХС у хворих на ХОЗЛ | 30 |
| 1.4. | Особливості лікування ІХС, поєднаної з ХОЗЛ, та можливість застосування β-адреноблокаторів | 41 |
| **РОЗДІЛ 2**  **МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ** | | 48 |
| 2.1. | Клінічна характеристика хворих | 48 |
| 2.2. | Методи дослідження | 58 |
| **РОЗДІЛ 3**  **ФАКТОРИ РИЗИКУ, ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ І МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ КАРДІОЛОГІЧНОГО СТАЦІОНАРУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ** | | 64 |
| 3.1. | Особливості клінічної картини при поєднанні ІХС та ХОЗЛ | 64 |
| 3.2. | Особливості змін морфофункціонального стану серця у хворих із поєднанням ХОЗЛ та ІХС | 71 |
| **РОЗДІЛ 4**  **ВПЛИВ СУПУТНЬОГО ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА СИРОВАТКОВИЙ ВМІСТ МАРКЕРІВ ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ** | | 77 |
| 4.1. | Вплив супутнього ХОЗЛ на сироватковий вміст маркерів імунного запалення (С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлини α, інтерлейкіну 6, інтерлейкіну 10 і неоптерину) у хворих із хронічною ІХС | 77 |
| 4.2. | Варіабельність серцевого ритму у хворих при поєднанні ІХС і ХОЗЛ | 87 |
| **РОЗДІЛ 5**  **РЕЗУЛЬТАТИ НЕІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І ЇХ ІНФОРМАТИВНІСТЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ** | | 93 |
| 5.1. | Кальцифікація коронарних артерій за даними МСКТ у хворих на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ | 95 |
| 5.2. | Результати тредміл-тесту у хворих на ІХС у поєднанні з ХОЗЛ і його діагностичне значення | 99 |
| 5.3. | Результати холтерівського моніторування ЕКГ у хворих на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ і його діагностичне значення | 105 |
| 5.4. | Результати стрес-ЕхоКГ з добутаміном у хворих на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ і її діагностичне значення | 108 |
| **РОЗДІЛ 6**  **ВПЛИВ ДОВГОТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ β-АДРЕНОБЛОКАТОРОМ МЕТОПРОЛОЛОМ НА ФУНКЦІЮ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ, ПОКАЗНИКИ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ, ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА СИСТЕМНОГО ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ** | | 113 |
| 6.1. | Вплив терапії метопрололом-DR на гемодинаміку, відстань 6-хвилинної ходьби, насичення артеріалізованої крові киснем, функцію зовнішнього дихання у хворих на ІХС із супутнім ХОЗЛ залежно від стадії його тяжкості | 114 |
| 6.2. | Вплив лікування метопрололом-DR на варіабельність серцевого ритму у хворих при поєднанні ІХС і ХОЗЛ | 122 |
| 6.3. | Вплив лікування метопрололом-DR на стан системного імунного запалення | 125 |
| ЗАКЛЮЧЕННЯ | | 132 |
| **ВИСНОВКИ** | | 143 |
| **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ** | | 146 |
| **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ** | | 148 |
| **ДОДАТКИ** | |  |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| АГ | ессенціальна артеріальна гіпертензія |
| АТ | артеріальний тиск |
| ББІМ  ВЕМ | безбольова ішемія міокарда  велоергометрічна проба |
| ВСР | варіабельність серцевого ритму |
| ІЛ | інтерлейкін |
| ІХС | ішемічна хвороба серця |
| КСІ | кінцевосистолічний індекс |
| ЛГ | легенева гіпертензія |
| ЛП | ліве передсердя |
| ЛШ | лівий шлуночок |
| МОШ 25-75 | максимальна об’ємна швидкість |
| МСКТ | мультиспіральна комп'ютерна томографія |
| ОФВ1  ПОШ | об’єм форсованого видиху за першу секунду  пікова об’ємна швидкость |
| ПП | праве передсердя |
| ПШ | правий шлуночок |
| СІ | серцевий індекс |
| СН | серцева недостатність |
| СРП | С-реактивний протеїн |
| СТЛА | систолічний тиск у легеневій артерії |
| ТМШП | товщина міжшлуночкової перегородки |
| УІ | ударний індекс |
| УОС  ФВ | ударний об’єм серця  фракція викиду |
| ФЗД | функція зовнішнього дихання |
| ФК | функціональний клас |
| ФУ | фракція укорочення |
| ХОЗЛ | хронічне обструктивне захворювання легень |
| ЕКГ | електрокардіографія |
| Ехо-КГ | ехокардіографія |
| ФНП-α | фактори некрозу пухлини α |
| HF | потужність спектра на високих частотах |
| LF  NN | потужність спектра на низьких частотах  середня тривалість інтервалів RR |
| NYHA | New-York Heart Assoсiation |
| PNN50  RMSSD | відсоток послідовних інтервалів RR  середньоквадратичне відхилення різниці послідовних інтервалів RR |
| SaO2 | насичення артеріалізованої крові киснем |
| SDNN | середньоквадратичне відхилення послідовних інтервалів RR |
| VLF | потужність спектра на дуже низьких частотах |

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одне з найпоширеніших захворювань у більшості розвинених країн світу, яке займає провідне місце серед причин тимчасової й стійкої втрати працездатності. Поширеність ІХС та смертність від неї в нашій країні зростають з кожним роком [92, 119, 142]. Кількість людей з патологією серцево-судинної системи становить майже 24 млн (понад 63% населення України), при цьому частка ІХС становить одну третину у структурі захворювань серцево-судинної системи [92]. Захворюваність ІХС в Україні становить 20 751 випадків на 100 тисяч населення (тобто 33% населення України хворіють на ІХС) [119]. ІХС є головною причиною смерті у хворих на серцево-судинні захворювання (понад 65% випадків), рівень серцево-судинної смертність при стабільній стенокардії становить 0,9–5% на рік [77]. Щорічно в Україні від цієї патології вмирає майже 325 тис. людей [119].

Не менш важливою є проблема хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ), які є четвертою за значущістю причиною смерті, а в структурі причин інвалідизації їхня частка становить 10,5–21,5% [136]. Захворюваність на ХОЗЛ невпинно зростає, за даними літератури, кількість хворих кожні 5 років подвоюється [85, 103]. За прогнозом ВООЗ, при збереженні нинішнього темпу приросту, ХОЗЛ в 2020 році посідатимуть третє місце серед причин смерті населення в світі [135]. Аналогічні тенденції спостерігаються й в Україні. Поширеність ХОЗЛ становить приблизно 3 тис. випадків на 100 тис. населення, їх виявляють у 26,5% випадків вперше зареєстрованих хвороб [20]. Близько 25 тис. людей щороку помирають від ХОЗЛ [136]. Масштабні епідеміологічні дослідження показали, що провідною причиною смерті хворих на ХОЗЛ є не легенева недостатність, як традиційно прийнято вважати, а серцево-судинні катастрофи, які трапляються у 50% хворих на ХОЗЛ. Перше місце в їх структурі посідає ІХС [256].

ХОЗЛ і ІХС зустрічаються з однаковою частотою і виникають приблизно в одному віці. Питання поєднання захворювань легень та серця мало вивчені. Спільними для них є такі чинники ризику: паління (активне та пасивне), чоловіча стать, літній вік, гіподинамія, надлишкова маса тіла, несприятливі умови навколишнього середовища, а також ланки патогенезу, які призводять до розвитку коронарної та легеневої недостатності [57].

Останнім часом накопичується дедалі більше даних про те, що персистуюче системне запалення, яке має місце при ХОЗЛ, може відігравати істотну роль у патогенезі ІХС [51, 101, 256]. Однак відомості про величини його показників у хворих на поєднану патологію порівняно зі значеннями при ізольованій ІХС і ХОЗЛ, практично відсутні. Недостатньо вивченими також залишаються фактори серцево-судинного ризику при поєднаній патології.

Діагностичні критерії ІХС і ХОЗЛ відомі, однак при поєднаній патології діагностика ІХС становить певні труднощі, оскільки перебіг ІХС у таких хворих може бути безсимптомним, малосимптомним або атиповим [73], і хворим притаманне обмеження фізичної активності в зв’язку з легеневою недостатністю [58], що ускладнює проведення навантажувальних тестів. Залишаються відкритими питання щодо можливості застосування стрес-тестів для виявлення ІХС, їх інформативності при поєднанні ІХС з ХОЗЛ, а також щодо можливості застосування інших сучасних неінвазивних методів діагностики ІХС (наприклад, спіральної комп’ютерної томографії серця).

Останніми роками [124] у багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях – Multicenter International Randomized Study of Angina Pectoris (MIRSA) [177], Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS) [270], Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS)[246], International Multicenter Angina Exercise Study (IMAGE) [252], Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI) [230] – було встановлено позитивний вплив β-адреноблокаторів на прогноз хронічної ІХС. Проте ефективність та безпечність цих препаратів при супутньому ХОЗЛ різного ступеня тяжкості, вплив на морфофункціональний стан міокарда залишаються не визначеними, а вплив на активність симпатоадреналової системи та системи імунного запалення при тривалому спостереженні взагалі не вивчались. Наше дослідження присвячене вирішенню цих питань.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами та темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках комплексної науково-дослідницької теми кафедри Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця “Судинна легенева гіпертензія: варіанти клінічного перебігу, зміни морфофункціонального стану серця, гемокоагуляційного гемостазу, вільнорадикального окислення ліпідів і їх корекція” (№0102U000794).

**Мета дослідження** – удосконалити діагностику та лікування хронічних форм ІХС у хворих на ХОЗЛ на основі виявлення особливостей клінічного перебігу, морфофункціонального стану серця, активності системного запалення та стану вегетативної нервової системи, інформативності неінвазивних методів дослідження та визначення ефективності і переносності тривалого прийому кардіоселективного β-адреноблокатора.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити фактори ризику, особливості клінічних проявів, морфофункціонального стану серця у хворих з хронічними формами ІХС у поєднанні з ХОЗЛ на основі ретроспективного дослідження.
2. Встановити діагностичне значення неінвазивних методів діагностики ІХС (тредміл-тесту, холтерівського моніторування ЕКГ, стрес-ЕхоКГ з добутаміном, мультиспіральної комп'ютерної томографії) і морфофункціонального стану серця (ЕхоКГ) при поєднанні ІХС з ХОЗЛ.
3. Порівняти виразність системного запалення на тлі змін сироваткового рівня прозапальних (СРП, ІЛ-6, ФНП-α), протизапальних (ІЛ-10) цитокінів і неоптерину у хворих з хронічними формами ІХС, ІХС в поєднанні з ХОЗЛ та ізольованим ХОЗЛ.
4. З’ясувати стан вегетативного тонусу та вегетативного забезпечення на основі антиортостатичної проби у хворих на ІХС, поєднаної з ХОЗЛ.
5. На основі отриманих результатів виявити найінформативніші неінвазивні методи для діагностики ІХС у хворих з ХОЗЛ.
6. Обґрунтувати застосування та оцінити ефективність метопрололу-DR у хворих на ІХС при поєднанні з ХОЗЛ на основі вивчення змін показників морфофункціонального стану серця, функції зовнішнього дихання, імунного запалення та стану вегетативної нервової системи у таких пацієнтів.

**Об’єкт дослідження** – ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.

**Предмет дослідження** – діагностика хронічної ІХС у хворих із супутнім ХОЗЛ та ефективність і переносність лікування кардіоселективним β-адреноблокатором метопрололом-DR.

**Методи дослідження – з**агальноклінічне обстеження; визначення рівнів СРП та цитокінів (ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-10), неоптерину в сироватці крові; ЕКГ в 12 відведеннях; рентгенографія органів грудної клітки; визначення відстані 6-хвилинної ходьби; пульсоксиметрія (визначення SaO2); допплер-ЕхоКГ з оцінкою систолічної та діастолічної функції лівого й правого шлуночків; тредміл-тест; холтерівське моніторування ЕКГ; стрес-ЕхоКГ з добутаміном; визначення рівня кальцію в коронарних артеріях за допомогою мультиспіральної комп’ютерної томографії; визначення функції зовнішнього дихання; показників варіабельності серцевого ритму в спокої та в умовах антиортостатичної проби.

**Наукова новизна роботи.** Вперше визначено частоту поєднання хронічної ІХС з ХОЗЛ серед пацієнтів з хронічними формами ІХС, які лікувались у кардіологічному стаціонарі, – 6,4%. Встановлено, що у хворих з поєднаною патологією такий фактор ризику, як паління, зустрічається у 4,7 разу частіше, ніж у хворих з ізольованою ІХС.

Вперше доведено інформативність і безпечність застосування стрес-ЕхоКГ з добутаміном для діагностики ІХС, визначено діагностичну цінність інших неінвазивних методів (тредміл-тест, холтерівське моніторування ЕКГ) у хворих з поєднаною патологією.

Вперше показано, що, за даними МСКТ, величини показника КІ у хворих на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ не відрізняються від значень у хворих на ізольовану ІХС, проте кальцифікація коронарних артерій у хворих на поєднану патологію характеризується більшою площею ураження (на 36,1%) при меншій його щільності. Це асоціюється з більшою вираженістю системного імунного запалення, що пояснює більшу частоту безбольової ішемії міокарда у таких хворих.

Вперше у хворих з поєднаною патологією вивчено вміст маркерів імунного запалення у венозній крові та встановлено, що наявність супутнього ХОЗЛ призводить до більш вираженого, ніж при ізольованій ІХС, підвищення сироваткового вмісту С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлин α, інтерлейкіну-6 і неоптерину, що може мати патогенетичне значення.

Вперше вивчено показники варіабельності серцевого ритму у спокої та в умовах антиортостатичної проби у хворих на ізольовані ІХС та ХОЗЛ і з поєднанням цих захворювань. Доведено, що у хворих з поєднаною патологією спостерігаються порушення вегетативного балансу у бік зростання активності симпатоадреналової системи. Частота виявлення цих порушень збільшується при проведенні антиортостатичної проби.

Вперше доведено, що тривале лікування (до 6 місяців) метопрололом-DR у дозі від 25 мг до 100 мг (у середній добовій дозі 94,3 мг) хворих на хронічні форми ІХС із супутнім ХОЗЛ II-III стадії не спричиняє змін показників функції зовнішнього дихання. У хворих з IV стадією ХОЗЛ вони помірно (на 16,1–19,1%) погіршуються за відсутності суттєвих змін насиченості артеріалізованої крові киснем (у спокої та при фізичному навантаженні) й толерантності до навантаження (в пробі з 6-хвилинною ходьбою). Лікування метопрололом-DR хворих з поєднаною патологією суттєво не впливає на показники систолічної функції шлуночків серця.

Вперше виявлено зниження рівня інтерлейкіну-6 та неоптерину в сироватці крові при лікуванні метопрололом-DR у хворих на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ, що може бути пов’язано зі зменшенням активності системного імунного запалення внаслідок зниження активації симпатичної нервової системи.

**Практичне значення отриманих результатів.** Під час дослідження отримані дані щодо діагностичної цінності неінвазивних інструментальних методів дослідження ІХС у хворих з ХОЗЛ. Виявлено, що при проведенні МСКТ частота позитивного тесту на ІХС у хворих з ХОЗЛ така сама, як при ізольованій ІХС, що підтверджено коронарографією, проте наявність супутнього ХОЗЛ II-IV стадії зумовлює більшу поширеність та меншу щільність атеросклеротичного ураження.

При ХОЗЛ збільшення КІ зустрічається в 14,4 разу рідше і може використовуватись як скринінговий метод діагностики ІХС у хворих на ХОЗЛ. Холтерівське моніторування ЕКГ для виявлення ІХС у хворих із супутнім ХОЗЛ має другорядне значення (чутливість 57,8%).

На основі визначення інформативності різних методів обстеження запропоновано алгоритм діагностики ІХС у хворих з поєднаною патологією.

Патогенетично обґрунтовано та доведено доцільність і безпечність включення до лікування хворих з поєднаною патологією (ІХС та ХОЗЛ) селективних β-адреноблокаторів (на прикладі метопрололу-DR в дозі від 25 мг до 100 мг, у середньому 94,3 мг/добу), що сприяє зниженню початково підвищеної активації симпатичної нервової системи (за даними варіабельності серцевого ритму). Встановлено, що при супутній ХОЗЛ II-III стадії така терапія протягом 6 місяців не спричиняє погіршення показників функції зовнішнього дихання і не має негативного впливу на насичення артеріалізованої крові киснем і на толерантність до фізичного навантаження, що дозволяє рекомендувати її для широкого клінічного застосування.

**Впровадження результатів у практику.** Результати дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику лікувально-профілактичних закладів: кардіологічного центру Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, Головного військового клінічного ордена Червоної Зірки госпіталю МО України м. Києва. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі студентів та лікарів-інтернів кафедри госпітальної терапії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та на курсах післядипломної підготовки лікарів зі спеціальності “Кардіологія”.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено аналіз даних літератури, визначено мету та завдання роботи, складено план і підібрано методи досліджень, проведено відбір контингенту контрольної й дослідної груп, здійснено клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження. Дисертант також брав участь у розробці алгоритму діагностики ІХС у хворих з ХОЗЛ, вивченні можливості застосування й переносності метопрололу-DR у хворих на ІХС з ХОЗЛ. Дисертантом сформовано базу даних, проаналізовано результати досліджень, проведено їх статистичну обробку, підготовлено до друку наукові статті, підготовлена до захисту дана дисертація.

**Апробація результатів дисертації.** Дисертаційна робота апробована на засіданні кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (06.05.2008 р.) та на засіданні Апробаційної ради НМУ з терапевтичних дисциплін (27.05.2008 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України; 1 тези в “Українському науково-медичному молодіжному журналі”; в тому числі 2 без співавторів, отримано 1 деклараційний патент на винахід № (11) 32360 А61В5/0205.

**Обсяг та структура дисертації.** Матеріали дисертації викладені українською мовою на 178 сторінках і складаються зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Дисертація проілюстрована 23 таблицями, 7 рисунками. Список літератури містить 271 джерело, з них 153 кирилицею та 118 латиною.

# ЗАКЛЮЧЕННЯ

Протягом останніх десятиріч у більшості країн світу основне місце серед причин тимчасової та стійкої втрати працездатності, а також смертності, посідає ІХС [52]. Не менш актуальною проблемою вважають ХОЗЛ, які є четвертою за значущістю причиною смерті, а в структурі причин інвалідизації їхня частка становить 10,5–21,5% [136]. Рівень захворюваності на ХОЗЛ невпинно зростає – за даними літератури, кількість хворих кожні 5 років збільшується вдвічі [20].

ХОЗЛ та ІХС виникають приблизно в одному віці, мають багато спільних факторів ризику: паління (активне та пасивне), генетична схильність, чоловіча стать, літній вік, гіподинамія, надлишкова маса тіла, несприятливі умови навколишнього середовища. Поєднують їх також багато ланок патогенезу, часто вони мають спільні клінічні ознаки (задишка, болі за грудниною, серцебиття, ознаки серцевої недостатності). Ці захворювання часто поєднуються. За даними різних авторів, поєднана патологія зустрічається з частотою від 18–22% до 61% [22, 60, 136]. Так, Танцирева І.В. та співавт. при обстеженні хворих на ХОЗЛ виявили ознаки ІХС у 83,7% випадках, Палєєв Н.P. – у 61%. Синхронний перебіг хвороб ускладнює діагностику ІХС, яка часто маскується ознаками ХОЗЛ, має нетиповий характер. Серцева недостатність спостерігається при обох захворюваннях, лікування обирають залежно від переважання симптомів певної хвороби в клінічній картині.

Лікування не завжди буває адекватним при поєднаній патології. Особливо це стосується призначення β-адреноблокаторів хворим із супутнім ХОЗЛ, якого лікарі традиційно намагаються уникнути, хоча ці препарати показані при лікуванні ХОЗЛ [244].

Мета даної роботи – удосконалити діагностику та лікування хронічних форм ІХС у хворих на ХОЗЛ на основі виявлення особливостей клінічного перебігу, морфофункціонального стану серця, активності системного запалення та стану вегетативної нервової системи, інформативності неінвазивних методів дослідження та визначення ефективності і переносності тривалого прийому кардіоселективного β-адреноблокатора.

Для досягнення цієї мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Визначити фактори ризику, особливості клінічних проявів, морфофункціонального стану серця у хворих з хронічними формами ІХС у поєднанні з ХОЗЛ на основі ретроспективного дослідження.
2. Встановити ефективність неінвазивних методів для діагностики ІХС (тредміл-тесту, голтерівського моніторування ЕКГ, стрес-ЕхоКГ з добутаміном, мультиспіральної комп'ютерної томографії) і оцінки морфофункціонального стану серця (ЕхоКГ) при поєднанні ІХС з ХОЗЛ.
3. Порівняти вираженість системного запалення на тлі змін сироваткових рівнів прозапальних (СРП, ІЛ-6, ФНП-α), протизапальних (ІЛ-10) цитокінів і неоптерину у хворих з хронічними формами ІХС, ІХС в поєднанні з ХОЗЛ і з ізольованим ХОЗЛ.
4. З’ясувати стан вегетативного тонусу та вегетативного забезпечення на підставі антиортостатичної проби у хворих на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ.
5. На основі отриманих результатів виявити найбільш інформативні для діагностики ІХС у хворих з ХОЗЛ неінвазивні методи.
6. Обґрунтувати застосування та оцінити ефективність метопрололу-DR у хворих на ІХС у поєднанні з ХОЗЛ на основі вивчення змін показників морфофункціонального стану серця, ФЗД, імунного запалення та стану вегетативної нервової системи.

Було обстежено 92 хворих віком від 48 до 72 років (у середньому (64,0+1,9) року), 22 – з хронічними формами ІХС, стенокардією I-II ФК та дифузним кардіосклерозом (діагноз підтверджено коронарографією), 32 – з ХОЗЛ, 38 – з поєднаною патологією (ІХС і ХОЗЛ), 32 здорові особи. Всі хворі перебували на лікуванні в кардіологічному центрі Олександрівської клінічної лікарні м. Києва – базі кафедри госпітальної терапії №1 з курсом післядипломної підготовки з кардіології та ревматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Діагноз ІХС встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства та на основі наказів МОЗ України №469 та №54. Для діагностики ХОЗЛ, окрім клінічних даних (задуха, кашель), застосовували: дослідження ФЗД з визначенням ЖЄЛ, ФЖЄЛ та ОФВ1, індексу Тіффно, МОШ25--75 та ПОШ. На підставі оцінки отриманих даних робили висновки про наявність та виразність ХОЗЛ (згідно з класифікацією, затвердженою наказом МОЗ України №128 від 12.03.2007 р.).

В дослідження не включали хворих на ХОЗЛ І стадії, ХОЗЛ у фазі загострення, з перенесеним інфарктом міокарда, ХСН вище IIА стадії, супутньою АГ ІІІ стадії, фібриляцією передсердь. У жодного з обстежених за даними клінічного, лабораторного та інструментального досліджень не виявлено супутніх гострих інфекційних та неінфекційних запальних захворювань, загострень хронічних запальних захворювань, печінкової та ниркової недостатності, цукрового діабету.

Поставлені завдання вирішували за допомогою сучасних методів діагностики для верифікації ІХС та ХОЗЛ; визначали рівень СРП, ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-10 і неоптерину в сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

Крім того, під час дослідження були проаналізовані 2060 історій хвороби пацієнтів, які перебували на лікуванні у відділенні хронічної коронарної патології кардіологічного центру Олександрівської клінічної лікарні м. Києва в 2001–2003 роках з приводу хронічних форм ІХС (стенокардія I-II ФК) з метою виявлення супутнього ХОЗЛ. Були розроблені карти, до яких вносили основні демографічні дані, клінічні симптоми та дані інструментальних методів досліджень (ЕКГ, ЕхоКГ, ФЗД). Було сформовано дві групи хворих. До основної групи ввійшов 131 хворий на ІХС у поєднанні з ХОЗЛ (6,4% пацієнтів з ІХС). До групи порівняння ввійшли пацієнти з хронічною ІХС без ХОЗЛ, порівнянні з хворими основної групи за віком, статтю та ступенем СН. При вивченні факторів ризику було виявлено, що курців серед хворих з поєднаною патологією було в 5 разів більше. Основні клінічні ознаки пацієнтів на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ та ІХС зустрічались однаково часто (біль у серці, порушення ритму, набряки), за винятком задишки (більш частий симптом у хворих з поєднаною патологією; р<0,05). СН I ступеня у цієї категорії пацієнтів встановити неможливо, оскільки задишка як основна ознака СН I ступеня також притаманна хворим з ХОЗЛ (внаслідок ЛН).

При вивченні морфофункціонального стану серця у пацієнтів з поєднанням ІХС і ХОЗЛ більшим було ліве передсердя (р<0,05), але в обох групах величина цього показника не виходила за межі нормальних (3,98±0,05 і 3,82±0,04 відповідно). В основній групі виявлене збільшення діаметра ПШ на 12% (р<0,05). СТЛА був підвищеним до 32,5±1,05 мм рт. ст. (р<0,05), що відповідає І ступеню ЛГ. Виявлена зворотна кореляція між величиною ОФВ1 та величиною порожнини ПШ (r=0,39; р<0,05). За ознаками постійної задишки у хворих з поєднаною патологією, яка не корелює зі стадією СН і спостерігається при збільшенні ПШ та підвищенні систолічного тиску в ЛА до І ступеня, можна запідозрити супутнє ХОЗЛ та провести відповідні обстеження з метою призначення адекватної терапії (рис. 1).

Рис. 1. Алгоритм діагностики супутнього субклінічного ХОЗЛ

у хворих на ІХС

**Хворі з ІХС**

Скарги на задишку при незначному і помірному фізичному навантаженні

**ЕКГ та Ехо КГ**

СД в ЛА ≤ 40 мм.рт.ст.

Збільшення ПШ

НЕМА

ЗМІН

ХОЗЛ відсутній

Є ЗМІНИ

**ФЗД**

Специфічні зміни

(збільшення ОФВ1, МОС25-50, ПОШ)

**ХОЗЛ**

З метою визначення діагностичної цінності неінвазивних методів дослідження для діагностики ІХС у хворих з ХОЗЛ було обстежено три групи пацієнтів: 1-а – з ІХС (діагноз підтверджений коронарографією), 2-а – з поєднаною патологією (з використанням МСКТ, тредміл-тесту; голтерівського моніторування ЕКГ, стрес-ЕхоКГ з добутаміном), 3-я – з ХОЗЛ. Перша група (22 хворих) була своєрідним контролем. МСКТ знайшло поширення в діагностиці ІХС завдяки виявленню кальцію в коронарних артеріях. Доведено, що рівень кальцію (КІ) в судинах < 10 од. свідчить про слабкий рівень атеросклерозу, ≥100 од – про значно виражений атеросклероз у судинах [62, 127, 257]. В проведеному дослідженні за результатами МСКТ в групі хворих на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ КІ був підвищеним і вірогідно не відрізнявся від показника у пацієнтів з ізольованою ІХС (р>0,05); ураження характеризувались більшою площею при меншій щільності. При порівнянні з особами з ізольованим ХОЗЛ в групі з поєднаною патологією виразність показника скорінг-тесту була в 12,4 разу вищою, що дало можливість використати цей метод для відбору пацієнтів для подальшого дослідження.

Використання тредміл-тесту для виявлення ІХС у хворих із супутнім ХОЗЛ ускладнене поганою переносністю через ЛН та бронхоспазм у пацієнтів з ХОЗЛ. Серед обстежених осіб з ІХС тредміл-тест був позитивним у 86,3% випадків, серед хворих на поєднану патологію – в 65,7%. Тому цей метод не є методом вибору для встановлення діагнозу ІХС у осіб з ХОЗЛ, які при негативному результаті мають пройти подальші дослідження. Був проведений голтерівський моніторинг ЕКГ. Показано, що у хворих з поєднаною патологією (ІХС і ХОЗЛ) чутливість цього методу для виявлення ІХС становить 57,8% (при ізольованій ІХС – 81,8%), специфічність – 84,2%, прогностична значущість – 66,7%. Це обмежує застосування методу для діагностики ІХС у пацієнтів з поєднаною патологією.

При проведенні стрес-ЕхоКГ з добутаміном позитивна проба спостерігалась у всіх хворих з поєднаною патологією. Після аналізу регіональної скоротливості міокарда ЛШ, в групі хворих з хронічною ІХС та ХОЗЛ вірогідно частіше виявлено поєднання ішемічних змін на ЕКГ та порушення регіональної скоротливості, ніж у осіб з ізольованою ІХС (55,3%), порушення регіональної скоротливості без ішемічних змін на ЕКГ (44,7%). Середня доза добутаміну в цій групі при позитивній стрес-ЕхоКГ була значно меншою, ніж у хворих з ІХС (р<0,05),що може бути пов’язане з більш раннім проявом ішемії внаслідок гіпоксії за рахунок ХОЗЛ.

На основі отриманих даних щодо значущості методів діагностики ІХС у хворих при поєднанні з ХОЗЛ було складено алгоритм її діагностики (рис. 2.).

Рис. 2. Алгоритм діагностики хронічних форм ІХС (без інфаркту міокарда в анамнезі і ФВ>45%) у хворих на ХОЗЛ

Фактори ризику

Задишка при незначному фізичному навантаженні Біль у грудній клітині

ЕхоКГ

Збільшення діаметру ПШ при ФВ ЛШ>45%,

Можлива ЛГ I ст

**МСКТ**

**КІ > 10**

**КІ ≤ 10**

**ІХС**

**ймовірна**

**ІХС малоймовірна**

Виконання тредміл-тесту можливе

Виконання тредміл-тесту неможливе

Виконання тредміл-тесту неможливе

Виконання тредміл-тесту можливе

Проба на ІХС неінформативна, сумнівна, або негативна

Проба на ІХС неінформативна, сумнівна, або позитивна

Проба на ІХС негативна

Проба на ІХС позитивна

**Стрес-ЕхоКГ з добутаміном**

**Стрес-ЕхоКГ з добутаміном**

Проба на ІХС позитивна

Проба на ІХС неінформативна, сумнівна, або негативна

Проба на ІХС негативна

Проба на ІХС неінформативна, сумнівна, або позитивна

При вивченні показників ВРС у хворих різних груп за стандартними методиками було виявлене зростання активності симпатоадреналової системи, особливо при проведенні антиортостатичної проби. Цей метод можна використовувати для визначення функціональних резервів міокарда у хворих з ІХС і ХОЗЛ.

**ІХС немає**

**ІХС**

**Коронарографія**

Поєднання ІХС та ХОЗЛ у одного хворого супроводжується системним імунним запаленням. Для діагностики та встановлення ступеня вираженості цього процесу важливе значення мають цитокіни, молекули адгезії, оксиду азоту, хемокіни, шокові білки, неоптерин. Існує припущення, що персистуюче системне запалення, яке має місце при ХОЗЛ, відіграє провідну роль у патогенезі атеросклерозу [256]. Але дані щодо стану цитокінової системи при поєднанні ІХС та ХОЗЛ в літературі практично відсутні. Тому ми вивчали вміст маркерів імунного запалення (СРП, ФНП-α, IЛ-6, ІЛ-10, неоптерину) у хворих з ізольованими ІХС та ХОЗЛ, а також у групі з поєднанням ІХС і ХОЗЛ. Як показали результати дослідження, сироватковий рівень СРП був підвищеним у всіх трьох групах порівняно зі здоровими особами, що свідчить про підсилення системного імунного запального процесу, а у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ – в 5,3 разу (р<0,001), що призводить до виникнення синдрому “обтяження”. Вміст ІЛ-10, захисна роль якого в розвитку атеросклеротичного процесу вже доведена, був нижчим у сироватці крові хворих всіх груп порівняно з показником здорових осіб (р<0,05), що є наслідком погіршення імунного захисту. Сироваткова концентрація ІЛ-6 у пацієнтів всіх груп виявилась вищою, ніж у здорових (р<0,001): при поєднаній патології показник був на 23,4% вищим, ніж у хворих на ІХС. Середній сироватковий вміст ФНП-α у обстежених з ізольованою ІХС не відрізнявся від норми, суттєво підвищувався у хворих на ІХС із супутньою ХОЗЛ (в 2,1 разу порівняно з нормою; р<0,05; на 44,1% порівняно з хворими 1-ої групи; р<0,05) і був подібним до показника у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ (р>0,05; в 1,9 разу вище, ніж у здорових). Наявність ФНП-α у більшості атеросклеротично уражених судин і відсутність при нормі дозволяють припустити певний внесок цього цитокіну в атерогенез [149].

Одним з відносно нових імунологічних показників, які характеризують активацію клітинного імунітету, є неоптерин, що переважно продукується моноцитами/макрофагами. В нашому дослідженні виявлене його суттєве підвищення в крові хворих на ІХС (в 2,1 разу порівняно зі здоровими; р<0,05). У пацієнтів на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ рівень неоптерину в 1,8 разу вищий, ніж у осіб з ізольованою ІХС (р<0,001), та на 26,5% вищий, ніж при ХОЗЛ без ІХС (р<0,05). Значне підвищення рівня неоптерину при поєднанні ІХС і ХОЗЛ порівняно з показником при ХОЗЛ може свідчити про переважання системного запалення. Виявлено сильний позитивний зв’язок між сироватковими рівнями неоптерину та ІЛ-6 в групах з поєднанням ІХС та ХОЗЛ (r=0,76; р<0,001) та з ізольованим ХОЗЛ (r=0,8; р<0,001), що підтверджує належність ІЛ-6 до індукторів синтезу неоптерину. Був зроблений висновок, що наявність ХОЗЛ може підсилювати виразність хронічного системного запального процесу, створювати сприятливі умови для прискорення прогресування атеросклерозу та коронарних подій, пов’язаних з дестабілізацією атеросклеротичних бляшок. Таким чином, ХОЗЛ не стримує розвиток атеросклерозу [12], а сприяє його прогресуванню. У хворих з поєднаною патологією необхідно активно проводити його профілактику, в тому числі статинами, протизапальний та антиатеросклеротичний ефект яких доведено [211].

Традиційно вважається, що ХОЗЛ є протипоказанням до застосування β-блокаторів, оскільки може викликати погіршення бронхіальної прохідності [251]. Йдеться переважно про неселективні β-адреноблокатори. За даними невеликих (за кількістю пацієнтів) досліджень, при одноразовому або нетривалому прийомі селективних β-адреноблокаторів (бісопролол, небиволол) посилення бронхообструкції не виявлено [10, 12].

В дослідженні, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [215], всі хворі отримували базисну терапію ІХС, яка включала β-блокатор метопролол-DR (егілок EGIS, Угорщина), з поступовим підвищенням дози, з урахуванням впливу на симптоми ХОЗЛ, ЧСС та АТ під контролем лікаря, до 100 мг/добу (максимальної дози, яка гарантує збереження кардіоселективності) [187]. За наявності АГ хворі отримували інгібітор АПФ лізиноприл (лізиноприл-ратіофарм), починаючи з 5 мг/добу з поступовим підвищенням дози до 20 мг 2 рази на добу до нормалізації АТ. При стабільній стенокардії напруження ІІ ФК пацієнти отримували ізосорбіда дінітрат (нітросорбід Борщагівского ХФЗ) 40 мг/добу. Всі хворі також приймали аспірин (80–160 мг/добу) та ловастатин КМП (20 мг/добу).

Лікування метопрололом у жодному випадку не призвело до виникнення бронхообструктивних ускладнень (зокрема, підсилення задишки), що б змусило відмінити прийом препарату чи зменшити дозу. Добова доза коливалась від 25 до 100 мг, в середньому – (94,3+16,1) мг. При аналізі результатів лікування було виявлене зниження середніх величин САТ та ДАТ; сталість показників систолічної функції ЛШ, КДІ, УІ, показників систолічної функції ПШ, СТЛА, дистанції 6-хвилинної ходи, SaO2 (у спокої та після навантаження). На тлі лікування метопрололом було відзначене погіршення окремих показників (МОШ75 та ПОШ при ХОЗЛ IV стадії). У хворих 1-ої та 2-ої груп (ІІ та ІІІ стадії ХОЗЛ) показники бронхообструкції під впливом метопрололу не погіршились.

При оцінці результатів лікування метопрололом-DR у хворих на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ відзначено сприятливий вплив лікування на часові та спектральні показники ВСР в спокої, тобто призначення цього препарату дозволяє досягти фармакологічної блокади гіперактивної симпатоадреналової системи.

Сироваткові рівні ІЛ-6 та неоптерину після лікування метопрололом у хворих на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ були зниженими, що можна пояснити зменшенням активності системного імунного запалення внаслідок зниження активації симпатичної нервової системи і рівнів циркулюючих катехоламінів.

**ВИСНОВКИ**

В дисертації наведене нове вирішення актуального науково-медичного завдання – удосконалення діагностики та лікування хронічних форм ІХС у хворих з ХОЗЛ на підставі виявлення особливостей клінічного перебігу, морфофункціонального стану серця, вираження системного запалення, стану вегетативного тонусу, інформативності різних неінвазивних методів дослідження та визначення ефективності і переносності довготривалого прийому кардіоселективного β-адреноблокатора.

1. Серед хворих на хронічні форми ІХС з ХСН не більше II-А стадії та фракцією викиду>45%, які лікуються в кардіологічному стаціонарі, частота супутнього ХОЗЛ становить 6,4%. Пацієнтів з подібною поєднаною патологією відрізняє від хворих на ізольовану ІХС більша частота паління (в 4,7 разів), скарг на задишку (у 96% пацієнтів), більша дилатація ПШ серця (на 12%) за даними доплер-ЕхоКГ та наявність ЛГ (в 67,9% випадків), найбільш часто I ступеня(в 64,2%).

2. Для хворих на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ, при порівнянні з пацієнтами на ІХС без ХОЗЛ, характерні більш виражені ознаки системного запалення за даними підвищення сироваткового вмісту прозапальних цитокінів (IЛ-6 на 23,4%, ФНП-α на 44,2% та неоптерину в 2,4 рази), на тлі однаково знижених рівнів протизапального цитокіну (IЛ-10).

3. Для хворих на ІХС із сполученням ХОЗЛ характерно порушення вегетативного тонусу та вегетативного забезпечення антиортостазу зі зростанням співвідношення низько- та високочастотного компонентів спектрів (на 27,8%) за рахунок збільшення низькочастотного спектру (на 27,9%). Ці зміни обумовлені супутньою ІХС для якої характерні зміни співвідношення компонентів спектра на 4,5%, в той час як для пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ ці зміни виражені у меншому ступені (зниження відповідних показників в стані спокою на 19,6% і 23,7%, в умовах антиортостаза на 31,9% і 24,8).

4. Кальцифікація КА у хворих на ІХС і ІХС в поєднанні з ХОЗЛ відрізняється не кількістю, а якістю. При однакових величинах КI в обоих группах, у хворих з ХОЗЛ кальцифікація КА є більш розповсюдженою за площею (на 31,6%), при більшій частоті слабкої кальцифікації за шкалою Мейо (на 87,7%).

5. Наявність супутнього ХОЗЛ у хворих на хронічні форми ІХС приводить до зниження толерантності до фізичного навантаження за даними тредміл-тесту і більш частого виявлення безбольової ішемії за даними ХМ ЕКГ (на 26,3%).

6. Для хворих на ІХС з супутнім ХОЗЛ, в порівнянні з пацієнтами з ізольованою ІХС, співставними за функціональним класом стенокардії і величиною КІ, характерне більш виражене порушення регіональної скоротливості міокарда ЛШ (на 50,6%), яку виявляли при меншій на 39,8% дозі добутаміну.

7. Під впливом лікування хворих на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ (поза загостренням) метопрололом спостерігається гальмування активності системного запалення за даними зниження рівнів ІЛ-6 та неоптерину в сироватці крові (відповідно на 21,7% і 29,6%), що може бути пов’язаним зі зменшенням активації симпатичної нервової системи в спокої та при навантаженні за даними оцінки ВСР.

8. Тривала (протягом 6 місяців) терапія хворих на ІХС з супутнім ХОЗЛ II-III стадії з включенням метопрололу 25-100 мг (в середній дозі 94,3 мг/доб) сприяє зменшенню стенокардії на 1 ФК у 28,9% хворих і супроводжується зменшенням частоти серцевих скорочень (до 61,3 на 1 хв), не викликає змін показників систолічної функції шлуночків серця, величини ЛГ, дистанції 6-хвилинної ходи, SaО2 у спокої та після навантаження, не погіршує показників ФЗД. У хворих на ІХС в сполученні з ХОЗЛ IV стадії подібне лікування призводить до зниження МОШ75 (на 19,1%), ПОШ (16,1%), та СІ в спокої (на 27,6%) за рахунок негативного хронотропного ефекту.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Діагностика хронічних форм ІХС (без інфаркту міокарда в анамнезі і початковою ХСН з ФВ>45%) у хворих на ХОЗЛ включає на I етапі визначення площі кальцифікації КА шляхом МСКТ, на II етапі – виконання тредміл-тесту. При поєднанні діагностично незначимого вмісту кальцію з неінформативним або позитивним результатом тредміл-тесту, або при діагностично значимому вмісті кальцію та негативному результаті тредміл-тесту III етапом доцільно проводити стрес-ЕхоКГ з добутаміном (ІІІ етап).
2. Більш часте, ніж при ізольованій ІХС, поєднання ішемічних змін на ЕКГ з порушеннями сегментарної скоротливості та порушень сегментарної скоротливості без змін на ЕКГ при позитивному результаті у хворих на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ, який досягається при меншій дозі добутаміну, а також добра переносність стрес-ЕхоКГ проби з добутаміном обґрунтовують доцільність розширеного практичного використання цієї проби для підтвердження діагнозу ІХС у хворих на ХОЗЛ II-IV стадії.
3. У хворих на хронічні форми ІХС та ФВ>45% наявність ХОЗЛ сприяє зменшенню чутливості ХМ ЕКГ до 57,8%, що на 24% менше, ніж у пацієнтів з ізольованою ІХС, проте суттєво не впливає на чутливість (86,2%) і специфічність тредміл-тесту (80,1%), що слід враховувати при обстеженні таких хворих.
4. У хворих на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ II стадії доцільно використовувати метопролол-DR в дозі від 25 мг до 100 мг для тривалого лікування без ризику погіршення показників ФЗД, кардіогемодінамики і толерантності до фізичного навантаження. При ХОЗЛ III стадії така терапія також добре переноситься, але в дозах, які знижують ЧСС до 60 уд/хв, потребує контролю показників ФЗД, а також СІ. Хворим на ІХС з супутнім ХОЗЛ IV стадії призначення метопрололу-DR недоцільне, оскільки призводить до погіршення показників ФЗД і зниження насосної функції серця в спокої.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Александров А. Л. Диагностическое значение клинических признаков недостаточности правого желудочка у больных хроническим обструктивным бронхитом / А. Л. Александров, В. Е. Перлей, Т. Г. Вострякова // Клин. медицина. – 1995. – № 1. – С. 35–37.
2. Алексеенко 3. К. Особенности диагностики и лечения стенокардитического синдрома у больных ишемической болезнью сердца и обструктивными заболеваниями легких // Неотложные состояния в кардиологии и клинике внутренних болезней: Тез. докл. – К., 1991. – С. 3.
3. Амосова Е. Н. Хроническое легочное сердце: сущность понятия и гетерогенность патогенеза, морфофункционального состояния сердца и сосудов, клинического течения различных форм / Е. Н. Амосова, Л. Ф. Коноплева // Укр. пульмонол. журнал. – 2002. *–* № 1. *–* С. 29–33.
4. Аронов Д. М. Фармакологические пробы в кардиологии. Лекция 8: фармакологические пробы / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов // Кардиология. – 1996. – № 8. – С. 94–102.
5. Бакшеев В. И. Клиническое значение методик эхокардиографического исследования правых отделов сердца / В. И. Бакшеев, Н. М. Коломоец, Г. Ф. Турсунова // Клин. медицина. – 2006. – № 10. – С. 16–23.
6. Беленков Ю. Н. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента: обзор / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Г. Агеев // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 100–104.
7. Берчун Н. В. Патогенетичні підходи до лікування ішемічної хвороби серця з супутнім хронічним обструктивним бронхітом / Н. В. Берчун // Нові напрямки профілактики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії: Матеріали об’єднаного пленуму правління Укр. наук. т-ва. − К., 2001. − С. 33–34.
8. Бугерук В. В. Рациональная эмпирическая терапия инфекционных обострений хронического обструктивного заболевания легких и внебольничной пневмонии в практике врача-терапевта / В. В. Бугерук, Ю. В. Хазов, Ю. В. Митасов // Укр. терапевт. журн. – 2007. – № 3. – С. 86–89.
9. Вакалюк І. П. Формування постінфарктного серця на фоні бронхообструктивної хвороби легень: шляхи патогенетичного впливу / І. П. Вакалюк, О. Б. Гаргат // Матеріали 13-го з’їзду терапевтів України. – К., 1998. – С. 30–31.
10. Вариабельность ритма сердца в различные периоды прогрессирующей стенокардии / О. С. Сычев, В. Н. Чубучный, Е. Н. Романова и др. // Укр. кардіол. журнал. – 2002. – № 1. – С. 23–26.
11. Васильева Г. И. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- нейтрофилокинами / Г. И. Васильева, И. А. Иванова, С. Ю. Тюкавкина // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 11–17.
12. Вихерт A. M. Атеросклероз при различных заболеваниях / A. M. Вихерт, B. C. Жданов. – М. : Медицина,1976. – 208 с.
13. Влияние ишемической болезни сердца на функцию внешнего дыхания у больных с неспецифическими заболеваниями легких / В. В. Харламов, А. Б. Бахадыров, Ф. И. Хайбулин, П. Ш. Шамсутдинов // 1-й съезд кардиологов Узбекистана: Тез. докл. – Ташкент, 1983. – С. 46–47.
14. Влияние обострения хронических неспецифических заболеваний легких на особенности течения ишемической болезни сердца / А. П. Борисенко, Т. Н. Аксенова, Н. М. Лазарева и др. // Пульмонология. – 1992. – № 2. – С. 19–22.
15. Внутрішня медицина: Підручник: у 3 т. / К. М. Амосова, О. Я. Бабак, В. М. Зайцева та ін. – К.: Медицина, 2008. – Т. 1. – 1057 с.
16. Волкова Л. И. Легочная гипертензия при хроническом бронхите / Л. И. Волкова, Ю. Т. Штейнгардт. – Томск, 1992. – 198 с.
17. Воронков Л. Г. Зміни варіабельності ритму серця, активності реніну і вмісту альдостерону у хворих із застійною серцевою недостатністю під впливом адекватної терапії / Л. Г. Воронков, Т. І. Чабан // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 3. – С. 31–33.
18. ВСР при обструктивном синдроме у больных с бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом [Электронный ресурс] / Е. Б Драчук, И. В. Токарев, Ю. А. Маркова и др. – Путь доступа : [www.hrvcongress.org/materials/non\_cardiac/](http://www.hrvcongress.org/materials/non_cardiac/).
19. Гаврисюк В. К. Механизмы патогенеза и методы терапии застойной недостаточности кровообращения у больных хроническим обструктивным бронхитом / В. К. Гаврисюк, А. И. Ячник, А. Г. Алдакимов // Укр. пульмонол. журн. – 2001. – № 4. – С. 17–22.
20. Гаврисюк В. К. Хроническое легочное сердце: механизмы патогенеза и принципы терапии // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 1. – C. 9.
21. Гасилин В. С. Стенокардия / В. С. Гасилин, Б. А. Сидоренко. – М.: Медицина, 1981. – 239 с.
22. Гембицкий Е. В. Хронические неспецифические болезни сердца и ишемическая болезнь сердца – новый взгляд на актуальную проблему / Е. В. Гембицкий, А. И. Синопальников, В. Г. Алексеев // Клин. медицина. – 1987. – № 9. – С. 38–44.
23. Городецький В. Є. Клініко-гемодинамічні варіанти серцевої недостатності та її корекція кандесартаном у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Запорізький держ. мед. ун-т. – Запоріжжя, 2006. – 19 с.
24. Гросу А. А. Нарушения сердечного ритма у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / А. А. Гросу, А. А. Штырбул, Н. М. Шевченко // Терапевт. архив. – 1988. – № 12. – С. 122–136.
25. Данилов А. Н. Маркеры воспаления у больных острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией // Вестник РГМУ. – 2005. – №3. – С. 35–41.
26. Даниляк И. Г. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца // Пульмонология. – 1992. – № 2. – С. 22–23.
27. Дегтярева О. В. Маркеры иммунного воспаления и сывороточный неоптерин у больных с острым коронарным синдромом // Укр. терапевт. журн. – 2007. – № 3. – С. 25–27.
28. Дем’янець С. В. Роль протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 у патогенезі атеросклерозу // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 6. – С. 100–105.
29. Денисова О. С. Применение бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. … канд. мед. наук / МЗ СССР, Четвертое Гл. упр. ЦНИИЛ. – М., 1988. – 23 с.
30. Дзяк В. Н. Особенности бронхоспастического синдрома у больных ишемической болезнью в сочетании с легочным сердцем / В. Н. Дзяк, З. К. Алексеенко // Пульмонология: респ. межвед. сб. – К., 1981. – Вып. 5. – С. 32–35.
31. Діагностика ішемічної хвороби серця при хронічних неспецифічних захворюваннях органів дихання / С. І. Волошинівська, Г. М. Косован, В. М. Белюсова та ін. // Матеріали 14-го з’їзду терапевтів України. – К., 1998. – С. 33–34.
32. Досенко В. Е. Системная энзимотерапия при экспериментальном атеросклерозе / В. Е. Досенко, В. П. Захарова, Ю. В. Быць // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 5/6. – С. 87–94.
33. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці: Метод. рекомендації / В. О. Бобров, В. М. Чубучний, О. Й. Жарінов та ін. – К., 1999. – 26 с.
34. Замотаев И. Н. Легочно-сердечная недостаточность. – М. : Медицина, 1976. – 192 с.
35. Иванов Г. Г. Оценка функции миокарда при проведении анти- и ортостатической пробы у больных реанимационных отделений / Г. Г. Иванов, Н. В. Зделева // Анестезиология и реаниматология. – 1989. – № 5. – С. 69–74.
36. Изменение потока крови в области клапана легочной артерии по данным допплер-эхокардиографии у больных с легочной гипертензией / В. Г. Наумов, В. Ю. Маеев, Л. М. Сергакова, С. А. Али // Кардиология. – 1989. – № 3. – С. 67–70.
37. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е. Л. Hacонов, М. Ю. Самсонов, Ю. Н. Беленков, Д. Фукс // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 66–73.
38. Исследование скоростных характеристик электрической активности сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста / И. В. Танцырева, З. Г. Волкова, Г. Л. Игнатова, М. И. Шуховцев // Пульмонология. – 2000. – Приложение. – С. 17.
39. Ишемическая болезнь сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких / Л. В. Никитин, М. Я. Дубинина, Н. Н. Фипайлов и др. // Диагностика, профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний. – Воронеж, 1982. – С. 48–49.
40. Казанбиев Н. К. Недостаточность кровообращения при хронических обструктивных заболеваниях легких и современные методы ее // Мед. журн. Чувашии. – 1997.– № 3. – С. 111–116.
41. Календер В. Компьютерная томография: основы, техника, качество изображений и область клинического использования / Пер. с англ. А. В. Кирюшина, А. Е. Соловченко. – М.: Техносфера, 2006. – 343 с.
42. Каменев В. Ф. Функциональная активность поли- и мононуклеарных лейкоцитов у больных с различными клиническими формами ИБС // Лікар. справа. – 1994. – № 5/6. – С. 104–106.
43. Караулов А. В. Клиническая иммунология и аллергология: Учеб. пособие для системы послевузовской подготовки врачей // А. В. Караулов, А. М. Земсков, В. М. Земсков. – М.: Мед. информ. агентство, 2002. – 650 с.
44. Кароли Н. А. Хронический обструктивный бронхит и ишемическая болезнь сердца / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клин. медицина. − 2005. − № 6. − С. 72–76.
45. Кац Г. Л. Легочное сердце и атеросклероз: нереспираторные функции легких / Г. Л. Кац, Л. В. Тарнопольская, Н. В. Мальцева. – Л., 1998. – 170 с.
46. Кибернетический анализ велоэргометрических поликардиограмм при хронических обструктивных бронхитах / В. Н. Молотков, О. П. Миндер, И. Н. Кононенко и др. // Клин. медицина. – 1984. – № 12. – С. 75–78.
47. Киняйкин М. Ф. Изменение гемостаза у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой / М. Ф. Киняйкин, В. А. Петраковская, Л. И. Яковец // Пульмонология. – 2000. – Приложение. – С. 333.
48. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии при хроническом бронхообструктивном синдроме / В. С. Задионченко, Н. В. Кузьмичева, А. А. Свиридов и др. // Терапевт. архив. – 2000. – № 1. – С. 51–55.
49. Клинические аспекты сочетаемости заболеваний при наличии и отсутствии НЗЛ / И. В. Танцырева, А. А. Разживин, И. И. Валеев и др. // 6-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. – Новосибирск, 1996. – С. 523.
50. Клініко-гемодинамічні ефекти лікування карведилолом хворих з хронічною серцевою недостатністю: зв’язок лабораторних показників і параметрів вегетативної регуляції серцевого ритму / Л. Г. Воронков, Н. В. Богачова, Т. І. Гавриленко та ін. // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 93–96.
51. Клініко-патогенетичні аспекти жирнокислотного метаболізму та імунологічної реактивності при хронічному обструктивному бронхіті та бронхіальній астмі / П. Ф. Дудка, І. І. Сахарчук, Н. Г. Бичкова та ін. // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 3. – C. 44–48.
52. Коваленко В. М. Застосування мультиспіральної комп’ютерної томографії у діагностиці ішемічної хвороби серця / В. М. Коваленко, С. В. Федьків // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 1. – С. 70–80.
53. Коваленко В. Н. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай, Е. В. Дмитриченко // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 3. – С. 68–72.
54. Козачок М. М. Оцінка безпечності застосування β1-кардіоселективного адреноблокатора небівололу у хворих із серцево-судинними порушеннями та супутньою патологією бронхолегеневої системи / М. М. Козачок, М. М. Селюк // Серце і судини. – 2004. – № 2. – С. 104–107.
55. Козлов К. Л. Ишемическая болезнь сердца / К. Л. Козлов, Ю. Шанин. – СПб.: Элби, 2002. – 174 с.
56. Козлова Л. И. В чем опасность длительного применения β-блокаторов у больных ИБС с сопутствующей ХОБЛ? / Л. И. Козлова, З. Р. Айсанов А. Г. Чучалин // Терапевт. архив. − 2005. − № 3. − С. 18–23.
57. Козлова Л. И. Хронические обструктивные болезни легких у больных ишемической болезнью сердца: 15-летнее наблюдение / Л. И. Козлова, Р. В. Бузунов, А. Г. Чучалин // Терапевт. архив. – 2001. – № 3. – С. 27–32.
58. Козлова Л. И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики // Терапевт. архив. – 2001. – № 3. – С. 9–12.
59. Козырев О. А. Состояние суправентрикулярного отдела проводящей системы сердца, безболевая ишемия миокарда, нарушения ритма сердца и центральной гемодинамики у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и влияние на них некоторых лечебных воздействий: Автореф. дис. … канд. мед. наук / Твер. гос. мед. ин-т. – Тверь, 1993. – 23 с.
60. Кокосов А. И. Особенности течения легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным бронхитом / А. И. Кокосов, Ю. Ф. Некрасов // Терапевт. архив. – 1988. – № 12. – С. 124–126.
61. Коломойская М. Б. О возможности сочетания хронических неспецифических заболеваний легких с атеросклерозом // Терапевт. архив. – 1964. – № 2. – С. 100–105.
62. Колотая Н. В. Электронно-лучевая компьютерная томография коронарных артерий – новые возможности диагностики ишемической болезни сердца и коронарного атеросклероза / Н. В. Колотая, В. Е. Синицын, С. К. Терновой // Терапевт. архив. – 1999. – № 9. – С. 61–66.
63. Комбинированная терапия β1-адреноблокаторами и β2-адреностимуляторами у больных инфарктом миокарда с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких / М. М. Аксельрод, А. Г. Устинов, А. Р. Татарский, А. А. Зосимов // Кардология. – 1993. – № 4. – С. 27–31.
64. Коморовський Р. Р. Механізми формування та особливості діагностики діастолічної дисфункції правого шлуночка серця / Р. Р. Коморовський, О. Й. Жарінов, С. Салам // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 4. – С. 71–75.
65. Кондратьев В. В. Безболевая ишемия миокарда, современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты ее развития / В. В. Кондратьев, Е. В. Кокурина, Е. В. Бочкарева // Кардиология. – 1997. – № 1. – С. 72–80.
66. Копьева Т. Н. Изменения сосудов малого круга кровообращения при хронических неспецифических заболеваниях легких / Т. Н. Копьева, А. М. Оразалиева, Ю. В. Бирюков // Архив патологии. – 1990. – № 8. – С. 28–33.
67. Корекція гемореологічних порушень – шлях до зменшення рефрактерності щодо лікування легенево-серцевої недостатності / Р. І. Ільницький, І. І. Сахарчук, П. Ф. Дудка та ін. // Буковин. мед. вісн. –2002. – № 2/3. – C. 48–50.
68. Краснова Ю. Н. Безопасность тиотропиум бромида у больных ХОБЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца / Ю. Н. Краснова, Е. А. Петухова, А. А. Дзизинский // Пульмонология. – 2006. – № 1.– С. 94–96.
69. Кривенко В. И. Морфофункциональное состояние левых отделов сердца у больных хроническим обструктивным бронхитом // Актуал. питання фармацевт. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2000. – Вип. 6. – С. 207–214.
70. Крылов А. А. К проблеме сочетаемости болезней // Клин. медицина. – 1985. – № 12. – С. 3–9.
71. Кубышкин В. Ф. Сердечно-сосудистые заболевания и синдромы при легочной патологии / В. Ф. Кубышкин, С. С. Солдатенко, Е. С. Короленко. – К.: Здоров’я, 1995. – 222 с.
72. Курочкин Г. П. Коронароподобный синдром у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких: Автореф. дис. … канд. мед. наук/ Челябинск. гос. мед. ин-т. – Челябинск, 1967. – 31 с.
73. Лазебник Л. Б. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких: Дис. …д-ра мед. наук: 14.00.06. – М., 1990. – 298 с.
74. Лазебник Л. Б. Старение и полиморбидность // Здоров’я України. – 2006. – № 20. – С. 80.
75. Липовецкий Б. М. Клиническая оценка сниженного и повышенного уровня липопротеидов высокой плотности в плазме крови / Б. М. Липовецкий, Г. А. Чураков // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 33–44.
76. Лутай М. И. Современные принципы медикаментозного лечения стабильной стенокардии // Здоров’я України. – 2008. – № 3. – С. 32–36.
77. Лутай М. І. Маркери імунного запалення у хворих на стабільну стенокардію / М. І. Лутай, Т. І. Гавриленко, О. М. Корніліна // Одес. мед. журнал. – 2001. – № 3. – С. 73–75.
78. Мазуров В. И. Динамика уровней провоспалительных цитокинов у больных в зависимости от различных форм ИБС / В. И. Мазуров, С. В. Столов, Н. Э. Линецкая // Клин. медицина. – 1999. – № 11. – С. 23–27.
79. Макаревич А. Э. Реакция системы гемостаза в ходе прогрессирования хронического бронхита // Пульмонология. – 1992. – № 1. – С. 34–39.
80. Манцурова А. В. Безболевая ишемия миокарда и ее медикаментозная коррекция у больных хроническими обструктивными болезнями легких: Автореф. дис. …канд. биол. наук / Моск. мед. стоматол. ун-т. – М., 2000. – 22 с.
81. Минькова Ю. А. Ингибирующее действие симвастатина на активность макрофагов // Вестн. РГМУ. – 2005. – № 3. – С. 18–19.
82. Митченко Е. И. Многофакторная профилактика сердечно-сосудистых осложнений // Здоров'я України. – 2007. – № 22. – С. 12–13.
83. Михайлов В. М. Вариабельность сердечного ритма: опыт практического применения. – Иваново, 2000. – 200 с.
84. Морфология изменений бронхиальных сосудов при хронических воспалительных заболеваниях легких и их роль в развитии легочной гипертензии / Т. Н. Копьева, А. М. Оразалиева, Ю. В. Бирюков, Л. М. Гудовский // Пробл. туберкулеза. – 1993. – № 2. – С. 55–58.
85. Мостовий Ю. М. Частота серцевих скорочень як предиктор серцево-судинних ускладнень у хворих на хронічнi обструктивнi захворювання легень // Здоров’я України. – 2006. – № 2(159). – С. 12–13.
86. Мостовий Ю. М. Місце антагоністів кальцію в лікуванні хворих при поєднанні серцево-судинних хвороб та хронічних обструктивних захворювань легень / Ю. М. Мостовой, Л. В. Распутіна // Здоров’я України. – 2004. – № 4. – С. 24–25.
87. Мостовой Ю. М. Особенности лечения гипертонической болезни и ишемической болезни сердца у больных бронхиальной астмой / Ю. М. Мостовой, Л. В. Распутина // Астма та алергія. – 2003. – № 2/3. – C. 66–71.
88. Насонов Е. Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 81–86.
89. Насонов Е. Л. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли / Е. Л. Насонов, М. Ю. Самсонов **//** Consilium medicum. – 2000. – № 4. – С. 12–15.
90. Невзорова В. А. Роль окиси азота в регуляции легочных функцій / В. А. Невзорова, М. В. Зуга, Б. И. Гельцер // Терапевт. архив. – 1997. – № 3. – С. 68–73.
91. Нетяженко В. Біль у грудній клітці: (діагностичні тести) / В. Нетяженко, О. Барна // Ліки України. – 2005. – № 5. – C. 26–28.
92. Нетяженко В. Виклад рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування захворювань перикарда / В. Нетяженко, Т. Мальчевська // Ліки України. – 2005. – № 1. – C. 17–23.
93. Нетяженко В. З. Вплив терапії статинами на вираженість ішемії міокарда за даними холтерівського моніторингу ЕКГ та толерантність до фізичного навантаження у хворих на нестабільну стенокардію / В. З. Нетяженко, Б. М. Юрочко // Серце і судини. – 2005. – № 3. – C. 77–83.
94. Новоженов В. Г. Хронический обструктивный бронхит: некоторые аспекты патогенеза и особенности клинического течения / В. Г. Новоженов, М. А. Белоногов, Ю. О. Теселкин // Терапевт. архив. – 1996. – № 3. – С. 58–62.
95. Оганов Р. Г. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 6–8.
96. Олефиренко А. Т. Клиническая иммунология сывороточного неоптерина / А. Т. Олефиренко, О. В. Орлова // Лаб. медицина. – 2001. – № 4. – С. 55–58.
97. Особенности легочной вентиляции, гемореологии и гемодинамики у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / А. А. Свиридов, В. П. Гирихиди, В. С. Задионченко, Е. И. Шмелев // Пульмонология. – 1999. – № 2. – С. 9–13.
98. Оценка безопасности применения и антигипертензивная эффективность кардиоселективного адреноблокатора небиволола у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом / С. С. Якушин, В. Г. Окороков, Р. А. Лиферов и др. // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 36–39.
99. Оценка изменений уровня цитокинов, сывороточного неоптерина и C-реактивного белка у больных инфарктом миокарда / Г. Е. Кубенский, С. А. Чернов, С. В. Скворцов, В. Н. Шебанкова // Рос. кардиол. журн. – 2005. – № 5. – С. 12–15.
100. Палеев Н. Р. Легочная гипертензия при хронических обструктивных болезнях легких / Н. Р. Палеев, Н. К. Черейская // Рос. мед. журн. – 1998. – № 5. – С. 44–47.
101. Палеев Н. Р. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца / Н. Р. Палеев, Ф. Н. Палеев // Клин. медицина. – 2004. – № 5. – С. 4–7.
102. Пархоменко А. Н. Сравнительная оценка применения двух кардиоселективных блокаторов β-адренорецепторов метопролола и бетаксолола у больных с острым инфарктом миокарда / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 6. – С. 43–47.
103. Перцева Т. О. Особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у жінок різних вікових груп в залежності від гормонального профілю / Т. О. Перцева, Г. А. Гарагуля // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 3. – С.11–13.
104. Поливода С. Н. Оценка качества жизни у больных хроническим обструктивным бронхитом / С. Н. Поливода, В. И. Кривенко, Л. Н. Евченко // Лікар. справа. – 2001. – № 5/6. – С. 175–177.
105. Полянська О. С. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця з супутнім хронічним бронхітом / О. С. Полянська, Т. М. Амеліна // Буковин. мед. вісн. – 2006. – № 3. – С. 141–145.
106. Потабашній В. А. Закономірності зміни геометрії лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності, асоційованій з ішемічною хворобою серця й артеріальною гіпертензією у поєднанні з хронічною обструктивною хворобою легень / В. А. Потабашній // Запорож. мед. журн. – 2005. − № 4. – С. 49–52.
107. Применение селективного β-адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом / С. Н. Терещенко, Е. П. Павликова, В. И. Сивков, В. С. Моисеев // Кардиология. – 2000. – № 9. – С. 42–44.
108. Путов Н. В. Хронический бронхит: спорные и нерешенные вопросы / Н. В. Путов // Пульмонология. – 1991. – № 1. – С. 40–45.
109. Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н. Р. Палеев, Н. К. Черейская, И. А. Афонасьева, С. И. Федорова // Терапевт. архив. – 1999. – № 9. – С. 52–56.
110. Результаты стресс-эхокардиографии с добутамином у пациентов с ишемической болезнью сердца с разной степенью поражения венечных артерий / М. И. Лутай, Е. А. Немчина, А. В. Цыж и др. // Укр. мед. часопис. – 2006. – № 5. – C. 74–80.
111. Роль велоэргометрии в комплексной диагностике ишемической болезни сердца у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н. Р. Палеев, Н. К. Черейская, С. С. Кольцун и др. // Клин. медицина. – 1999. – № 9. – С. 18–21.
112. Рыбалко Г. С. Взаимосвязь течения хронического бронхита и ишемической болезни сердца // Укр. мед. альманах. − 2004. – № 2. – С. 148–150.
113. Савицкий С. Ю. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на содержание в крови эйкозаноидов у больных с хроническим легочным сердцем / С. Ю. Савицкий, С. И. Лещенко // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 6. – С. 46–49.
114. Сахарчук И. И. Современные представлення о патогенезе атеросклероза / И. И. Сахарчук, П. Ф. Дудка, Л. М. Скакальская // Матеріали 14-го з’їзду терапевтів України. – К., 1998. – С. 157–160.
115. Свиридов Е .А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е. А. Свиридов, Т. А. Телегина // Успехи биол. химии: Ежегодник. – Пущино: ОНТИ ПНЦ РАН, 2005. – Т. 45. – С. 355–390.
116. Седов В. П. Стресс-эхокардиография / В. П. Седов, М. Н. Алехин, Н. В. Корнеев. – М., 2000. – 152 с.
117. Середюк Н. М. Синдром хронічного легеневого серця – це кардіологічна, пульмонологічна проблема чи проблема лікаря-інтерніста? / Н. М. Середюк, В. Н. Середюк // Внутрішня медицина. – 2007. – № 1. – С. 20–27.
118. Серик С. А. Воспалительная активация при стабильной и нестабильной стенокардии / С. А. Серик, С. В. Степанова, В. И. Волков // Укр. терапевт. журн. – 2002. – № 4. – С. 38–43.
119. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування: [рекомендації] / За ред. В. М. Коваленко; Асоціація кардіологів України. – К.: ПП ВМБ, 2007. – 128 с.
120. Симоненко В. Б. Функциональная диагностика: Руководство для врачей общей практики / В. Б. Симоненко, А. В. Цоколов, А. Я. Фисун. – М.: Медицина, 2005. – 304 с.
121. Симонова Ж. Г. Оценка безопасности применения кардиоселективного β-адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом / Ж. Г. Симонова, Е. И. Тарловская, А. К. Тарловский // Рос. кардиол. журн. – 2003. – № 5. – С. 59–64.
122. Синицын В. Е. Мультиспиральная компьютерная томография: исследование коронарных артерий / В. Е. Синицын, Д. Ю. Устюжанин // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 1. – С. 25–30.
123. Состояние инотропной функции миокарда у больных хроническими обструктивными болезнями легких по данным бивентрикулярной равновесной вентрикулографии / И. Г. Фомина, З. О. Георгадзе, Т. И. Ишина и др. // Клин. медицина. − 2004. – № 6. – С. 42–46.
124. Сравнительное исследование селективных бета-адреноблокаторов у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией и дисфункцией левого желудочка: результаты многоцентрового исследования ЛОКС-ЛЖ (ЛОКрен в Украине при Систолической дисфункции Левого Желудочка) / Л. Г. Воронков, В. А. Визир, В. И. Волков и др. // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 2. – C. 43–48.
125. Стрес-ехокардіографія: Навч. посіб. для лікарів-інтернів і слухачів курсів підвищення кваліфікації вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / Л. А. Стаднюк, О. В. Лапшин, О. Б. Динник та ін.; Київ. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. – К., 2004. – 166 c.
126. Терапія селективними β-адреноблокаторами та їх бронхомоторні ефекти у хворих на ішемічну хворобу серця з патологією бронхолегеневої системи / В. К. Тащук, І. В. Мельницький, Л. П. Сидорчук та ін. // Буковин. мед. вісн. – 1999. – № 3. – С. 136–138.
127. Терновой С. К. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий: спиральная компьютерная томография: мультиспиральная компьютерная томография: электронно-лучевая томография / С. К. Терновой, Н. В. Гагарина, В. Е. Синицын. – М.: Атмосфера, 2003. – 141 с.
128. Турланов К. М. Эпидемиология неспецифических заболеваний легких среди пожилых лиц / К. М. Турланов, Р. И. Семенова, К. Турланова // 6-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. – Новосибирск, 1996. – С. 572.
129. Турсунова Г. Ф. Мультифакторная стресс-эхокардиография (чреспищеводная кардиостимуляция левого предсердия в сочетании с дипиридамоловой пробой) в диагностике ишемической болезни сердца на догоспитальном этапе (обзор лит-ры и собственные результаты исследований) / Г. Ф. Турсунова, В. И. Бакшеев, Н. М. Коломоец // Клин. медицина. – 2007. – № 12. – С. 23–26.
130. Тхостова Е. Б. Показатели окислительно-восстановительного метаболизма циркулирующих лимфоцитов и микроциркуляции у здоровых и больных ишемической болезнью сердца, первичной высокогорной артериальной легочной гипертонией и гипертонической болезнью: Дис. канд. мед. наук: 14.00.06. – Душанбе, 1990. – 145 с.
131. Тюрина С. Н. Влияние аргинина цитрата на проходимость бронхов и функцию эндотелия у больных со стенокардией напряжения и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 6. – С. 45–48.
132. **Тюріна В. Ф.** Вплив розвантажувально-дієтичної терапії на клінічний перебіг бронхіальної астми та хронічний обструктивний бронхіт: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Івано-Франків. держ. мед. академія. – Івано-Франківськ, 2001. – 20 с.
133. Ушкварок А. Б. Влияние ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов на механизмы апоптоза при хронической сердечной недостаточности // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 1. – С. 43–47.
134. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких / Т. В. Ивчик, А. Н. Кокосов, Е. Д. Янчина и др. // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 6–15.
135. Фещенко Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких: проблемные вопросы / Ю. И. Фещенко // Здоров'я України ХХІ сторіччя. – 2005. – № 1/2. – С. 13–14.
136. Фещенко Ю. І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ з супутньою патологією серцево-судинної системи // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 1. – С. 6.
137. Филиппова Е. В. Функция легких при ИБС / Е. В. Филиппова, И. В. Маев, Е. С. Вьючнова // Кардиология. – 1993. – № 2. – С. 66.
138. Фуфаев Е. Н. К вопросу о методике клинико-социальных исследований по изучению потребности в кардиохирургической помощи // Качественная клинич. практика. – 2003. – № 2. – С. 108–113.
139. Хронические обструктивные заболевания легких в сочетании с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью у лиц старших возрастных групп / А. А. Нигматулина, К. М., Р. И. Семенова, С. Э. Попова // Здравоохр. Казахстана. – 1992. – № 11. – С. 43–45.
140. Хроническое легочное сердце / М. Н. Бережницкий, А. Ф. Киселева, П. В. Бигарь и др. – К.: Здоров’я, 1991. – 152 с.
141. Цветкова О. А.Лечение больных хронической обструктивной болезнью легких бета2-агонистами длительного действия / О. А. Цветкова, О. О. Воронкова // Consilium medicum. – 2004. – № 10. – С. 34–36.
142. Цернер Э. От HOPE к ONTARGET: от надежды к цели / Э. Цернер, В. Н. Коваленко, Е. Н. Амосова // Здоров'я України. – 2007. – № 21. – С. 8–12.
143. Черейская Н. К. Гемодинамика и функция миокарда при хроническом обструктивном бронхите, осложненном легочной гипертензией: Автореф. дис. … д-ра мед. наук / Моск. мед. стоматол. ин-т им. Н. А. Семашко. – М., 1992. – 30 с.
144. Черняк Б. А. Бронхолитическая небулайзерная терапия бронхиальной астмы у больных ишемической болезнью сердца / Б. А. Черняк, А. А. Дзизинский, Ю. Н. Краснова // Рос. мед. журн. – 2001. – № 6. – C. 15–19.
145. Чубучный В. Н. Вариабельность сердечного ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью / В. Н. Чубучный, О. И. Жаринов // Укр. кардіол. журн. – 1995. – № 6. – С. 68–72.
146. Чукова О. В. Сердечно-сосудистая патология у больных ХОБЛ / О. В. Чукова, А. В. Ягода, А. М. Магомедова // Пульмонология. – 2000. – Приложение. – С. 347.
147. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: Изд-во БИНОМ, 2000. – 512 с.
148. Шанин В. Ю. Патофизиология. – СПб.: Элби, 2005. – 403 с.
149. Шахнович Р. М. Маркеры воспаления и ОКС // Кардиология СНГ. – 2005. – № 3. – С. 58–64.
150. Шуть С. В. Вплив ультрафіолетового опромінення крові на стан легенево-серцевої гемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім хронічним обструктивним бронхітом // Лікар. справа. – 1999. – № 1. – С. 70–73.
151. Элконин А. Б. Применение нагрузочных проб для выявления безболевой ишемии миокарда / А. Б. Элконин, А. И. Васягин, А. Л. Верткий // Кардиология. – 1992. – № 9/10. – С. 34–36.
152. Эффективность и безопасность различных β-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертонией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких / В. Г. Кукес, О. Д. Остроумова, В. И. Мамаев и др. // Терапевт. архив. – 2003. – № 8. – С. 43–47.
153. Ячник А. І. Значення бронхіальної обструкції в патогенезі недостатності кровообігу у хворих з хронічним легеневим серцем / А. І. Ячник, Т. В. Яхниця, Д. Г. Алдакімов // Укр. пульмонол. журн. – 2000. – № 3. – С. 33–34.
154. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) / E. Braunwald, E. M. Antman, J. W. Beasley, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40, N 7. – P. 1366–1374.
155. Additive effects of salmeterol and fluticasone or theophylline in COPD / M. Cazzola, G. Di Lorenzo, F. Di Perna, et al. // Chest. – 2000. – Vol. 118, N 6. – P. 1576–1581.
156. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages / M. Kumada, S. Kihara, N. Ouchi, et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109, N 17. – P. 2046–2049.
157. Aerolized prostacyclin for preoperative evaluation and postoperative treatment of patients with pulmonary hypertension / I. Schulzeneick, F. Uhlemann, J. Nurnherg, et al. // Kardiologie. – 1997. – Vol. 2. – P. 71–80.
158. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease / R. A. O'Rourke, B. H. Brundage, V. F. Froelicher, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36, N 1. – P. 326–340.
159. Andrus M. R. Use of beta-blockers in patients with COPD / M. R. Andrus, K. P. Holloway, D. B. Clark // Ann. Pharmacother. – 2004. – Vol. 38, N 1. – P. 142–145.
160. Anemia and inflammation in COPD / M. John, S. Hoernig, W. Doehner, et al. // Chest. – 2005. – Vol. 127, N 3. – P. 825–829.
161. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W. Q. Gan, S. F. Man, A. Senthilselvan, D. D. Sin // Thorax. – 2004. – Vol. 59, N 7. – P. 574–580.
162. Barnes P. J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease // Pharmacol Rev. – 2004. – Vol. 56, N 4. – P. 515–548.
163. Baselli L. M. Clinical inquiries. Do beta-blockers worsen respiratory status for patients with COPD? / L. M. Baselli, M. A. Oswald, J. M. Nashelsky // J. Fam. Pract. – 2005. – Vol. 54, N 5. – P. 472–473.
164. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium / M. R. Bristow, R. E. Hershberger, J. D. Port, et al. // Circulation. – 1990. – Vol. 82, N 2, Suppl. – P. I12–I25.
165. Bisoprolol and nifedipine retard in elderly hypertensive patients: effect on quality of life / C. J. Bulpitt, M. Connor, M. Schulte, A. E. Fletcher // J. Hum. Hypertens. – 2000. – Vol. 14, N 3. – P. 205–212.
166. Carter J. E. Decreased heart rate variability in congestive heart failure // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 69, N 3. – P. 286–287.
167. Castelli W. P. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease // Atherosclerosis. – 1996. – Vol. 124, Suppl. – P. S1–S9.
168. Celli B. R. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper / B. R. Celli, W. MacNee // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23, N 6. – P. 932–946.
169. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. TIDES Investigators / C. J. Pepine, J. Abrams, R. G. Marks, et al. // Am. J. Cardiol. – 1994. – Vol. 74, N 3. – P. 226–231.
170. Chronic bronchitis and risk of coronary heart disease / L. Simons, J. Simons, Y. Friedlander, J. McCallum // Lancet. – 1996. – Vol. 348, N 9038. – P. 1388–1389.
171. Chronic hypoxia decreases nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase in newborn pig lungs / C. D. Fike, M. R. Kaplowitz, C. J. Thomas, L. D. Nelin // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274, N 4, Pt. 1. – P. 517–526.
172. Chronic obstructive pulmonary disease in patients undergoing coronary artery bypass grafting / A. Cohen, M. Katz, R. Katz, et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. – Vol. 109, N 3. – P. 574–581.
173. Circadian variation of autonomic tone assessed by heart rate variability analysis in healthy subjects and in patients with chronic heart failure / A. R. Bilge, E. Gobin, P. L. Gerard, et al. // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19, Suppl. – P. 369.
174. Clague H. W. Influence of cardioselectivity and respiratory disease on pulmonary responsiveness to beta-blockade / H. W. Clague, D. Ahmad, S. G. Carruthers // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1984. – Vol. 27, N 5. – P. 517–523.
175. Comparison in systemic hypertension of left ventricular mass and geometry with systolic and diastolic function in patients <65 to> or = 65 years of age / M. Zabalgoitia, S. N. Rahman, W. E. Haley, et al. // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82, N 5. – P. 604–608.
176. Comparison of atenolol and oxprenolol in patients with angina or hypertension and co-existent chronic airways obstruction / W. H. Perks, S. S. Chatterjee, R. S. Croxson, J. M. Cruickshank // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1978. – Vol. 5, N 2. – P. 101–106.
177. Comparison of the safety and efficacy of bisoprolol versus atenolol in stable exercise-induced angina pectoris: a Multicenter International Randomized Study of Angina Pectoris (MIRSA) / de E. D. Muinck, D. Buchner-Moell, van de L. L.Ven, K. I. Lie // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1992. – Vol. 19, N 6. – P. 870–875.
178. Comparison of the subacute hemodynamic effects of atenolol, propranolol, pindolol, and nebivolol / J. De Crée, C. Cobo, H. Geukens, H. Verhaegen // Angiology. – 1990. – Vol. 41, N 2. – P. 95–105.
179. Concentration kinetics of propranolol, bisoprolol, and atenolol in humans assessed with chemical detection and a subtype-selective beta-adrenoceptor assay / A. Wellstein, D. Palm, G. G. Belz, et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1986. – Vol. 8, Suppl. 11. – P. S41–S45.
180. Contractile mechanics and interaction of the right and left ventricles / K. T. Weber, J. S. Janicki, S. Shroff, A. P. Fishman // Am. J. Cardiol. – 1981. – Vol. 47, N 3. – P. 686–695.
181. Contrast enhanced electron beam computed tomography to analyse the coronary arteries in patients after acute myocardial infarction / S. Achenbach, D. Ropers, M. Regenfus, et al. // Heart. – 2000. – Vol. 84, N 5. – P. 489–493.
182. Coronary artery disease in patients undergoing lung volume reduction surgery for emphysema / R. Thurnheer, J. Muntwyler, U. Stammberger, et al. // Chest. – 1997. – Vol. 112, N 1. – P. 122–128.
183. Coronary artery stenoses: three-dimensional imaging with electrocardiographically triggered, contrast agent-enhanced, electron-beam CT / W. E. Moshage, S. Achenbach, B. Seese, et al. // Radiology. – 1995. – Vol. 196, N 3. – P. 707–714.
184. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study / Y. Arad, K. J. Goodman, M. Roth, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46, N 1. – P. 158–165.
185. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients / R. Haberl, A. Becker, A. Leber, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37, N 2. – P. 451–457.
186. Cruickshank J. M. Beta-blockers continue to surprise us // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21, N 5. – P. 354–364.
187. Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for nonselective beta-blockers / H. J. van der Woude, J. Zaagsma, D. S. Postma, et al. // Chest. – 2005. – Vol. 127, N 3. – P. 818–824.
188. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography / G. L. Raff, M. J. Gallagher, W. W. O'Neill, J. A. Goldstein // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46, N 3. – P. 552–557.
189. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary imaging using 16-detector slice spiral computed tomography with 188 ms temporal resolution / A. Kuettner, T. Beck, T. Drosch, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45, N 1. – P. 123–127.
190. Dittrich H. C. Early improvement in left ventricular diastolic function after relief of chronic right ventricular pressure overload / H. C. Dittrich, L. C. Chow, P. H. Nicod // Circulation. – 1989. – Vol. 80, N 4. – P. 823–830.
191. Dorow P. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris / P. Dorow, H. Bethge, U. Tönnesmann // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1986. – Vol. 31, N 2. – P. 143–147.
192. Effect of intravenous metoprolol on reversible obstructive airways disease / T. A. Abraham, F. M. Hasan, P. E. Fenster, F. I. Marcus // Clin. Pharmacol. Ther. – 1981. – Vol. 29, N 5. – P. 582–587.
193. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet. – 1999. – Vol. 353, N 9169. – P. 2001–2007.
194. Effect of metoprolol on cardiac and pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease / P. E. Fenster, F. M. Hasan, T. Abraham, J. Woolfenden // Clin. Cardiol. – 1983. – Vol. 6, N 3. – P. 125–129.
195. Effect of pulmonary rehabilitation on exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease / E. Clini, L. Bianchi, K. Foglio, et al. // Thorax. – 2001. – Vol. 56, N 7. – P. 519–523.
196. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial / A. Hjalmarson, D. Elmfeldt, J. Herlitz, et al. // Lancet. – 1981. – Vol. 2, N 8251. – P. 823–827.
197. 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.
198. Effects of aldosterone on cardiovascular hypertrophy / S. Katayama, M. Abe, S. Saneshge, et al. // J. Hypertens. – 1994. – Vol. 12, Suppl. 3. – P. S213.
199. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons / J. A. Rumberger, B. H. Brundage, D. J. Rader, G. Kondos // Mayo Clin. Proc. – 1999. – Vol. 74, N 3. – P. 243–252.
200. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults / G. T. Kondos, J. A. Hoff, A. Sevrukov, et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107, N 20. – P. 2571–2576.
201. Epstein P. E. Fresh Air and beta-blockade / P. E. Epstein // Ann. Intern. Med. – 2002. – Vol. 137, N 9. – P. 766–767.
202. Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography / L. J. Crouse, J. J. Harbrecht, J. L. Vacek, et al. // Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 67, N 15. – P. 1213–1218.
203. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / G. F. Fletcher, G. J. Balady, E. A. Amsterdam, et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 104, N 14. – P. 1694–1740.
204. Feigenbaum H. Echocardiography // Heart Disease. – 5th ed. – 1997. – P. 53–108.
205. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease / H. T. Shih, C. R. Webb, W. A. Conway, et al. // Chest. – 1988. – Vol. 94, N 1. – P. 44–48.
206. Friedman M. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease. Impact of new treatment options / M. Friedman, D. E. Hilleman // Pharmacoeconomics. – 2001. – Vol. 19, N 3. – P. 245–254.
207. Gligorova S. Pacing stress echocardiography / S. Gligorova, M. Agrusta // Cardiovasc. Ultrasound. – 2005. – Vol. 3. – P. 36.
208. Gottlieb S. S. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction / S. S. Gottlieb, R. J. McCarter, R. A. Vogel // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, N 8. – P. 489–497.
209. Gould S. E. Effects of Nebivolol on lung function in normal subjects a comparison with atenolol and propranolol // J.R.F. Clin. Res. Rep. – 1999. – Vol. 67 – P. 555.
210. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology / N. Galiè, A. Torbicki, R. Barst, et al. // Eur. Heart. J. – 2004. – Vol. 25, N 24. – P. 2243–2278.
211. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M. A. Garcia, D. Ardissino, et al. // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, N 11. – P. 1341–1381.
212. Haemodynamic effects and pharmacokinetics of oral d- and l-nebivolol in hypertensive patients / A. Himmelmann, T. Hedner, E. Snoeck, et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1996. – Vol. 51, N 3/4. – P. 259–264.
213. Higenbottam T. Pathology of pulmonary hypertension. A role of endothelial dysfunction // Chest. – 1994. – Suppl. 15. – P. S7–S12.
214. Higenbottam T. Pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: a case for treatment // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – Vol. 2, N 1. – P. 12–19.
215. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / N. R. Anthonisen, J. E. Connett, P. L. Enright, J. Manfreda // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166, N 3. – P. 333–339.
216. Hurd S. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) / S. Hurd, R. Pauwels // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 15, N 4. – P. 353–355.
217. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study / D. J. Hole, G. C. Watt, G. Davey-Smith, et al. // B.M.J. – 1996. – Vol. 313, N 7059. – P. 711–715.
218. Inhaled nitric oxide and arterial oxygen tension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe pulmonary hypertension / Y. Katayama, T. W. Higenbottam, M. J. Diaz de Atauri, et al. // Thorax. – 1997. – Vol. 52, N 2. – P. 120–124.
219. Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanisms / B. Halvorsen, T. Waehre, H. Scholz, et al. // J. Lipid Res. – 2005. – Vol. 46, N 2. – P. 211–219.
220. Johnson M. Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonists // Paediatr. Respir. Rev. – 2001. – Vol. 2, N 1. – P. 57–62.
221. Judkins M. P. Selective coronary arteriography : I : a percutaneous transfemoral technic // Radiology. – 1967. – Vol .89, N 5. – P. 815–824.
222. Krum H. Baseline predictors of tolerability to carvedilol in patients with chronic heart failure / H. Krum, D. Ninio, P. MacDonald // Heart. – 2000. – Vol. 84, N 6. – P. 615–619.
223. Left ventricular filling characteristics in pulmonary hypertension: a new mode of ventricular interaction / B. B. Stojnic, S. J. Brecker, H. B. Xiao, et al. // Br. Heart J. – 1992. – Vol. 68, N 1. – P. 16–20.
224. Leukocyte-derived interleukin 10 is required for protection against atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice / S. Potteaux, B. Esposito, van O. Oostrom, et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2004. – Vol. 24, N 8. – P. 1474–1478.
225. Liao J. K. Endothelium and acute coronary syndromes // Clin. Chem. – 1998. – Vol. 44, N 8, Pt. 2. – P. 1799–1808.
226. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS) / B. Hedblad, J. Wikstrand, L. Janzon, et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 103, N 13. – P. 1721–1726.
227. Mandecki T. [Echocardiographic evaluation of left-ventricular function in disorders of intraventricular conduction]: [Article in Polish] / T. Mandecki, Z. Gasior, B. Skupien-Strzelczyk // Kardiol. Pol. – 1985. – Vol. 28, N 3/4. – P. 227–234.
228. Matthys H. [Nebivolol (nebilet) a beta blocker of the third generation--also for patients with obstructive lung diseases?]: [Article in German] / H. Matthys, V. Giebelhaus, J. von Fallois // Z. Kardiol. – 2001. – Vol. 90, N 10. – P. 760–765.
229. Methodological analysis of diagnostic dobutamine stress echocardiography studies / B. J. Krenning, M. L. Geleijnse, D. Poldermans, J. R. Roelandt // Echocardiography. – 2004. – Vol. 21, N 8. – P. 725–736.
230. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group // Eur. Heart J. – 1985. – Vol. 6, N 3. – P. 199–226.
231. Metoprolol, a beta-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Camsari, S. Arikan, C. Avan, et al. // Heart Vessels. – 2003. – Vol. 18, N 4. – P. 188–192.
232. Mitchell K. D. Hypertensinogenic mechanisms mediated by renal actions of renin-angiotensin system / K. D. Mitchell, B. Braam, L. G. Navar // Hypertension. – 1992. – Vol. 19, N 1, Suppl. – P. I18–I27.
233. Modulation of neopterin formation and tryptophan degradation by Th1- and Th2-derived cytokines in human monocytic cells / G. Weiss, C. Murr, H. Zoller, et al. // Clin. Exp. Immunol. – 1999. – Vol. 116, N 3. – P. 435–440.
234. Morgan A. D. Simple exercise testing / A. D. Morgan // Respir. Med. – 1989. – Vol. 83, N 5. – P. 383–387.
235. Murray C. J. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study / C. J. Murray, A. D. Lopez // Lancet. – 1997. – Vol. 349, N 9064. – P. 1498–1504.
236. Nair D. V. Primary pulmonary hypertension // Pathol. Microbiol. (Basel). – 1975. – Vol. 43, N2-O. – P. 251–252.
237. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism / J. R. Cockcroft, P. J. Chowienczyk, S. E. Brett, et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1995. – Vol. 274, N 3. – P. 1067–1071.
238. Nebulised salbutamol and angina / E. Neville, P. A. Corris, J. Vivian, et al. // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). – 1982. – Vol. 285, N 6344. – P. 796–797.
239. Nishimura R. A. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone / R. A. Nishimura, A. J. Tajik // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30, N 1. – P. 8–18.
240. Noninvasive, three-dimensional visualization of coronary artery bypass grafts by electron beam tomography / S. Achenbach, W. Moshage, D. Ropers, et al. // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 79, N 7. – P. 856–861.
241. Norton J. M. A visual aid for teaching ventilation-perfusion relationships // Adv. Physiol. Educ. – 2000. – Vol. 24, N 1. – P. 38–42.
242. Petrov D. [The clinico-diagnostic and therapeutic problems of patients with bronchial asthma combined with ischemic heart disease]: [Article in Bulgarian] // Vutr. Boles. – 1989. – Vol. 28, N 6. – P. 21–25.
243. Potassium and magnesium distribution, ECG changes, and ventricular ectopic beats during beta 2-adrenergic stimulation with terbutaline in healthy subjects / C. Tveskov, M. S. Djurhuus, N. A. Klitgaard, K. Egstrup // Chest. – 1994. – Vol. 106, N 6. – P. 1654–1659.
244. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography / Y. Arad, L. A. Spadaro, K. Goodman, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36, N 4. – P. 1253–1260.
245. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group / S. Behar, A. Panosh, H. Reicher-Reiss, et al. // Am. J. Med. – 1992. – Vol. 93, N 6. – P. 637–641.
246. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from The Angina Prognosis Study In Stockholm (APSIS) **/ L. Forslund****, P. Hjemdahl, C. Held, et al.** // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21, N 11. – P. 901–910.
247. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis / Z. Mallat, S. Besnard, M. Duriez, et al. // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85, N 8. – P. 17–24.
248. Pulmonary circulation demonstration using an isolated rat lung model / T. C. Resta, L. M. Eichinger, R. D. Russ, B. R. Walker // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 275, N 6, Pt .2. – P. S85–S95.
249. Pulmonary vasoconstrictor responses to graded decreases in precapillary blood *P*O2 in intact-chest cat / A. L. Hyman, R. T. Higashida, E. W. Spannhake, P. J. Kadowitz // J. Appl. Physiol. – 1981. – Vol. 51, N 4. – P. 1009–1016.
250. Salbutamol inhalation has no effect on myocardial ischaemia, arrhythmias and heart-rate variability in patients with coronary artery disease plus asthma or chronic obstructive pulmonary disease / J. Rossinen, J. Partanen, B. Stenius-Aarniala, M. S. Nieminen // J. Intern. Med. – 1998. – Vol. 243, N 5. – P. 361–366.
251. Salpeter S. R. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis / S. R. Salpeter, T. M. Ormiston, E. E. Salpeter // Ann. Intern. Med. – 2002. – Vol. 137, N 9. – P. 715–725.
252. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study / D. Ardissino, S. Savonitto, K. Egstrup, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 25, N 7. – P. 1516–1521.
253. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina / D. A. Smith, S. D. Irving, J. Sheldon, et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 104, N 7. – P. 746–749.
254. Should the diagnosis of coronary artery disease be based on the evaluation of myocardial function or perfusion? / M. L. Geleijnse, A. Salustri, T. H. Marwick, P.M. Fioretti // Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18, Suppl. D. – P. D68–D77.
255. Sill V. [The lung in heart diseases]: [Article in German] // Pneumologie. – 1990. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. 121–126.
256. Sin D. D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, S. F. Man // Circulation. – 2003. – Vol. 107, N 11. – P. 1514–1519.
257. Sinitsyn V. E. Electron Beam Computed Tomography / V. E. Sinitsyn, S. Achenbach // Coronary Radiology. – Berlin: Springer, 2004. – P. 150–152.
258. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema / E. Grünig, D. Mereles, W. Hildebrandt, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35, N 4. – P. 980–987.
259. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease / P. Jousilahti, E. Vartiainen, J. Tuomilehto, P. Puska // Lancet. – 1996. – Vol. 348, N 9027. – P. 567–572.
260. The global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 / ed. by C. J. L. Murray, A. D. Lopez. – Cambridge: Harvard University Press, 1996. – 990 p.
261. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction / M. Cazzola, P. Noschese, G. D'Amato, M. G. Matera // Chest. – 2002. – Vol. 121, N 1. – P. 230–241.
262. Tivenius L. Effects of muliple doses of metoprolol and propranolol on ventilatory function in patients with chronic obstructive lung disease / L. Tivenius // Scand. J. Respir. Dis. – 1976. – Vol. 57, N 4. – P. 190–196.
263. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma / E. Kotlyar, A. M. Keogh, P. S. Macdonald, et al. // J. Heart Lung Transplant. – 2002. – Vol. 21, N 12. – P. 1290–1295.
264. Torén K. Do patients with severe asthma run an increased risk from ischaemic heart disease? / K. Torén, N. B. Lindholm // Int. J. Epidemiol. – 1996. – Vol. 25, N 3. – P. 617–620.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>