ЗНАЧИМОСТ НА ПРОБЛЕМА ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БОЛЕСТ И ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ

Р. Чернева[1], Ж. Чернева[1], М. Господинова[2], С. Денчев[2] и Р. Петков[1]

[1]*Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести „Св. София" – София*
[2]*Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР – София*

THE SIGNIFICANCE OF THE PROBLEM OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION

R. Cherneva[1], Zh. Cherneva[1], M. Gospodinova[2], S. Denchev[2] and R. Petkov[1]

[1]*Clinic for Active Treatment of Respiratory Diseases "Sv. Sofia" – Sofia*
[2]*Clinic of Cardiology, Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs – Sofia*

Резюме. *Субклиничната диастолна дисфункция се определя като левокамерна (ЛК) диастолна дисфункция без прояви на застойна сърдечна недостатъчност (СН) и с нормална фракция на изтласкване. Въпреки наличието на ограничен брой проучвания са налице достатъчно данни за високата ѝ честота при различни заболявания, както и за прогресията ѝ до симптоматична СН. При диабетици, пациенти с доказана исхемична болест на сърцето, както при лица с артериална хипертония е налице ускорена прогресия на диастолната дисфункция до изявена СН, като при последните се наблюдава и по-висока смъртност. Подобна (макар и по-слаба връзка), се наблюдава и при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и анемичен синдром. При тях поради припокриване на симптомите с тези на основното заболяване (задух и лесна умора) диастолната дисфункция се диагностицира късно и дълго остава неразпозната, най-вече при пациентите без данни за сърдечно-съдови рискови фактори. Разбирането на механизмите, развитието и ранното установяване на субклинична ЛК диастолна дисфункция при пациенти с ХОББ би било от съществено значение за подобряване на терапевтичния подход с оглед намаляване на заболяемостта и смъртността, свързани с развитието на сърдечна недостатъчност.*

Ключови думи: *субклинична диастолна дисфункция, диагноза, ХОББ, смъртност*

Abstract. *Subclinical diastolic dysfunction (SDD) is defined as left ventricular diastolic dysfunction without signs of congestive heart failure and with normal ejection fraction. Despite the limited number of trials, there is enough data for the frequency of SDD, as well as for its progression to symptomatic heart failure. Patients with diabetes, ischaemic heart disease and arterial hypertension have accelerated progression of diastolic dysfunction to clinically overt heart failure as there is an increased risk of mortality. A similar but not so strong association in patients with COPD and anemia is also established. The last group of patients share overlapping symptoms like (breathlessness, fatigue) with diastolic dysfunction, which deters its early diagnosis, especially in patients without cardiovascular risk factors. The understanding of the mechanism, progression and the early detection of the subclinical diastolic dysfunction in patients with COPD will be worthy. This will in favor of the therapeutic strategy for reduction of the morbidity and mortality, associated with the development of heart failure in these patients.*

Key words: *subclinical diastolic dysfunction, diagnosis, COPD, mortality*

Въведение

Сърдечната недостатъчност (СН) засяга около 5.1 млн. американци през 2013 г. и е обявена за епидемия в световен мащаб. Прогнозира се, че в рамките на следващите 15 години честотата ѝ ще нарасне с около 25%, успоредно със застаряването на населението [25]. Разпознаването на подлежащо

сърдечно заболяване е от ключово значение за диагностицирането на СН. Последната включва голям брой пациенти (такива със запазена фракция на изтласкване > 50%, както и лица с намалена фракция < 40%). Пациентите с фракция на изтласкване между 40-49% принадлежат към сивата зона – болни със СН със срединна по степен на тежест фракция на изтласкване.

Пациентите със запазена фракция, както и тези със срединни по отношение на нормата стойности имат ключови структурни промени – левопредсърден обемен индекс над 34 ml/m, или индекс за левокамерна маса над 115 g/m за мъже и 95 g/m за жени. Водещи функционални показатели са E/e > 13 и средна стойност на e' на септума и латералната стена < 9 cm/s. При неубедителни данни може да се приложи стрес-тест или инвазивно измерване на левокамерното налягане на пълнене, за да се потвърди диагнозата.

При около 1/3 от пациентите със СН има данни за съпътстващ ХОББ. При симптоматични пациенти с фракция под 50% се приема наличие на СН с намалена фракция на изтласкване (СН НФИ). Симптоматичните пациенти с фракция над 50% се диагностицират като лица със СН със запазена фракция на изтласкване (СН ЗФИ) [10]. Двете диагнози не са взаимоизключващи се, тъй като при половината от пациентите със систолна дисфункция е налице и в известна степен диастолна дисфункция [41]. Обратното обаче не е валидно и причината за това не е добре изяснена. Независимо че симптомите при пациенти с диастолна и систолна дисфункция в крайния стадий на заболяването са еднакви, патофизиологията им е напълно различна. Систолната дисфункция се определя като заболяване, асоциирано с нарушен калциев обмен, докато диастолната – с повишена чувствителност на миофиламентите към калция [1, 2, 27, 31].

Субклиничната ЛК диастолна дисфункция е налице при структурни промени, при запазена фракция на изтласкване (ФИ) и без симптоми на сърдечна недостатъчност [32]. Значението на субклиничната диастолна дисфункция се определя от факта, че въпреки контрола на рисковите фактори и коморбидните състояния, с които се асоциира, тя често прогресира до изявена СН. Дори на субклинично ниво тя е самостоятелен и независим фактор за обща смъртност [34, 41]. При пациенти с ХОББ е доказано, че наличието на диастолна дисфункция е независим фактор за по-висока болестност и смъртност [9]. Abusaid и сътр. изследват пациенти с ХОББ, приети заради екзацербация на заболяването поради налична диастолна дисфункция. Според резултатите от това изследване диастолната дисфункция се асоциира с по-висок риск от хоспитализация поради екзацербация [4], което потвърждава необходимостта от оценка на диастолната функция на лява камера при пациенти с ХОББ. При пациентите със СН и запазена фракция на изтласкване едногодишната и петгодишната смъртност са съответно 29% и 65% [4].

Съвременни разбирания за субклинична диастолна дисфункция и СН със ЗФИ

Сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване е хетерогенен клиничен синдром, който не се асоциира задължително с наличието на ехокардиографски данни за диастолна дисфункция в покой. При част от пациентите те са налице само при физическо натоварване – субклинична диастолна дисфункция [23, 42, 44].

Освен това етиологията и патогенезата на субклиничната диастолна дисфукция са различни, което обяснява и липсата на универсален терапевтичен подход по отношение овладяване на симптомите, асоциирани с нея. В тази насока, благодарение на прилагането на съвременни генетични изследвания и статистически подходи, е доказано, че пациентите със СН ЗФИ могат да бъдат фенотипизирани в 3 различни по етиология и клинична характеристика групи [38, 44].

Към първата се причисляват по-млади лица с умерена по степен диастолна дисфункция, които са с почти нормални стойности на BNP. Към втората група се отнасят пациенти с обезитет, захарен диабет и висока честота на обструктивна сънна апнея, при които левокамерната релаксация е засегната в най-голяма степен. Третата група пациенти са в по-напреднала възраст, имат

авансирало бъбречно заболяване и при тях се наблюдават електрическо и миокардно ремоделиране, пулмонална хипертония и деснокамерна дисфункция [11, 44].

При пациентите с ХОББ липсват подобни данни за фенотипизиране по отношение на СН ЗФИ. От така представените данни може да предположим, че по-голямата част от тях биха могли да се причислят към втората група, обединяваща индивиди с даннни за метаболитен синдром. Това се потвърждава от фенотипизирането на пациетите с ХОББ, направено въз основа на хода на заболяването и неговата прогноза. Според две независми проучвания, при които пациентите с ХОББ са фенотипизирани, е налице клиничен фенотип на ХОББ, при който пациентите са с данни за метаболитен синдром, не много тежка по степен бронхиална обструкция и намален физически капацитет, който се дължи повече на сърдечно-съдово и в по-малка степен на белодробно засягане. Вероятно това е и фенотипът с изразена в покой или при натоварване СН ЗФИ. Налице е и фенотип с тежка белодробна обструкция, пулмонална хипертония, вторично повишено пулмокапилярно налягане и вероятно асоциирана с това диастолна дисфункция. За съжаление, фенотипизирането на диастолната дисфункция при ХОББ липсва. Затова е неизвестно доколко диастолната дисфункция при ХОББ се дължи на пулмонална хипертония и вторично повишено пулмокапилярно налягане или се развива в рамките на метаболитен синдром и намален левокамерен къмплайънс [11, 14, 17, 39].

Проучванията относно диастолната дисфункция и СН ЗФИ при пациенти с ХОББ са предимно с патогенетична насоченост. Те изясняват значението на отделни патофизиологични механизми за развитието ѝ, без да обединяват пациентите в подгрупи, съобразно клиничните им характеристики, коморбидитет, протичане и прогноза [44].

Рискови фактори, коморбидитет и субклинична диастолна дисфункция при ХОББ

Около 20-30% от общата популация възрастни пациенти са с предклинична диастолна дисфункция. За рискови фактори се определят възрастта, обезитетът, метаболитният синдром, коронарната болест, артериалната хипертония, дислипидемията, диабетът, като възрастта (над 65 год.), ИБС, сърдечно-съдовият коморбидитет, артериалната хипертония и диабетът са независими рискови фактори за прогресирането на субклинична диастолна дисфункция до изявена СН. Разбирането на диастолната дисфункция като състояние на системно възпаление, асоциирано с други съпътстващи заболявания, дава основание в клиничната оценка да се вземат предвид индексът на телесна маса (ИТМ), обиколката на талията, наличието на периферносъдова болест и ендотелната дисфункция.

ХОББ и анемичният синдром са сред коморбидните състояния, които са от голямо значение за прогресирането на диастолната дисфункция, още повече че поради припокриване на симптомите, диагностицирането е затруднено. Наличието на белодробна патология намалява сърдечно-белодробния резерв и може да допринесе за по-лоша прогноза [32]. Железният дефицит също е коморбидно състояние, влошаващо сърдечната функция поради налична хемодилуция и намалена еритропоеза. Той влошава прогнозата при пациенти със субклинична диастолна дисфункция и благоприятства развитието на СН със запазена фракция на изтласкване. Redfield и сътр. [41] установяват, че наличието на диастолна дисфункция нараства с възрастта, което затруднява в известна степен интерпретацията на ехокардиографската находка поради липсата на референтни за възрастовите диапазони граници.

Развитието на диастолна дисфункция при пациентите с ХОББ за разлика от общата популация не показва значима зависимост от общоприетите рискови фактори (възраст, артериална хипертония, обезитет, коронарана болест, периферносъдова болест, диабет). Артериалната хипертония, както и системното възпаление, характеризирано с общоприетия пакет от маркери, невинаги корелират с появата ѝ. Докато честотата на диастолна дисфункция в общата популация е около 20-30%, и то предимно при пациенти над 65 години, при лицата с ХОББ наличието на диастолна дисфункция достига 90% дори при тази възрастова група [25, 31]. ФЕО1 и степента на белодробна хиперинфлация не-

винаги са показателни за риска от наличието на диастолна дисфункция [13]. Подобно е и значението на маркерите за системно възпаление. Диастолна дисфункция при пациенти с ХОББ може да е налице и при нормален ИТМ, както и при пациенти без артериална хипертония. Вероятно патогенезата на диастолната дисфункция при ХОББ е мултифакторна, като в отделните етапи на болестта предоминират различни нокси.

Честота на диастолна дисфункция при ХОББ

Caram и сътр. [13] доказват, че при 88% от болните е налице лека по степен диастолна дисфункция, независимо от степента на белодробна обструкция. Те сравняват 25 пациенти с лека/умерена ХОББ и 25 пациенти с тежка/много тежка ХОББ. Само около 10% от пациентите с ХОББ (с лека и умерена по степен обструкция) показват сегментни нарушения в кинетиката на лявата камера, а електрокардиографски и ехокардиографски белези на деснокамерно обременяване се наблюдават при пациентите с тежка или много тежка по степен ХОББ. Резултатите на Caram и сътр. [13] са близки до тези на Sanchez и сътр., които определят наличието на диастолна дисфункция при 90% от пациентите с тежка ХОББ [33]. Висока е честотата на диастолна дисфункция (76% спрямо 35%) и в проучването на Boussuges и сътр. [4] в сравнение с контролната група пациенти. Rutten и сътр. и Funk и сътр. също описват честота около 50% [24, 42].

По-ново изследване потвърждава близка до тази честота – 47.5% [42]. Freixa и сътр., обаче намират много по-нисък процент пациенти (12%) с диастолна дисфункция сред популация с ХОББ, приети по време на първата им тежка екзацербация [24].

Най-честа причина за патогенезата ѝ имат хипертонията и ИБС. Caram и сътр. описват ИБС при 10% от пациентите с диастолна дисфункция – малко по-ниска е честота ѝ в сравнение с тази от други изследвания [15, 22]. Brekke и сътр. установяват, че 27.7% от болните, хоспитализирани поради екзацербация на ХОББ и диастолна дисфункция, са и с ЕКГ белези за преживян инфаркт, като 30% са без подобна диагноза преди това [9]. По-високата честота на ИБС при тези проучвания идва от различния им дизайн, различната характеристика на пациентите и методите за доказване на ИБС.

Общи патогенетични механизми на диастолна дисфункция при ХОББ

Много са факторите, допринасящи за диастолната левокамерна дисфункция при ХОББ.

1. На първо място, хипоксията и системното възпаление причиняват атеросклероза чрез оксидативен стрес на съдовия ендотел. Съдовата дисфункция на системните артерии, оценена чрез поток-медиирана вазодилатация [19]; артериалната ригидност [30]; дебелината интима–медия на каротидните артерии са много по-често срещани сред болните с ХОББ и могат да разяснят връзката между ХОББ и субклиничните данни за левокамерна систолна дисфункция.

2. На второ място, степента на хипоксия и белодробно артериално налягане/белодробно съдово съпротивление са тясно свързани при ХОББ, което отново подчертава водещата роля на алвеоларната хипоксия [12, 20]. Последната води до вазоконстрикция на белодробните съдове и индуцира съдово ремоделиране [21]. В допълнение, хроничната хипоксемия може да повлияе на левокамерната релаксация [21].

3. На трето място, влиянието на хронично повишеното деснокамерно налягане води до изместване на вътрекамерния септум и опорочава левокамерното пълнене, променяйки левокамерната геометрия и нарушавайки лонгитудиналния стрейн [32]. Пулмонална хипертония има при около 50% от болните с тежък ХОББ, като около 25% от лицата с лека до умерена по тежест ХОББ без данни за пулмонална хипертония в покой развиват такава в рамките на 6-годишен период на проследяване. Следователно пулмоналната хипертония, индуцирана от белодробното съдово ремоделиране, може да се асоциира с левокамерната диастолна дисфункция при пациентите с ХОББ.

4. На четвърто място, налице е отрицателна зависимост между по-високите стой-

ности на E/e' съотношението (като белег за диастолна дисфункция) и ФЕО1, както и позитивна корелация между E/e' и ОО/ТБК. Уместно е да се предположи, че свръхраздуването и високото интраторакално налягане, предизвикано от емфизема, могат да нарушат камерното пълнене, което да доведе до намалено преднатоварване и увеличено следнатоварване [33].

5. При между 36 и 50% от пациентите с напреднала ХОББ и левокамерна диастолна дисфункция са налице обратими исхемични лезии, без да имат обичайните рискови фактори.

Оценка на диастолната дисфункция при ХОББ

Началната оценка на левокамерната диастолна дисфункция се асоциира с конвенционалното изследване на скоростта на входящия митрален кръвоток чрез прилагането на пулсов доплер. Интерпретацията на този показател при пациенти с ХОББ е затруднена от фактори като сърдечна честота (съпътстваща тахикардия, заради хипоксемията), хиперинфлацията, ротирането на сърцето в торакса. Движението на митралния пръстен зависи в по-малка степен от кръвотока, ето защо оценката му с тъканен доплер спомага за отграничаването на псевдонормалния тип пълнене през митрална клапа. При пациенти с идиопатична белодробна хипертония е направено сравнение на измерванията с тъканен доплер на ниво латерален митрален пръстен с параметри, получени от инвазивни изследвания. Оказва се, че тъканният доплер е в състояние да разграничи пациентите с пулмонална хипертония и нормално пулмокапилярно налягане от лицата с пулмонална хипертония и повишено пулмокапилярно налягане [1, 2, 22].

Заключение

Представените данни показват, че пациентите със субклинична диастолна дисфункция са разнородна група, с различна съпътстваща патология – исхемична болест, хиперлипидемия, метаболитен синдром, периферна съдова болест, диабет, което налага контрол на съпътстващите заболявания. Освен сърдечно-съдови са налице и несърдечни рискови фактори, като бъбречни заболявания, ХОББ, анемия, които допринасят за прогресирането на субклиничната диастолна дисфункция до симптоматична. Ето защо терапевтичните стратегии, които са изцяло насочени към сърдечно-съдовия коморбидитет, са неефективни по отношение подобряването на изхода при пациенти със СН и ЗФИ. Комбинираният подход, при който се вземат под внимание системните и сърдечно-съдовите заболявания, може да забави прогресирането на субклиничната диастолна дисфункция до изявена СН и да подобри нейната прогноза.

Библиография

1. Петрова Д, Лакова Е, Цекова М, Марчев С. Диагностициране на сърдечна недостатъчност при запазена левокамерна фракция на изтласкване. Мединфо, 2014 (9).
2. Марчев С. Оценка на надлъжната функция на лявата камера при хипертонична болест с тъканна доплер ехокардиография. Автореферат, МУ – Плевен, 2012.
3. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT et al. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. Heart, 2006;92:1259-1264.
4. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, et al. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. Postgrad Med. 2009;121(4):76-81.
5. Balady GJ, Arena R, Sietsema K et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 2010;122:191-225.
6. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. Circulation, 2006;114: 2138-47.
7. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail, 2010; 3:588-595.
8. Boussuges A, Pinet C, Molenat F, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. Am J Respir Crit Care, 2000, 162(2Pt1): 670-5.
9. Brekke PH, Omland T, Smith P, et al. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac infarction injury score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. Respir Med, 2008;102(9):1243-7.
10. Bronzwaer DA, JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? Circ Res, 2004;94:1533-1542.
11. Calderone A, Thaik CM, Takahashi N, et al. Nitric oxide, atrial natriuretic peptide, and cyclic GMP inhibit the growth-promoting effects of norepinephrine in cardiac myocytes and fibroblasts. J Clin Invest, 1998;101:812-818.
12. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med, 2007; 356: 775-789.

13. Caram LM, Ferrari R, Naves CR, et al. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. Clinics (Sao Paolo), 2013, 68(6), 772-6.
14. Chirinos JA, Segers P, Gupta AK, et al. Time-varying myocardial stress and systolic pressure-stress relationship: role in myocardialarterial coupling in hypertension. Circulation, 2009;119:2798-807.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension, 2003;42(6):1206-52.
16. Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of the Heart and Great Vessels. 9th edition. Boston, MA: Little, Brown, 1994.
17. Collier P, Watson CJ, Voon V, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? Eur J Heart Fail, 2011;13:1087-95.
18. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol., 2006;16(1):63-70.
19. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med, 2008; 178: 1211-1218.
20. Fabbri LM, Beghe B, Agusti A. Cardiovascular mechanisms of death in severe COPD exacerbation: time to think and act beyond guidelines. Thorax, 2011; 66: 745-747.
21. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. Am J Cardiol, 1981;47:33-9.
22. Freixa X, Portillo K, Pare´ C, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. Eur Respir J., 2013; 41(4), 784-91.
23. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. J Am Coll Cardiol, 2010;55:300-305.
24. Funk CG, Lang I, Schenk P, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. Chest., 2008;133(6):1354-9.
25. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics–2013 update: a report from the American Heart Association Circulation, 2013;127:e6-245.
26. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB, et al. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. Lung India, 2011;28(2):105-9.
27. Hamdani N, Bishu KG, von Frieling-Salewsky M, et al. Deranged myofilament hosphorylation and function in experimental heart failure with preserved ejection fraction. Cardiovasc Res, 2013;97:464-71.
28. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, et al. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol, 2011;58:265-74.
29. Huang YS, Feng YC, Zhang J, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients.Clin Interv Aging., 2014;10:81-7.
30. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. Am J Respir Crit Care Med, 2009; 179: 35-40.
31. Jeong EM, Monasky MM, Gu L, et al. Tetrahydrobiopterin improves diastolic dysfunction by reversing changes in myofilament properties. J Mol Cell Cardiol, 2013;56:44-54.
32. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 2009;53:1343-82.
33. Jorgensen K, Muller MF, Nel J, et al. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. Chest, 2007; 131: 1050-1057.
34. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. JAMA, 2011; 306:856-63.
35. López-Sánchez M, Muñoz-Esquerre M, Huertas D, et al. High Prevalence of Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with A Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study.PLoS One., 2013, 8(6):e68034.
36. Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourt P. Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: implications for treatment, course and mortality. Curr Opin Pulm Med, 2010;16:106-111.
37. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N EngJ Med, 1971;285:1441-1446.
38. Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, et al. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community based study. Circ Heart Fail, 2012;5:710
39. Puwanant S, Park M, Popovic ZB, et al. Ventricular geometry, strain, and rotational mechanics in pulmonary hypertension. Circulation, 121: 259-266.
40. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr., et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA, 2003;289:194-202.
41. Redfield MM. Understanding “diastolic” heart failure. N Engl J Med, 2004;350:1930–1931.
42. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur Heart J., 2005;26(18):1887-94.
43. Sin DD, Man SF. 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. Circulation. 2003;107(11):1514-1519.
44. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation, 2015;131(3):269-79.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Радостина Влаева Чернева
Клиника по белодробни болести
СБАЛББ „Св. София”
ул. „Хан Персиян” № 17
1431 София
тел. 0889129402
e-mail: cherneva_radost@yahoo.com