

Н. С. Слєпченко, В. Л. Побережець, Д. І. Фещенко КАРДІО-ПУЛЬМОНАЛЬНІ РИЗИКИ У ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

КАРДІО-ПУЛЬМОНАЛЬНІ РИЗИКИ У ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ

Н. С. Слєпченко, В. Л. Побережець, Д. І. Фещенко

Резюме

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) складає значний тягар для світової системи охорони здоров'я уражаючи майже кожного десятого. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є найпоширенішими та одними з найважливіших коморбідних станів при ХОЗЛ. ССЗ та ХОЗЛ пов'язані спільними факторами ризику, наприклад, курінням, старінням та недостатньою фізичною активністю. Окрім того існують спільні патофізіологічні механізми розвитку ССЗ у хворих на ХОЗЛ: гіперінфляція легень, гіпоксемія, легенева гіпертензія, окислювальний стрес та вплив системного запалення та вплив окремих біомаркерів (фібриноген, інтерлейкін IL-6 та IL-8, С-реактивний білок, натрійуретичний пептид головного мозку (BNP) і N-кінцевий proBNP, васкулярний ендотеліальний фактор росту, поверхнево-активний протеїн D). Особливу увагу приділено кардіо-пульмональним ризикам у пацієнтів з ХОЗЛ для розуміння масштабів і характеру респіраторних і серцево-судинних подій у пацієнтів із ХОЗЛ і визначення підходів до зниження ризику таких явищ є ключовими для покращення клінічних результатів. Крім того, наявність і прогресування серцево-судинних захворювань є одними з факторів, що провокують загострення у пацієнтів з ХОЗЛ, в той час як загострення у пацієнтів з ХОЗЛ також можуть спровокувати несприятливі серцево-судинні події. Загострення ХОЗЛ збільшують ризик серцево-судинних подій навіть у пацієнтів без ССЗ в анамнезі за рахунок посилення системного запалення, гіперінфляції та гіпоксемії. Саме тому важливим аспектом у менеджменті ХОЗЛ є визначення та врахування кардіо-респіраторного ризику, який визначається як ризик серйозних респіраторних та/або серцево-судинних подій у пацієнтів із ХОЗЛ, до яких належать, але не обмежуються цим, загострення ХОЗЛ, інфаркт міокарда, інсульт, декомпенсація серцевої недостатності, аритмія та смерть внаслідок будь-якої з цих подій.

Ключові слова: ХОЗЛ, серцево-судинні захворювання, кардіо-респіраторний ризик, системне запалення, ІХС, інфаркт міокарда, гіперінфляція, легенева гіпертензія, гіпоксемія, загострення ХОЗЛ.

Укр. пульмонол. журнал. 2025;33(1):31–36.

Слєпченко Наталія Степанівна

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини

Кандидат мед. наук, доцент

96, Хмельницьке шосе, м. Вінниця, 21029

Тел: +38 06743060286 nataliaslepchenko@gmail.com

CARDIOPULMONARY RISKS IN PATIENTS WITH COPD

N. S. Slepchenko, V. L. Poberezhets, D. I. Feshchenko

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a significant burden for the global healthcare system, affecting nearly one in ten people. Cardiovascular diseases (CVD) are the most common and important comorbidities in COPD. Both conditions are associated with common risk factors such as smoking, aging, and physical inactivity. In addition, there are common pathophysiological mechanisms for the development of CVD in patients with COPD: hyperinflation of the lungs, hypoxemia, pulmonary hypertension, oxidative stress, impact of systemic inflammation and the influence of certain biomarkers (fibrinogen, interleukin IL-6 and IL-8, C-reactive protein, brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP, vascular endothelial growth factor, surface-active protein D). Particular attention is paid to cardio-pulmonary risks in patients with COPD to understand the extent and nature of respiratory and cardiovascular events in patients with COPD. This will help to identify approaches for risk reduction and improving clinical outcomes. Besides, the progression of cardiovascular disease is among the factors, triggering exacerbations in patients with COPD, while exacerbations can also trigger adverse cardiovascular events. Exacerbations of COPD increase the risk of cardiovascular events even in patients without a history of CVD due to increased systemic inflammation, hyperinflation, and hypoxemia. Therefore, an important aspect of COPD management is the identification and consideration of cardiorespiratory risk, which is defined as the risk of serious respiratory and/or cardiovascular events in patients with COPD, including, but not limited to, COPD exacerbations, myocardial infarction, stroke, decompensation of heart failure, arrhythmia, and death due to any of these events.

Key words: COPD, cardiovascular diseases, cardiorespiratory risk, systemic inflammation, coronary artery disease, myocardial infarction, hyperinflation, pulmonary hypertension, hypoxemia, exacerbation of COPD.

Ukr. Pulmonol. J. 2025;33(1):31–36.

Natalia Slepchenko

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University

Associated professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine MD, PhD,

96, Khmelnytske highway, Vinnitsya, 21029, Ukraine

Тел: +38 0674306028, nataliaslepchenko@gmail.com

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) складає значний тягар для системи охорони здоров'я будь-якої країни світу. За оцінками дослідження BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study) та інших сучасних епідеміологічних досліджень глобальна поширеність становить 10,3 %, що відповідає майже 400 мільйонам хворих у світі [1–3]. А за оцінками міжнародної наукової спільноти кількість хворих до 2050 року збільшиться на 23 % і досягне 600 мільйонів пацієнтів [4]. Крім того, ХОЗЛ щороку призводить до близько трьох мільйонів смертей у світі, і до 2060 року очікується збільшення цього показника до 5.4 мільйонів смертей щороку [5, 6].

ХОЗЛ часто поєднується із іншими супутніми коморбідними захворюваннями, які можуть мати суттєвий ефект на перебіг основного захворювання. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є найпоширенішими та одними з найважливіших супутніх захворювань при ХОЗЛ. Наявність і прогресування серцево-судинних захворювань є одними з факторів, що провокують загострення у пацієнтів з ХОЗЛ, в той час як загострення у пацієнтів з ХОЗЛ також можуть спровокувати несприятливі серцево-судинні події. Обидва стани пов'язані спільними факторами ризику (куріння, старіння та відсутність достатньої фізичної активності) та з патофізіологічними механізмами (наприклад, жорсткість артерій, запалення та ендотеліальна дисфункція) [7, 8]. Хронічне системне запалення відіграє важливу роль у виникненні ССЗ у хворих через системний запальний ефект ХОЗЛ. Крім того, парадоксальні ефекти мозкового натрійуре-

© Слєпченко Н. С., Побережець В. Л., Фещенко Д. І., 2025

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2025-33-1-31-36

тичного пептиду-BNP, що вивільняється у відповідь на стрес стінками міокарда, ще більше сприяють складному взаємозв'язку між серцево-судинними захворюваннями та ХОЗЛ. Гіперінфляція легень, гіпоксемія, легенева гіпертензія є прикладами патофізіологічних механізмів, що лежать в основі зв'язку між ХОЗЛ та ССЗ [9]. Розуміння масштабів і характеру респіраторних і серцево-судинних подій у пацієнтів із ХОЗЛ і визначення підходів до зниження ризику таких явищ є ключовими для покращення клінічних результатів.

У цьому описовому огляді ми розглянули поточні дані щодо респіраторних і серцево-судинних наслідків при ХОЗЛ, з яких виводиться концепція кардіо-пульмонального ризику. Ефективний менеджмент і ретельне вивчення патофізіологічних підходів допомагають зменшити ці ризики.

Патофізіологія

Існує тісний зв'язок між серцево-судинними захворюваннями та ХОЗЛ. До прикладу, у 46,6 % пацієнтів з ХОЗЛ наявна артеріальна гіпертензія, ще у 40 % ішемічна хвороба серця (ІХС), у менших відсотках такі грізні супутні захворювання як серцева недостатність та інфаркт міокарда. Їх пов'язують патофізіологічні механізми та спільні фактори розвитку, які сприяють підвищенню серцево-судинного ризику у пацієнтів з ХОЗЛ [10].

Механізми, які лежать в основі зв'язку між ХОЗЛ і серцево-судинними захворюваннями, недостатньо вивчені, але деякі процеси є важливими та можуть взаємодіяти один з одним. До них належать гіперінфляція легень, гіпоксемія, легенева гіпертензія, системне запалення та окислювальний стрес.

Як діастолічна, так і систолічна дисфункція правого та лівого шлуночків є частими наслідками ХОЗЛ. Пряме ураження правого шлуночка (ПШ) є наслідком деструкції легеневої паренхіми та гіпоксичної вазоконстрикції, що призводить до підвищення опору легеневої судини. Дилатація та гіпертрофія правого шлуночка, як наслідок підвищеного тиску в легенях, можуть призвести до зміщення перегородки до лівого шлуночка, погіршуючи наповнення лівого шлуночка, ударний об'єм (УО) та серцевий викид [11]. Прогресуюче обмеження повітряного потоку при ХОЗЛ призводить до невідповідності вентиляції/перфузії, що є ключовим фактором розвитку гіпоксемії, яка може ще більше посилюватися фізичними навантаженнями та розладами дихання уві сні. Гіпоксемія у пацієнтів із ХОЗЛ може призвести до легеневої вазоконстрикції та судинного ремоделювання, і як наслідок — до діастолічної дисфункції правого шлуночка.

Гіпоксія є одним із ключових факторів судинного пошкодження при ХОЗЛ. Механізм судинного пошкодження реалізується за рахунок гіпертрофії, гіперплазії ендотелію та субендокардіальних шарів внутрішньої оболонки кровоносних судин (інтими) з подальшим порушенням ендотеліальних функцій релаксації. Крім того, у пацієнтів із ХОЗЛ, в яких є супутня гіпоксемія, визначається вищий рівень ендотеліну-1 в артеріальній крові. Гіпоксія також призводить до активації вільнорадикального та перекисного окислення, поєднуючи патогенетично ХОЗЛ та ГХ поряд з ендотеліальною дисфункцією [12].

Легенева гіпертензія, поширена у пацієнтів із тяжким ХОЗЛ, може призводити до правошлуночкової серцевої недостатності (СН), яка, у свою чергу, пов'язана з лівошлуночковою СН [13]. Крім того, зміненна серцева реполяризація у пацієнтів із ХОЗЛ може бути пов'язана з гіпоксемією та збільшує ризик шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті [14]. Таким чином, на тлі серцево-судинних захворювань різного ступеня гіпоксія, гіперінфляція легень, вторинний еритроцитоз і втрата площі легеневої судинної поверхні призводять до неминучого зв'язку серцево-судинних захворювань із різними ступенями легеневої гіпертензії. Вважається, що повторне та циклічне підвищення напруги стінки шлуночка є одним із механізмів, відповідальних за активацію симпатичної нервової системи у цих пацієнтів, можливо, сприяючи їх схильності до затримки солі та води, а також розвитку системної гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка. Легенева гіпертензія, підвищений тиск наповнення правого шлуночка і підвищений внутрішньогрудний тиск також є відповідальними за більш високу частоту передсердних аритмій у пацієнтів з ХОЗЛ, ймовірно, через подвійний ефект прямого підвищення тиску в ПШ і прозапального середовища у пацієнтів з ХОЗЛ. Чим вищий ступінь дисфункції ПШ на початку дослідження, тим більша гемодинамічна значущість будь-якого додаткового судинного навантаження.

Хронічна або періодична гіпоксія також може посилити системне запалення, яке, як відомо, відіграє важливу роль у патогенезі серцево-судинних захворювань і пов'язане з розвитком артеріальної жорсткості, що має значну прогностичну цінність для серцево-судинних подій [15].

Окрім класичних патологічних моделей, заснованих на легеневій і системній гемодинаміці, з'являється все більше доказів про роль місцевого та системного запалення. Хронічне запалення при ХОЗЛ включає як вроджений, так і адаптований імунітет і найбільш виражене в стінках бронхів. Цей запальний процес при ХОЗЛ має виражену неоднорідність. Це призводить як до емфіземи з ураженням паренхіми, так і до хронічного бронхіту, який переважно вражає дрібні дихальні шляхи. Запальний процес призводить до збільшення об'єму тканин бронхіальної стінки, що характеризується інфільтрацією стінки як вродженими (макрофаги/нейтрофілами), так і адаптованими запальними імунними клітинами (CD4, CD8 і В-лімфоцити) з утворенням лімфоїдних фолікулів. Основним фактором, пов'язаним із запаленням легень при ХОЗЛ, є аутоімунність. Маркери легеневого запалення (такі як поверхнево-активний протеїн D) і системного запалення (такі як С-реактивний білок (СРБ)) підвищені у пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ, тоді як у пацієнтів з ХОЗЛ і серцево-судинними захворюваннями у крові підвищені концентрації запальних маркерів, таких як фібриноген, інтерлейкін IL-6 та IL-8, ніж у пацієнтів без серцево-судинних захворювань [16, 17]. Крім того, показники кальцифікації коронарних артерій (маркер коронарного атеросклерозу) корелюють з маркерами системного та легеневого запалення, такими як IL-6, IL-8, поверхнево-активний білок D і кількість нейтрофілів периферич-

ної крові у пацієнтів із ХОЗЛ [18]. Ці дані свідчать про те, що ХОЗЛ є або системним запальним станом, або запальні процеси поширюються з легень у системний кровотік, сприяючи розвитку серцево-судинних захворювань. Загострення ХОЗЛ підвищують ризик подальших серцево-судинних подій у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями або факторами ризику серцево-судинних захворювань [19]. Це може бути пов'язано із запаленням легень, яке посилюється під час загострень ХОЗЛ. Крім того, інфекції нижніх дихальних шляхів, поширена причина загострення ХОЗЛ, пов'язані зі збільшенням маркерів запалення, таких як фібриноген та ІІ-6, які пов'язані з тромбозом і серцево-судинними подіями. Високі рівні запалення та окислювального стресу, які виникають під час і після загострення, можуть зменшити кількість циркулюючих CD34+ клітин (які беруть участь у відновленні судин) і збільшити активацію тромбоцитів і артеріальну жорсткість [20].

Слід зазначити, що раптове збільшення опору дихальних шляхів, що відбувається під час загострення, додатково обмежує потік видиху та спорожнення легень. Отже, пацієнти, які переживають загострення, мають тенденцію до швидкого, поверхневого дихання, що призводить до замкнутого кола зменшення часу спорожнення легень і збільшення динамічної гіперінфляції. У міру того, як накопичується кількість доказів щодо цих механізмів, докладаються зусилля для ідентифікації та визначення клінічних і аналітичних біомаркерів з прогностичною цінністю. Було вивчено роль підвищених рівнів запальних біомаркерів у осіб зі стабільним ХОЗЛ як предикторів загострень [21]. Супутні підвищені рівні С-реактивного білка (СРБ), фібриногену та лейкоцитів були пов'язані з підвищеним ризиком частих загострень у осіб зі стабільною ХОЗЛ [22]. А роль високого рівню фібриногену було доведено як важливого предиктора тяжкості та ризику загострень ХОЗЛ [23, 24].

Натрійуретичний пептид головного мозку (BNP) і N-кінцевий proBNP (NT-proBNP) є ранніми та чутливими біомаркерами для діагностики СН, пов'язаної зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка, гіпертрофією лівого шлуночка, підвищенням тиску наповнення лівого шлуночка, гострим інфарктом міокарда та ішемією. Вони також вищі у пацієнтів із легеневиими розладами, дисфункцією правого шлуночка, легеневою гіпертензією та легеневим серцем. У пацієнтів із ХОЗЛ збільшення BNP і NT-proBNP пропорційне тяжкості дисфункції правого шлуночка [25]. Рівень BNP також високий у пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ і без легеневої гіпертензії. Існує сильна кореляція між рівнями BNP і фракцією викиду лівого шлуночка та систолічним тиском легеневої артерії. Крім того, рівні BNP також пов'язані з ризиком смертності у пацієнтів з ХОЗЛ.

Тропонін підвищений у 18-27 % пацієнтів, госпіталізованих у зв'язку із загостренням ХОЗЛ, і є незалежним предиктором смертності як під час загострення, так і у віддаленому періоді [26].

VEGF (васкулярний ендотеліальний фактор росту) є важливим біомаркером прогнозу при ССЗ. VEGF регулює ангіогенез, сприяючи міграції та проліферації ендотелі-

альних клітин, збільшуючи проникність судин і модулюючи тромбогенність. Пацієнти із загостреннями ХОЗЛ мають вищі рівні циркулюючого VEGF [27].

Поверхнево-активний протеїн D синтезується та секретується епітеліальними клітинами бронхів і альвеол і може бути виявлений у плазмі крові людини. Він відіграє важливу роль в імунній та запальній регуляції в легенях, а також експресується в коронарних артеріях, маючи протизапальну роль [28].

На основі вищевказаних патофізіологічних механізмів залежності розвитку цих захворювань, було проведено ряд досліджень, які підтверджуються статистичними даними, що існує тісний взаємозв'язок між ССЗ і ХОЗЛ. У одному з ретроспективних когортних досліджень, у Канаді, було проведено оцінку поширеності, захворюваності і смертності від серцево-судинних захворювань серед осіб з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) і порівняно, наскільки ці наслідки відрізняються від пацієнтів без ХОЗЛ. Поширеність усіх серцево-судинних захворювань була вищою в групі ХОЗЛ, ніж у групі порівняння. Наприклад, ІХС у пацієнтів з ХОЗЛ була поширеною у 16,1 %, тоді як без ХОЗЛ лише у 6,1 % досліджуваних, застійна СН зустрічалась у 11,4 % пацієнтів з ХОЗЛ, без ХОЗЛ — 2,4 %. Інфаркт міокарда (ІМ) є поширеним супутнім захворюванням у хворих на ХОЗЛ. Крім того, серцево-судинні захворювання є причиною смерті до однієї третини хворих на ХОЗЛ. Кілька досліджень виявили, що ХОЗЛ є фактором ризику розвитку ІМ, і це може не залежати від статусу куріння. Існує кілька можливих причин підвищеного ризику ІМ, пов'язаного з ХОЗЛ. По-перше, необоротне обмеження повітряного потоку є характерним для ХОЗЛ, і відомо, що обмеження повітряного потоку асоціюється з підвищеним ризиком ІМ у загальній популяції. Ще одна можлива причина підвищеного ризику ІМ — це посилення системного запалення, пов'язаного з ХОЗЛ. Вважається, що запалення у хворих на ХОЗЛ «розливається» з легень і впливає на ризик інших захворювань. Відомо, що посилення запалення є фактором атерогенезу, прогресування до нестабільності бляшок і пов'язане з підвищенням згортання у загальній популяції. Вважається, що у пацієнтів гостре та хронічне запалення сприяє жорсткості артерій, а також до посилення активації тромбоцитів і посилення протромботичних станів і гіперкоагуляції [29].

Розподіл причин смерті пацієнтів із ХОЗЛ змінюється залежно від тяжкості захворювання. За даними 5 досліджень, до 39 % смертей у пацієнтів з ХОЗЛ, було через ССЗ причини [30]. При легкому та середньому ступені ХОЗЛ рак легень і серцево-судинні захворювання є найпоширенішими причинами смертності. Дослідження здоров'я легень (LHS) III включало 5887 курців з безсимптомною обструкцією дихальних шляхів від легкого до помірного ступеня, яка була виявлена скринінговою спірометрією, і протягом 14 років спостереження в цій когорті було 731 смертельний випадок [31]. Рак був найпоширенішою причиною смерті (54 %), особливо рак легень, а потім серцево-судинні захворювання (22 %). Лише 8 % смертей були пов'язані з незлоякісними респіраторними захворюваннями. У дослідженні Європейського респіра-

торного товариства щодо хронічної обструктивної хвороби легень (EUROSCOP) за участю 1277 активних курців із легким або помірним ХОЗЛ, серед 18 пацієнтів, які померли під час цього 3-річного дослідження, 6 померли від раку легень, а 6 померли від раптової серцевої смерті або інфаркту міокарда [32]. Лише одна смерть була пов'язана із загостренням ХОЗЛ, а інші причини смерті включали карциному шлунка, розрив аневризми аорти, емболію легеневої артерії та 2 смерті внаслідок травми. У пацієнтів із ХОЗЛ середнього ступеня тяжкості серцево-судинні захворювання та злоякісні новоутворення залишаються переважними причинами смерті, але смерті внаслідок респіраторних захворювань є більш поширеними, ніж у пацієнтів із легким ХОЗЛ. У дослідженні ISOLDE за участю 751 пацієнта з помірним ХОЗЛ було зареєстровано 68 смертей протягом 3 років із серцево-судинними захворюваннями (32 %) і раком (32 %). Незлоякісні респіраторні захворювання були причиною смерті у 22 % смертей у цьому дослідженні [33].

Частота серцево-судинних подій у пацієнтів з ХОЗЛ значно збільшується після перенесеного загострення. Проведено дослідження у Великій Британії, яке показує, що серед 213 466 пацієнтів 146 448 (68,6 %) мали будь-яке загострення; у 119 124 (55,8 %) були загострення середньої тяжкості, у 27 324 (12,8 %) — тяжкі загострення [34]. Загалом було зареєстровано 40 773 серцево-судинних подій. Серед серцево-судинних наслідків із найбільшим двотижневим ефектом після тяжкого загострення були аритмія і серцева недостатність. Загострення ХОЗЛ підвищують ризик СС подій у 1,84–3,19 разів. Серцево-судинні події після помірного загострення ХОЗЛ виникають трохи пізніше, ніж після тяжкого загострення; підвищені відносні показники зберігаються понад один рік, незалежно від тяжкості [36, 36]. Період відразу після загострення є надзвичайно важливою можливістю для клінічного втручання та оптимізації лікування для запобігання майбутнім серцево-судинним подіям [34].

Пацієнти з ХОЗЛ мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних (СС) подій, особливо після загострення. Когортне дослідження з бази даних PHARMO Data Network, Нідерланди включало 8020 хворих на вперше виявлене ХОЗЛ [37]. У 2234 пацієнтів (28 %) було ≥ 1 загострення, у 631 пацієнта (8 %) була СС подія без летального результату, а 461 пацієнт (5 %) помер протягом середнього періоду спостереження 36 місяців. Ризик виникнення комплексного результату був підвищений після помірного/важкого загострення порівняно з періодами стабільного захворювання. Після помірного загострення ризик підвищувався протягом перших 180 днів. Після важкого загострення ризик суттєво зріс і залишався вищим протягом року після загострення. У вперше діагностованих пацієнтів з ХОЗЛ підвищується ризик СС подій як після першого тяжкого, так і першого помірного загострення [37, 38].

Загострення ХОЗЛ збільшують ризик серцево-судинних подій навіть у пацієнтів без СС3 в анамнезі. Дані висновки базуються на великому, багатоцентровому дослідженні ХОЗЛ — CPODGene [39]. Це дослідження мало на меті визначити, чи загострення ХОЗЛ підвищують ризик подальших серцево-судинних захворювань,

використовуючи дані проспективного довгострокового спостереження за період до 15 років. У популяції пацієнтів з легким ХОЗЛ часті загострення показали тенденцію до більшої кількості явищ серцево-судинних захворювань. Як висновок, загострення ХОЗЛ пов'язані з підвищеним ризиком подальших серцево-судинних подій у суб'єктів із СС3 або без нього.

Пацієнти з ХОЗЛ мають підвищений ризик респіраторних і серцево-судинних ускладнень, які можуть призвести до ранньої смерті [40]. Для ХОЗЛ такі респіраторні події включають загострення, а серцево-судинні події включають ІМ, інсульт, декомпенсацію СН та аритмію. Респіраторні та серцево-судинні порушення визнані поширеними причинами смерті пацієнтів із ХОЗЛ, причому переважна основна причина смерті змінюється залежно від тяжкості захворювання [41]. Порівняно зі смертями, пов'язаними з респіраторними захворюваннями, смертність, пов'язана з серцево-судинними захворюваннями, є більш поширеною у пацієнтів із захворюванням легкого та середнього ступеня тяжкості за класифікацією Глобальної ініціативи з хронічної обструктивної хвороби легень (GOLD) (група 1 і 2), причому смертність від респіраторних захворювань більш поширена у пацієнтів із тяжким і дуже тяжким захворюванням (групи 3 і 4). У 2024 р. було введено нове поняття «карідо-пульмональний ризик», яке визначається як ризик серйозних респіраторних та/або серцево-судинних подій у пацієнтів із ХОЗЛ. До них належать, але не обмежуються цим, загострення ХОЗЛ, ІМ, інсульт, декомпенсація СН, аритмія та смерть внаслідок будь-якої з цих подій [42]. Точні механізми, що спричиняють серцево-легеневі події при ХОЗЛ, ще не повністю з'ясовані. Різні дослідження пропонують розглянути загострення як основний фактор ризику респіраторних і серцево-судинних подій, які пов'язані з механізмами, що лежать в основі ХОЗЛ, включаючи системне запалення, гіперінфляцію та гіпоксемію, і можуть посилювати їх [43]. Це ґрунтується на тому, що запалення легень може викликати системне запалення, що призводить до атеротромбозу. Крім того, гіперінфляція перешкоджає серцевому викиду та оксигенації, а гіпоксична вазоконстрикція легневих судин може спричинити легеневу гіпертензію, яка може призвести до дисфункції правого шлуночка та зниження серцевого викиду.

Підвищення рівня маркерів запалення, таких як С-реактивний білок (СРБ) та інших хемокінів, відіграє значну роль у розвитку атеросклерозу, ІХС, ХСН і ФП. Вміст тих самих запальних маркерів підвищений у багатьох хворих на ХОЗЛ. Крім того, частота загострень ХОЗЛ пов'язана з більш вираженим запаленням і підвищеним ризиком ІМ. Збільшення об'єму повітря в легенях є одним із найважливіших патофізіологічних маркерів ХОЗЛ, що проявляється зниженням толерантності до фізичного навантаження та підвищеним ризиком смерті. Гіперінфляція та затримка повітря призводять до сплюснення куполів діафрагми, її дисфункції та порушення механіки дихання [44]. Збільшення розмірів легень внаслідок гіперінфляції надає компресійну дію на серцевий м'яз, створюючи несприятливі умови для його діяльності та перешкоджаючи здійсненню його насосної функції.

Низка досліджень показала, що збільшення тяжкості ХОЗЛ і поява емфіземи пов'язані зі зменшенням розмірів серця під час рентгенологічного дослідження. Майже 40 років тому широко використовувався термін «мікрокардія», який вважався рентгенологічною ознакою емфіземи [45]. Основною причиною зниження толерантності до фізичного навантаження є порушення діастолічного наповнення ЛШ. Також продемонстровано тісний зв'язок тяжкості ХОЗЛ за класифікацією GOLD та основним розміром камер серця: площами правого та лівого передсердь, діаметром правого шлуночка, кінцево-діастолічним діаметром лівого шлуночка [46].

Висновки

Поєднання ССЗ і ХОЗЛ у пацієнтів є важливою проблемою світового масштабу для системи охорони здоров'я.

Висока смертність від коморбідної патології пов'язана насамперед з поєднанням патофізіологічних процесів, що започатковують дані захворювання та сприяють їх виникненню і подальшому прогресуванню. Крім того, біохімічні маркери запалення на діагностичному етапі можуть вказувати на частіше поєднання і розвиток кардіо-пульмональної патології. Частота госпіталізацій, смертей, тяжкість загострень ХОЗЛ більш виражені у пацієнтів, що мають супутню серцево-судинну патологію. Детальний аналіз даних досліджень за різні періоди демонструє цей тісний взаємозв'язок. З численних результатів і ретельного вивчення патофізіологічних процесів виникає нове поняття «кардіо-пульмональний ризик», що, безумовно, відіграє важливу роль у розумінні, ефективному підході до діагностики та лікування даних захворювань та є ключовими для покращення клінічних результатів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Amaral AFS, Potts J, Knox-Brown B, et al. BOLD Study Collaborative Network. Cohort Profile: Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study. *Int J Epidemiol.* 2023;52(6):e364–e373.
2. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design. *COPD.* 2005;2(2):277–283.
3. Adeloye D, Song P, Zhu Y, et al. NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):447–458.
4. Boers E, Barrett M, Su JG, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open.* 2023;6(12):e2346598.
5. Projections of global deaths from 2016 to 2060. Colin Mathers. 2022. Available from: <https://colinmathers.com/2022/05/10/projections-of-global-deaths-from-2016-to-2060/>
6. Mokdad AH, Forouzanfar MH, Daoud F, et al. Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2016;387(10036):2383–2401.
7. Sá-Sousa A, Rodrigues C, Jácome C, et al. Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2024;13(17):5173.
8. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ.* 2022;378:e069679.
9. Singh D, Han MK, Hawkins NM, et al. Implications of Cardiopulmonary Risk for the Management of COPD: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2024;41(6):2151–2167.
10. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev.* 2018;27(149):180057.
11. Распутіна ЛВ. Клінічні та морфофункціональні зміни міокарда у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень та гіпертонічною хворобою. Український пульмонологічний журнал. 2012;2:55–58.
12. Распутіна ЛВ. Особливості ендотелію-залежної вазодилатації та структурно-функціонального ремоделювання серця у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби. Український пульмонологічний журнал. 2012;2:55–58.
13. 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 Med.* 2000;62(2):670–675.
14. Sievi NA, Clarenbach CF, Camen Get al. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD. *BMC Pulm Med.* 2014;14:55.
15. Linden F, Domschke G, Erbel C, et al. Inflammatory therapeutic targets in coronary atherosclerosis—from molecular biology to clinical application. *Front Physiol.* 2014;5:455.
16. Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013;107(9):1376–1384.
17. 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.
18. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax.* 2014;69(8):718–723.
19. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. SUMMIT Investigators. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):51–57.
20. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN, Garcha DS, Wedzicha JA, Hurst JR. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(9):1091–1099.
21. André S, Conde B, Fragoso E, et al. GI DPOC-Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology.* 2019;25(3):168–176.
22. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 2013;309(22):2353–2361.

REFERENCES

1. Amaral AFS, Potts J, Knox-Brown B, et al. BOLD Study Collaborative Network. Cohort Profile: Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study. *Int J Epidemiol.* 2023;52(6):e364–e373.
2. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design. *COPD.* 2005;2(2):277–283.
3. Adeloye D, Song P, Zhu Y, et al. NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):447–458.
4. Boers E, Barrett M, Su JG, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open.* 2023;6(12):e2346598.
5. Projections of global deaths from 2016 to 2060. Colin Mathers. 2022. Available from: <https://colinmathers.com/2022/05/10/projections-of-global-deaths-from-2016-to-2060/>
6. Mokdad AH, Forouzanfar MH, Daoud F, et al. Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2016;387(10036):2383–2401.
7. Sá-Sousa A, Rodrigues C, Jácome C, et al. Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2024;13(17):5173.
8. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ.* 2022;378:e069679.
9. Singh D, Han MK, Hawkins NM, et al. Implications of Cardiopulmonary Risk for the Management of COPD: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2024;41(6):2151–2167.
10. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev.* 2018;27(149):180057.
11. Распутіна ЛВ. Клінічні та морфофункціональні зміни міокарда у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень та гіпертонічною хворобою (Clinical and morphofunctional changes in the myocardium in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension). *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal.* 2012;2:55–58.
12. Распутіна ЛВ. Особливості ендотелію-залежної вазодилатації та структурно-функціонального ремоделювання серця у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби (Peculiarities of endothelium-dependent vasodilation and structural and functional remodeling of the heart in patients with a combined course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension). *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal.* 2012;2:55–58.
13. 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 Med.* 2000;62(2):670–675.
14. Sievi NA, Clarenbach CF, Camen Get al. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD. *BMC Pulm Med.* 2014;14:55.
15. Linden F, Domschke G, Erbel C, et al. Inflammatory therapeutic targets in coronary atherosclerosis—from molecular biology to clinical application. *Front Physiol.* 2014;5:455.
16. Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013;107(9):1376–1384.
17. 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.
18. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax.* 2014;69(8):718–723.
19. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. SUMMIT Investigators. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):51–57.
20. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN, Garcha DS, Wedzicha JA, Hurst JR. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(9):1091–1099.
21. André S, Conde B, Fragoso E, et al. GI DPOC-Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology.* 2019;25(3):168–176.

23. Duvoix A, Dickens J, Haq I, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2013;68(7):670–676.
24. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med*. 2003;114(9):758–762.
25. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37(2):264–272.
26. Brekke PH, Omland T, Holmedal SH, et al. Determinants of cardiac troponin T elevation in COPD exacerbation - a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2009;9:35.
27. Ghoorah K, De Soyza A, Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. *Cardiol Rev*. 2013;21(4):196–202.
28. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155–161.
29. Rothnie K. Relationship between COPD exacerbations and cardiovascular risk. Doctoral dissertation. London School of Hygiene & Tropical Medicine. 2016;391p.
30. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD*. 2010;7(5):375–382.
31. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):233–239.
32. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1948–1953.
33. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320(7245):1297–1303.
34. Graul EL, Nordon C, Rhodes K, et al. Temporal Risk of Nonfatal Cardiovascular Events After Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(8):960–972.
35. Balbirsingh V, Mohammed AS, Turner AM, et al. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Thorax*. 2022;thoraxjnl-2021-218333.
36. Morgan AD, Rothnie KJ, Bhaskaran K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of 12 cardiovascular diseases: a population-based study using UK primary care data. *Thorax*. 2018;73(9):877–879.
37. Swart KMA, Baak BN, Lemmens L, et al. Risk of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results from the EXACOS-CV cohort study using the PHARMO Data Network in the Netherlands. *Respir Res*. 2023;24(1):293.
38. Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, et al. Frequency and Severity of Exacerbations of COPD Associated with Future Risk of Exacerbations and Mortality: A UK Routine Health Care Data Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:427–437.
39. Yang HM, Ryu MH, Carey VJ, et al. COPDGen Investigators †. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Increase the Risk of Subsequent Cardiovascular Events: A Longitudinal Analysis of the COPDGen Study. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(11):e033882.
40. Hurst JR, Skolnik N, Hansen GJ, et al. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur J Intern Med*. 2020;73:1–6.
41. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med*. 2006;100(1):115–122.
42. Singh D, Han MK, Hawkins NM, et al. Implications of Cardiopulmonary Risk for the Management of COPD: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2024;41(6):2151–2167.
43. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, et al. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(4):464–471.
44. De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur Respir J*. 1997;10(3):708–713.
45. Wigh RE. On defining microcardia: application in pulmonary emphysema. *South Med J*. 1978;71(2):150–154.
46. Hutsebaut J, Scano G, Garcia-Herreros P, et al. Hemodynamic characteristics in chronic obstructive lung disease as related to cardiac size. *Respiration*. 1981;41(1):25–32.
22. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013;309(22):2353–2361.
23. Duvoix A, Dickens J, Haq I, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2013;68(7):670–676.
24. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med*. 2003;114(9):758–762.
25. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37(2):264–272.
26. Brekke PH, Omland T, Holmedal SH, et al. Determinants of cardiac troponin T elevation in COPD exacerbation - a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2009;9:35.
27. Ghoorah K, De Soyza A, Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. *Cardiol Rev*. 2013;21(4):196–202.
28. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155–161.
29. Rothnie K. Relationship between COPD exacerbations and cardiovascular risk. Doctoral dissertation. London School of Hygiene & Tropical Medicine. 2016;391p.
30. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD*. 2010;7(5):375–382.
31. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):233–239.
32. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1948–1953.
33. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320(7245):1297–1303.
34. Graul EL, Nordon C, Rhodes K, et al. Temporal Risk of Nonfatal Cardiovascular Events After Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(8):960–972.
35. Balbirsingh V, Mohammed AS, Turner AM, et al. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Thorax*. 2022;thoraxjnl-2021-218333.
36. Morgan AD, Rothnie KJ, Bhaskaran K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of 12 cardiovascular diseases: a population-based study using UK primary care data. *Thorax*. 2018;73(9):877–879.
37. Swart KMA, Baak BN, Lemmens L, et al. Risk of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results from the EXACOS-CV cohort study using the PHARMO Data Network in the Netherlands. *Respir Res*. 2023;24(1):293.
38. Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, et al. Frequency and Severity of Exacerbations of COPD Associated with Future Risk of Exacerbations and Mortality: A UK Routine Health Care Data Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:427–437.
39. Yang HM, Ryu MH, Carey VJ, et al. COPDGen Investigators †. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Increase the Risk of Subsequent Cardiovascular Events: A Longitudinal Analysis of the COPDGen Study. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(11):e033882.
40. Hurst JR, Skolnik N, Hansen GJ, et al. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur J Intern Med*. 2020;73:1–6.
41. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med*. 2006;100(1):115–122.
42. Singh D, Han MK, Hawkins NM, et al. Implications of Cardiopulmonary Risk for the Management of COPD: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2024;41(6):2151–2167.
43. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, et al. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(4):464–471.
44. De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur Respir J*. 1997;10(3):708–713.
45. Wigh RE. On defining microcardia: application in pulmonary emphysema. *South Med J*. 1978;71(2):150–154.
46. Hutsebaut J, Scano G, Garcia-Herreros P, et al. Hemodynamic characteristics in chronic obstructive lung disease as related to cardiac size. *Respiration*. 1981;41(1):25–32.