

УДК: 616.24-007.272-036.12:616.127-005.8:616.153.96

Кузьмичев Б.Ю., Прокофьева Т.В., Полупина О.С., Заклякова Л.В., Орлова Е.А.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ И ВЫРАЖЕННОСТИ
БРОНХООБСТРУКЦИИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ
ФЕНОТИПАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ И
ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

Цель исследования. Проанализировать взаимосвязь уровня гомоцистеина и выраженности бронхообструкции у коморбидных пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и инфарктом миокарда.

Материалы и методы. Обследовано 150 пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с различными фенотипами ХОБЛ (эмфизематозный, бронхитический, смешанный, с эозинофилией и бронхиальной астмой), 50 пациентов с инфарктом миокарда в качестве моноэтиологии и 50 соматически здоровых добровольцев. Определение содержания уровня гомоцистеина в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа. Для оценки функции внешнего дыхания проведена спирография, где в качестве базового показателя функции внешнего дыхания оценивался объем форсированного выдоха в первую секунду.

Результаты. При изучении уровня гомоцистеина у пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с ХОБЛ в зависимости от фенотипа заболевания и выраженности бронхиальной обструкции было установлено, что наиболее высокий уровень гомоцистеина отмечается у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и степенью нарушений бронхиальной проходимости. Наиболее тесной данная взаимосвязь была у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ.

Заключение. Бронхитический фенотип хронической обструктивной болезни лёгких является наиболее неблагоприятным у пациентов с инфарктом миокарда, имеющих ХОБЛ в качестве коморбидного состояния. Учитывая взаимосвязь гипергомоцистеинемии и степени бронхообструкции, уровень гомоцистеина может стать одним из простых и надежных прогностических маркеров в оценке течения ХОБЛ и инфаркта миокарда у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь лёгких, кардиореспираторная коморбидность, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, фенотипы хронической обструктивной болезни лёгких.

**Kuzmichev B. Yu., Prokofieva T. V., Polunina O. S., Zaklyakova L. V., Orlova E. A.
THE RELATIONSHIP BETWEEN HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND SEVERITY OF
BRONCHIAL OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH VARIOUS PHENOTYPES OF CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND MYOCARDIAL INFARCTION**

Astrakhan state medical University, 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000

The aim of the research. To analyze the relationship between homocysteine (HCY) level and the severity of bronchial obstruction in patients with various phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and myocardial infarction (MI).

Materials and methods. We examined 150 patients with MI with various COPD phenotypes (emphysematous, chronic bronchitis, mixed, with eosinophilia and bronchial asthma), 50 patients with MI, and 50 somatically healthy volunteers.

Determination of HCY level in plasma samples was carried out by the enzyme-linked immunosorbent assay. Spirometry was used in patients to assess the function of external respiration, where the volume forced exhalation in the first second (FEV1) was estimated as a basic indicator of external respiration function.

Results. It was found that the highest HCY level was in patients with MI with chronic bronchitis COPD phenotype.

A direct correlation was found between the HCY level and the severity of bronchial obstruction. This correlation was most pronounced in patients with the chronic bronchitis COPD phenotype.

Conclusion. *The chronic bronchitis COPD phenotype is the most unfavorable in patients with MI against the background of the COPD. Taking into account the correlation between HCY and the severity of bronchial obstruction, the HCY level can become one of the simple and reliable prognostic markers in assessing the clinical course of COPD and MI in comorbid patients with COPD.*

Keywords: *myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, cardiorespiratory comorbidity, homocysteine, hyperhomocysteinemia, chronic obstructive pulmonary disease phenotypes.*

Актуальность. На сегодняшний день не вызывает сомнений значимость гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в развитии ряда патологических состояний. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о неблагоприятном влиянии повышенного уровня гомоцистеина (ГЦ) на течение хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) [1, 2] и различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 4]. Доказано и негативное прогностическое влияние ГГЦ в отношении сочетанной легочной и сердечно-сосудистой патологии [4-6].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме ГГЦ, актуальность проблемы не вызывает сомнений. К примеру, данные, касающиеся выявления и прогностического значения ГГЦ у коморбидных пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, малочисленны и не охватывают всех аспектов данной проблематики. Между тем, количество коморбидных пациентов с кардиореспираторной патологией неуклонно растет [7, 8]. По статистике, у пациентов с ХОБЛ риск развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 2-3 раза. Частота встречаемости ИБС среди пациентов с ХОБЛ выше, чем в популяции в целом и, согласно результатам различных исследований, составляет от 16 до 53% [9]. Данная коморбидность сопровождается атипичностью клинической симптоматики и приводит к диагностическим трудностям [10, 11, 12, 13]. Изучение уровня ГЦ в зависимости от степени бронхиальной обструкции у пациентов с ИМ на фоне различных фенотипов ХОБЛ позволит уточнить значимость ГГЦ при том или ином фенотипе ХОБЛ и индивидуализировать прогностический подход к коморбидным пациентам с ИМ и ХОБЛ.

Цель исследования. Проанализировать взаимосвязь уровня гомоцистеина и выраженности бронхообструкции у коморбидных пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни лёгких и инфарктом миокарда.

Материалы и методы. 200 обследованных пациентов были разделены на группы. I-ю группу наблюдения составили пациенты с ИМ (n=50), II-ю группу – пациенты с ИМ+ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом (n=25), III-ю группу – пациенты с ИМ+ХОБЛ с бронхитическим фенотипом (n=20), IV-ю группу – пациенты с ИМ+ХОБЛ со смешанным фенотипом (n=22), V-ю группу – пациенты с ИМ+ХОБЛ с эозинофилией и бронхиальной астмой (БА) (n=21). В группу контроля вошло 50 соматически здоровых добровольцев, проживающих на территории Астраханской области, сопоставимых с исследуемыми группами по возрастно-половому составу.

Критериями включения в исследование явилось наличие документированного ИМ с подъемом сегмента ST в первые 12 часов от развития клинических симптомов, возраст до 64 лет. От всех пациентов было получено информированное согласие.

Критериями исключения явились иные, кроме ХОБЛ, хронические соматические заболевания, онкопатология. Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда» (2019). Лечение пациентов с ИМ осуществлялось в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО Александрo-Мариинской областной клинической больницы г. Астрахани в период с 2016 по 2017 гг. (инвазивный стационар). Всем пациентам проводилась экстренная коронароангиография. Лечение пациентов осуществлялось в соответствии с «Клиническими рекомендациями «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (утв. Минздравом России, 2016 г.).

У всех коморбидных пациентов (ИМ на фоне ХОБЛ) развитие ИМ наблюдалось на фоне подтвержденной ранее ХОБЛ. Для установления диагноза и определения степени тяжести ХОБЛ использовали клинические рекомендации «GOLD» 2019 г. пересмотра. В

группе пациентов с ХОБЛ были отмечены средняя и тяжелая степень тяжести заболевания. В 97% случаев пациенты были мужского пола. Длительность течения ХОБЛ составила 16,4 [2; 23] года. Анамнез курения имелся у 100% пациентов, на момент исследования доля курящих лиц составила 88,2%. Индекс курения составил 34,5 [19; 47] пачка/лет. С учетом превалирующей клинической симптоматики пациенты с ХОБЛ были разделены на фенотипы: эмфизематозный, бронхитический, смешанный, с эозинофилией и БА.

Определение содержания уровня ГЦ в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест системы «Axis Homocysteine» (фирма «Axis – shield Diagnostigs Ltd», Великобритания).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом (заседание РНЭК от 18 октября 2016, протокол № 3). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Для оценки функции внешнего дыхания проведена спирография на аппарате SP-100 «Schiller» (Швейцария). В качестве базового показателя функции внешнего дыхания оценивался объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ₁).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc. Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли медиану, интерпроцентильные размахи [5; 95 процентиля]. Поскольку в большинстве групп признаки имели распределение, отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Наличие и силу связи между изучаемыми показателями оценивали с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Нами был изучен уровень ГЦ среди пациентов с ИМ на фоне различных фенотипов ХОБЛ в зависимости от степени бронхообструкции (таблица 1).

Таблица 1

Концентрация ГЦ у пациентов с ИМ+ХОБЛ с различными фенотипами в зависимости от степени бронхообструкции

Параметр	ИМ+ХОБЛ с эозинофилией и БА, n=21	ИМ+ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом n=25	ИМ+ХОБЛ со смешанным фенотипом, n=22	ИМ+ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, n=20
Концентрация ГЦ, мкмоль/л, при ОФВ ₁ 50-79%	12,9 [9,2; 17,2]	17,3 [11,5; 24,5] $p_1=0,002$	25,7 [13,2; 31,4] $p_1<0,001$ $p_2=0,006$	32,3 [14,1; 40,6] $p_1=0,001$ $p_2=0,02$ $p_3=0,04$
Концентрация ГЦ, мкмоль/л, при ОФВ ₁ 30-49%	18,5 [13,5; 22,2]	27,9 [15,5; 32,3] $p_4=0,005$	39,7 [23,5; 44,5] $p_4<0,001$ $p_5=0,005$	48,7 [34,2; 51,9] $p_4<0,001$ $p_5<0,001$ $p_6<0,001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ с эозинофилией и БА при ОФВ₁ 50-79%; p_2 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при ОФВ₁ 50-79%; p_3 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов ИМ+ХОБЛ со смешанным фенотипом при ОФВ₁ 50-79%; p_4 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ с эозинофилией и БА при ОФВ₁ 30-49%; p_5 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при ОФВ₁ 30-49%; p_6 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ со смешанным фенотипом при ОФВ₁ 30-49%.

Среди пациентов с ИМ+ХОБЛ с эозинофилией и БА концентрация ГЦ при ОФВ₁ 50-79% составила 12,9 мкмоль/л при интерпроцентильных размахах [9,2; 17,2] мкмоль/л, а при ОФВ₁ 30-49% уровень и интерпроцентильные размахи ГЦ составил 18,5 [13,5; 22,2] мкмоль/л.

В группе пациентов с ИМ+ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ при ОФВ₁ 50-79% составило 17,3 [11,5; 24,5] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ с эозинофилией и БА при данных показателях ОФВ₁, а при ОФВ₁ 30-49% значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ составило 27,9 [15,5; 32,3] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ с эозинофилией и БА при данных показателях ОФВ₁.

У пациентов с ИМ+ХОБЛ со смешанным фенотипом значение медианы уровня и интерпроцентильных размахов ГЦ при ОФВ₁ 50-79% составило 25,7 [13,2; 31,4] мкмоль/л, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ с эозинофилией и БА при данных показателях ОФВ₁, а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при данных показателях ОФВ₁, а при ОФВ₁ 30-49% значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ составило 39,7 [23,5; 44,5] мкмоль/л, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ с эозинофилией и БА при данных показателях ОФВ₁, а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при данных показателях ОФВ₁.

В группе пациентов с ИМ+ХОБЛ с бронхитическим фенотипом при ОФВ₁ 50-79% уровень ГЦ составил 32,3 мкмоль/л при интерпроцентильных размахах [14,1; 40,6] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, как по сравнению с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ с эозинофилией и БА при данных показателях ОФВ₁, также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при данных показателях ОФВ₁, а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ со смешанным фенотипом при данных показателях ОФВ₁, а при ОФВ₁ 30-49% была отмечена наибольшая концентрация ГЦ среди исследуемых групп - 48,7 мкмоль/л при интерпроцентильных размахах [34,2; 51,9] мкмоль/л, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ с эозинофилией и БА при данных показателях ОФВ₁, также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при данных показателях ОФВ₁, а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ИМ+ХОБЛ со смешанным фенотипом при данных показателях ОФВ₁.

Таким образом, при изучении уровня ГЦ среди пациентов с ИМ+ХОБЛ различных фенотипов в зависимости от степени бронхообструкции наибольшие концентрации ГЦ отмечались при ОФВ₁ 30-49%, а самая высокая концентрация ГЦ среди исследуемых групп была отмечена в группе пациентов с ИМ+ХОБЛ с бронхитическим фенотипом при ОФВ₁ 30-49%, что было статистически значимо выше по сравнению с остальными группами пациентов с ИМ+ХОБЛ при данных показателях ОФВ₁.

В дальнейшем нами были изучены корреляционные взаимосвязи между уровнем ГЦ и ОФВ₁ в исследуемых группах (таблица 2).

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи между уровнем ГЦ и ОФВ₁ в исследуемых группах

Параметр	ИМ+ХОБЛ с эозинофилией и БА, n=21	ИМ+ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом n=25	ИМ+ХОБЛ со смешанным фенотипом, n=22	ИМ+ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, n=20
Концентрация ГЦ, мкмоль/л, при ОФВ ₁ 50-79%	r=0,25 p=0,041	r=0,32 p=0,022	r=0,36 p=0,015	r=0,45 p<0,001

Концентрация ГЦ мкмоль/л, при ОФВ ₁ 30-49%	r=0,34 p=0,019	r=0,41 p=0,001	r=0,51 p<0,001	r=0,68 p<0,001
---	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

Примечание: p₁ – уровень статистической значимости коэффициентов корреляции

В результате проведенного корреляционного анализа в группе пациентов с ИМ+ХОБЛ с эозинофилией и БА при ОФВ₁ 50-79% была выявлена прямая статистически значимая взаимосвязь слабой силы между уровнем ГЦ и ОФВ₁ (r=0,25, p=0,041), а при ОФВ₁ 30-49% в данной группе была отмечена прямая статистически значимая взаимосвязь слабой силы между уровнем ГЦ и ОФВ₁ (r=0,34, p=0,019).

В группе пациентов с ИМ+ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при ОФВ₁ 50-79% была выявлена прямая статистически значимая взаимосвязь слабой силы между уровнем ГЦ и ОФВ₁ (r=0,32, p=0,022). При ОФВ₁ 30-49% отмечалась прямая статистически значимая взаимосвязь средней силы между уровнем ГЦ и ОФВ₁ (r=0,41, p=0,001).

Среди пациентов с ИМ+ХОБЛ со смешанным фенотипом при ОФВ₁ 50-79% выявлена прямая статистически значимая взаимосвязь слабой силы между уровнем ГЦ и ОФВ₁ (r=0,36, p=0,015), при ОФВ₁ 30-49% отмечена прямая статистически значимая взаимосвязь средней силы между уровнем ГЦ и ОФВ₁ (r=0,51, p<0,001).

У пациентов с ИМ+ХОБЛ с бронхитическим фенотипом при ОФВ₁ 50-79% была выявлена прямая статистически значимая взаимосвязь слабой силы между уровнем ГЦ и ОФВ₁ (r=0,45, p<0,001), при ОФВ₁ 30-49% отмечалась прямая статистически значимая взаимосвязь средней силы между уровнем ГЦ и ОФВ₁ (r=0,68, p<0,001).

При изучении уровня ГЦ у пациентов ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от фенотипа ХОБЛ и выраженности бронхиальной обструкции было установлено, что наиболее высокий уровень ГЦ отмечается у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем ГЦ и степенью нарушений бронхиальной проходимости. Наиболее выраженной данная взаимосвязь была у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ. Для данного фенотипа ХОБЛ характерны максимально выраженные функциональные нарушения и выраженность клинической симптоматики, системные проявления и бактериальные осложнения.

В исследовании Карнаушкиной М.А. (2016) более тяжелое течение ХОБЛ с высокой вероятностью осложнений, а также ассоциация риска развития коморбидных состояний выявлены у пациентов со смешанным фенотипом заболевания [14]. Так, коморбидная патология была диагностирована у 80% лиц данной фенотипической группы, в то время как у пациентов с эмфизематозным и бронхитическим типом ХОБЛ она составила 21,4 и 23,3% соответственно.

Выделение фенотипов при ХОБЛ отражает клинко-патогенетические особенности течения респираторной патологии, что важно в плане персонализированного подхода к ведению пациентов с ХОБЛ и оценке прогноза заболевания. Поскольку ГЦ негативно отражается на биодоступности оксида азота, сопровождается активацией процессов перекисного окисления белков и липидов с накоплением молекул средней массы и свободных радикалов с развитием синдрома эндогенной интоксикации, нарушением целостности сосудистой стенки, бронхитический фенотип ХОБЛ является наиболее неблагоприятным у пациентов с ИМ, имеющим ХОБЛ в качестве коморбидного состояния.

Выводы. При наличии у пациента бронхитического фенотипа ХОБЛ необходимо акцентировать внимание на выявлении и устранении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, на своевременном лечении коморбидной патологии. В отношении данной фенотипической группы пациентов с ХОБЛ необходимо осуществлять активное диспансерное наблюдение со своевременной коррекцией проводимой терапии. Учитывая взаимосвязь ГЦ и степени бронхообструкции, уровень ГЦ может стать одним из простых и надежных прогностических маркеров в оценке течения ХОБЛ и ИМ у коморбидных пациентов.

Список литературы:

1. Fisk M., Mc Eniery C.M., Gale N., Fuld J., Tal-Singer R., Polkey M. I., Cockcroft J. R., Wilkinson I.B., Surrogate markers of cardiovascular risk and chronic obstructive pulmonary disease: a large case-controlled study. Erica consortium and ACCT Investigators. Hypertension. 2018. 3(71). 499-506. DOI 10.1161.HYPERTENSIONAHA.117.10151
2. Никитин, В.А., Васильева Л.В., Толстых Е.М., Ноговицына А.С. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких. Туберкулез и болезни легких. 2017. 95 (6). 61–66.
3. Зотова Д.А., Козлов С.А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016. 3 (39). 132–144.
4. Демочкина Е.А., Минушкина Л.О. Значение биомаркеров в диагностике и оценке прогноза больных с сердечно-сосудистой и легочной патологией. Российский медицинский журнал. 2014. № 20 (6). 43-47
5. Liu J., Quan J., Yanzi L., Wu Y., Yang L. Blood homocysteine levels could predict major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. A STROBE-compliant observational study. Medicine. 2018. 97 (40). e 12626.
6. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Прогностические индексы и маркеры системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС. Медицинский совет. 2017. 4. 81-85.
7. Полунина О.С., Уклистая Т.А., Полунина Е.А. Распространенность коморбидного сочетания хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии по данным ретроспективного анализа. Астраханский медицинский журнал. 2018. 13 (2). 90–96 DOI: DOI 10.17021/2018.13.2.90.96
8. Потешкина Н.Г., Трошина А.А., Аджигайтканова С.К., Суворов А.Ю. Кардиореспираторный континуум: общие патогенетические аспекты. Клиническая медицина. 2017. 95 (10). 875-880 <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-10-875-880>
9. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций Consilium Medicum. 2018. 20 (1). 54-61 doi 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61
10. Оюнарова, Т.Н., Марков В.А., Черногорюк Г.Э., Антипов С.И., Катков В.А. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, влияние лекарственной терапии. Современные проблемы науки и образования. 2013. 1. 96.
11. Кушникова И.П., Граудина В.Е. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: клинико-патогенетические особенности и диагностика. Вестник СурГУ. Медицина. 2019. 1 (39). 8-13.
12. Зафираки В.К., Намитоков А.М., Космачева Е.Д., Шульженко Л.В., Романова А.А., Рамазанов Д.М., Першуков И.В. Изменение клинической картины острого коронарного синдрома при хронической обструктивной болезни легких. Кардиология. 2016. 56 (5). 30–36.
13. Карнаушкина М.А., Федосенко С.В., Сазонов А.Э., Петров В.А., Арутюнова А.Б., Шухнин С.Е., Огородова Л.М. Клинико-функциональные фенотипы хронической обструктивной болезни легких, их влияние на тяжесть течения заболевания и прогностическое значение при оценке риска прогрессирования болезни. Клиническая медицина. 2016. 94 (8). 613-619 DOI 10.18821/0023–2149–2016–94–8–613-619

References:

1. Fisk M., Mc Eniery C.M., Gale N., Fuld J., Tal-Singer R., Polkey M. I., Cockcroft J. R., Wilkinson I.B., Surrogate markers of cardiovascular risk and chronic obstructive pulmonary disease: a large case-controlled study. Erica consortium and ACCT Investigators. Hypertension. 2018. 3(71). 499-506. DOI 10.1161.HYPERTENSIONAHA.117.10151

2. Nikitin, V.A., Vasil'eva L.V, Tolstykh E.M., Nogovitsyna A.S. The Role of systemic inflammation in the development of comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017. 95 (6). 61-66. in Russian.
3. Zotova D.A., Kozlov S.A. The role of homocysteine in the pathogenesis of certain diseases. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniĭ. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki*. 2016. 3 (39). 132-144. in Russian.
4. Demochkina E.A., Minushkina L.O. The importance of biomarkers in the diagnosis and prognosis assessment of patients with cardiovascular and pulmonary pathology. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014. No. 20 (6). 43-47. in Russian.
5. Liu J., Quan J., Yanzi L., Wu Y., Yang L. Blood homocysteine levels could predict major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. A STROBE-compliant observational study. *Medicine*. 2018. 97 (40). e 12626.
6. Ignatova G.L. Antonov V.N. Prognostic indexes and markers of systemic inflammation in patients with COPD and IHD. *Meditsinskiy sovet*. 2017. 4. 81-85. in Russian.
7. Polunina O.S., Uklistaya T.A., Polunina E.A. The Prevalence of a comorbid combination of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease according to retrospective analysis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018. 13 (2). 90-96 DOI:10.17021/2018.13.2.90. 96 in Russian.
8. Poteshkina N.G., Troshina A.A., Adzhigaytkanova S.K., Suvorov A.Yu. Cardiorespiratory continuum: a common pathogenetic aspects. *Klinicheskaya meditsina*. 2017. 95 (10). 875-880 <https://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-10-875-880> in Russian.
9. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular diseases: a view from the standpoint of the Consilium Medicum. 2018. 20 (1). 54-61 doi 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61 in Russian.
10. Oyunarova, T.N., Markov V.A., Chernogoryuk G.E., Antipov S.I., Katkov V.A. Features of the clinical course of acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease, the effect of drug therapy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013. 1. 96. in Russian.
11. Kushnikova I.P., Graudina V.E. Cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease: clinical and pathogenetic features and diagnostics. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2019. 1 (39). 8-13. in Russian.
12. Zafiraki V.K., Namitokov A.M., Kosmacheva E.D., Shul'zhenko L.V., Romanova A.A., Ramazanov D.M., Pershukov I.V. Changes in the clinical picture of acute coronary syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya*. 2016. 56 (5). 30-36. in Russian.
13. Karnauzhkina M.A., Fedosenko S.V., Sazonov A.E., Petrov V.A., Arutyunova A.B., Shukhnin S.E., Ogorodova L.M. Clinical and functional phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease, their influence on the severity of the disease and prognostic value in assessing the risk of disease progression. *Klinicheskaya meditsina*. 2016. 94 (8). 613-619 DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-8-613-619 in Russian.