

Eurasian Medical
Research Periodical

Pathophysiology Of Pulmonary And Systemic Hemodynamics In Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Murod R. Nurtayev

Center for Advanced Training of Medical Professionals
Tashkent, Uzbekistan
E-mail: murodjon1242@gmail.com

Mahliyo A. Alisherova

Assistant, Department of Medical Radiology
Tashkent State Medical University
Tashkent, Uzbekistan
E-mail: mahliyoalisherova1994@gmail.com

ABSTRACT

This scientific review systematizes and analyzes current evidence regarding the mechanisms underlying pulmonary and systemic hemodynamic disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The cardiopulmonary continuum is examined, within which chronic hypoxia, systemic inflammation (the “spill-over” phenomenon of cytokines such as IL-6, TNF- α , and C-reactive protein [CRP]), and oxidative stress initiate a cascade of pathological changes ranging from hypoxic pulmonary vasoconstriction to structural remodeling of the pulmonary vasculature, generalized endothelial dysfunction, and anatomical reduction of the pulmonary capillary network associated with emphysema. The review provides a detailed description of the pathophysiological mechanisms involved in the development of cor pulmonale, left ventricular diastolic dysfunction resulting from interventricular interaction and fluctuations in intrathoracic pressure, as well as the formation of an arrhythmogenic substrate. A critical analysis is presented of contemporary diagnostic approaches, including echocardiography, computed tomography pulmonary angiography (CTPA), cardiac magnetic resonance imaging (MRI), biomarkers such as N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and current therapeutic strategies, with particular emphasis on the limitations of pulmonary hypertension-specific therapies in COPD patients. The authors highlight the necessity of transitioning toward precision medicine through the identification of the vascular phenotype of COPD and the integration of artificial intelligence and radiomics technologies for the early subclinical detection of hemodynamic abnormalities.

Keywords:

chronic obstructive pulmonary disease (COPD); pulmonary hypertension; systemic hemodynamics; vascular remodeling; endothelial dysfunction; cor pulmonale; cardiopulmonary continuum.

Патофизиология Легочной И Системной Гемодинамики При Хронической Обструктивной Болезни Легких

Мурод Р. Нуртаев

Центр повышения профессиональной
квалификации медицинских работников
Ташкент, Узбекистан,
e-mail: murodjon1242@gmail.com

Махлиё А. Алишерова
Ассистент кафедры медицинской радиологии,
Ташкентский государственный медицинский университет,
Ташкент, Узбекистан,
e-mail: mahliyoalisherova1994@gmail.com

Аннотация В представленном научном обзоре систематизированы и проанализированы современные данные о механизмах нарушений легочной и системной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Рассмотрен кардиопульмональный континуум, в рамках которого хроническая гипоксия, системное воспаление (феномен «spill-over» цитокинов IL-6, TNF- α , CRP) и оксидативный стресс запускают каскад изменений: от гипоксической легочной вазоконстрикции до структурного ремоделирования сосудистого русла, генерализованной эндотелиальной дисфункции и анатомической редукции капиллярной сети при эмфиземе. Подробно описана патофизиология формирования «легочного сердца», диастолической дисфункции левого желудочка за счет межжелудочкового взаимодействия и колебаний внутригрудного давления, а также механизмы возникновения аритмогенного субстрата. Проведен критический анализ современных методов визуализации (ЭхоКГ, КТ-ангиопульмонография, МРТ сердца), биомаркеров (NT-proBNP) и терапевтических подходов, включая обоснование ограничений к применению специфической терапии легочной гипертензии. Авторами аргументирована необходимость перехода к прецизионной медицине посредством выделения «сосудистого фенотипа» ХОБЛ и внедрения технологий искусственного интеллекта и радиомики для ранней субклинической диагностики гемодинамических сдвигов.

Ключевые слова: ХОБЛ; легочная гипертензия; системная гемодинамика; ремоделирование сосудов; эндотелиальная дисфункция; легочное сердце; кардиопульмональный континуум.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой существенную проблему для глобального здравоохранения. Согласно данным Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD), данное заболевание занимает третье место в структуре ведущих причин смертности в мире [1]. Несмотря на то, что в клинической практике ХОБЛ традиционно рассматривается как патология, характеризующаяся персистирующим ограничением воздушного потока и деструкцией паренхимы, современные эпидемиологические данные свидетельствуют, что более чем в половине случаев летальные исходы связаны не с прогрессированием дыхательной

недостаточности, а с сердечно-сосудистыми осложнениями [2].

Патофизиологические механизмы при ХОБЛ не ограничиваются респираторным трактом и затрагивают как малый, так и большой круги кровообращения. Ключевым фактором гемодинамических нарушений выступает хроническая альвеолярная гипоксия, инициирующая гипоксическую легочную вазоконстрикцию (рефлекс Эйлера-Лильебранда). В сочетании с редукцией капиллярного русла вследствие эмфиземы и структурным ремоделированием сосудистой стенки это обуславливает стабильное повышение легочного сосудистого сопротивления и развитие прекапиллярной легочной гипертензии [3]. Хроническое возрастание

постнагрузки на правый желудочек приводит к его гипертрофии, последующей дилатации и формированию клинического синдрома легочного сердца.

Одновременно с этим развиваются системные гемодинамические изменения. Транслокация воспалительных цитокинов из легочной ткани в системный кровоток (феномен *spill-over*), персистирующий оксидативный стресс и гипоксия способствуют развитию генерализованной эндотелиальной дисфункции [4]. Это влечет за собой снижение биодоступности оксида азота, повышение жесткости артериальной стенки и формирование протромботического состояния. Данная системная патофизиологическая среда предопределяет высокую частоту встречаемости коморбидных состояний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность [5].

Понимание концепции кардиопульмонального континуума имеет определяющее значение для клинической практики. Терапия, направленная исключительно на коррекцию бронхообструкции без учета нарушений легочной и системной гемодинамики, не обеспечивает эффективного снижения риска летальных исходов.

Цель исследования: систематизировать и проанализировать современные данные о патофизиологических механизмах нарушений легочной и системной гемодинамики при ХОБЛ, а также оценить их значимость в формировании сердечно-сосудистой коморбидности и прогрессировании заболевания.

Механизмы формирования легочной гипертензии (ЛГ) при ХОБЛ

Формирование легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких классифицируется в рамках третьей клинической группы патологий, обусловленных заболеваниями легких или хронической гипоксией [6]. Данный патологический процесс носит многофакторный характер и базируется на сочетании функциональных нарушений и

структурной трансформации сосудистого русла [7].

Ключевым звеном патогенеза является гипоксическая легочная вазоконстрикция, известная как реакция Эйлера-Лильестранда. В физиологических условиях этот механизм направлен на оптимизацию вентиляционно-перфузионных отношений путем перераспределения кровотока в пользу адекватно вентилируемых участков паренхимы [8]. Однако при хронической генерализованной гипоксии, характерной для течения болезни, этот адаптивный ответ становится патологическим, приводя к стойкому повышению тонуса легочных сосудов [9].

На клеточном уровне инициация вазоконстрикции связана с ингибированием потенциал-зависимых калиевых каналов в гладкомышечных клетках легочных артерий [10]. Деполяризация клеточной мембраны активирует кальциевые каналы L-типа, что вызывает значительный приток ионов кальция в цитоплазму и последующее сокращение актин-миозинового комплекса комплекса [11, 12]. Существенный вклад в прогрессирование заболевания вносит стабилизация фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 альфа), который активирует транскрипцию генов, ответственных за выживаемость клеток в условиях дефицита кислорода, и стимулирует пролиферативные процессы в сосудистой стенке. [13].

Длительная вазоконстрикция и хроническое воспаление неизбежно приводят к структурному ремоделированию легочных сосудов, затрагивающему все слои сосудистой стенки [14]. В условиях гипоксии гладкомышечные клетки легочных артерий претерпевают фенотипическую трансформацию, переходя от сократительного типа к синтетическому [15]. Это сопровождается неомускуляризацией дистальных артериол, что влечет за собой их утолщение и прогрессирующее сужение просвета [16, 17]. Ремоделирование дополняется избыточным депонированием белков внеклеточного матрикса, фрагментацией эластических

волокон и усиленным синтезом коллагена фибробластами в адвентиции и медиа [18, 19]. Утолщение интимы за счет фиброза и пролиферации миофибробластов повышает ригидность сосудов, что ведет к росту постнагрузки на правый желудочек [20].

Важнейшим фактором сосудистой перестройки выступает эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными медиаторами. Снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы приводит к дефициту оксида азота, который в норме оказывает вазодилатирующее и антипролиферативное действие. Одновременно с этим наблюдается повышенная продукция эндотелина-1, обладающего выраженными вазоконстрикторными и митогенными свойствами, стимулирующими гиперплазию гладкомышечных клеток и фибробластов [21].

Гемодинамические нарушения усугубляются механическими факторами, связанными с деструкцией легочной ткани [22]. Развитие эмфиземы ведет к разрушению альвеолярных перегородок и физической редукции капиллярного русла [16]. Это анатомическое сокращение площади сосудистого сечения напрямую коррелирует с ростом легочного сосудистого сопротивления [14]. Кроме того, характерная для заболевания гиперинфляция легких способствует повышению внутриальвеолярного давления, что вызывает экстравазальную компрессию сохранившихся капилляров и дополнительно затрудняет легочный кровоток.

Современные представления о патогенезе подчеркивают роль системного воспаления [23]. Провоспалительные медиаторы, такие как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа и С-реактивный белок, оказывают прямое повреждающее действие на эндотелий [24]. Периваскулярная инфильтрация макрофагами, Т-лимфоцитами и нейтрофилами способствует локальному высвобождению

факторов роста и активных форм кислорода [25]. Данные процессы усиливают оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию, замыкая порочный круг структурных изменений легочного сосудистого русла [26].

Патофизиология системной гемодинамики

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой мультисистемную патологию, при которой локальный воспалительный процесс в респираторном тракте инициирует каскад системных реакций, затрагивающих внелегочные сосуды и гемодинамику [27]. Ключевым механизмом системных проявлений выступает феномен транслокации (spill-over) медиаторов воспаления из дыхательных путей в общий кровоток [28]. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа, а также белков острой фазы, в частности С-реактивного белка, оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий системных артерий [29]. Данный процесс сопровождается оксидативным стрессом, активацией молекул клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1) и макрофагальной инфильтрацией интимы, что создает условия для ускоренного атерогенеза [30]. Эндотелиальная дисфункция при ХОБЛ носит генерализованный характер и не ограничивается сосудами малого круга кровообращения [31]. Персистирующее системное воспаление и окислительный стресс способствуют деградации кофакторов эндотелиальной NO-синтазы, что ведет к снижению биодоступности оксида азота в периферическом сосудистом русле [32]. Клиническим эквивалентом данных изменений является нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, регистрируемое при оценке потокозависимой дилатации плечевой артерии, что служит предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных событий [33].

Структурное ремоделирование внелегочных сосудов характеризуется

снижением эластичности и развитием феномена раннего сосудистого старения (EVA) [34]. Активация системных матриксных металлопротеиназ (ММР-9) приводит к деградации эластиновых волокон и усиленному депонированию жесткого коллагена, что повышает артериальную ригидность [35]. Увеличение скорости распространения пульсовой волны (PWV) коррелирует со снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV1), объясняя высокую частоту развития системной артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и инсультов у пациентов с ХОБЛ [36].

Газообменные нарушения, такие как гипоксемия и гиперкапния, значимо влияют на системную гемодинамику через механизмы нейрогуморальной регуляции. Хроническая гипоксемия и гиперкапния стимулируют соответственно периферические хеморецепторы каротидных синусов и центральные хеморецепторы, вызывая стойкую гиперактивацию симпатической нервной системы и избыточную секрецию катехоламинов [37]. Симпатикотония обуславливает вазоконстрикцию резистивных сосудов, повышение общего периферического сосудистого сопротивления и увеличение частоты сердечных сокращений, что создает дополнительную гемодинамическую нагрузку на миокард [38].

Тесная анатомо-функциональная связь сердечно-сосудистой и дыхательной систем формирует единый кардиопульмональный континуум. При ХОБЛ прогрессирующая дисфункция легких неизбежно ведет к нарушениям работы обоих желудочков сердца [26]. Хроническая легочная гипертензия вызывает постоянную перегрузку давлением правого желудочка (ПЖ). На ранних этапах наблюдается компенсаторная гипертрофия миокарда ПЖ, однако по мере нарастания гипоксемии и снижения плотности микрососудистого русла развивается ишемия и последующая систолическая дисфункция ПЖ [39]. Дилатация полости правого желудочка и

формирование относительной недостаточности трикуспидального клапана приводят к застою в большом круге кровообращения, завершая клиническую картину декомпенсированного легочного сердца [20].

Дисфункция левого желудочка (ЛЖ) при ХОБЛ может развиваться независимо от сопутствующей ишемической болезни сердца вследствие межжелудочкового взаимодействия и изменений механики дыхания. Перегрузка ПЖ давлением вызывает парадоксальное смещение межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ, что ограничивает его объем и нарушает диастолическое наполнение [40]. Кроме того, выраженная легочная гиперинфляция повышает внутригрудное давление, создавая эффект внешней компрессии камер сердца [41]. Это снижает преднагрузку за счет уменьшения венозного возврата и одновременно увеличивает постнагрузку на ЛЖ вследствие повышения трансмурального давления [42].

Совокупность гемодинамических сдвигов при ХОБЛ формирует субстрат для развития нарушений сердечного ритма, среди которых наиболее часто встречаются фибрилляция предсердий и мультифокальная предсердная тахикардия [43]. Патогенетическую основу аритмогенеза составляют механическое растяжение стенок правых отделов сердца, гипоксемическое повреждение проводящей системы, симпатикотония и электролитные нарушения [44]. Системное воспаление также инициирует фиброз миокарда предсердий, создавая условия для поддержания механизмов микроориентри [45].

Клиническое значение и методы диагностики

Своевременное выявление гемодинамических нарушений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) представляет собой сложную диагностическую задачу. Это обусловлено тем, что специфические признаки легочной гипертензии (ЛГ) зачастую нивелируются симптоматикой прогрессирующей

дыхательной недостаточности. Тем не менее оценка сердечно-сосудистых осложнений необходима для объективной стратификации рисков [46].

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) является основным методом неинвазивного скрининга ЛГ и оценки функции правого желудочка (ПЖ) [47]. Определение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) проводится путем измерения максимальной скорости трикуспидальной регургитации. Однако информативность данного метода при ХОБЛ ограничена: вследствие выраженной гиперинфляции легких адекватное акустическое окно отсутствует почти у половины пациентов [48].

Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием (КТ-ангиопульмонография) позволяет не только исключить тромбоэмболию легочной артерии, но и служит инструментом оценки легочной гемодинамики [49]. Расширение ствола легочной артерии более 29 мм и отношение диаметра легочной артерии к восходящей аорте более 1,0 рассматриваются как специфические маркеры ЛГ и предикторы частых обострений ХОБЛ [50]. КТ также дает возможность количественно оценить объем эмфиземы и степень редукции сосудистого русла [51].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца признана эталонным методом оценки морфологии и функции правого желудочка [20]. Метод позволяет прецизионно измерять объемы ПЖ, фракцию выброса и массу миокарда независимо от степени воздушности легких. Визуализация отсроченного контрастирования гадолинием (LGE) в области межжелудочковой перегородки помогает выявить миокардиальный фиброз, развивающийся вследствие гемодинамической перегрузки [52].

Использование сывороточных биомаркеров позволяет контролировать напряжение миокарда и прогрессирование сердечной недостаточности. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его N-

концевой предшественник (NT-proBNP) секретируются кардиомиоцитами в ответ на перегрузку давлением или объемом [53]. При ХОБЛ концентрация NT-proBNP коррелирует с тяжестью ЛГ и является независимым предиктором летальности, особенно в фазе обострения [54]. Дополнительное значение в мониторинге системных эффектов имеют маркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок) и повреждения (высокочувствительный тропонин), отражающие микроишемию миокарда [55]. Функциональный статус пациентов и переносимость физических нагрузок напрямую коррелируют с состоянием гемодинамики. Тест с 6-минутной ходьбой (6MWT) служит интегральным показателем эффективности кардиопульмональной системы [56]. Развитие ЛГ и правожелудочковой недостаточности при ХОБЛ приводит к существенному сокращению дистанции теста. Неспособность правого желудочка адекватно увеличивать сердечный выброс в ответ на нагрузку провоцирует тканевую гипоксию и ранний лактат-ацидоз, что клинически проявляется тяжелой одышкой и десатурацией [57].

Терапия гемодинамических расстройств при ХОБЛ основывается на оптимизации респираторной функции и коррекции гипоксемии, в то время как целесообразность применения прямых вазодилататоров остается предметом дискуссий [58]. Основу лечения составляют бронходилататоры длительного действия (LAMA и LABA), которые улучшают гемодинамику опосредованно. Снижая легочную гиперинфляцию, они уменьшают внутригрудное давление, что нормализует венозный возврат и диастолическое наполнение желудочков [41]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) могут снижать выраженность системного воспаления и оксидативного стресса, что потенциально замедляет эндотелиальную дисфункцию и сосудистое ремоделирование [29].

Вопрос о назначении специфической терапии легочной артериальной гипертензии (ингибиторы ФДЭ-5, антагонисты рецепторов эндотелина, аналоги простаглицина) при ХОБЛ остается спорным [7]. Анализ доказательной базы указывает на то, что вазодилататоры могут ухудшать состояние пациентов, ингибируя защитную гипоксическую вазоконстрикцию в плохо вентилируемых зонах легких. Это ведет к усилению вентиляционно-перфузионного несоответствия и нарастанию артериальной гипоксемии [57]. В настоящее время международные рекомендации не одобряют рутинное применение специфической терапии ЛГ при ХОБЛ [58]. Исключение составляют лишь пациенты с тяжелым легочно-сосудистым фенотипом, у которых гемодинамические нарушения преобладают над умеренной бронхообструкцией, однако ведение таких случаев требует условий экспертных центров [59].

Заключение

ХОБЛ характеризуется формированием кардиопульмонального континуума, в котором легочная гипертензия развивается в результате гипоксической вазоконстрикции, структурного ремоделирования сосудов и сокращения капиллярного русла при эмфиземе. Системное воспаление и гипоксемия индуцируют эндотелиальную дисфункцию и повышение артериальной ригидности, что ведет к нарушению функции обоих желудочков и росту риска сердечно-сосудистых осложнений. Гетерогенность заболевания требует внедрения прецизионных подходов, включая выделение специфического сосудистого фенотипа. Перспективными направлениями являются использование машинного обучения для количественного анализа радиомических данных КТ и МРТ, поиск биомаркеров сосудистого повреждения и разработка таргетной терапии, воздействующей на ремоделирование без нарушения вентиляционно-перфузионных отношений. Интегративная оценка

гемодинамики остается критически важной для улучшения прогноза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (2024/2025 Report).
2. Rabe, K. F., Hurst, J. R., & Suissa, S. (2018). Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *European Respiratory Review*, 27(149), 180057.
3. Nathan, S. D., Barbera, J. A., Gaine, S. P., et al. (2019). Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *European Respiratory Journal*, 53(1), 1801914.
4. Barnes, P. J., & Celli, B. R. (2009). Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*, 33(5), 1165-1185. (Классическая фундаментальная работа по системным эффектам).
5. Roversi, S., Fabbri, L. M., Sin, D. D., Hawkins, N. M., & Agustí, A. (2015). Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Targeted Magnetic Resonance Imaging Studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192(11), 1319-1326.
6. Simonneau, G., et al. (2019). Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*.
7. Seeger, W., et al. (2013). Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *Journal of the American College of Cardiology*.
8. Sylvester, J. T., et al. (2012). Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiological Reviews*.
9. Sommer, N., et al. (2016). Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *European Respiratory Journal*.

10. Moudgil, R., et al. (2005). Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Journal of Applied Physiology*.
11. Weir, E. K., et al. (2005). Oxygen sensing in the pulmonary circulation. *Physiological Reviews*.
12. Shimoda, L. A., & Laurie, S. S. (2013). Vascular pathway in the hypoxic lung. *Physiology*.
13. Prabhakar, N. R., & Semenza, G. L. (2012). Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiological Reviews*.
14. Barberà, J. A., & Blanco, I. (2009). Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs*.
15. Stenmark, K. R., et al. (2006). Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circulation Research*.
16. Wright, J. L., et al. (2005). Structural remodeling of pulmonary circulation in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*.
17. Mazurek, J. A., et al. (2017). Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling. *Advances in Experimental Medicine and Biology*.
18. Kovacs, G., et al. (2017). Pulmonary arterial stiffness in COPD. *European Respiratory Journal*.
19. Tuder, R. M., et al. (2007). Pathology and genetics of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*.
20. Sanz, J., et al. (2007). Anatomy, function, and dysfunction of the right ventricle: JACC state-of-the-art paper. *Journal of the American College of Cardiology*.
21. Hassoun, P. M., et al. (2009). Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*.
22. Humbert, M., et al. (2014). Pulmonary arterial hypertension: from basic concepts to clinical relevance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.
23. Agusti, et al. (2003). Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*.
24. Rabinovitch, M., et al. (2014). Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circulation Research*.
25. Jo, T., et al. (2012). Inflammatory mechanisms of pulmonary hypertension. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*.
26. Voelkel, N. F., et al. (2013). Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*.
27. Fabbri, L. M., & Rabe, K. F. (2007). From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *The Lancet*.
28. Barnes, P. J., & Celli, B. R. (2009). Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*.
29. Sin, D. D., & Man, S. F. P. (2003). 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*.
30. Van Eeden, S. F., et al. (2012). Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: relation to cardiovascular disease. *Journal of Investigative Medicine*.
31. MacLay, J. D., & MacNee, W. (2013). Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*.
32. Moro, L., et al. (2008). Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Angiology*.
33. Ives, S. J., et al. (2014). Vascular dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: the role of redox balance. *Hypertension*.
34. Mazzuca, E., et al. (2020). Early vascular aging in COPD: mechanisms and clinical

- consequences. *European Respiratory Review*.
35. Sabit, R., et al. (2007). Arterial stiffness and cardiovascular disease in COPD. *European Respiratory Journal*.
 36. Bhatt, S. P., et al. (2014). Arterial stiffness is associated with hypoxia and left ventricular diastolic dysfunction in COPD. *Respiratory Medicine*.
 37. Fletcher, E. C., et al. (2011). Hypoxia-induced sympathetic activation: mechanisms and clinical implications. *Journal of Applied Physiology*.
 38. Andreas, S., et al. (2014). The sympathetic nervous system as a target for cardiovascular therapy in COPD. *European Respiratory Journal*.
 39. Vonk Noordegraaf, A., et al. (2017). The right heart and pulmonary circulation in COPD. *European Respiratory Journal*.
 40. Barr, R. G., et al. (2010). Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *New England Journal of Medicine*.
 41. Watz, H., et al. (2010). Decreased cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest*.
 42. Smith, Brad, & Pearse, R. M. (2011). Heart-lung interactions: How respiratory failure affects the heart. *BJA: British Journal of Anaesthesia*.
 43. Goudis, C. A., et al. (2015). The association between chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: a comprehensive review. *International Journal of Cardiology*.
 44. Fuso, L., et al. (2020). Arrhythmias in COPD: The intersection of respiratory and cardiovascular disease. *Respiration*.
 45. Kallergis, E. M., et al. (2008). The role of the sympathetic nervous system and inflammation in the pathogenesis of atrial fibrillation in COPD. *International Journal of Cardiology*.
 46. Chaouat, A., et al. (2008). Pulmonary hypertension in COPD. *European Respiratory Journal*.
 47. Bossone, E., et al. (2013). Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*.
 48. Forfia, P. R., et al. (2013). Echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *The American Journal of Cardiology*.
 49. Wells, J. M., et al. (2012). Pulmonary artery enlargement and acute exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*.
 50. Iyer, A. S., et al. (2014). The pulmonary artery enlargement on chest CT and cardiovascular outcomes in COPD. *Chest*.
 51. Matsuoka, S., et al. (2010). Quantitative assessment of peripheral pulmonary vessels using CT in COPD. *Chest*.
 52. Swift, A. J., et al. (2015). Magnetic resonance imaging of the pulmonary circulation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*.
 53. Bozkanat, E., et al. (2005). Brain natriuretic peptide in cor pulmonale and right ventricular dysfunction. *Respiratory Medicine*.
 54. Inoue, Y., et al. (2009). Elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide and exacerbations of COPD. *Chest*.
 55. Pizarro, C., et al. (2015). Biomarkers in COPD: an overview. *Biomarkers in Medicine*.
 56. Casanova, C., et al. (2011). The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *European Respiratory Journal*.
 57. Blanco, I., et al. (2020). Hemodynamic and gas exchange responses to exercise in COPD: the role of the right ventricle. *Journal of Applied Physiology*.
 58. Nathan, S. D., et al. (2019). Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *European Respiratory Journal*.
 59. Prins, K. W., et al. (2017). Pulmonary hypertension in COPD: phenotypes, and management. *Clinics in Chest Medicine*.