

Сердечно-сосудистые заболевания и хронические обструктивные болезни легких: патофизиологические особенности и выбор тактики лечения

Л.Г. Амбатьелло, И.Е. Чазова

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В связи с глобальным старением населения, ухудшающейся экологией и изменением образа жизни пациенты с изолированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) встречаются все реже, и на первое место в структуре пациентов с ССЗ выходит портрет коморбидного пациента. Среди ряда заболеваний, сопутствующих сердечно-сосудистым, особое место занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Распространенность ХОБЛ среди больных ССЗ может достигать 60%. Многие из патофизиологических механизмов, лежащих в основе ХОБЛ, могут увеличивать риск ССЗ. Наиболее часто при ХОБЛ встречаются артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий. Учитывая тесную связь между ХОБЛ и ССЗ, очевидно, что лечение одного состояния может повлиять на другое. В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о влиянии обеих групп заболеваний друг на друга, а также рассмотрены эффекты медикаментозной терапии обоих заболеваний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность.

Для цитирования: Амбатьелло Л.Г., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые заболевания и хронические обструктивные болезни легких: патофизиологические особенности и выбор тактики лечения. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (3): 78–83. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000456

Cardiovascular and chronic obstructive pulmonary diseases: pathophysiological processes and treatment tactics

L.G. Ambatiello, I.E. Chazova

Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Due to the global aging of the population, the deteriorating ecology and lifestyle changes, patients with isolated cardiovascular diseases (CVD) are becoming less common, and the portrait of a comorbid patient comes first in the structure of patients with CVD. Among a number of diseases complicating and concomitant with cardiovascular, a special place is occupied by chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The prevalence of COPD among CVD patients can reach 60%. Many of the pathophysiological mechanisms underlying COPD can increase the risk of cardiovascular disease and vice versa. The most common cases of COPD are arterial hypertension, coronary heart disease, heart failure, and atrial fibrillation. Given the close relationship between COPD and CVD, it is clear that treatment for one condition can affect another. This review discusses current positions about the influence of both groups of diseases on each other, and also observes the effects of drug therapy of both diseases.

Keywords: cardiovascular diseases, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity.

For citation: Ambatiello L.G., Chazova I.E. Cardiovascular and chronic obstructive pulmonary diseases: pathophysiological processes and treatment tactics. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (3): 78–83. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000456

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Введение

Болезни системы кровообращения являются лидирующими в структуре смертности населения развитых стран мира, в том числе в России. На сегодняшний день разработано и используется множество методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как лекарственных, так и инструментальных, отработаны алгоритмы ведения таких пациентов. Вместе с тем в связи с глобальным старением населения, ухудшающейся экологией и изменением образа

жизни пациенты с изолированными ССЗ встречаются все реже, и на первое место в структуре пациентов с ССЗ выходит портрет коморбидного пациента. Среди ряда заболеваний, сопутствующих сердечно-сосудистым, особое место занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Распространенность ХОБЛ среди больных ССЗ может достигать 60% [1]. Раньше ССЗ и ХОБЛ рассматривались как две разные группы заболеваний. Однако данные эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований опровергли правильность такой позиции и при-

вели к пониманию общности патофизиологических процессов, приводящих к обеим группам заболеваний.

Рассматривая портрет коморбидного пациента с ССЗ и ХОБЛ, можно убедиться, что как вновь приобретенное ССЗ осложняет течение ХОБЛ, так и наоборот – вновь приобретенная ХОБЛ усугубляет течение имеющегося ССЗ. В ряде исследований было показано, что смертность пациентов с ССЗ возрастает в 2 раза при наличии ХОБЛ. В исследовании, в котором принимал участие 1861 пациент, показано, что риск смертности при сердечно-сосудистой патологии у пациентов с низкими значениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) был более чем в 2 раза выше, чем у больных с более высоким уровнем ОФВ₁ [2]. В крупном метаанализе было выявлено, что снижение ОФВ₁ на 10% увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий – на 20% [3]. Похожие результаты получены и в других исследованиях [4, 5].

Общие процессы патогенеза и факторы риска развития ССЗ и ХОБЛ

В настоящее время механизмы, которые лежат в основе общности патогенеза ССЗ и ХОБЛ, не до конца изучены, но некоторые из них играют ключевую роль в развитии обеих групп заболеваний. К ним относятся гиперинфляция легких, гипоксемия, легочная гипертензия, системное воспаление и оксидативный стресс, общие факторы риска и общая генетика [6].

Многие из патофизиологических механизмов, лежащих в основе ХОБЛ, могут увеличивать риск ССЗ, и наоборот. Наиболее часто при ХОБЛ встречаются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий [7].

Известно, что гипоксия, а также гиперкапния, характерные для ХОБЛ, могут приводить к развитию АГ. По данным литературы, частота ее встречаемости при ХОБЛ в среднем составляет 34% и может достигать 75% [8–10]. При этом распространенность ХОБЛ у больных АГ составляет около 25% – в эпидемиологическом исследовании, проведенном в Москве, было показано, что среди лиц с АГ каждый 4-й имел симптомы заболеваний органов дыхания [11].

Еще Н.М. Мухарьямов в 1966 г. предложил термин «пульмоногенной» АГ как особой формы вторичного заболевания на фоне ХОБЛ. У пациентов с АГ и хронической бронхолегочной патологией наблюдается значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), при этом величина ангиотензина II в плазме крови нарастает параллельно увеличению степени гипоксии и вентилиационных нарушений. Гипоксия при ХОБЛ также приводит к стероидному дисбалансу, развитию оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, что ведет к развитию или усугублению течения АГ.

Особенностями такого типа АГ по сравнению с эссенциальной является недостаточное снижение артериального давления (АД) в ночное время (non-dipper и night picker) при суточном мониторинге, связанное с изменением парциального давления кислорода в крови – бронхиальная об-

струкция и гипоксия более выражены в ночные и утренние часы. Для таких больных также характерна повышенная вариабельность АД [12].

После АГ атеросклеротическая болезнь и ИБС являются одной из наиболее распространенных сердечно-сосудистых патологий, встречаемых при ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ имеется повышенный риск возникновения острых сердечно-сосудистых событий, и каждое 10% снижение ОФВ₁ значительно повышает риск развития как нефатальных, так и фатальных сердечно-сосудистых событий. В одном из длительных исследований на большой выборке пациентов ($n=19\,444$), в котором наблюдение продолжалось в течение 13 лет, было показано, что хронический бронхит является предиктором риска ИБС независимо от наличия других факторов сердечно-сосудистого риска [13]. Учитывая наличие схожих неспецифичных симптомов, зачастую клиника ХОБЛ маскирует клинику ИБС и ее обострения [14], что обуславливает гиподиагностику ИБС у пациентов с ХОБЛ: по данным некоторых исследований показано, что около 70% пациентов с ХОБЛ имели не диагностированный ранее перенесенный инфаркт миокарда [15].

Высокая частота встречаемости ИБС и ХОБЛ объясняется как рядом общих механизмов патогенеза, так и наличием общих факторов риска. Несомненно, одним из ключевых факторов риска обоих заболеваний является курение.

Сигаретный дым обладает раздражающим действием на дыхательные пути и приводит к нарушению нормальных механизмов защиты легких, сужению и ремоделированию бронхиол, а также разрушению паренхимы легкого (эмфизема). Кроме того, курение провоцирует развитие хронического, системного воспалительного ответа, который может приводить к образованию, развитию атеросклеротической бляшки, а также ее разрыву [16], что, несомненно, играет роль в развитии и обострении ССЗ [17].

Помимо ИБС и АГ у 40% больных с ХОБЛ встречается хроническая сердечная недостаточность (ХСН). К развитию ХСН при ХОБЛ приводят прогрессирующее ограничение воздушного потока при гиперинфляции и эмфиземе при ХОБЛ. Гиперинфляция легких, характеризующаяся высоким объемом остаточного воздуха после самопроизвольного выдоха [18], значительным снижением работоспособности дыхательных мышц [19], являясь основной причиной одышки [20] и одним из важнейших факторов высокой смертности больных с ХОБЛ [21], нарушает и работу сердечно-сосудистой системы [22]. Гиперинфляция легких может приводить к повышению давления в малом круге кровообращения и развитию дисфункции правого желудочка, а затем нарушению наполнения левого желудочка и, как следствие, снижению сердечного выброса [23–27]. Прогрессирующее ограничение воздушного потока при гиперинфляции и эмфиземе при ХОБЛ приводят к несоответствию вентиляции и перфузии (что является основным фактором развития гипоксемии), индуцируют вазоконстрикцию и ремоделирование легочных сосудов, приводя к диастолической дисфункции правого желудочка и сердечной недостаточности [28]. Кроме того, показано, что с гипоксемией может быть связана

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., директор НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, руководитель отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Контактная информация:

Амбатьелло Лали Гурамовна – к.м.н., с.н.с. отд. гипертонии. Тел.: +7(903)-579-19-79; e-mail: lali.ambatiello@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1138-3361

измененная реполяризация миокарда у пациентов с ХОБЛ, которая увеличивает риск жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [29]. Кроме того, как и для ИБС, для ХСН при ХОБЛ характерна гиподиагностика – около 60% пациентов с сочетанием ХОБЛ и ХСН не знали о наличии у них нарушения работы сердечно-сосудистой системы [30].

Аритмии также частое явление при ХОБЛ. Усугублению и развитию аритмий у пациента с ХОБЛ способствует несколько факторов – гипоксемия, с которой может быть связана измененная реполяризация миокарда у пациентов, гиперкапния, нарушение кислотно-щелочного баланса, а также изменения миокарда правых отделов сердца ввиду развития вторичной легочной гипертензии. Было показано, что у пациентов с ХОБЛ по данным доплеровского исследования значительно более длительная электромеханическая задержка сокращения правого предсердия [31].

После экстрасистолий наиболее распространенными нарушениями ритма являются наджелудочковые тахикардии и фибрилляция предсердий. По данным польского исследования, результаты которого опубликованы в 2017 г., постоянная форма фибрилляции предсердий встречается у 31% пациентов с ХОБЛ, перенесших обострения [32].

Важным механизмом развития или прогрессирования ССЗ на фоне ХОБЛ является обострение течения последней. Возникновение обострений ХОБЛ увеличивает риск последующих сердечно-сосудистых событий [33]. Инфекции нижних дыхательных путей, которые являются частой причиной обострения ХОБЛ, приводят к повышению маркеров воспаления, таких как фибриноген и интерлейкин-6, которые, в свою очередь, также связаны с тромбозом и ССЗ [34, 35]. Высокие уровни маркеров воспаления и окислительного стресса, возникающие во время и после обострения, могут снижать циркулирующие клетки CD34+ (которые участвуют в восстановлении сосудов), увеличивать активацию тромбоцитов и повышать жесткость артерий [35].

В литературе имеются убедительные доказательства наличия устойчивого системного воспалительного ответа и при ХОБЛ, степень которого, по-видимому, увеличивается с тяжестью заболевания и усиливается во время обострения [36–38]. Такое системное воспаление также может приводить к развитию нестабильности атеросклеротических бляшек и обострению ССЗ [39, 40].

Вместе с тем существуют данные исследования ECLISPE, демонстрирующие, что системное воспаление характерно не для всех больных с ХОБЛ [41]. Также данные различных исследований пока не продемонстрировали у больных с ХОБЛ эффективности терапии, способствующей уменьшению системного воспаления [42, 43].

Учитывая общие механизмы патогенеза ССЗ и ХОБЛ, у этих заболеваний могут быть схожи неспецифические симптомы, такие как одышка и усталость, а обострение любого из них может привести к дыхательной недостаточности, которая будет иметь смешанное легочное и сердечное происхождение [7]. Таким образом, для надлежащего лечения пациентов врачи должны проводить активный диагностический поиск ССЗ у больного с ХОБЛ и наоборот. Опубликовано множество руководств по дифференциальной диагностике ХОБЛ и ССЗ, но мало из них дают рекомендации в случае коморбидности [44]. Вместе с тем правильный диагностический алгоритм и установка диагноза очень важны для выбора тактики ведения больных.

Фармакологическое лечение

В национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ указано, что дифференцированный подход к терапии на первом этапе заключается в том, что выбор препарата производится только в зависимости от выраженности симптомов [45]. Таким образом, даже пациентам с невыраженной симптоматикой в качестве стартовой терапии назначается длительно действующий бронходилататор. Такие же рекомендации дают зарубежные коллеги [21]. Ни в национальных рекомендациях, ни в рекомендациях зарубежных сообществ нет полной информации о том, как проводить лечение пациентов с ХОБЛ в сочетании с другими заболеваниями, в том числе ССЗ. А учитывая тесную связь между ХОБЛ и ССЗ, очевидно, что лечение одного состояния может повлиять на другое. Вместе с тем при сочетании АГ и ХОБЛ возможно опираться на Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких [46].

Ряд рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных исследований дает представление о влиянии лечения ХОБЛ на ССЗ и наоборот, хотя оба типа исследований имеют ограничения. Так, на результаты обсервационных исследований может повлиять отсутствие слепого контроля или выборка пациентов может также включать пациентов с рядом других сопутствующих заболеваний и т.д. И наоборот, для РКИ характерны другие ограничения – систематические ошибки ввиду отмены лечения при рандомизации, включение пациентов, не получающих лечение (плацебо) и т.д.

Ввиду указанных ограничений исследований основные международные, региональные и местные руководства содержат ограниченные рекомендации по ведению пациентов с сочетанием ХОБЛ и ССЗ. В стратегическом документе GOLD указано, что наличие сопутствующих заболеваний не требует коррекции лечения ХОБЛ, а сами сопутствующие заболевания следует лечить в соответствии с обычными стандартами, независимо от наличия ХОБЛ [21].

Если говорить о медикаментозной терапии ХОБЛ при болезнях сердечно-сосудистой системы, краеугольным камнем являются β -адреноблокаторы (β -АБ).

Европейское общество кардиологов пропагандирует использование β -АБ у пациентов с ССЗ, независимо от наличия ХОБЛ [47]. Вместе с тем исторически рекомендуется соблюдать осторожность при назначении данной группы препаратов у пациентов со стабильной ИБС и ХОБЛ [48]. Длительное время применение β -АБ у пациентов с ХОБЛ и сопутствующими ССЗ избегали ввиду возможного развития бронхоспазма. Гладкая мускулатура бронхов содержит адренергические рецепторы, в первую очередь β_2 -подтипа, и их активация препаратами-агонистами вызывает бронходилатацию [49], а неселективная блокада β -рецепторов такими препаратами, как пропранолол, ингибирует бронходилататорный ответ и может привести к обратному эффекту – спазму гладкой мускулатуры и бронхоспазму у пациентов с ХОБЛ.

Однако уже в течение длительного периода времени существуют селективные блокаторы β_1 -адренергических рецепторов (например, метопролол, бисопролол и небиволол), которые обладают в 20 раз большей аффинностью к β_1 -рецепторам по сравнению с β_2 -рецепторами. Эти препараты значительно реже вызывают бронхоконстрикцию. Клинические исследования и большие метаанализы пока-

зали, что у пациентов с ХОБЛ однократное и длительное применение селективных β_1 -АБ не оказывает значительного влияния на ОФВ₁, на эффект β -агонистов, на респираторные симптомы или общее состояние [50, 51]. Также показано, что продолжающееся использование β -АБ у пациентов с ХОБЛ, госпитализированных с обострением, не привело к увеличению внутрибольничной смертности и повторной госпитализации в течение 30 дней [52]. Селективные β_1 -АБ также не увеличивают риск умеренных или тяжелых обострений у пациентов с астмой [53, 54]. Это важно, так как после приема β_2 -агониста обратимость обструкции воздушного потока более характерна для больных астмой, чем ХОБЛ. Необходимо отметить, что селективные β_1 -АБ не только не уменьшают эффекта β_2 -агонистов, но могут оказывать и комплементарное действие: β_1 -АБ у пациентов с ХОБЛ повышают чувствительность β_2 -рецепторов к β_2 -агонистам [55].

К сожалению, несмотря на отсутствие убедительных доказательств, противопоказывающих одновременное назначение β -АБ и β_2 -агонистов, до сих пор многие пациенты не получают надлежащего лечения.

Другой наиболее часто используемой у больных с ССЗ группой препаратов являются ингибиторы РААС. Данные о влиянии ингибиторов РААС у пациентов с ХОБЛ ограничены. Проведено несколько небольших исследований, которые показали, что ингибиторы РААС могут иметь потенциальную пользу для легочной функции и гемодинамики у больных с ХОБЛ [56, 57]. Кроме того, в мультиэтническом исследовании атеросклероза (MESA) было выявлено, что у пациентов без клинических признаков ССЗ применение ингибиторов РААС защищало от прогрессирования эмфиземы, причем эффект был дозозависимым [6].

Однако при выборе группы препаратов из ингибиторов РААС – блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – необходимо учитывать ограничения применения последних у пациентов с ХОБЛ. Наиболее распространенный побочный эффект терапии ИАПФ – кашель, который развивается у 5–20%, что является одной из наиболее частых причин отмены препаратов этой группы. Кроме того, есть данные, что в редких случаях с терапией препаратами ИАПФ было связано усугубление бронхообструкции у пациентов с ХОБЛ [49]. Вместе с тем для БРА таких данных получено не было. Согласно данным исследований, проведенных в том числе в 2018 г., применение БРА у пациентов с ХОБЛ ассоциировано с меньшей частотой осложнений заболевания, включая тяжелые обострения, пневмонию и смерть, при сравнении с группой больных с ХОБЛ, получающих ИАПФ [58]. Несомненно, требуется проведение дополнительных исследований, однако до получения их результатов при необходимости

терапии ингибиторами РААС у больного с ХОБЛ предпочтительной группой являются БРА.

В связи с наличием в патогенезе ХОБЛ устойчивого системного воспаления ряд исследований посвящен изучению эффектов препаратов, способствующих уменьшению воспаления, в том числе статинов. В крупном обзоре и метаанализе W. Zhang и соавт. [59] оценивали последствия применения статинов по сравнению с плацебо в РКИ у пациентов с наличием ХОБЛ. Также проводилось изучение в подгруппах в зависимости от тяжести ХОБЛ, наличия или отсутствия сопутствующих ССЗ, высоких или низких уровней С-реактивного белка, а также уровня холестерина.

Было показано, что статины улучшали толерантность к физической нагрузке, функцию легких и качество жизни у пациентов с ХОБЛ. Пациенты с сопутствующими ССЗ, подтвержденными системным воспалением или гиперлипидемией, имели большую пользу от терапии статинами, чем другие группы населения. Вместе с тем в исследованиях, которые исключали пациентов с существующим или потенциальным ССЗ, никакой пользы от применения статинов не наблюдалось.

В своем исследовании ученые показали, что больные с ХОБЛ и с повышенным риском ССЗ могут иметь пользу от терапии статинами. Однако необходимо отметить и ограничения исследования – это небольшой объем выборки в анализируемых исследованиях, неоднородность в некоторых представленных результатах и различия в используемых статинах и дозах. Тем не менее результаты указывают на необходимость проведения дополнительных крупных РКИ.

Данные о применении других препаратов для лечения ССЗ у пациентов с ХОБЛ ограничены. Существуют исследования, оценивающие эффекты применения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии при ХОБЛ, но их результаты требуют подтверждения проведением более крупных исследований.

Заключение

ХОБЛ и ССЗ являются тяжелыми состояниями, которые часто сосуществуют, ухудшая прогноз и исходы для пациента. Лечение таких пациентов – сложная задача, обусловленная, помимо прочего, отсутствием обширной доказательной базы, а также рекомендаций по ведению таких больных. Учитывая вышесказанное, необходимы проведение дальнейших исследований, а также создание подробных алгоритмов и рекомендаций по лечению пациентов с сочетанием ССЗ и ХОБЛ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eriksson B, Lindberg A, Müllerova H, et al. Association of heart diseases with COPD and restrictive lung function – Results from a population survey. *Respiratory Medicine*. 2013;107(1):98-106.
2. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127:1952-9. doi: 10.1378/chest.127.6.1952
3. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):8-11. doi: 10.1513/pats.200404-032ms
4. Persson C, Bengtsson C, Lapidus L, et al. Peak expiratory flow and risk of cardiovascular disease and death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am J Epidemiol*. 1986;124:942-8.
5. Sorlie PD, Kannel WB, O'Connor G. Mortality associated with respiratory function and symptoms in advanced age. The Framingham Study. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:379-84.
6. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev*. 2018;27(149):180057. doi: 10.1183/16000617.0057-2018
7. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases. An urgent need for integrated care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1319-36. doi: 10.1164/rccm.201604-0690so

8. Задюнченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В. и др. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких – клинико-патогенетические параллели и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2009;6:62-8 [Zadionchenko VS, Adasheva TV, Fedorova IV, et al. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinico-pathogenetic parallels and therapeutic potential. *Russian Journal of Cardiology*. 2009;6:62-8 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2009-6-62-68
9. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 1999;5(4):9-16 [Karoli NA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 1999;5(4):9-16 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-4-9-16
10. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:333-9. doi: 10.1164/rccm.2110093
11. Чазова И.Е. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких. *Consilium Medicum*. 2006;8(5):21-5 [Chazova IE. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum*. 2006;8(5):21-5 (In Russ.)].
12. Адашева Т.В., Федорова И.В., Задюнченко В.С. и др. Клинико-функциональные характеристики артериальной гипертонии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сердце*. 2009;6:345-51 [Adasheva TV, Fedorova IV, Zadionchenko VS, et al. Clinic and functional characteristics of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Serdce*. 2009;6:345-51 (in Russ.)].
13. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet*. 1996;348(9027):567-72.
14. Cavaillès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, et al. Comorbidities of COPD. *Euro Respir Rev*. 2013;22(130):454-75. doi: 10.1183/09059180.00008612
15. Brekke PH, Omland P, Smith P, et al. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med*. 2008;102(9):1243-47. doi: 10.1016/j.rmed.2008.04.010. Epub 2008 Jul 1.
16. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74. doi: 10.1038/nature01323
17. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
18. Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S, et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*. 2015;109:785–802. doi: 10.1016/j.rmed.2015.03.010
19. O'Donnell DE, Webb KA, Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Research and Practice*. 2015;1(1):4. doi: 10.1186/s40749-015-0008-8
20. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:435-52. doi: 10.1164/rccm.201111-2042st
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. A Guide for Health Care Professionals. 2018 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/02/WMS-GOLD-2018-Feb-Final-to-print-v2.pdf>
22. Rennard SI. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:94-100. doi: 10.1513/pats.200410-051sf
23. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest*. 2010;138:32-8. doi: 10.1378/chest.09-2810
24. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362:217-27. doi: 10.1056/nejmoa0808836
25. Cazzola M, Mantero A, Santus P, et al. Doppler echocardiographic assessment of the effects of inhaled long-acting β_2 -agonists on pulmonary artery pressure in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20:258-64. doi: 10.1016/j.pupt.2006.02.002
26. Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Circulation*. 2013;127:1503-11. doi: 0.1161/circulationaha.113.001653
27. Smith BM, Prince MR, Hoffman EA, et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Chest*. 2013;144:1143-51. doi: 10.1378/chest.13-0183
28. Zangiabadi A, De Pasquale CG, Sajkov D. Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-13. doi: 10.1155/2014/739674
29. Sievi NA, Clarenbach CF, Camen G, et al. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD. *BMC Pulm Med*. 2014;14:55. doi: 10.1186/1471-2466-14-55
30. Freixa X, Portillo K, Paré C, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J*. 2013;41(4):784-91. doi: 10.1183/09031936.00222511
31. Çağlar IM, Daslı T, Turhan Çağlar FN, et al. Evaluation of atrial conduction features with tissue Doppler imaging in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:599-606. doi: 10.1007/s00392-012-0431-7
32. Rusinowicz T, Zielonka TM, Zycinska K. Cardiac Arrhythmias in Patients with Exacerbation of COPD. In: Pokorski M. (eds) Clinical Management of Pulmonary Disorders and Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology, Springer, Cham. 2017;1022. doi: 10.1007/5584_2017_41
33. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. 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;198:51-7. doi: 10.1164/rccm.201711-2239OC
34. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137:1091-7. doi: 10.1378/chest.09-2029
35. Liu Y, Liu X, Lin G, et al. Decreased CD34+ cell number is correlated with cardiac dysfunction in patients with acute exacerbation of COPD. *Heart Lung Circ*. 2014;23:875-82. doi: 10.1016/j.hlc.2014.03.008
36. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-80. doi: 10.1136/thx.2003.019588
37. De Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J*. 2006;27:902-7. doi: 10.1016/j.rmedu.2006.03.011
38. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:867-74. doi: 10.1164/rccm.200604-506OC
39. Sin DD, Man SFP. 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;107:1514-9. doi: 10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3
40. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, et al. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2014;44:93-102. doi: 10.1111/eci.12181
41. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753465817750524. doi: 10.1177/1753465817750524
42. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med*. 2014;370:2201-10. doi: 10.1056/nejmoa1403086
43. John ME, Cockcroft JR, McKeever TM, et al. Cardiovascular and inflammatory effects of simvastatin therapy in patients with COPD: a randomized controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:211-21. doi: 10.2147/copd.s76061
44. Miravittles M, D'Urzo A, Singh D, et al. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir Res*. 2016;17:112. doi: 10.1186/s12931-016-0425-5
45. Айсанов З.П., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической об-

- структивной болезни легких: алгоритмы принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017;27(1):13-20 [Aisanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Russian Pulmonology*. 2017;27(1):13-20 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20
46. Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А. и др. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества). *Системные гипертензии*. 2013;10(1):5-34 [Chazova IE, Chuchalin AG, Zykov KA, et al. The diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive inflammatory pulmonary diseases (Guidelines of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the Russian Respiratory Society). *Systemic Hypertension*. 2013;10(1):5-34 (In Russ.)].
 47. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
 48. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296
 49. Chandy D, Aronow WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr Blood Press Control*. 2013;6:101-9. doi: 10.2147/ibpc.s33982
 50. Albouaini K, Andron M, Alahmar A, et al. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2:535-40.
 51. Kargin F, Takir HB, Salturk C, et al. The safety of beta-blocker use in chronic obstructive pulmonary disease patients with respiratory failure in the intensive care unit. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9:8. doi: 10.1186/2049-6958-9-8
 52. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, et al. Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax*. 2012;67:977-84. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201945
 53. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, et al. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med* 2017;15:18. doi: 10.1186/s12916-017-0781-0
 54. Agapova O, Nazarov B, Ratova L, et al. Effects of beta-blockers on lung function in bronchial asthma patients. *J Hypertens*. 2015;33:e460, P3537. doi: 10.1097/01.hjh.0000468833.65460.e1
 55. Salpeter SR. Cardioselective beta blocker use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an evidence-based approach to standards of care. *Cardiovasc Rev Rep*. 2003;24:11.
 56. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. *Thorax*. 2003;58:629-31. doi: 10.1136/thorax.58.7.629
 57. Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T, et al. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2006;27:972-9. doi: 10.1183/09031936.06.00098105
 58. Lai CC, Wang YH, Wang CY, et al. Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the risk of pneumonia and severe exacerbations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:867-74. doi: 10.2147/copd.s158634
 59. Zhang W, Zhang Y, Li C-W, et al. Effect of statins on chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials [published online August 25, 2017]. *Chest*. 2017. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.015

Поступила 16.08.2019