

Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, И.В.Голобородова¹, Н.Ю.Воеводина³, В.М.Фомина¹, А.А.Серегин³

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О.Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111399, Россия, Москва, Федеративный пр-т, д. 17

✉ostroumova.olga@mail.ru

Проблема коморбидности становится одной из основных проблем современной медицины, а сочетание бронхиальной астмы и сердечно-сосудистых заболеваний – одним из наиболее часто встречающихся сочетаний в общей структуре коморбидности. В этой статье обобщены и представлены существующие на данный момент сведения о распространенности, структуре, особенностях течения бронхиальной астмы и ряда сердечно-сосудистых заболеваний с позиций взаимного влияния и взаимного отягощения, а также существующие трудности и возможные перспективы в отношении диагностики и лечения обозначенных коморбидных состояний.

Ключевые слова: коморбидность, бронхиальная астма, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, β-адреноблокаторы, β-агонисты, ингаляционные глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Голобородова И.В., Воеводина Н.Ю. и др. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 8–16. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.8-16

Review

Asthma and cardiovascular disease

O.D.Ostroumova^{✉1,2}, I.V.Goloborodova¹, N.Yu.Voevodina³, V.M.Fomina¹, A.A.Seregin³

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119021, Russian Federation, Moscow, ul. Rossolimo, d. 11;

³E.O.Mukhin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 111399, Russian Federation, Moscow, Federativnyi pr-t, d. 17

✉ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

The problem of comorbidity is becoming one of the most important problems in modern medicine. Asthma and cardiovascular disease co-existence is one of the most typical combinations in the overall structure of comorbidity. The article encompasses and discusses the present knowledge on incidence, structure and characteristics of asthma and several cardiovascular diseases from the point of view of interaction and mutual severity increase as well as existing challenges and perspectives in diagnostics and treatment of above-mentioned conditions.

Key words: comorbidity, asthma, cardiovascular disease, hypertension, ischemic heart disease, congestive heart failure, β-adrenoblockers, β-agonists, inhaled glucocorticosteroids.

For citation: Ostroumova O.D., Goloborodova I.V., Voevodina N.Yu. et al. Asthma and cardiovascular disease. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 8–16. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.8-16

Введение

Одним из основных показателей эффективной демографической политики государства является увеличение продолжительности жизни населения. В Российской Федерации в последнее десятилетие отмечается устойчивое улучшение демографической ситуации [1]. Так, еще недавно одной из основных демографических задач было увеличение ожидаемой продолжительности жизни к 2015 г. до 70 лет. И вот уже Федеральная служба государственной статистики (Росстат) рапортует о том, что в 2015 г. этот показатель обновил рекорд и составил 71,22 года, превысив на 0,4% уровень 2014 г., который, к слову, также был рекордным [2].

Быстрое развитие современной медицинской науки и техники, появление инновационных технологий, позволивших по-новому взглянуть на разные патологические процессы и перевернуть представления о способах лечения многих заболеваний, – необходимое условие и реалии настоящего времени, позволившие обеспечить устойчивые положительные демографические тренды.

Но, решая задачу увеличения продолжительности жизни населения, медицинское сообщество столкнулось с другой

проблемой: с возрастом повышается и вероятность сочетания заболеваний. Отмечено, что у лиц моложе 45 лет сочетание заболеваний встречается в 69% случаев, 45–64 лет – 93%, а у пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет) – в 98% [3]. При этом более чем у 50% пожилых пациентов встречается 3 и более хронических заболевания [4–6]. Так, проблема коморбидности, под которой и понимают сочетание нескольких хронических заболеваний у одного больного, стала одной из основных в настоящее время.

Коморбидность оказывает негативное влияние на течение заболеваний, существенно увеличивая вероятность летального исхода, и результаты исследований убедительно подтверждают это. Отмечено, что у больных с коморбидностью прогрессивно увеличивается 3-летняя смертность: при сочетании 2 и более заболеваний она достигает 82% [5, 6].

Сочетание заболеваний, их многогранное и многофакторное взаимное влияние и взаимоотягощение вместе с возрастом и лекарственными взаимодействиями приводят к изменению клинической картины как основного, так и сочетанных заболеваний, что обуславливает дифференциально-диагностические трудности, хорошо известные

практикующим специалистам. А необходимость лечения нескольких заболеваний зачастую приводит к полипрагмазии, что, в свою очередь, ведет к увеличению риска побочных эффектов и снижению приверженности пациентов терапии. Кроме того, нельзя забывать и о лекарственном взаимодействии различных групп лекарственных препаратов у таких больных.

В этих условиях особенно актуальным становится изучение наиболее распространенных и значимых сочетаний заболеваний, а именно особенностей их проявлений и закономерностей развития, обнаружение универсальных неспецифических патофизиологических механизмов, обуславливающих полиморбидность и необходимых для выработки оптимальной лечебно-диагностической тактики.

Одной из наиболее часто встречающихся коморбидностей является сочетание obstructивных заболеваний органов дыхания и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Так, в структуре коморбидного фона у больных хронической obstructивной болезнью легких (ХОБЛ) гипертоническая болезнь (ГБ) с поражением органов-мишеней фиксируется в 85% случаев, а выраженный коронарный атеросклероз – в 64% [7]. Но если структура сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с ХОБЛ изучена и описана достаточно хорошо, то сочетание бронхиальной астмы (БА) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы активно изучается в настоящее время.

В этом обзоре мы попытались отразить существующие на данный момент современные представления о сочетании БА и наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы: ГБ, ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений сердечного ритма и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Бронхиальная астма и гипертоническая болезнь

На возможность сочетания БА и артериальной гипертензии (АГ) клиницисты указывали уже давно и неоднократно. Но, несмотря на это, показатели встречаемости этой коморбидности окончательно не установлены. Данные, публикуемые различными исследователями, колеблются в довольно широком диапазоне (от 6,8 до 76,3%) [8, 9]. В среднем частота встречаемости ГБ у больных БА составляет приблизительно 30%, чаще у женщин (соотношение мужчины/женщины 0,89), увеличиваясь с возрастом. Имеются данные, свидетельствующие о том, что изолированная ГБ наблюдается у больных БА гораздо реже (14,6% случаев), а вот в сочетании с ИБС – чаще (28,3% случаев) [10]. Результаты исследования, проведенного M.Cazzola и соавт., продемонстрировали, что распространенность АГ у больных БА была несколько выше (38,73%), чем в общей популяции (33,46%) [8].

Идея существования единых патогенетических механизмов развития сочетания БА и ГБ активно изучается в настоящее время [11]. Она не нова и берет свое начало с 1960-х годов. Именно тогда отечественными учеными впервые было отмечено подобное сочетание заболеваний (расцененных как конкурирующие), ставшее основой для дальнейшего изучения развития коморбидной патологии и поисков механизмов повышения артериального давления (АД) [12]. Как один из результатов научных изысканий – теория о симптоматической «пульмогенной» гипертензии, развивающейся на фоне гипоксии и гиперкапнии, а также нарушения роли легких в метаболизме биологически активных веществ (ангиотензина II, катехоламинов, гистамина, серотонина, кининов) у лиц с неспецифическими заболеваниями органов дыхания с нарушением бронхиальной проходимости [13].

Первые признаки симптоматической «пульмогенной» гипертензии, как правило, проявлялись через 4–7 лет после старта хронического obstructивного поражения бронхов. При этом АГ следовало трактовать как ГБ в слу-

чаях, когда ее появление предшествовало заболеванию легких, а повышение АД не имело связи с бронхиальной obstructивной [9].

Течение гипертензии описывалось как двухфазное: I фаза – лабильная (обратимая) с повышением АД на фоне обострения хронического заболевания органов дыхания и снижением или нормализацией АД во время ремиссии по мере улучшения показателей функции внешнего дыхания в отсутствие воздействия гипотензивных препаратов; II фаза – стабильная, когда колебания АД также были связаны с нарастанием и стиханием бронхообstructивного процесса, но повышенные цифры АД сохранялись во время ремиссии. Одной из важнейших особенностей течения «пульмогенной» гипертензии обозначалась недостаточная степень ночного снижения АД [14].

Теория «пульмогенной» АГ остается дискуссионной и, имея достаточное число сторонников в настоящее время, все же отвергается большинством ученых. В данный момент официальная медицинская наука более склонна рассматривать повышение АД у больных БА как проявление ГБ [11]. При этом основными механизмами, ответственными за повышение АД, являются: нарушение газообмена с развитием гипоксии, легочной микроциркуляции, а также метаболической нереспираторной функции легких [15].

Снижение парциального давления кислорода в крови сопровождается активацией симпатoadренальной системы (САС), уменьшением синтеза оксида азота (NO), нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, а также активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что в дальнейшем приводит к стойкому повышению АД [16].

В литературе описаны исследования, посвященные изучению легочного кровотока и диффузионной способности легких у больных БА. При этом было показано, что выраженные расстройства перфузии наблюдались у лиц с сопутствующей ГБ и не зависели от тяжести течения БА, а также выраженности обострений и длительности заболевания [17].

Важную роль в развитии АГ у больных БА играет нарушение нереспираторной функции легких [11]. Известно, что легкие активно регулируют уровни ряда биологически активных веществ, ликвидируя «излишки» путем метаболизации ацетилхолина, серотонина, брадикинина, простагландинов, в меньшей степени – норадреналина. В легких обнаружены ферменты, которые необходимы для синтеза катехоламинов, конвертирования ангиотензина I в ангиотензин II. В условиях гипоксии инактивация биологически активных веществ уменьшается и их концентрация растет, что может оказывать достаточно выраженное влияние на состояние как легочной микроциркуляции, так и системной гемодинамики. Так, при БА отмечено повышение концентрации норадреналина, адреналина и серотонина в биоптатах слизистой дыхательных путей [11].

Также необходимо помнить о том, что само течение БА сопровождается повышением в крови биологически активных веществ – серотонина, простагландинов, катехоламинов, интерлейкина-5, 8 и фактора некроза опухоли α , большинство из которых обладает более или менее выраженным вазоконстрикторным действием, вызывая перераспределение легочного кровотока, нарушая легочную микроциркуляцию и оказывая влияние на развитие системной АГ [18].

Своевременная медицинская наука уделяет особое внимание генам как факторам, играющим важную роль в формировании патологии, и поиску генов предрасположенности, так называемых мутантных генов (аллелей), которые совместимы с нормальным ходом онтогенеза, однако в неблагоприятных условиях развития именно они способны привести к появлению патологических состояний [19]. Так, учеными выявлены полиморфизмы, ассоциированные с ранним дебютом ГБ у больных БА: 88-генотип по по-

лиморфизму Asn363Ser гена рецептора к глюкагону (GCCR), ТМ-генотип полиморфизма T174M гена ангиотензиногена ДОТ, кроме того, описан Т-аллель полиморфизма NOS3 786C/T, который в 2,4 раза увеличивает шанс развития коморбидной патологии БА и ГБ по сравнению с изолированной БА, что также может указывать на существование единых патогенетических механизмов при этих заболеваниях, играющих роль в формировании коморбидной патологии [20].

Как и большинство коморбидных состояний, наличие БА и ГБ у одного больного оказывает взаимное влияние друг на друга, что определяет особенности сосуществования и течения подобного сочетания. В литературе описан феномен взаимного отягощения БА и ГБ при их сочетанном течении [21]. Так, коморбидность при БА приводит к ухудшению контроля над заболеванием, качества жизни и увеличению смертности. Данные, опубликованные М.В.Гамазиной и соавт., свидетельствуют о том, что уровень контроля астмы в группе пациентов с коморбидной патологией БА и ГБ был в 1,5 раза хуже, чем в группе с «изолированной» БА, а число госпитализаций и обострений выше в 1,5 и 1,8 раза соответственно. Также у больных БА с коморбидной ГБ (по сравнению с пациентами с «чистой» БА) чаще встречалось персистирующее и среднетяжелое течение заболевания. Интересными представляются также данные, свидетельствующие о том, что у лиц с сочетанием БА и АГ отмечались более выраженные рестриктивные изменения в легких (по сравнению с «чистой» БА) [22], что может быть объяснено результатами исследования, в котором при повреждении легких у крыс отмечалось интенсивное увеличение концентрации ангиотензина II (возможно вырабатываемого локально в легких), стимулирующего выработку фибробластами коллагена, его осаждение с фибрированием легочной ткани. Указанные изменения наблюдались с 3-х суток от момента повреждения вплоть до гибели крысы на 21-й день наблюдения [23].

Кроме того, сама БА оказывает влияние на течение АГ у больного. Так, результаты исследований убедительно показывают, что пациенты с сочетанной патологией БА и ГБ имеют более высокие показатели как систолического, так и диастолического АД [24]. Также у них чаще встречались нарушения суточного ритма АД по сравнению с больными «изолированной» ГБ [9].

Стоит также сказать и о том, что существуют и иные точки зрения, касающиеся особенностей «сосуществования» БА и ГБ. Так, по мнению некоторых исследователей, ГБ на фоне БА все же характеризуется доброкачественным течением и замедленным развитием признаков сердечной недостаточности. Это связывают с тем, что БА сопровождается повышением уровня NO, следовательно, у больных с коморбидными БА и ГБ уровень NO выше, чем у пациентов с изолированной ГБ, и течение последней более благоприятное [25]. Однако опубликованы результаты исследований, свидетельствующих о том, что накопление метаболитов NO у больных коморбидными БА и ГБ неизбежно приводит к прогрессированию БА [20].

Существует также и третье мнение, согласно которому влияние ГБ на течение БА отвергается вовсе [10].

Учитывая изложенное, на сегодняшний день существует потребность в современных доступных скрининговых методах объективного исследования, позволяющих выявить и оценить выраженность повреждения эндотелия, его функциональное состояние и механические свойства сосудов у больных БА, уточнить особенности системной гемодинамики в условиях бронхиальной обструкции [26], таких методов, как анализ ригидности артериальной стенки на основе неинвазивной артериографии, сосудодвигательной активности эндотелия методом доплерографии с использованием функциональных проб, определение маркеров эндотелиального повреждения [27].

Проблема терапии ГБ у пациентов с БА не менее актуальна. Очевидно, что только комплексный подход с одновременным воздействием на общие патогенетические звенья, коррекцией бронхообструкции и адекватным контролем АД будет способствовать успешному лечению. Антигипертензивные препараты, назначаемые больному БА, должны быть совместимы с базисными средствами лечения основного заболевания, не влиять на их эффективность и не оказывать негативного влияния на течение БА.

Так, несколько групп препаратов, традиционно используемых для лечения ГБ, имеют ограничения в применении или входят в группу лекарств, противопоказанных к назначению при БА.

Применение β -адреноблокаторов (β -АБ) способно привести к ухудшению функции легких, а у больных с астмией – усилить аллергические реакции в ответ на специфическую иммунотерапию или кожные тесты [28]. Диуретики могут усилить гипокалиемию, появляющуюся при применении глюкокортикостероидов (ГКС) и β_2 -агонистов, увеличить гематокрит и метаболический алкалоз [28, 29]. α_2 -Агонисты способны спровоцировать бронхоспазм, увеличивая парасимпатическую активность, а также способствуя либеризации гистамина [28].

Препаратами выбора в лечении ГБ у пациентов с БА считаются антагонисты кальция (АК), так как, обладая способностью расширять артерии большого круга, они также оказывают дилатирующее действие на сосуды малого круга кровообращения, снижая давление в системе легочной артерии, имеют свойства бронходилататоров, а также немного снижают гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов. Кроме того, АК оказывают доказанное органопротективное действие: кардиопротективное, нефропротективное, антиатерогенное. Наблюдения подтверждают успешность терапии сочетанной патологии с использованием АК [16, 25]. В комбинации же с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) показатели терапевтического воздействия еще лучше, так как последние снижают выраженность фибропластических явлений и ремоделирования сосудов [16].

Способность ИАПФ вызывать кашель несложно обойти путем замены их на БРА, провоцирующие кашель значительно реже. Также в пользу БРА свидетельствует их способность (лозартан) снижать гиперреактивность бронхов [28].

Бронхиальная астма и ишемическая болезнь сердца

В настоящее время данные, имеющиеся в литературе, свидетельствуют о том, что ИБС является одним из основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сочетающихся с БА [30, 31]. Так, 5-летнее наблюдение за больными (которые получали медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях), проведенное российскими специалистами, выявило, что у большинства пациентов с БА имелась сопутствующая сердечно-сосудистая патология. Общее число таких лиц составило 63,3%, из них на коморбидные БА и ИБС приходилось 17,1%. При этом острые и хронические формы ИБС встречались у больных БА одинаково часто – в 53 и 47% случаев соответственно. Из острых форм ИБС преобладала нестабильная стенокардия (80%), значительно реже встречались инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть, а у больных с хроническими формами ИБС в 98% случаев фиксировалась стенокардия напряжения, а в 34% – постинфарктный кардиосклероз. Было также отмечено, что в течение всего периода наблюдения число пациентов с БА и коморбидной кардиальной патологией постоянно увеличивалось и в конечном счете за 5 лет возросло на 10% [10].

Данные отечественных исследователей соответствуют данным, опубликованным в зарубежной литературе. Так исследование, проведенное американскими учеными и охватившее 16 тыс. человек, наблюдаемых в течение нескольких лет (1999–2006 гг.), выявило, что ИБС была более распространена у пациентов с диагнозом БА, чем у населения в целом. Объединенная распространенность ССЗ (острый инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, нестабильная и стабильная стенокардия, нарушения ритма и проводимости, сердечная недостаточность) составила 7,9% среди населения в целом и 13,8% – среди пациентов с БА [32]. Также исследование показали, что с увеличением возраста распространенность ИБС возрастала. В литературе опубликованы данные, свидетельствующие о том, что у лиц с БА в возрасте 50–59 лет ИБС встречалась в 10,3% случаев, а в возрасте 60–69 – уже в 20,7% случаев [8].

В проспективном исследовании 15 792 взрослых, проведенном S.Onufrak и соавт. [33], у больных БА отмечено почти 2-кратное увеличение риска развития инсульта и ИБС по сравнению с лицами без БА. Однако в разные возрастные периоды выявлено повышение риска развития различных ССЗ. Так, в возрасте 35–44 лет отмечен наибольший риск развития стенокардии (стабильной и нестабильной), а в возрасте 45–54 лет – риск острого инфаркта миокарда [8].

Исследование возможной взаимосвязи пола с распространенностью и риском развития ССЗ при БА выявило более высокую распространенность ИБС у женщин, чем у мужчин (2:1), риск развития ИБС также был почти вдвое выше у женщин по сравнению с мужчинами [32]. Интересным также является и то, что у последних достоверная связь обнаружена лишь для стенокардии (стабильной и нестабильной), но не для инфаркта миокарда и постинфарктного кардиосклероза [34].

Особое внимание уделяется выявлению взаимосвязи фенотипа астмы с распространенностью и риском развития ИБС. Данные исследований, проведенных совсем недавно, свидетельствуют о связи аллергических симптомов с распространенностью и риском развития ИБС. Так, в 2010 г. были опубликованы результаты наблюдения 8653 человек, свидетельствующие о большей распространенности ИБС в группе лиц с признаками атопии (4,8%) по сравнению с группой лиц без атопии (3,9%). Наличие атопии (аллергический риноконъюнктивит) и свистящих хрипов (неспецифической гиперреактивности бронхов независимо от диагноза астмы) также увеличивало риск ИБС у женщин (2,64) по сравнению с группой лиц без атопии и свистящих хрипов (1,24), причем наибольший риск отмечался в возрастной группе женщин моложе 50 лет [30]. Исследования в этой области продолжаются.

Сколько-нибудь достоверную связь курения с распространенностью и риском развития ИБС у больных коморбидной БА получить не удалось как у женщин, так и у мужчин (в отличие от коморбидных ИБС и ХОБЛ) [33]. Достоверной связи между длительностью БА и риском ИБС в настоящее время также не выявлено [30].

В качестве общего механизма, способствующего развитию аллергии, астмы и ИБС, как полагают, выступает хроническое локальное воспаление дыхательных путей при БА, ассоциированное с системным воспалением и повреждением сосудов [35]. Цитокины (гистамин, лейкотриены), а также тучные клетки, эозинофилы, опосредующие гиперчувствительность немедленного типа, могут способствовать миграции и активации воспалительных клеток, участвующих в атерогенезе [33]. Так, в экспериментальном исследовании было установлено, что у мышей с дефицитом интерлейкина-4 был менее выражен атеросклероз сосудов, а у животных с ИБС был зарегистрирован высокий уровень гистамина. Целенаправленная активация макрофагов моноцитарного происхождения у мышей сочеталась

с выраженным атеросклерозом и нестабильностью атеросклеротической бляшки, а введение кромолина (стабилизатора мембран тучных клеток) уменьшало эти эффекты у мышей [36].

Эозинофилия крови также увеличивает риск ССЗ. Так, американские исследователи опубликовали материалы, свидетельствующие о том, что у лиц с БА (с FEV1 <100% от прогнозируемых значений) и эозинофилией в крови риск смерти от ИБС и цереброваскулярных заболеваний был достоверно выше, чем у лиц без эозинофилии. Однако роль медиаторов эозинофилов и их воздействие на развитие атеросклероза требуют дальнейшего изучения [37]. Тучные клетки, выделяя ряд провоспалительных медиаторов, способствуют формированию липидных полосок и дестабилизации атеросклеротической бляшки [35]. Лейкотриены также играют важную роль в развитии атеросклероза. Выявлено, что генетически обусловленное изменение промотора 5-липноксигеназы также связано с астмой и атеросклерозом [35, 37].

У больных БА старших возрастных групп отмечается более высокий уровень фибриногена и С-реактивного белка (Hs-CRP) – известного воспалительного маркера и фактора риска ССЗ [32].

Точные механизмы, лежащие в основе преобладания коморбидных БА и ИБС у женщин, неизвестны. Более частое сочетание коморбидных БА и ИБС у женщин объясняется особенностями гормонального фона [38]. Считается, что эстроген повышает гуморальный иммунитет, тогда как андроген и прогестерон подавляют его. В исследованиях на грызунах было замечено, что гиперэстрогемия усиливала аллергическую сенсибилизацию и активацию тучных клеток [39]. Известно, что эстрадиол обладает способностью активировать тучные клетки, стимулируя их частичную дегрануляцию и усиливая их иммуноглобулин Е-индуцированную дегрануляцию, а также может стимулировать секрецию лейкотриена С₄. Цистеиновые лейкотриены, выделяемые лейкоцитами и клетками гладкой мускулатуры сосудов, являясь важными провоспалительными медиаторами астмы, становятся мощными бронхоконстрикторами и сосудосуживающими веществами, а также способствуют образованию активных форм кислорода (ROS). Механизмы, связывающие гормоны, астму и атеросклероз, несомненно, сложны, но A.Miller и соавт. [40] недавно продемонстрировали, что высвобождение лейкотриена С₄ из сосудистых гладкомышечных клеток имеет проатеросклеротическое действие, а также то, что монтелукаст – антагонист цистеиновых лейкотриеновых рецепторов, ингибирует образование ROS и уменьшает выраженность атеросклеротического процесса. Возможно, что именно индуцированное эстрадиолом производство лейкотриена С₄ может стимулировать образование ROS и атеросклероз у женщин [33, 40].

Рост распространенности ИБС у больных по мере старения объясняется, в частности, тем, что у пациентов с БА старших возрастных групп обнаруживаются более высокие показатели эозинофилов в бронхиальной ткани и уровни лейкотриена С₄ в моче (несмотря на то, что распространенность аллерген-специфического иммуноглобулина Е уменьшается с увеличением возраста возникновения астмы). Количество клеток, производящих лейкотриены в бронхиальных смывах, также выше у астматиков старших возрастных групп, в то время как у молодых пациентов с БА атопической группы отмечается больше CD3(+) лимфоцитов [35, 37].

Таким образом, у взрослых больных БА по сравнению с пациентами детского и юношеского возраста большую роль начинают играть опосредуемые лейкотриенами воспалительные процессы, что, в свою очередь, может привести к повышению риска развития атеросклероза [33].

Как и большинство коморбидных состояний, течение сочетанных БА и ИБС не обходится без взаимного влияния, взаимоотношения. Так, наблюдения, проведенные как зарубежными, так и отечественными исследователями, выявили, что сопутствующая ИБС усугубляла бронхообструкцию, следствием чего было снижение эффективности лечения БА [10]. С другой стороны, проведенные исследования убедительно продемонстрировали, что у лиц с тяжелой гормонозависимой астмой возрастает риск смерти от ИБС. Так, американские авторы опубликовали данные, согласно которым коэффициент смертности у женщин (преимущественно) и мужчин с коморбидными БА и ИБС был достоверно выше по сравнению с общей популяцией (2,5, 1,4 и 1,2 соответственно) [32]. В то же время существует и иное мнение. В литературе описаны результаты по меньшей мере 9 исследований, свидетельствующих о повышении риска смерти от коморбидной ИБС только у женщин с БА в возрасте старше 50 лет [30, 41]. Наконец, данные австралийских исследователей свидетельствуют, что у мужчин вероятность смерти от коморбидной ИБС выше на 33%, а у женщин – на 28%, чем в общей популяции [43].

У больных коморбидными БА и ИБС отмечалось более выраженное нарушение бронхиальной проходимости ($FEV1 < 80\%$ в группе коморбидных больных), объясняемое тем, что длительная воспалительная реакция в бронхиальном дереве у пациентов с БА способна вызвать необратимую обструкцию дыхательных путей и привести к снижению функции легких. Уменьшение же легочной функции было связано с увеличением риска развития ИБС у коморбидных больных и риском смерти от ИБС [37].

Интересным является и тот факт, что результаты некоторых исследований убедительно демонстрируют отсутствие связи между развитием ИБС у лиц с БА и традиционными факторами риска ИБС (высоким АД, повышенными уровнями липидов, курением) [32]. Однако высокие уровни фибриногена и С-реактивного белка (Hs-CRP) у лиц с коморбидностью сочетались с высокой распространенностью ИБС у больных БА [32]. Эти результаты еще раз показывают, что БА может приводить к развитию ССЗ с помощью механизмов, не связанных с традиционными факторами риска.

Коморбидные БА и ИБС в ряде случаев обуславливают некоторые диагностические проблемы. Известно, что хронические заболевания органов дыхания могут маскировать патологию сердечно-сосудистой системы, вызывая трудности в интерпретации клинических симптомов [11]. Так, приступообразная одышка, чувство заложенности (сдавления) в груди, являясь одними из важнейших клинических проявлений бронхообструкции при БА, также могут выступать как проявления стенокардии или ее эквивалентов.

Известно, что у больных БА гораздо чаще (от 57,2 до 66,7%), чем в общей популяции (от 35 до 40%), наблюдаются малосимптомные, в частности безболевого, формы ИБС [10]. Неудивительно, что в этих условиях особое значение в диагностике коморбидной ИБС приобретают инструментальные методы, в частности электрокардиография (ЭКГ), пробы с физической нагрузкой [42]. Однако у лиц с бронхиальной обструкцией оценка изменений конечной части желудочкового комплекса вызывает серьезные затруднения, так как подобные явления могут быть вызваны не только коронарной патологией, но и метаболическими изменениями, возникающими из-за гипоксии, гипоксемии и нарушения кислотно-основного состояния [28, 42].

Трудности диагностики, а также бессимптомное или атипичное течение ИБС приводят к тому, что у больных с бронхообструктивным заболеванием, не имевших ранее признаков ССЗ, в большинстве случаев (75%) смертность в пожилом и старческом возрасте наступает не от заболевания бронхолегочной системы или их осложнений, а от

внелегочных причин, среди которых безболевого ишемия миокарда имеет наибольший удельный вес (40,7%) [10].

И, конечно, сочетание БА и ИБС ведет к серьезным затруднениям при осуществлении медикаментозной терапии обоих заболеваний. Известно, что препараты, используемые для лечения одного из заболеваний, нежелательны или вовсе противопоказаны при лечении другого. Естественно, это не может не отразиться на эффективности проводимой терапии.

Так, с целью купирования и предупреждения усугубления воспаления дыхательных путей пациентам с БА показано назначение ГКС. В связи с этим многие исследователи уделяют особое внимание изучению влияния ГКС на течение коморбидных ССЗ и установление возможных взаимоотношений между эффектами стероидов и характером течения коморбидных БА и ИБС [43].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о степени влияния ГКС-терапии на течение ССЗ в зависимости от дозы и способа введения лекарственных препаратов. Так, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) наблюдался у лиц, ежедневно принимающих пероральные ГКС более 1 года. Использование же ингаляционных ГКС (ИГКС) ассоциируется со снижением риска инфаркта миокарда, общей и сердечно-сосудистой смертности при БА [43]. Также необходимо указать на то, что ГКС (включая и ИГКС) приводят к увеличению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, а следовательно, прогрессированию атеросклероза [28].

β_2 -Агонисты, являясь бронхолитиками первого ряда, широко используются в терапии БА. Однако неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты (включая аритмогенное действие за счет увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), удлинение интервала QT, метаболические эффекты, включая гипокалиемию, гипомagneмию и усиление гликогенолиза, соответственно, повышение уровня глюкозы в плазме) даже обычных доз β_2 -агонистов (особенно фенотерола) могут усилить ишемию миокарда [28, 43].

S. Onufrak и соавт. [33] описывали случаи связи между первым использованием β_2 -агонистов и развитием инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии у лиц с коморбидными БА и ИБС. Данные австралийских ученых лишь подтвердили уже имеющиеся сведения, выявив, что у лиц, принимающих короткодействующие β_2 -агонисты по потребности (но не реже 1 раза в день), существенно повышался риск ССО (2,66). Однако эти же ученые отметили, что кардиотоксические эффекты β_2 -агонистов могут быть ослаблены одновременным использованием ИГКС у пациентов с БА [43]. Также в литературе имеются данные, свидетельствующие о потенциальных неблагоприятных последствиях использования β_2 -агонистов длительного действия. Опубликованные результаты исследования SMART говорят о 4-кратном повышении летальности у пациентов с коморбидными БА и ИБС, принимавших β_2 -агонисты длительного действия в течение 7 мес, по сравнению с группой плацебо. При этом использование ИГКС в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия способно компенсировать потенциально опасные негативные эффекты последних (риск ССО – 0,56) [44].

Метилксантины (теофиллин), также обладающие аритмогенным эффектом, не рекомендованы к назначению больным коморбидными БА и ИБС. Их отсутствие в составе комплексной терапии не оказывает какого-либо отрицательного воздействия, так как они не являются препаратами выбора для лечения БА [28].

Следует помнить, что антигистаминные препараты I поколения (мебгидролин, хлоропирамин) и реже II поколения (терфенадин, астемизол), используемые для купирования явлений атопии, увеличивают интервал QT, что ограничивает их применение и требует соответствующего контроля в случае назначения. С целью противоаллергич-

ческой терапии следует выбирать антигистаминные препараты, не обладающие подобным эффектом, или отдать предпочтение кромогликатам (недокромил, кромолин-натрий), антилейкотриеновым препаратам (зафирлукаст, монтелукаст) [28, 45].

Омализумаб (препарат, представляющий собой антитела к иммуноглобулину E) повышает риск ИБС, аритмий, ХСН, цереброваскулярных заболеваний, тромбозов [28].

В свою очередь, терапия ИБС требует назначения β -АБ, противопоказанных при БА. Альтернативой являются блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) или блокаторы If-каналов синусового узла (ивабрадин) [46–48].

Препараты ацетилсалициловой кислоты способны вызывать развитие бронхиальной обструкции у больных аспириновой БА. Замена ацетилсалициловой кислоты на другие дезагреганты (например, клопидогрел) не снижает эффективности лечения ИБС [28].

Коррекция факторов риска ИБС у больных БА увеличивает выживаемость после обострений легочного заболевания. Представляет интерес тот факт, что назначение статинов пациентам с сочетанием БА и ИБС приводило к уменьшению воспаления дыхательных путей и снижало частоту обращения за неотложной врачебной помощью [49, 50].

Бронхиальная астма и нарушения сердечного ритма

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ, БА) различные нарушения сердечного ритма являются довольно частыми коморбидными состояниями и обнаруживаются в 40–90% случаев [51]. Если же говорить о сочетании «чистой» БА с нарушениями ритма, то цифры получаются скромнее. Так, ретроспективное исследование медицинской документации стационарных и амбулаторных пациентов с БА, наблюдавшихся в течение 5 лет, показало, что нарушения ритма встречались у 28% из них [10].

У больных БА могут наблюдаться практически все виды нарушений сердечного ритма, в том числе и фатальные, но наиболее часто выявляется синусовая тахикардия (до 98%). Более сложные нарушения сердечного ритма регистрируются преимущественно при тяжелом течении БА, из них наиболее частыми являются наджелудочковые аритмии – предсердная экстрасистолия, предсердная моно- и многофокусная тахикардия, мерцательная аритмия, реже – желудочковая экстрасистолия. Также отмечено, что при сочетании БА с кардиальной патологией возрастает частота транзиторных нарушений внутрижелудочковой проводимости [51, 52].

Имеющиеся в медицинской литературе данные свидетельствуют, что прогрессирование тяжести БА сочетается с увеличением ЧСС, а также ростом частоты выявления наджелудочковых и желудочковых экстрасистол. Так, в исследовании С.С.Пластиной [53] показано, что частая наджелудочковая экстрасистолия регистрировалась у 11,4% больных БА средней степени тяжести и 19,6% больных БА тяжелого течения, а частая желудочковая экстрасистолия – у 3,2 и 15,6% пациентов соответственно. Отмечено также, что частота возникновения аритмий предсердного и желудочкового происхождения у больных БА увеличивается во время обострения основного заболевания, что существенно отягощает его течение и затрудняет лечение [53].

Современные представления о роли ЧСС в определении прогноза для пациента, основанные на данных крупных эпидемиологических исследований [51, 54, 55], признают увеличение ЧСС в качестве независимого фактора риска неблагоприятных аритмий и внезапной смерти, предиктора сердечно-сосудистой и общей смертности в популяции.

Таким образом, неблагоприятное влияние нарушений сердечного ритма на течение БА и наоборот приводит к снижению качества жизни пациентов, ухудшению прогноза основного заболевания и увеличению риска внезапной смерти.

К числу наиболее важных причин, приводящих к развитию аритмий при БА, относят нарушение легочной вентиляции с гипоксемией, нарушениями кислотно-щелочного и электролитного балансов и легочную гипертензию. С нарастанием тяжести течения заболевания возрастает роль структурно-функциональных изменений миокарда правых отделов сердца – легочное сердце. Большое значение имеют развивающаяся вегетативная дисфункция, а также ятрогенные влияния и сопутствующая ИБС [11].

Гипоксемия, вызывая гипоксию миокарда, ведет к его электрической нестабильности и развитию аритмий. Тяжелое течение БА и формирование хронической гипоксии, которые приводят в конечном счете к нарушению вязкости крови за счет вторичного эритроцитоза и гиперагрегации форменных элементов, способствуя нарушению микроциркуляции, лишь усугубляют гипоксию миокарда и «закольцовывают» процесс [57, 58].

Кроме того, системные эффекты – спутники гипоксемии – только усугубляют ее аритмогенный эффект. Один из них – активация САС с повышением концентрации норадреналина в плазме крови. Способность катехоламинов повышать автоматизм клеток проводящей системы сердца известна, известно также, что это может привести к появлению эктопических водителей ритма. Аритмогенный эффект гиперкатехоламинемии связан с гипокали- и гипомagneмией. Необходимо упомянуть и о том, что на фоне гипоксии миокарда аритмогенные эффекты катехоламинов резко возрастают [59, 60].

Нейровегетативный дисбаланс, развивающийся на фоне обострения заболевания, может играть весомую роль в развитии аритмий, особенно наджелудочковых. Повышенная активность САС, особенно в сочетании с падением парасимпатической активности (наблюдаемой, как правило, при тяжелом течении БА), приводит к появлению жизнеопасных аритмий и серьезно увеличивает летальность [61].

Немаловажную роль в развитии нарушений сердечного ритма у больных с обструктивной патологией легких отводят легочной гипертензии. Выраженная легочная гипертензия приводит к гемодинамической перегрузке правых отделов сердца, развивается гипертрофия миокарда правого желудочка с фиброзными его изменениями и последующей дилатацией. Гипоксемия и токсическое действие продуктов воспаления способствуют развитию дистрофических изменений в сердечной мышце, также создавая предпосылки для развития разнообразных нарушений сердечного ритма. Результатом становится морфологическая неоднородность и как следствие – электрофизиологическая нестабильность миокарда.

Нарушение функции правого желудочка обычно ассоциировано с функциональными нарушениями левого желудочка, как результат – ишемия миокарда с электрической нестабильностью его участков [62].

И, конечно, важную роль в развитии нарушений сердечного ритма у больных БА играют ятрогенные факторы, в первую очередь прием метилксантинов и β -адреномиметиков [11].

Известные диагностические трудности может представлять дифференциация принадлежности кашля, который, как известно, является одним из важнейших симптомов БА, а также может иметь и «сердечное» происхождение, оставаясь проявлением аритмии [28].

Учитывая широкое распространение нарушений ритма у больных БА, а также неблагоприятное прогностическое

значение и отрицательное влияние на течение основного заболевания, актуальным считается как можно более раннее их выявление. С этой целью пациентам с БА рекомендовано проведение суточного ЭКГ-мониторирования с оценкой длительности и дисперсии интервала QT, эхокардиографии [31, 63].

В лечении БА необходимо учитывать выраженный аритмогенный эффект β_2 -агонистов, холинолитиков и метилксантинов (теофиллина), о чем мы уже упоминали. Особую осторожность необходимо соблюдать при наличии других факторов риска аритмий: ИБС, дисфункции левого желудочка, легочного сердца, гипертонического сердца и др. [28, 31, 43].

При назначении препаратов из этих групп следует строго следить за техникой их использования (ингаляционные формы препаратов) и кратностью приема, строго избегая передозировок, так как от этого зависит выраженность аритмогенного эффекта лекарственных средств. Так, в ряде исследований была выявлена достоверная связь между частотой использования ингаляционных симпатомиметиков и нарушениями сердечного ритма. У лиц, принимающих β_2 -агонисты бесконтрольно (но чаще 1 раза в сутки), частота суправентрикулярных и желудочковых аритмий была выше по сравнению с больными, использующими данный препарат по потребности или в среднетерапевтических дозах [43].

Также необходимо помнить об аритмогенном действии некоторых антигистаминных препаратов. Препаратами выбора является использование высокоселективных блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов (цетиризин, фексофенадин) [28].

С другой стороны, аритмии, возникающие при БА, требуют соответствующего терапевтического воздействия. И здесь не обходится без проблем, так как применение большинства противоаритмических препаратов затруднено или вовсе противопоказано (1A, 1B, 1C, 2 и 3-й класс антиаритмических препаратов) из-за усиления бронхиальной обструкции, удлинения интервала QT, угнетающего действия на дыхательный центр, фиброзирующего действия на легочную ткань и др. [28].

В этих условиях больные БА нуждаются в дифференцированном подходе к терапии нарушений сердечного ритма. В качестве антиаритмических средств препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов, в первую очередь из группы фенилалкиламинов (верапамил) и бензотиазепинов (дилтиазем) [66]. При синусовой тахикардии эффективным и безопасным считается блокатор I_f -каналов синусового узла (ивабрадин) [46, 47].

В литературе описаны результаты исследований, свидетельствующих о безопасности применения суперселективного β -АБ небиволола у больных БА и частой экстрасистолью [28, 64].

Бронхиальная астма и хроническая сердечная недостаточность

Известно, что длительная и выраженная бронхиальная обструкция способствует формированию легочной гипертензии, легочного сердца с дисфункцией правого желудочка и развитием ХСН [11]. Конечно, наиболее часто к развитию ХСН приводит ХОБЛ, именно это сочетание описано и изучено наиболее подробно. Данные же о сочетании БА и ХСН весьма малочисленны. Так, по сообщениям отечественных и зарубежных авторов, ХСН различной этиологии имеет место у 1/5 больных БА [8, 10, 31].

Длительное воспаление дыхательных путей при БА способствует ремоделированию бронхов, прогрессированию бронхообструкции и развитию легочной гипертензии. Так, имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что легочная гипертензия наблюдается у 81,8% больных БА [65]. Именно она считается одним из «звеньев-пере-

сечений» механизмов развития БА и ХСН. Известно, что при БА легочная гипертензия развивается вследствие генерализованного спазма легочных прекапилляров в ответ на снижение парциального давления кислорода в альвеолярном пространстве, носит прекапиллярный характер. При ССЗ с развитием левожелудочковой недостаточности развивается посткапиллярная легочная гипертензия, связанная с нарушением оттока крови из малого круга кровообращения. Однако вне зависимости от механизма развития легочная гипертензия, повышая нагрузку на правый желудочек, приводит к нарушению его функционального состояния (нарушая скорость и объем его диастолического наполнения), следовательно, способствует нарушению функции левого желудочка, вторично снижая его наполнение с развитием диастолической дисфункции последнего [11, 66].

В настоящее время при изучении единых механизмов сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний особое внимание уделяется эндотелиальной дисфункции и роли NO. В настоящее время NO является достоверным маркером активности воспаления при БА. Известно, что при обострении БА способность сосудов к эндотелийзависимой вазодилатации нарушается, восстанавливаясь в период ремиссии. С усугублением течения БА нарушения NO прогрессируют, что отражается на состоянии легочного кровотока [20]. Однако в период обострения БА отмечается снижение способности сосудов не только к эндотелийзависимой, но и к эндотелийнезависимой вазодилатации, возможно, из-за снижения восприимчивости гладкомышечных клеток сосудов к вазодилатирующим стимулам из-за гипоксии [11].

Известно, что уровень легочной гипертензии коррелирует с тяжестью течения БА и повышает риск летального исхода на 87,1% при увеличении среднего давления в легочной артерии выше 50 мм рт. ст. [67]. К тому же легочная гипертензия у больных БА приводит к увеличению числа тяжелых форм заболевания на 54,3%, а тяжелых обострений заболевания – в 3,4 раза. Легочная гипертензия в первые 10 лет способствует формированию дыхательной недостаточности (2-й степени и выше) у 88,9% пациентов с БА [67]. ССО (инфаркты миокарда, инсульты, тромбоэмболии) у пациентов с БА и легочной гипертензией возникают в 2 раза чаще, а ИБС развивается раньше в среднем на 10 лет [31, 67].

Симптомы ХСН, такие как одышка, кашель, повышенная утомляемость, тахикардия, характерны также и для бронхиальной обструкции, что может вызвать затруднения в процессе дифференциальной диагностики. Также известные трудности возникают в процессе дифференциации бронхиальной и сердечной астмы. В таких случаях традиционные методы исследования (ЭКГ, эхокардиография, рентгенография) не всегда приходят на помощь из-за трудностей выполнения или интерпретации [28, 48]. Именно здесь определение сердечных биомаркеров в крови (мозгового натрийуретического пептида и тропонина) может оказать реальную помощь. Так, наличие одышки при отсутствии повышения мозгового натрийуретического пептида есть свидетельство ее несердечного происхождения [11, 48]. В условиях повышенной воздушности легких и малого акустического окна при тяжелом обострении астмы визуализация структур сердца весьма затруднительна, в связи с чем возможно использование эхокардиографии с контрастированием [28]. Также известно, что больным с сочетанием БА и ХСН после перенесенного инфаркта миокарда в течение 6 мес не рекомендуют проводить фибробронхоскопию из-за высокого риска повторной ишемии [28].

Сочетание БА и ХСН создает свои трудности и в терапии этих состояний. Так, применение β_2 -агонистов (как короткодействующих, так и пролонгированного действия)

сопровождается повышением частоты госпитализаций по поводу ХСН на 49%, а также ростом общей смертности на 26% и сердечно-сосудистой – на 21% независимо от наличия систолической дисфункции левого желудочка [68].

Применение системных ГКС усугубляло течение ХСН вследствие задержки натрия и воды [28].

ИАПФ, являющиеся одной из важнейших медикаментозных групп при лечении сердечной недостаточности, в 5–10% случаев вызывают сухой кашель, не связанный с бронхоспазмом, но способный спровоцировать приступ удушья. В этой связи БРА становятся альтернативой ИАПФ. β-АБ, традиционно используемые для лечения ХСН наравне с ИАПФ, противопоказаны при БА, могут быть заменены на блокаторы If-каналов синусового узла (ивабрадин) [69].

Заключение

Сочетание БА и ССЗ, являясь одним из наиболее распространенных в структуре коморбидности obstructивных заболеваний [7, 48], остается одним из наименее изученных. Но даже то относительно небольшое количество исследований, посвященных изучению данной коморбидности, выявило у больных БА наличие высокого риска развития ССЗ, а также высокого риска сердечно-сосудистой смерти. Наблюдение за взаимным влиянием и взаимоотношением коморбидных патологий показало, что более тяжелое течение БА сочеталось с большей распространенностью ССЗ, в свою очередь, наличие сопутствующих ССЗ способствовало дестабилизации БА, снижению эффективности противоастматической терапии и в конечном счете прогрессированию основного заболевания. Подобное сочетание также создает определенные диагностические трудности из-за нивелирования или извращения клинических проявлений коморбидных заболеваний, а также серьезные трудности в терапии всех сочетанных заболеваний. Учитывая изложенное, становится понятной необходимость дальнейшего всестороннего изучения проблемы коморбидности БА и ССЗ, результатом которой должна стать разработка специальных диагностических алгоритмов, а также специальных схем лечения.

Литература/References

1. Прасолов В.И., Токарев В.В. Продолжительность жизни как критерий социальной политики. Труд и социальные отношения 2017; 2: 86–103. / Prasolov V.I., Tokarev V.V. Prodolzhitel'nost' zhizni kak kriterij social'noj politiki. Trud i social'nye otnosheniya 2017; 2: 86–103. [in Russian]
2. Мельникова Т.А. Показатели эффективности мер демографической политики Российской Федерации. Гос. служба. 2015; 1 (93): 84–7. / Melnikova T.A. Pokazateli effektivnosti mer demograficheskoy politiki Rossijskoj Federacii. Gos. sluzhba. 2015; 1 (93): 84–7. [in Russian]
3. Fortin M, Bravo G, Hudon C et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med* 2005; 3: 8–223.
4. Fortin M, Lapointe L, Hudon C et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2 (20): 51.
5. Guiding Principles for the Care of Older Adults with Multimorbidity: An Approach for Clinicians. *J Am Geriatrics Soc* 2012; 60: 1–25.
6. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский мед. журн.* 2014; 1 (29): 7–12. / Shirinskij V.S., Shirinskij I.V. Komorbidnye zabolevaniya – aktual'naya problema klinicheskoy meditsiny. *Sibirskij med. zhurn.* 2014; 1 (29): 7–12. [in Russian]
7. Верткин А.Л., Скотников А.С., Губжикова О.М. Коморбидность при хронической obstructивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта. *Лечащий врач.* 2013; 9: 20–4. / Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Gubzhikova O.M. Komorbidnost' pri hronicheskoy obstructivnoj bolezni legkih: rol' hronicheskogo sistemnogo vospaleniya i kliniko-farmakologicheskie nishi roflumilasta. *Lechashchij vrach.* 2013; 9: 20–4. [in Russian]
8. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. *Respir Med* 2012; 106: 249–56.
9. Задонченко В.С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими obstructивными болезнями легких. *Рус. мед. журн.* 2003; 9 (11): 35–9. / Zadionchenko V.S. Kliniko-funkcional'nye osobennosti arterial'noj gipertenzii u bol'nyh hronicheskimi obstructivnymi boleznyami legkih. *Rus. med. zhurn.* 2003; 9 (11): 35–9. [in Russian]
10. Урясьев О.М. Бронхиальная астма и коморбидная кардиальная патология: частота и клинико-функциональные особенности. *Земский врач.* 2012; 3 (20): 22–7. / Uryas'ev O.M. Bronhial'naya astma i komorbidnaya kardial'naya patologiya: chastota i kliniko-funkcional'nye osobennosti. *Zemskij vrach.* 2012; 3 (20): 22–7. [in Russian]
11. Урясьев О.М. Бронхиальная астма и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Земский врач.* 2015; 4: 5–14. / Uryas'ev O.M. Bronhial'naya astma i zabolevaniya serdechno-sosudistoj sistemy. *Zemskij vrach.* 2015; 4: 5–14. [in Russian]
12. Кушелевский Б.Г., Ренева Т.Г. Сочетание бронхиальной астмы и гипертонической болезни как пример конкурирующих заболеваний. *Терапевт. архив.* 1961; 6 (36): 62–7. / Kuselevskij B.G., Reneva T.G. Sochetanie bronhial'noj astmy i gipertonicheskoy bolezni kak primer konkuriruyushchih zabolevanij. *Terapevt. arhiv.* 1961; 6 (36): 62–7. [in Russian]
13. Мухарьямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Кардиология.* 1974; 12 (34): 55–61. / Muharlyamov N.M., Sattbekov Zh.S., Suchkov V.V. Sistemnaya arterial'naya gipertenziya u bol'nyh hronicheskimi nespecificheskimi zabolevaniyami legkih. *Kardiologiya.* 1974; 12 (34): 55–61. [in Russian]
14. Каримов Д.С., Алимов А.Т. К вопросу системной артериальной гипертензии при бронхиальной астме. *Сб. науч. тр. Ташкент, 1982; с. 39–42.* / Karimov D.S., Alimov A.T. K voprosu sistemnoj arterial'noj gipertenzii pri bronhial'noj astme. *Sb. nauch. tr. Tashkent, 1982; s. 39–42.* [in Russian]
15. Бобров В.А. Состояние миокарда, гуморальные субстанции у больных с бронхиальной астмой и артериальной гипертензией. *Клин. медицина.* 1989; 11: 31–5. / Bobrov V.A. Sostoyanie miokarda, gumoral'nye substancii u bol'nyh s bronhial'noj astмой i arterial'noj gipertenziej. *Klin. medicina.* 1989; 11: 31–5. [in Russian]
16. Dart RA, Gollub S, Lazar J. Treatment of Systemic Hypertension in Patients With Pulmonary Disease. *Chest* 2003; 123: 222–43.
17. Жданов В.Ф., Амосов В.И., Синецына Т.М. и др. Особенности легочной микроциркуляции и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией. *Терапевт. архив.* 199; 10 (63): 144–6. / Zhdanov V.F., Amosov V.I., Sinicyna T.M. i dr. Osobennosti legochnoj mikrocirkulyacii i funkcii vneshnego dyhaniya u bol'nyh bronhial'noj astмой s sistemnoj arterial'noj gipertenziej. *Terapevtich. arhiv.* 199; 10 (63): 144–6. [in Russian]
18. Ушаков В.Ф. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления у больных бронхиальной астмой с пульмогенной артериальной гипертензией. *Мед. наука и образование Урала.* 2010; 4 (11): 87–9. / Ushakov V.F. Issledovanie svyazi markerov vospaleniya s urovnem arterial'nogo davleniya u bol'nyh bronhial'noj astмой s pul'mogennoj arterial'noj gipertenziej. *Med. nauka i obrazovanie Urala.* 2010; 4 (11): 87–9. [in Russian]
19. Баранов В.С. Гены предрасположенности, или Болезни, которые нас выбирают. *Наука в России.* 2003; 1: 27–31. / Baranov V.S. Geny predraspolozhennosti, ili Bolezni, kotorye nas vybirayut. *Nauka v Rossii.* 2003; 1: 27–31. [in Russian]
20. Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизма синтаза оксида азота в формировании коморбидной патологии – бронхиальной астмы и гипертонической болезни. *Казанский мед. журн.* 2017; 2 (98): 226–32. / Uryas'ev O.M., Shahanov A.V. Rol' polimorfizma sintaza oksida azota v formirovanii komorbidnoj patologii – bronhial'noj astmy i gipertonicheskoy bolezni. *Kazanskij med. zhurn.* 2017; 2 (98): 226–32. [in Russian]
21. Ушаков В.Ф., Кушникова И.П., Рыбалка О.О. Клиническое течение бронхиальной астмы с сопутствующей артериальной гипертензией. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2013; 1 (15): 37–41. / Ushakov V.F., Kushnikova I.P., Rybalka O.O. Klinicheskoe techenie bronhial'noj astmy s soputstvuyushchej arterial'noj gipertenziej. *Vestnik SurGU. Medicina.* 2013; 1 (15): 37–41. [in Russian]
22. Гармазина М.В., Будневский А.В. Бронхиальная астма и гипертоническая болезнь: особенности клинико-психологического статуса и реабилитации пациентов с сочетанной патологией. *Научно-мед. вестн. центрального Черноземья.* 2008; 32: 63–9. / Garmazina M.V., Budnevskij A.V. Bronhial'naya astma i gipertonicheskaya bolezni': osobennosti kliniko-psihologicheskogo statusa i reabilitacii pacientov s sochetannojo patologiej. *Nauchno-med. vestn. central'nogo Chernozem'ya.* 2008; 32: 63–9. [in Russian]
23. Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: 156–64.
24. Боровков Н.Н., Добротина И.С., Бердникова Л.В. Особенности артериального давления по данным суточного мониторирования у больных артериальной гипертензией на фоне обострения бронхиальной астмы. *Мед. альманах.* 2012; 1: 152–83. / Borovkov N.N., Dobrotina I.S., Berdnikova L.V. Osobennosti arterial'nogo davleniya po danym sutochnogo monitorirovaniya u bol'nyh arterial'noj gipertenziej na fone obostreniya bronhial'noj astmy. *Med. al'manah.* 2012; 1: 152–83. [in Russian]

25. Доля Е.М. Вопросы патогенеза и лечения артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой. Крымский терапевт. журн. 2014; 1: 45–50. / Dolya E.M. Voprosy patogeneza i lecheniya arterial'noj gipertenzii u bol'nykh bronhial'noj astmoj. Krymskij terapevtich. zhurn. 2014; 1: 45–50. [in Russian]
26. Кароли Н.А., Рощина А.А., Ребров А.П. Роль пролонгированного антагониста кальция (амлодипина малеат) в лечении артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой. Клиницист. 2011; 5 (1): 54–9. / Karoli N.A., Roshchina A.A., Rebrov A.P. Rol' prolongirovannogo antagonista kal'ciya (amlodipina maleat) v lechenii arterial'noj gipertenzii u bol'nykh bronhial'noj astmoj. Klinicist. 2011; 5 (1): 54–9. [in Russian]
27. Кочкина М.С., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение. Кардиология. 2005; 1: 63–71. / Kochkina M.S., Zatejshchikov D.A., Sidorenko B.A. Izmerenie zhestkosti arterij i ee klinicheskoe znachenie. Kardiologiya. 2005; 1: 63–71. [in Russian]
28. Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 544. / Belyalov F.I. Lechenie boleznej v usloviyah komorbidnosti. M.: GEOTAR-Media, 2016; s. 544. [in Russian]
29. Саковец Т.Г., Богданов Э.И. Гипокалиемические миоплегии. Казанский мед. журн. 2013; 6 (94): 933–8. / Sakovets T.G., Bogdanov E.I. Gipokaliemicheskie mioplegii. Kazanskij med. zhurn. 2013; 6 (94): 933–8. [in Russian]
30. Kim J, Purushottam B, Chae YK et al. Relation Between Common Allergic Symptoms and Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants. Am J Cardiol 2010; 7 (106): 984–7.
31. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK et al. Adult Asthma and Risk of Coronary Heart Disease, Cerebrovascular Disease, and Heart Failure: A Prospective Study of 2 Matched Cohorts. Am J Epidemiol 2012; 11 (176): 1014–24.
32. Lee HM, Truong ST, Wong ND. Association of adult-onset asthma with specific cardiovascular conditions. Respir Med 2012; 106: 948–53.
33. Onufrak SJ, Abramson JL, Austin HD et al. Relation of Adult-Onset Asthma to Coronary Heart Disease and Stroke. Am J Cardiol 2008; 101: 1247–52.
34. Appleton SL, Ruffin RE, Wilson DH et al. Asthma is associated with cardiovascular disease in a representative population sample. Obesity Res Clin Practice 2008; 2: 91–9.
35. Miranda C, Busacker A, Balzar S et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 8–101.
36. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 8–11.
37. Hsu JY, King SL, Kuo BI et al. Age of onset and the characteristics of asthma. Respirology 2004; 9: 72–369.
38. Vrieze A, Postma DS, Kerstjens HA. Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 271–82.
39. Petri M. Long-term outcomes in lupus. Am J Manag Care 2001; 7: 480–5.
40. Miller AP, Feng W, Xing D et al. Estrogen modulates inflammatory mediator expression and neutrophil chemotaxis in injured arteries. Circulation 2004; 110: 1664–9.
41. Schanen JG, Iribarren C, Shahar E et al. Asthma and incident cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Thorax 2005; 60: 633–8.
42. Поздняков Ю.М. и др. Коронарный больной и коморбидные состояния. Практическое руководство. М., 2012; с. 180. / Pozdnyakov Yu.M. i dr. Koronarnyj bol'noj i komorbidnye sostoyaniya. Prakticheskoe rukovodstvo. M., 2012; s. 180. [in Russian]
43. Appleton SL, Ruffin RE, Wilson DH. Cardiovascular disease risk associated with asthma and respiratory morbidity might be mediated by short-acting β_2 -agonists. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 30–124.
44. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 2006; 15 (129): 15–26.
45. Rosero SZ, Zareba W, Moss AJ et al. Asthma and the risk of cardiac events in the long QT syndrome. Am J Cardiol 1999; 12 (84): 1406–11.
46. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J 2009; 30: 2337–45.
47. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 1091–9.
48. Демко И.В., Гордеева Н.В., Петрова М.М., Артюхов И.П. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с патологией сердечно-сосудистой системы. Бюллетень сибирской медицины. 2007; 2: 90–7. / Demko I.V., Gordeeva N.V., Petrova M.M., Artyuhov I.P. Klinika i lechenie bronhial'noj astmy, sochetayushchiesya s patologiej serdечно-sosudistoj sistemy. Byulleten' sibirskoj mediciny. 2007; 2: 90–7. [in Russian]
49. Tse SM, Li L, Butler MG et al. Statin Exposure Is Associated with Decreased Asthma-related Emergency Department Visits and Oral Corticosteroid Use. Am J Respir Crit Care Med 201; 9 (188): 1076–82.
50. Yuan C, Zhou L, Cheng J et al. Statin as potential therapeutic drug for asthma? Respir Res 2012; 13: 108.
51. Warner MJ, Rutten FH, Kors JA et al. Cardiac arrhythmias in adult patients with asthma. J Asthma 2012; 9 (49): 942–6.
52. Garrard CS, Seidler A, McKibben A et al. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma. Clin Autonome Res 1992; 2 (2): 105–11.
53. Пластинина С.С. Нарушения ритма сердца у больных бронхиальной астмой, пути профилактики и способы их коррекции. Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2009. / Plastinina S.C. Narusheniya ritma serdca u bol'nykh bronhial'noj astmoj, puti profilaktiki i sposoby ih korrekcii. Dis. ... kand. med. nauk. N. Novgorod, 2009. [in Russian]
54. Bikina M, Larson MG, Levy D. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1992; 12 (117): 6–990.
55. Saccarecia F. Heart rate as predictor of mortality: the MATISS project. Am J Public Health 2001; 91: 1258–63.
56. Warner MJ, Rutten FH, de Boer A. Resting heart rate is a risk factor for mortality in chronic obstructive pulmonary disease, but not for exacerbations or pneumonia. PLoS One 2014; 8 (9): 105–52.
57. Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological consideration. J Hum Hypertens 1997; 11 (1): 19–27.
58. Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A et al. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. J Hypertens 1997; 15: 1423–30.
59. Osuorji I, Williams C, Hessney J et al. Acute stress cardiomyopathy following treatment of status asthmaticus. South Med J 2009; 3 (102): 301–3.
60. Helfant RH. Hypokalemia and arrhythmias. Am J Med 1986; 4 (80): 13–22.
61. Марченко В.Н., Трофимов В.И., Александрин В.А. и др. Нейровегетативная регуляция кардиореспираторной функциональной системы у больных бронхиальной астмой. Вестн. совр. клин. мед. 2010; 3: 26–9. / Marchenko V.N., Trofimov V.I., Alexandrin V.A. i dr. Nejrovegetativnaya regulyaciya kardiorospiratornoj funkcional'noj sistemy u bol'nykh bronhial'noj astmoj. Vestn. sovr. klin. med. 2010; 3: 26–9. [in Russian]
62. Bouvy ML, Heerdink ER, de Bruin ML et al. Use of sympathomimetic drugs leads to increased risk of hospitalization for arrhythmias in patients with congestive heart failure. Arch Intern Med 2000; 16 (160): 2477–80.
63. Rosero SZ, Zareba W, Moss AJ et al. Asthma and the risk of cardiac events in the long QT syndrome. Am J Cardiol 1999; 12 (84): 1406–11.
64. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. Ann Intern Med 2002; 137: 715–25.
65. Rich J, Thenappan T, Murphy D, O'Callaghan DS. From endothelial progenitor cells to vascular remodeling and more: 6 months in pulmonary hypertension. Int J Clin Pract 2007; 61 (158): 26–36.
66. Демко И.В., Собко Е.А., Кропосина А.Ю. и др. Особенности ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных бронхиальной астмой. Сибирское мед. обозрение. 2016; 3 (99): 48–55. / Demko I.V., Sobko E.A., Kroposhina A.Yu. i dr. Osobennosti remodelirovaniya pravyyh i levyyh otdelov serdca u bol'nykh bronhial'noj astmoj. Sibirskoe med. obozrenie. 2016; 3 (99): 48–55. [in Russian]
67. Гяглошвили Я.К. Клинико-патогенетические особенности формирования легочной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений у больных с бронхиальной астмой. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009; с. 126. / Gagloshvili Ya.K. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti formirovaniya legochnoj gipertenzii i serdечно-sosudistykh oslozhnenij u bol'nykh s bronhial'noj astmoj. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2009; s. 126. [in Russian]
68. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772–6.
69. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129–200.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»; проф. каф. клинической фармакологии и преледвтки внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Голобородова Ирина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: giv5555@rambler.ru

Воеводина Надежда Юрьевна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «ГКБ им. Е.О.Мухина». E-mail: gkb-mukhina@zdrav.mos.ru

Фомина Вера Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Серегин Андрей Анатольевич – зав. пульмонологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. Е.О.Мухина». E-mail: gkb-mukhina@zdrav.mos.ru