

Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, А.И.Кочетков¹

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. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ostroumova.olga@mail.ru

В статье представлен современный взгляд на проблему коморбидных хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), дана эпидемиологическая характеристика вопроса. Показано влияние коморбидных состояний на обострение легочного процесса, общий прогноз и исходы для отдельно взятого пациента. Описаны возможные патогенетические пути, обуславливающие высокую частоту развития коморбидных ССЗ при ХОБЛ и способствующие их взаимопотенцированию. С точки зрения актуальных клинических рекомендаций рассмотрены последние достижения в вопросах ведения и лечения пациентов с ХОБЛ и сочетанными ССЗ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, клинические рекомендации.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 54–61. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61

Review

Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines

O.D.Ostroumova^{✉1,2}, A.I.Kochetkov¹

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. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

The article presents a modern view on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and comorbid cardiovascular disease, the epidemiology is also discussed. The influence of comorbid disease on exacerbation development, prognosis and outcomes is demonstrated. Possible pathogenesis that contributes to high rate of comorbid cardiovascular disease development in patients with COPD and also to synergism in their development is presented. With regard to actual clinical guidelines the advances in COPD patients with comorbid cardiovascular disease management and treatment are discussed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, hypertension, atrial fibrillation, cardiac failure, ischemic heart disease, clinical guidelines.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 54–61. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61

Введение

В конце 2017 г. вышел в свет новый пересмотр Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких – ХОБЛ (GOLD 2018 – Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) [1]. Обновленные рекомендации рассматривают последние достижения в области диагностики, стратегий терапии и роли сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ. Существенная часть этого нового документа посвящена диагностике и лечению коморбидных состояний у пациентов с ХОБЛ. Помимо важности выявления и лечения обструктивного апноэ сна, рака легких в GOLD 2018 говорится о первоочередном значении осведомленности врача о наличии у больного ХОБЛ сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой патологии как наиболее часто встречающейся, а также их рационального лечения с минимизацией полипрагмазии.

Следует подчеркнуть, что ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности, особенно среди курящих пациентов старше 40 лет [2]. По прогнозу Все-

мирной организации здравоохранения, к 2020 г. в рейтинге наиболее частых причин смерти и инвалидизации ХОБЛ поднимется на третье место с четвертой позиции, занимаемой в настоящее время [1]. Несмотря на проводимые в мировых масштабах исследования по проблеме данного заболевания, активное развитие программ и затраты в сфере здравоохранения, связанные с борьбой с ХОБЛ, результаты статистического анализа свидетельствуют о дальнейшей тенденции к увеличению смертности на фоне ХОБЛ [2]. В противоположность этому число смертей от других наиболее распространенных причин летальных исходов – рака и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – имеет тренд снижения. Главной причиной, затрудняющей выбор оптимальной тактики лечения пациента с ХОБЛ и снижающей ее эффективность, является то, что такие больные, как правило, имеют ряд сопутствующих хронических заболеваний. Наличие у больных ХОБЛ коморбидной патологии связано в первую очередь с общностью факторов риска данных заболеваний, и ведущую роль здесь играют возраст и курение.

Следует подчеркнуть, что от характера коморбидности при ХОБЛ существенно зависят ключевые особенности лечения легочного процесса, и в связи с этим необходимо обращать детальное внимание на сопутствующие заболевания подчеркивается уже в первой главе GOLD 2018 [1], где указано следующее: «У большинства пациентов ХОБЛ ассоциируется с клинически значимыми сопутствующими хроническими заболеваниями, которые увеличивают заболеваемость и смертность на фоне нее». Помимо этого, коморбидные состояния очень часто ведут к снижению качества жизни уже на ранних стадиях ХОБЛ, увеличивают затраты в системе здравоохранения на комплекс мероприятий по поддержке больных с obstructивными заболеваниями легких и создают дополнительные затруднения для лечащих врачей.

Коморбидные ХОБЛ заболевания представляют довольно широкую гетерогенную группу, включающую в себя заболевания, независимо сосуществующие с ХОБЛ и не имеющие каких-либо других этиологических основ; заболевания, обладающие общими с ХОБЛ факторами риска и едиными патогенетическими путями развития; заболевания, течение которых осложняется легочными и/или системными проявлениями ХОБЛ или которые, наоборот, сами негативно влияют на процесс в легких. Такая гетерогенность этой группы способствовала в последние годы активному обсуждению термина «коморбидность» и его смысловому значению в попытке унификации разных его определений. Однако, несмотря на это, к настоящему времени в научном мире нет единой общепризнанной трактовки данного понятия. Вместе с тем вопросы терминологии не должны уводить наше внимание от важности того факта, что, с одной стороны, у пациентов с ХОБЛ с наличием сопутствующих заболеваний, как правило, имеют место более неблагоприятные исходы, а с другой – таким больным требуется более комплексный персонализированный подход в вопросе тактики терапевтических вмешательств, необходимый в конечном счете для стабилизации состояния и достижения лучших исходов.

Причины, лежащие в основе формирования феномена коморбидности при ХОБЛ, до настоящего времени полностью не установлены. На сегодняшний день накоплено большое количество научных доказательств взаимосвязи ХОБЛ с другими возраст-ассоциированными состояниями и заболеваниями, имеющими с ней общие факторы риска и/или патогенез [3]. Эти факты широко поддерживаются общепризнанной гипотезой о важнейшей роли ХОБЛ в поддержании системного воспаления в организме [4].

Важной тенденцией последних лет в здравоохранении становится все более возрастающее внимание к проблеме коморбидности в клинической медицине в целом и пульмонологии в частности. Результатом этого стало появление в большинстве современных рекомендаций и стандартов по диагностике и лечению тех или иных заболеваний разделов, посвященных коморбидным пациентам. Как уже отмечалось, такой раздел есть и в GOLD 2018. В настоящем обзоре нам хотелось бы рассмотреть ССЗ, сопутствующие ХОБЛ, поскольку они являются одними из наиболее частых и значимых для прогноза нозологий у данной категории пациентов, а также привести актуальные данные соответствующих клинических рекомендаций, касающиеся особенностей ведения коморбидных больных ХОБЛ.

Эпидемиология ССЗ у пациентов с ХОБЛ

ССЗ представляют собой одни из наиболее распространенных и значимых коморбидных состояний при ХОБЛ: у пациентов с данным заболеванием в 2–3 раза выше риск развития ССЗ и в 1,6 раза – артериальной гипертензии (АГ), которые являются ведущей причиной смертности. Согласно данным Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Российского респи-

раторного общества (РРО) [5] среди пациентов с ХОБЛ АГ диагностируется в 62,2% случаев, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 27% и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – в 23,6% случаев. По данным Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) [6], у больных ХОБЛ выше распространенность сопутствующих ССЗ и цереброваскулярных заболеваний: ХСН – в 4 раза, ИБС – 2, стенокардии и инфаркта миокарда – 2,5, периферических заболеваний артерий и нарушений ритма сердца – 2,4, мозгового инсульта – 1,5 раза. ССЗ служат основной причиной госпитализации пациентов с ХОБЛ, составляя 42% случаев, тогда как респираторные осложнения – только 14%. В исследовании Lung Health Study [7], в котором в течение 5 лет наблюдали за 5887 больными легкой/среднетяжелой ХОБЛ, было обнаружено, что при снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на каждые 10% риск сердечно-сосудистой летальности возрастал на 28%, а риск нефатальных коронарных событий – на 20% (с учетом поправки на пол, возраст, курение и терапию).

Артериальная гипертензия

Среди коморбидных состояний при ХОБЛ одно из первых мест по встречаемости занимает АГ, увеличивая количество госпитализаций и смертность независимо от ХОБЛ. В свою очередь, ХОБЛ выявляется у каждого четвертого пациента с АГ в возрасте от 25 до 64 лет. У большинства больных (87,5%) АГ развивается на фоне заболеваний легких, в среднем через 11 лет, лишь в 12,5% АГ предшествует развитию легочной патологии [5]. В последнем исследовании S.Kim и соавт. (2017 г.) [8] ХОБЛ была диагностирована у 22,9% лиц, страдающих АГ, и у 14,3% лиц без нее.

В настоящее время отсутствует однозначная трактовка патогенеза АГ при ХОБЛ. Существуют две точки зрения по данному вопросу. Первая заключается в том, что оба заболевания развиваются независимо друг от друга и патогенетически не связаны, сторонники второй теории рассматривают ХОБЛ в качестве инициирующего фактора развития АГ у коморбидного пациента (так называемая пульмоногенная АГ) [9, 10].

Центральным пусковым механизмом развития АГ у пациентов с ХОБЛ служит гипоксия, вызывающая активацию симпатoadрeнальной нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, как следствие, происходят вазоконстрикция и выброс альдостерона [10]. Кроме того, играет роль угнетение эндотелийзависимой вазодилатации (повышенная выработка эндотелина, тромбосана, снижение секреции оксида азота) и резкие колебания внутригрудного давления, возникающие во время эпизодов удушья [10]. Последние приводят к значительной активации симпатической нервной системы и развитию вазоконстрикции, а также влияют на синтез гормонов, ответственных за регуляцию объема циркулирующей крови (простагландины, предсердный натрийуретический пептид).

Что касается медикаментозного лечения АГ при сопутствующей ХОБЛ, то в GOLD 2018 [1] по этому вопросу имеется довольно небольшой объем информации – эксперты указывают на необходимость контроля артериального давления (АД) в соответствии с действующими рутинными рекомендациями по лечению АГ, не выделяя каких-либо особенностей в принципах терапии последней. При этом в пока еще актуальных Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2013 г. [11] раздел по особенностям антигипертензивной терапии у пациентов с ХОБЛ отсутствует в принципе. Но здесь следует отметить, что в июне 2018 г. в ходе 28-го Европейского конгресса по АГ ожидается выход в свет нового пересмотра данных рекомендаций, и, весьма вероятно, проблема терапии коморбидной ХОБЛ АГ в них будет всецело освещена.

Говоря о медикаментозном контроле АД при ХОБЛ, необходимо помнить, что ряд антигипертензивных препаратов (АГП) может влиять на бронхиальную проходимость, а также модифицировать те или иные системные эффекты, вызванные применением лекарственных средств для терапии ХОБЛ. В связи с этим РМОАГ и РРО впервые были разработаны рекомендации по диагностике и лечению пациентов с АГ и ХОБЛ [5], а в 2016 г. вышел в свет согласительный документ ESH, описывающий принципы терапии АГ у пациентов с ХОБЛ [6]. Нам хотелось бы привести особенности применения основных классов АГП исходя из сведений, представленных в упомянутых документах. Также следует указать, что на сегодняшний день отсутствуют данные рандомизированных многоцентровых исследований, оценивающих эффективность и безопасность АГП у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, поэтому все имеющиеся рекомендации соответствуют уровню доказательности С – «доказательства по результатам неконтролируемых или нерандомизированных, или обсервационных исследований».

Диуретики

В целом можно сказать, что использование диуретиков может иметь преимущества при избыточной задержке жидкости, которая может наблюдаться при развитии ХСН на фоне ХОБЛ и/или АГ. Есть данные о том, что диуретики замедляют ремоделирование сосудов легких. Тем не менее диуретики способны снижать уровень калия крови и тем самым потенцировать гипокалиемический эффект ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов. Тиазидные диуретики также могут вызывать задержку CO_2 в организме, усиливать алкалоз-ассоциированную гипоксию у больных со сниженной вентиляцией легких, приводить к дегидратации, повышая тем самым уровень гематокрита и нарушая реологические свойства мокроты. Исходя из этих фактов диуретики в целом не рекомендуются как препараты выбора для лечения АГ у пациентов с ХОБЛ [6, 12].

Блокаторы кальциевых каналов

Данный класс АГП вызывает релаксацию гладкомышечных клеток бронхов, а также замедляет снижение ОФВ_1 . Блокаторы кальциевых каналов (БКК) способны потенцировать бронхолитический эффект ингаляционных β_2 -агонистов и снижать неспецифическую реактивность бронхов. Таким образом, назначение препаратов данной группы может нести определенные преимущества у пациентов с АГ и ХОБЛ. БКК, как правило, не приводят к значимым нежелательным явлениям со стороны воздухоносных путей. Тем не менее есть данные о том, что отдельные представители данного класса (в частности, нифедипин [13]) могут ухудшать нормальное соотношение «перфузия/вентиляция» и, следовательно, усугублять гипоксию. В этой связи на фоне постоянного приема БКК рекомендуется рутинное мониторирование сатурации гемоглобина кислородом [6, 12].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Хорошо известно, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) могут вызывать сухой кашель, в силу влияния на метаболизм брадикинина, приводить к обострению бронхиальной астмы, а в ряде случаев даже являться ее триггером, увеличивая биодоступность субстанции Р. Вместе с тем, как доказано в исследованиях, ИАПФ снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с АГ, ИБС, ХСН. Кроме того, они уменьшают частоту госпитализаций по причинам, связанным с обострениями ХОБЛ. ИАПФ способны нивелировать гипокалиемический эффект β_2 -агонистов. Бронхоспазм составляет 10% от всех побочных эффектов, зафиксированных при приеме ИАПФ, поэтому нежелательно

назначать этот класс АГП у пациентов с сочетанием ХОБЛ и бронхиальной астмой [6, 12]. В целом в клинических исследованиях побочные эффекты на фоне приема ИАПФ регистрировались редко, а переносимость данных АГП была хорошей.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Важным преимуществом блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) перед ИАПФ служит то, что, обладая всеми положительными качествами последних, БРА не вызывают кашель и практически не приводят к развитию ангионевротического отека. Переносимость БРА пациентами, у которых в анамнезе имел место ИАПФ-ассоциированный кашель, сопоставима с таковой для плацебо [6]. Есть данные о том, что лозартан препятствует развитию метахолининдуцированного бронхоспазма и замедляет темпы снижения ОФВ_1 . Однако в единичном исследовании [14] лозартан все-таки вызывал кашель, вероятно, благодаря угнетению высвобождения эндогенного оксида азота. Так или иначе, но в настоящее время БРА считаются предпочтительным классом для терапии АГ при ХОБЛ [12]. И следует отметить, что в Согласительном документе ESH [6] подчеркивается польза от применения БРА, поскольку гипоксия является мощным индуктором активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

β -Адреноблокаторы

Применение β -адреноблокаторов (β -АБ) у пациентов с бронхообструктивным синдромом до сих пор является предметом дискуссий. Утяжеление течения бронхиальной астмы и даже развитие ее обострений на фоне применения неселективных β -АБ являются хорошо известным фактом. Что касается высокоселективных β_1 -блокаторов (например, бисопролола), а также тех из них, которые демонстрируют свойства умеренных β_2 -агонистов (например, целипролол) или β_3 -агонистов и тем самым стимулируют выработку эндогенного оксида азота (например, небиволол), то воздействие данных препаратов либо сведено к минимуму, либо отсутствует в принципе.

Крупных исследований по влиянию β -АБ на бронхиальную проходимость не проводилось, в связи с чем доказательная база применения их у пациентов с ХОБЛ основывается на данных метаанализов. Целью одного из них была оценка переносимости кардиоселективных β -АБ у пациентов с бронхообструктивным синдромом [12, 15]. Результаты показали, что одна доза кардиоселективного β -АБ вызывала в среднем незначительное (на 7%) уменьшение показателя ОФВ_1 , что не сопровождалось усилением симптомов дыхательной недостаточности. При приеме β -АБ в течение нескольких дней показатели внешнего дыхания в группах не отличались от группы плацебо. Более того, отмечалось 9% улучшение ответа на ингаляционные β_2 -агонисты, что может быть связано с сенситизацией β_2 -адренорецепторов [15]. Также необходимо отметить, что терапия селективными β_1 -АБ снижает как общую, так и сердечно-сосудистую смертность.

В Согласительном документе ESH [6] также указано, что высокоселективные β_1 -АБ могут снижать частоту эпизодов острой бронхиальной обструкции на фоне обострений заболеваний легких и собственно уменьшать количество обострений ХОБЛ вне зависимости от тяжести обструкции воздухоносных путей. В недавнем клиническом исследовании у пациентов с остро декомпенсированной ХСН в сочетании с ХОБЛ смертность среди больных, не получавших β -АБ, была выше по сравнению с теми, кто принимал их [6, 16]. Применение β -АБ было единственным фактором в данной работе, достоверно взаимосвязанным с показателями смертности.

Свойства отдельных представителей класса β -АБ, в частности небиволола, учитывая общие патогенетические ме-

ханизмы, которые объединяют ХОБЛ и ССЗ, делают перспективным их применение в лечении этих пациентов. Так, полезным эффектом небиволола является положительное влияние на функцию эндотелия, реализующееся через опосредованное препаратом выделение оксида азота эндотелиоцитами. С учетом имеющихся данных об оксидативном стрессе, свойственном пациентам с ХОБЛ, уменьшение выраженности процессов перекисного окисления липидов под влиянием небиволола также представляется перспективным [12].

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с АГ и ХОБЛ [5] предложен алгоритм выбора АГП при сочетанном течении данных заболеваний. На I этапе препараты выбора – БРА/ИАПФ или антагонисты кальция либо их комбинации (т.е. БРА + антагонист кальция или ИАПФ + антагонист кальция). Если через 2–3 нед целевого уровня АД (ниже 140/90 мм рт. ст.) достигнуть не удалось, то к терапии добавляют либо тиазидный диуретик, либо высокоселективный β -АБ. Если еще через 2–3 нед целевое АД также не достигнуто, применяют комбинацию БРА или ИАПФ + антагонист кальция + тиазидный диуретик + β -АБ. Если еще через 2–3 нед целевого АД снова не удастся достичь, пациента рекомендуется направить на консультацию к кардиологу и пульмонологу. В случае если у больного в числе коморбидных заболеваний помимо ХОБЛ имеется также бронхиальная астма, принцип назначения АГП остается тем же самым, однако из схемы исключаются β -АБ.

ХОБЛ и хроническая сердечная недостаточность

Проблема коморбидности ХОБЛ и ХСН в настоящее время является весьма актуальной. Это нашло свое отражение в Европейских [17] и Российских [18] рекомендациях по диагностике и лечению ХСН – в последнем пересмотре 2016 г. в данных документах вопросу сосуществования упомянутых заболеваний посвящен отдельный раздел. Следует отметить, что в предыдущем пересмотре Российских рекомендаций по ХСН [19] раздела по особенностям ведения пациентов с сочетанной ХОБЛ не было в принципе, а в Европейских рекомендациях по ХСН 2012 г. этот раздел был весьма краток [20]. Упомянутые факты лишь в очередной раз подчеркивают востребованность такой информации и все более возрастающий интерес специалистов к вопросу коморбидности при ХОБЛ.

Застойная ХСН и ХОБЛ имеют ряд общих факторов риска, среди которых прежде всего необходимо отметить курение, и сходные патофизиологические механизмы развития, нередко сосуществующие у отдельно взятого пациента. Распространенность симптомов ХСН у больных ХОБЛ в значительной степени зависит от течения данного заболевания – стабильная фаза/обострение. Так, в исследованиях, где наблюдались больные со стабильным течением ХОБЛ, ХСН, по разным данным, встречалась в 3,8–16% случаев, при обострениях же ХОБЛ этот показатель возрастал до 48% [21]. Также следует указать, что ХСН входит в число наиболее частых причин госпитализации и летальных исходов у больных ХОБЛ и в целом ухудшает их прогноз. В то же время ХОБЛ служит независимым фактором риска смерти у пациентов с ХСН [22]. Имеются данные о том, что коморбидность ХОБЛ и ХСН усиливает дисфункцию правого желудочка. Нарушения со стороны левого желудочка (ЛЖ) наблюдаются при ХОБЛ в 20% случаев, однако, как правило, остаются невыявленными [23].

В одном из исследований [24], где изучалась частота встречаемости нераспознанной ХСН у 405 больных пожилого возраста (средний возраст 73 года) со стабильным течением ХОБЛ, ранее не диагностированная ХСН была выявлена у 83 (20,5%) человек, из них 1/2 больных имели систолическую дисфункцию ЛЖ, а другие 1/2 участников – диастолическую дисфункцию. ИБС служила основной

причиной систолической дисфункции ЛЖ, тогда как АГ, гипертрофия ЛЖ и фибрилляция предсердий (ФП) были частыми причинами диастолической дисфункции ЛЖ. Таким образом, распространенность ХСН при стабильном течении ХОБЛ оказалась в 4 раза выше, чем в целом в популяции лиц старше 65 лет.

В отдельных случаях диагностика ХСН у пациентов с ХОБЛ может быть затруднена. Это связано с рядом причин. Так, у 10–35% больных проведение эхокардиографии сопряжено со снижением качества ультразвукового окна на фоне гиперинфляции легочной ткани [25]. Сходным образом при рентгенографии органов грудной клетки повышенная воздушность легких может препятствовать визуализации расширенной тени сердца, а ремоделирование пульмонального сосудистого ложа создает трудности в идентификации характерных признаков интерстициального отека легких. Более того, при проведении спирометрии признаки бронхиальной обструкции, свойственные ХОБЛ, могут наблюдаться на фоне острой декомпенсации ХСН. Еще один диагностический маркер ХСН – мозговой натрийуретический пептид – также не является специфичным параметром для левожелудочковой недостаточности, и его уровень может повышаться при ХОБЛ [25].

Сложности диагностики ХСН у пациентов с ХОБЛ связаны со схожестью симптомов заболеваний и трудностей в интерпретации результатов спирометрии, особенно при сниженной фракции выброса ЛЖ. Нередки случаи гипердиагностики ХОБЛ у пациентов с ХСН. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН [17] спирометрию необходимо выполнять пациентам, которые стабилизированы и достаточно гидратированы в течение по крайней мере последних 3 мес, для того чтобы избежать эффекта обструкции извне альвеол и бронхов за счет задержки жидкости в паренхиме легких. Коморбидность ХОБЛ и ХСН ассоциируется с более плохим функциональным статусом и неблагоприятным прогнозом.

Как бы то ни было, ХСН более распространена среди пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией, причем эта закономерность справедлива, даже если в расчет не брать фактор курения.

Благодаря общим факторам риска ХСН и ХОБЛ, в частности курению и пожилому возрасту, а также широкой распространенности АГ и ИБС у больных ХОБЛ существенно выше риск развития ХСН. Кроме того, считается, что системное воспаление, имеющее место при хронических заболеваниях легких, потенцирует прогрессирование атеросклероза и тем самым увеличивает риск ХСН. Согласно результатам исследования UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) [26] на фоне обострений ХОБЛ усиливается выраженность воспаления в организме и увеличивается число инфарктов миокарда, что, в свою очередь, может рассматриваться как патофизиологическая основа взаимосвязи между обострениями ХОБЛ и повышением на фоне этого частоты симптомов ХСН. Есть сведения об ассоциированности снижения наполнения ЛЖ и как следствие – уменьшения сердечного выброса с выраженностью эмфиземы легких по данным компьютерной томографии. При тяжелой эмфиземе легочная гиперинфляция (снижающая венозный возврат и таким образом преднагрузку), альвеолярная гипоксия (способствующая повышению сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения) и гемодинамическое взаимодействие желудочков в конечном счете приводят к уменьшению наполнения ЛЖ и дебюту ХСН.

ХСН существенно снижает качество жизни пациентов с ХОБЛ независимо от пола, возраста, расы и прочих коморбидных состояний. По данным исследования ECLIPSE (The Evaluation of Chronic obstructive pulmonary disease Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points) [27], сопутствующая ХОБЛ ХСН увеличивает смертность,

индекс одышки, BODE-индекс (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, and Exercise – индекс массы тела, обструкция, одышка и нагрузка) и снижает дистанцию, которую пациент преодолевает при тесте 6-минутной ходьбы.

Говоря о терапии ХСН на фоне ХОБЛ, следует отметить, что, согласно Российским и Европейским рекомендациям [17, 18] по диагностике и лечению ХСН, β -АБ здесь не противопоказаны, однако предпочтительны селективные β_1 -АБ (биспролол, метопролола сукцинат или небиволол). В случае если у пациента с выраженной бронхообструкцией назначение β -АБ в целевой дозировке затруднительно, рекомендуется включение в схему лечения ивабрадина. Кроме того, усиление кашля требует исключения как обострения ХОБЛ, так и непереносимости ИАПФ. Необходимо также учитывать, что системные кортикостероиды способны задерживать воду и натрий и потенциально могут привести к утяжелению симптомов ХСН, ингаляционные кортикостероиды таким эффектом не обладают.

Длительно текущая ХОБЛ тяжелой степени может осложниться легочной гипертензией, которая, в свою очередь, может способствовать развитию правожелудочковой недостаточности с застойными явлениями. Следует отметить, что неинвазивная вентиляция легких в качестве дополнения к стандартной терапии улучшает исходы у пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие гиперкапнического обострения ХОБЛ или острого отека легких на фоне сердечной недостаточности.

ХОБЛ и нарушения ритма сердца

В последние годы к проблеме аритмий у больных ХОБЛ в разных стадиях заболевания и периодах обострения привлекается все большее внимание. Так, R.Kleiger и соавт. [28, 29] установили, что нарушения ритма сердца встречаются у 84% наблюдавшихся больных ХОБЛ, среди которых преобладали желудочковые формы нарушения ритма (74%), суправентрикулярная тахикардия встретилась в 52%. Авторы также пришли к заключению, что снижение показателей ОФВ₁ является фактором, влияющим на частоту регистрируемых аритмических эпизодов. Согласно сведениям В.С.Задюнченко и соавт. [30] распространенность ФП среди пациентов с ХОБЛ составляет в среднем 10%, синусовой тахикардии – 35,4%, суправентрикулярной экстрасистолии – 17,1%, желудочковых нарушений ритма – 37,5%. Госпитальная смертность коморбидных пациентов с тяжелой ХОБЛ и нарушениями ритма сердца достигает 31%, тогда как среди больных, имеющих аритмии без ХОБЛ, находится в пределах 8%. Интересно отметить, что у больных с сочетанием ФП и ХОБЛ отмечается замедленное проведение возбуждения по миокарду правого предсердия.

У больных ХОБЛ в период обострения заболевания относительно часто встречается внезапная смерть. Интересны данные L.Fuso и соавт. [28, 31], которые исследовали группу из 590 пациентов в период обострения ХОБЛ и поступавших в университетскую клинику. Исход заболевания оценивался ретроспективно. Смертность составила свыше 14%; логистический регрессионный анализ установил четыре независимых фактора: возраст, альвеоло-артериальный градиент превышал 41 мм рт. ст., желудочковая тахикардия, ФП. Авторы пришли к выводу, что различная степень дисфункции миокарда является ведущей причиной в возможном механизме развития внезапной смерти у больных ХОБЛ в период обострения.

В GOLD 2018 подчеркивается, что у пациентов с тяжелой прогрессирующей одышкой сопутствующая ФП представляет собой частое явление и может быть как триггером, так и последствием эпизода острого обострения ХОБЛ. В целом среди всех пациентов с ФП коморбидная ХОБЛ встречается, по разным данным, у 10–18% больных [32]. Согласно Европейским рекомендациям по диагно-

стике и лечению ФП 2016 г. [33] последняя у больных ХОБЛ встречается в 1,28–2,53 раза чаще.

Считается, что наличие и тяжесть ХОБЛ напрямую связаны с повышенным риском ФП/трепетания предсердий и неустойчивой желудочковой тахикардии. Кроме того, при тяжелой ХОБЛ часто развивается мультифокальная предсердная тахикардия, которую по ошибке можно принять за ФП [2].

Проблеме ведения пациентов с ФП и коморбидной ХОБЛ уже давно уделяется особое внимание – даже в предыдущем пересмотре Европейских и Российский рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с ФП (2010 и 2012 гг. соответственно [34, 35]) вопросу коморбидности ФП и легочных заболеваний посвящен отдельный раздел. Также этот раздел имеется и в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ФП 2016 г. [33].

Что касается лечения ФП у пациентов с ХОБЛ, то, согласно рекомендациям Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции, Российского кардиологического общества и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (2017 г.) [32] и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ФП (2016 г.) [33], здесь ключевое значение имеют лечение заболевания легких и коррекция метаболических нарушений, поскольку антиаритмические средства и электрическая кардиоверсия, скорее всего, будут неэффективны при сохранении нарушенной функции легких. При развитии ФП на фоне обострения ХОБЛ коррекция метаболического ацидоза и гипоксемии должна рассматриваться как первоочередное терапевтическое мероприятие. Бронходилататоры, особенно теофиллины и агонисты β -адренорецепторов, могут спровоцировать развитие ФП; контролировать частоту желудочкового ритма в таких случаях бывает трудно. Неселективные β -АБ, соталол, пропафенон и аденозин обычно противопоказаны больным с бронхоспазмом, поэтому в такой ситуации предпочтительно назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция. Высокоселективные β -АБ (в частности, биспролол) в небольших дозах нередко хорошо переносятся и эффективны. Для восстановления синусового ритма возможно внутривенное введение флекаинида. При наличии нарушений гемодинамики показана электрическая кардиоверсия. В рефрактерных случаях для контроля частоты желудочкового ритма могут потребоваться абляция атриовентрикулярного узла и стимуляция желудочков.

ХОБЛ и ишемическая болезнь сердца

Во множестве клинических исследований продемонстрирована достоверно большая распространенность ИБС среди пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией, составляющая, по различным сведениям, от 16 до 53% [25]. По данным ESH [6] у больных ХОБЛ распространенность сопутствующей ИБС выше в 2 раза по сравнению с пациентами без ХОБЛ. Показано, что риск развития ишемии миокарда возрастает как при стабильном течении ХОБЛ, так и во время обострения и в ближайшем периоде после них. В масштабном исследовании S.Curkendall и соавт. [36] выявлен достоверно больший относительный риск (ОР) возникновения стенокардии и инфаркта миокарда у больных ХОБЛ, в том числе после поправки на другие сердечно-сосудистые факторы, наличие ССЗ в анамнезе, пол и длительность периода наблюдения.

Показана связь между снижением ОФВ₁ и повышенным риском развития ИБС. При наблюдении за когортой более 15 тыс. больных в течение 15 лет [37, 38] показатели ОФВ₁<75% от должного были ассоциированы с повышением риска ИБС на 25%, причем низкий ОФВ₁ оказывал влияние на сердечно-сосудистую летальность независимо от статуса курения. Вклад (атрибутивный риск) снижения

ОФВ₁ в летальность от ИБС был таким же, как атрибутивный риск гиперхолестеринемии. В популяционном исследовании [37, 39] (n=1861) у людей с более низкими значениями ОФВ₁ (в среднем 63% от должного) по сравнению с лицами с высоким ОФВ₁ (в среднем 109% от должного) ОР сердечно-сосудистой летальности составил 3,36 (95% доверительный интервал – ДИ 1,54–7,34), а ОР летальности от ИБС – 5,65 (95% ДИ 2,26–14,13).

Как и в случае ХСН, сопутствующая ХОБЛ ИБС нередко остается недиагностированной.

Механизм, объясняющий превалирование ИБС среди больных ХОБЛ по сравнению с общей популяцией, сложен и к настоящему времени остается до конца не выясненным. Вероятно, здесь в патогенез вовлечены сочетание большого количества факторов риска у таких пациентов, хроническое системное воспаление, потенцирующее атеросклеротический процесс и усиливающееся в период обострений, эндотелиальная дисфункция, психологический стресс, связанный с наличием нескольких заболеваний [25].

Жесткость артерий, измеренная с помощью оценки скорости пульсовой волны, является на сегодняшний день независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности. Следует отметить, что данный показатель повышен у пациентов с ХОБЛ и демонстрирует корреляционные взаимосвязи с выраженностью эмфиземы легких по данным компьютерной томографии, а также ассоциирован с тяжестью бронхиальной обструкции [40]. Более того, в работе P.Eickhoff и соавт. [41] показано, что у больных ХОБЛ в сравнении с курящими и некурящими здоровыми лицами существенно нарушается как эндотелийзависимая, так и эндотелийнезависимая вазодилатация. При ХОБЛ чаще наблюдаются утолщение комплекса интима–медиа сонных артерий, а также ускорение процесса формирования атеросклеротических бляшек, причем такие бляшки имеют более объемное липидное ядро, ведущее к их нестабильности, разрывам и как результат – к тем или иным сердечно-сосудистым и цереброваскулярным осложнениям.

Несмотря на то что конкретные механизмы, способствующие развитию ИБС при ХОБЛ, остаются до конца не выясненными, наличие временной взаимосвязи между обострением легочного процесса и возникновением ишемических событий, с одной стороны, и ассоциированность данных явлений с маркерами системного воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) – с другой позволяют говорить о воспалении как объединяющем и значимом факторе в патогенезе обоих заболеваний [25, 42].

Как обнаружено в исследованиях последних лет, у пациентов с ХОБЛ с ишемическими изменениями на электрокардиограмме существенно снижается дистанция, которую они могут пройти при тесте 6-минутной ходьбы (как правило, данный показатель составляет менее 350 м), что, в свою очередь, служит предиктором роста смертности [43]. У таких больных существенно выше баллы по шкале выраженности одышки MMRC (Modified Medical Research Council); больше значения индекса коморбидности Чарльсона; независимо от показателей ОФВ₁ выше BODE- и/или ADO-индекс (Age, Dyspnea, Obstruction); в целом хуже состояние здоровья, согласно респираторному опроснику госпиталя Святого Георгия [42].

Кроме того, в исследованиях ECLIPSE и BODE наличие ИБС у пациентов с ХОБЛ было ассоциировано с повышенной смертностью [27, 44]. В работах с использованием шкалы CIIS (Cardiac Infarction Injury Score), основанной на анализе признаков ишемии на электрокардиограмме, продемонстрировано, что в течение первого года после обострения ХОБЛ возрастает риск ИБС (отношение рисков 1,52; 95% ДИ 1,14–2,03) [45]. Сходным образом повышение концентрации маркеров дисфункции миокарда, таких как тро-

понин и натрийуретический пептид, служило предиктором смерти в течение 30 дней после обострения ХОБЛ [46].

К сожалению, к настоящему времени в рекомендациях по ведению больных с ИБС (Европейские рекомендации по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST 2017 г. [47], Европейские рекомендации по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015 г. [48]; Европейские рекомендации 2013 г. для пациентов со стабильной ИБС [49]) вопросы коморбидности ИБС и ХОБЛ не освещаются в отдельных разделах. Однако все более возрастающая необходимость в таких данных для практикующих врачей должна послужить стимулом для разработки в самом ближайшем времени стандартов и норм.

Таким образом, очевидно, что ИБС является распространенной коморбидной патологией у пациентов с ХОБЛ, клинически значимо с точки зрения влияния на качество жизни и смертность и, к сожалению, нередко остается недиагностированной. Рутинные диагностические подходы к верификации диагноза ИБС служат информативными предикторами смертности у пациентов с ХОБЛ и позволяют врачу оценить потенциально обратимый риск ИБС.

Заключение

Наличие при ХОБЛ коморбидных ССЗ является широко распространенной проблемой и связано в первую очередь с повышением смертности и ростом числа неблагоприятных исходов у данных пациентов. Этот вопрос с каждым годом находит все более отчетливое отражение в тех или иных клинических рекомендациях и стандартах. В соответствии с этим на сегодняшний день ведутся исследования, нацеленные на разработку методов рациональной оценки значимости сопутствующих ХОБЛ патологий, а также на формирование новых фенотипических моделей для лучшего понимания гетерогенности obstructивных заболеваний легких. Наконец, лечащим врачам всегда необходимо принимать во внимание наличие коморбидных состояний в целом при ХОБЛ и ССЗ в частности и активно вести их диагностический поиск, поскольку от этого зависит успех в контроле над ХОБЛ и его исходы у конкретного пациента.

Литература/References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD 2017. http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
2. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 95–109. DOI: 10.2147/COPD.S54473
3. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5 (4): 549–55.
4. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and co-morbidities of chronic obstructive disease. *Ann Med* 2013; 45 (3): 291–300.
5. Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А. и др. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической obstructивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества). Системные гипертензии. 2013; 1: 5–34. / Chazova I.E., Chuchalin A.G., Zykov K.A. i dr. Diagnostika i lechenie patsientov s arterial'noi gipertoniei i khronicheskoi obstructivnoi bolezni'lu legkikh (Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii i Rossiiskogo respiratornogo obshchestva). *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (1): 5–34. [in Russian]
6. Farsang C, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of Hypertension in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Update on Hypertension Management in COPD. *Scientific Newsletter*. 2016, 17, nr. 62. <http://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2016/06/Treatment-of-Hypertension-in-Patients-With-Chronic-Obstructive-Pulmonary-Disease-COPD.pdf>
7. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 (3): 333–9.

8. Kim S-H, Park J-H, Lee J-K et al. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: A survey design analysis using nationwide survey data. *Medicine*. 2017; 96 (19): e6826. DOI: 10.1097/MD.00000000000006826
9. Мухарлямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Кардиология*. 1974; 34 (12): 55–61. / Mukharlamov N.M., Sattbekov Zh.S., Suchkov V.V. Sistemnaya arterial'naya gipertenziya u bol'nykh khronicheskimi nespetsificheskimi zabolevaniami legkikh. *Kardiologiya*. 1974; 34 (12): 55–61. [in Russian]
10. Задюченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. *PMЖ*. 2003; 9: 535. / Zadionchenko V.S., Adasheva T.V. Shilova E.V. i dr. Kliniko-funktsional'nye osobennosti arterial'noi gipertonii u bol'nykh khronicheskimi obstruktivnymi boleznyami legkikh. *RMZh*. 2003; 9: 535. [in Russian]
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
12. Напалков Д.А., Панферов А.С. Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний и принципы выбора рациональной антигипертензивной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Системные гипертензии*. 2013; 3: 77–9. / Napalkov D.A., Panferov A.S. Osobennosti techeniya serdechno-sosudistykh zabolevanii i printsipy vybora ratsional'noi antigipertenzivnoi terapii u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (3): 77–9. [in Russian]
13. Melot C, Hallems R, Naeije R et al. Deleterious effect of nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130 (4): 612–6.
14. Dicipinigitis PV, Thomas SA, Sherman MB et al. Losartan-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (6 Pt 1): 1128–30.
15. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective betablocker use in patients with reactive airway disease: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 715–25.
16. Kazani S, Israel E. Treatment with beta blockers in people with COPD. *BMJ* 2011; 342: d2655. DOI: 10.1136/bmj.d2655
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. ESC Scientific Document Group. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Рос. кардиологический журн*. 2017; 1 (141): 7–81. / Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. ESC Scientific Document Group. Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniiu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti 2016. *Ros. kardiologicheskii zhurn*. 2017; 1 (141): 7–81. [in Russian]
18. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности. Российское кардиологическое общество. М., 2016. / Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (KhSN). Obshchestvo spetsialistov po serdechnoi nedostatochnosti. Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. M., 2016. [in Russian]
19. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 г., на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 г. *Сердечная недостаточность*. 2013; 14 (7): 379–472. / Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutiunov G.P. i dr. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertyi peresmotr). Utverzhdeny na Kongresse OSSN 7 dekabريا 2012 g., na Pravlenii OSSN 31 marta 2013 i Kongresse RKO 25 sentiabria 2013 g. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013; 14 (7): 379–472. [in Russian]
20. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 г. *Рос. кардиологический журн*. 2012; 4 (102), Прил. 3. / McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Rekomendatsii Evropeiskogo obshchestva kardiologov (EOK) po diagnostike i lecheniiu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti 2012 g. *Ros. kardiologicheskii zhurn*. 2012; 4 (102), Pril. 3. [in Russian]
21. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Am J Coll Cardiol* 2007; 49 (2): 171–80.
22. Garcia-Rodriguez LA, Wallander MA, Martin-Merino E, Johansson S. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: a UK primary care study. *Respir Med* 2010; 104 (11): 1691–9.
23. Franssen FM, Rochester CL. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? *Eur Respir Rev* 2014; 23 (131): 131–41.
24. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005; 26 (18): 1887–94.
25. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 871–88. DOI: 10.2147/COPD.S49621
26. Halpin DM, Decramer M, Celli B et al. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT(R) trial. *Lung* 2011; 189 (4): 261–8.
27. Miller J, Edwards LD, Agustí A et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; 107 (9): 1376–84. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001
28. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы. *PMЖ*. 2008; 10: 58–65. / Chuchalin A.G. Khronicheskaya obstruktivnaia bolezni' legkikh i soputstvuiushchie zabolevaniia. Chast' I. KhOBL i porazheniia serdechno-sosudistoi sistemy. *RMZh*. 2008; 10: 58–65. [in Russian]
29. Kleiger RE, Senior RM. Longterm electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with chronic airway obstruction. *Chest* 1974; 65 (5): 483–7.
30. Задюченко В.С. и др. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких. *Пульмонология*. 2003; 6: 88–99. / Zadionchenko V.S. i dr. Narusheniia ritma serdtsa u bol'nykh khronicheskimi obstruktivnymi boleznyami legkikh. *Pul'monologiya*. 2003; 6: 88–99. [in Russian]
31. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995; 98 (3): 272–7.
32. Ревилшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г. Клинические рекомендации «Фибрилляция предсердий». Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА), Российского кардиологического общества (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). 2017. / Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Gorev M.V., Nardaia Sh.G. Klinicheskie rekomendatsii «Fibrillatsiia predserdii». Rekomendatsii Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po klinicheskoi elektrofiziologii, aritmologii i elektrokardiostimulatsii (VNOA), Rossiiskogo kardiologicheskogo obshchestva (RKO) i Assotsiatsii serdechno-sosudistykh khirurgov Rossii (ASSKh). 2017. [in Russian]
33. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50 (5): e1–e88.
34. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2010. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011 (Прил. к №1–2). / European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu fibrillatsii predserdii 2010. Rabochaia gruppya Evropeiskogo obshchestva kardiologov (ESC). *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2011 (Pril. k №1–2). [in Russian]
35. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. М., 2012. / Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P. i dr. Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh. M., 2012. [in Russian]
36. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16 (1): 63–70.
37. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ХОБЛ: проблема выбора лекарственных препаратов. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2008; 2: 3–8. / Avdeev S.N., Baimakanova G.E. Serdechno-sosudistye zabolevaniia u bol'nykh KhOBL: problema vybora lekarstvennykh preparatov. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2008; 2: 3–8. [in Russian]
38. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ : Br Med J* 1996; 313 (7059): 711–6.
39. Sin DD, Wu L, Anderson JA et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60 (12): 992–7.
40. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (12): 1208–14.
41. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (12): 1211–8.
42. Thomsen M, Dahl M, Lange P et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (10): 982–8.
43. Cote CG, Casanova C, Marin JM et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J* 2008; 31 (3): 571–8.

44. Divo M, Cote C, de Torres JP et al. BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (2): 155–61. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC
45. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD: Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008; 102 (9): 1243–7.
46. Chang CL, Robinson SC, Mills GD et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011; 66 (9): 764–8. DOI: 10.1136/thx.2010.155333
47. Ibanez B, James S, Agewall S et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39 (2): 119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
48. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016 ; 37 (3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
49. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi296

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. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: ak_info@list.ru