

КОМОРБИДНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОБЩИЕ ФАКТОРЫ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

А.М. Чаулин^{1,2}, Ю.В. Григорьева², Д.В. Дупляков^{1,2}

¹ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Российская Федерация

² Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

В настоящее время коморбидность (сочетание) хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является актуальной проблемой для здравоохранения. Это обусловлено высокой распространенностью и продолжающимся ростом данных патологий. ССЗ и ХОБЛ имеют общие факторы риска и механизмы, лежащие в основе их развития и прогрессирования: курение, воспаление, малоподвижный образ жизни, старение, окислительный стресс, загрязнение атмосферного воздуха, гипоксия. В этом обзоре мы суммируем современные знания, касающиеся распространенности и частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы у людей с ХОБЛ, а также механизмов, которые лежат в основе их сосуществования. Обсуждаются последствия для клинической практики, в частности основные проблемы диагностики и лечения коморбидности ХОБЛ/ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, факторы риска, курение, воспаление, окислительный стресс, старение, коморбидность.

(Для цитирования: Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение. *Клиническая практика*. 2020;11(1):112–121. doi: 10.17816/clinpract21218)

COMORBIDITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CARDIOVASCULAR DISEASES: GENERAL FACTORS, PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND CLINICAL SIGNIFICANCE

A.M. Chaulin^{1,2}, Yu.V. Grigoryeva², D.V. Duplyakov^{1,2}

¹ Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation

² Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Currently, the comorbidity (combination) of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular diseases (CVD) is an important problem for the health care. This is due to the high prevalence and continuing growth of these pathologies. CVD and COPD have common risk factors and mechanisms underlying their development and progression: smoking, inflammation, sedentary lifestyle, aging, oxidative stress, air pollution, and hypoxia. In this review, we summarize the current knowledge related to the prevalence and frequency of cardiovascular diseases in people with COPD and the mechanisms that underly their coexistence. The implications for clinical practice, in particular the main problems of diagnosis and treatment of COPD/CVD comorbidity, are also discussed.

Keywords: cardiovascular diseases, CVD, chronic obstructive pulmonary disease, COPD, risk factors, smoking, inflammation, oxidative stress, ageing, comorbidity.

(For citation: Chaulin AM, Grigoryeva YuV, Duplyakov DV. Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Diseases: General Factors, Pathophysiological Mechanisms and Clinical Significance. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):112–121. doi: 10.17816/clinpract21218)

ПОНЯТИЕ О КОМОРБИДНОСТИ. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Под коморбидностью (от лат. *co* — *вместе*, *morbus* — *болезнь, недуг*) понимают наличие и взаимодействие нескольких хронических заболеваний у одного пациента, одно из которых является основным, а другие (сопутствующие) развиваются во время течения основной болезни. Первым в клиническую практику термин «коморбидность» ввел американский врач А. Feinstein (1970) [1], положив тем самым начало новому научно-исследовательскому направлению в разных сферах медицины. В историческом аспекте также существовали многочисленные предпосылки для появления данного направления. Так, еще древнегреческий целитель Гиппократ сформулировал всем известный принцип: «лечить нужно больного, а не болезнь». Данному принципу в своей деятельности активно следовали многие последующие медики-исследователи, среди которых особо стоит отметить отечественных врачей М.Я. Мудрова, Г.А. Захарьина, Н.И. Пирогова, С.П. Боткина и др. [2–4].

В клинической практике наряду с «коморбидностью» часто используются также термины «мультиморбидность», «полиморбидность», «полипатология», при этом нет согласованного мнения относительно их определения. Нередко данные термины используются как синонимы «коморбидности», однако некоторые исследователи все же указывают на некоторые отличия между ними. Так, при наличии у пациента нескольких заболеваний, которые находятся в причинно-следственной связи (т.е. существует основное заболевание, которое в той или иной мере ответственно за возникновение дополнительного), рекомендуется использовать термин «коморбидность». А если же заболевания, одновременно присутствующие у пациента, не связаны между собой (т.е. нельзя выделить основное и дополнительное заболевание с этиопатогенетической точки зрения), то в таком случае следует использовать термин «полиморбидность» (синоним «мультиморбидность»). Таким образом, «полиморбидность» — более широкое понятие нежели «коморбидность» [5, 6]. Однако чаще всего данные понятия используются как синонимы [6]. Кроме того, огромное множество исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов, выявили многочисленные причинно-следственные

взаимосвязи между самыми различными, даже, казалось бы, никак не связанными заболеваниями, что также стирает условные различия между этими терминами.

С проблемой коморбидности чаще всего встречаются геронтологи, поскольку старение неуклонно сопровождается снижением компенсаторных возможностей всех органов и тканей, в связи с чем его можно считать общим фактором риска абсолютно для всех заболеваний. Так, по данным систематического обзора С. Violan и соавт. [7], у пациентов 18 лет полиморбидность была отмечена примерно в 13% случаев, тогда как у пожилых пациентов (старше 65 лет) — в 95%. Помимо старения, общепринятыми факторами риска коморбидности/полиморбидности считаются женский пол, избыточная масса тела, а также более низкий социально-экономический статус и уровень образования [8–11].

В этом обзоре мы подробно обсуждаем взаимосвязь между болезнями, поражающими две разные системы органов: между хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Было отмечено, что ХОБЛ и ряд ССЗ (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, инсульт и др.) имеют примерно одинаковые факторы риска и очень часто сосуществуют у одного и того же пациента [12–14].

ХОБЛ является весьма распространенным заболеванием: согласно отчету D. Adeloye с соавт. [12], в мире насчитывается ~384 млн случаев ХОБЛ, при этом наблюдается весьма неутешительная тенденция к росту этой патологии: за 20-летний промежуток времени число случаев заболевания выросло на 68,9%. Глобальная распространенность ХОБЛ, по результатам метаанализа, составила 11,7% (95% доверительный интервал, ДИ, 8,4–15,0%). Встречаемость и прирост ХОБЛ в отдельных регионах и странах значительно варьирует: наиболее высокие распространенность и прирост заболеваемости отмечается в Северной и Южной Америке, Африке и регионе Восточного Средиземноморья, тогда как в странах Европы и Юго-Восточной Азии показатели распространенности и роста заболеваемости наименьшие [12, 13].

Во многих исследованиях представлены доказательства того, что у пациентов с ХОБЛ распространенность ССЗ выше по сравнению с общей популяцией. Так, в крупном метаанализе выявлено, что у пациентов с ХОБЛ заболевания сердечно-сосудистой системы диагностировались в 2 раза

чаще, чем у пациентов без ХОБЛ (отношение шансов, ОШ, 2,46; 95% ДИ 2,02–3,00). Подобное сосуществование ХОБЛ и ССЗ подчеркивает насущную необходимость разработки стратегий для скрининга и снижения сердечно-сосудистых рисков, связанных с ХОБЛ [14, 15].

По данным многочисленных исследований, у пациентов с ХОБЛ чаще всего встречаются такие ССЗ, как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, аритмии, инсульт и заболевания периферических артерий. Так, распространенность ишемической болезни сердца у людей с ХОБЛ варьирует примерно от 20 до 60% в зависимости от обследованной популяции [14–17]. При этом отмечается, что острые сердечно-сосудистые катастрофы, в частности инфаркт миокарда, возникают значительно чаще у пациентов, страдающих одновременно ишемической болезнью сердца и ХОБЛ, по сравнению с пациентами, у которых только ишемическая болезнь сердца (без ХОБЛ) [18]. Сердечная недостаточность у пациентов с ХОБЛ встречается в 10–30% случаев. Распространенность аритмий и инсультов у больных с ХОБЛ составляет в среднем 10–20% [16, 17, 19, 20], а заболевания периферических артерий были выявлены примерно у 9% лиц с ХОБЛ [21, 22].

Столь высокую распространенность коморбидности ХОБЛ и ССЗ можно объяснить примерно одинаковыми факторами риска и патофизиологическими механизмами, лежащими в основе данных патологий. Кроме того, между данными заболеваниями существует и обратная связь, а именно: у пациентов с различными ССЗ часто встречается ХОБЛ. Так, у пациентов с сердечной недостаточностью ХОБЛ диагностируется в 13–39%, при ишемической болезни сердца — примерно в 1/3 случаев, а при аритмиях ХОБЛ встречается у 10–20% пациентов [16]. В крупном исследовании ALICE (Airflow Limitation in Cardiac Diseases in Europe) ограничение воздушного потока, являющегося характерным критерием ХОБЛ, отмечено у 30,5% пациентов, посетивших 15 кардиологических больниц в 9 странах. При этом около 70% человек с ограничением воздушного потока не страдали известными легочными заболеваниями или ранее у них не проводилась спирометрия [23].

В настоящее время коморбидность ХОБЛ и ССЗ является серьезной медико-социальной проблемой, поскольку сочетание данных заболеваний часто приводит к изменению симптомов, довольно часто не диагностируется (выявляется) вове-

ря в рутинной клинической практике. Сочетание ХОБЛ и ССЗ значительно утяжеляет состояние пациента, гораздо чаще обуславливая ограничение работоспособности (инвалидизации) и летальные исходы. Кроме того, существуют весьма противоречивые взгляды на лечение коморбидных пациентов, поскольку препараты, эффективные при ССЗ, в частности β -адреноблокаторы, обладают негативным влиянием на течение ХОБЛ. В свою очередь, бронходилататоры, эффективные в отношении ХОБЛ, неблагоприятно действуют на сердечно-сосудистую систему. Иными словами, попытки эффективной фармакотерапии одного заболевания сопряжены с риском ятрогенного обострения другого [24–27].

ОБЩИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЛЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проведенные многочисленные исследования эпидемиологического, клинического и экспериментального характера выявили существование ряда общих факторов риска для ССЗ и ХОБЛ: курение, малоподвижный образ жизни, старение, воспалительные процессы и др. Помимо общих факторов риска, связывающих ССЗ и ХОБЛ, между данными состояниями обнаружены сложные многокомпонентные патофизиологические взаимодействия, которые, пожалуй, на сегодняшний день являются недостаточно изученными и по ряду исследований имеют противоречивые сведения (рис. 1).

Курение и воспалительные реакции. Среди факторов риска, объединяющих ХОБЛ и ССЗ, курение и воспалительные процессы, бесспорно, занимают лидирующие позиции. Курение провоцирует развитие воспалительных реакций во всем организме человека, тем самым способствуя хроническому системному воспалению, которое в свою очередь принимает участие в формировании и прогрессировании атеросклеротических бляшек, что приводит к ишемической болезни сердца [28]. Кроме того, была предложена новая парадигма развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, согласно которой системное воспалительное состояние вызывает воспаление и дисфункцию эндотелия, что снижает продукцию им оксида азота, а это, в свою очередь, уменьшает уровни циклического гуанозинмонофосфата и протеинкиназы G в соседних

Рис. 1. Общие факторы риска и патофизиологические механизмы для хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний



Примечание. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

кардиомиоцитах. Пониженная активность протеинкиназы G вызывает увеличение напряжения покоя из-за уменьшения фосфорилирования белка титина. Это значительно способствует гипертрофии кардиомиоцитов и формированию повышенной диастолической ригидности желудочков сердца [29]. Вдыхание сигаретного дыма (и других пылевых вредных веществ — кадмия, кремния и др.) приводит к усилению воспалительного ответа, нарушению нормальных механизмов защиты и восстановления легких, сужению и ремоделированию небольших дыхательных путей и деструкции паренхимы легких с развитием эмфиземы. Существуют убедительные доказательства устойчивого (первичного и/или вторичного) системного воспалительного ответа при ХОБЛ, который усиливается при утяжелении болезни и во время обострения. Это подтверждается значительным ростом сывороточных биомаркеров воспаления (С-реактивного белка, фибриногена, фактора некроза опухоли α , интерлейкина 1 и др.) [30–32].

Системный воспалительный ответ, ассоциированный с ХОБЛ, был предложен в качестве возможного патогенетического механизма, связывающего ХОБЛ и повышенный риск развития ССЗ [33, 34]. Данная гипотеза предполагает, что хроническое воспаление, связанное с ХОБЛ, способствует образованию и росту атеросклеротических бляшек,

которые в периоды острой воспалительной стимуляции (например, при инфекциях дыхательных путей) вызывают разрыв бляшки с последующим возникновением острого сердечно-сосудистого события. В нескольких исследованиях было обнаружено, что у пациентов со стабильной ХОБЛ и коморбидным ССЗ уровни ряда воспалительных биомаркеров (количество лейкоцитов, нейтрофилов, концентрации фибриногена, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6 и др.) выше, чем у пациентов с ХОБЛ без коморбидной ССЗ [35]. Кроме того, по данным S. Man с колл. [36], циркулирующие уровни С-реактивного белка ассоциированы с ускоренным снижением объема форсированного выдоха за 1 сек, а также были связаны с повышенной смертностью среди пациентов с ХОБЛ (ОШ 4,03; 95% ДИ 1,23–13,21). Наиболее существенное повышение плазменных воспалительных биомаркеров отмечено во время и/или сразу после обострения и когда риск развития острых сердечно-сосудистых событий (острые коронарные синдромы и инсульты) является высоким [37]. В дополнение, ХОБЛ ассоциируется с увеличением раннего маркера атеросклероза — толщиной слоя интимы-медиа, который, в свою очередь, связан с более высокой сердечно-сосудистой смертностью [38].

В то же время, по другим данным, роль системного воспаления в формировании коморбидности

ССЗ/ХОБЛ не является столь важной. Устойчивое системное воспаление встречается только у части пациентов с ХОБЛ, и, по данным нескольких исследований, противовоспалительное лечение ХОБЛ не дало убедительных преимуществ [39, 40].

Малоподвижный образ жизни (гиподинамия).

Гиподинамия считается еще одним из распространенных факторов риска ССЗ и ХОБЛ, способствуя нарушению метаболизма (ожирению, сахарному диабету), психоэмоциональным расстройствам и др. Регулярная умеренная физическая активность способствует улучшению состояния коморбидных пациентов с ХОБЛ/ССЗ. Так, по данным систематического обзора литературы D. Seidel и соавт. [41], менее физически активные пациенты с ХОБЛ гораздо чаще нуждались в госпитализации по сравнению с более активными пациентами. По результатам своего клинического исследования H. Van Remoortel и соавт. [42] пришли к выводу, что полное отсутствие физической активности у пациентов с ХОБЛ является независимым фактором риска развития двух и более сопутствующих заболеваний. В то же время, по другим данным, физическая нагрузка при ХОБЛ не приносит пользы, а в некоторых случаях, наоборот, наносит вред. Полезность физических нагрузок при ХОБЛ ограничивается легочной гиперинфляцией, следствием которой является одышка [43]. Пациенты, стремясь избежать тяжелой одышки при физической нагрузке, вынуждены ограничивать или полностью прекращать свою физическую активность [44]. В подобных условиях нежелательны как чрезмерные нагрузки, так и недостаточные, для каждого пациента необходим индивидуальный подход с целью оптимизации физических занятий.

Старение. Старение организма человека сопровождается многочисленными изменениями органов и систем на разных уровнях организации (молекулярном, клеточном, тканевом и др.) в виде неуклонной потери компенсаторных возможностей, что значительно способствует коморбидности. Среди многочисленных изменений наиболее важную роль в этиопатогенезе коморбидности ХОБЛ и ССЗ, предположительно, играют укорочение длины теломер клеток организма, старение эндотелиальных клеток и снижение пролиферативной способности [45]. Так, в нескольких клинических исследованиях у пациентов с ХОБЛ отмечено значительное возрастное укорочение теломер, усиление апоптоза, старение и снижение пролиферации эндотелиальных клеток. Данные изменения

также ответственны за патогенез атеросклеротического поражения сосудов [46–48]. По данным исследования A. Venetos и соавт. [49], длина теломер в лейкоцитах как у мужчин, так и у женщин обратно коррелирует с возрастом. Укорочение длины теломер ассоциировано с повышенной жесткостью артериальной стенки, которая в свою очередь является предиктором острых ишемических событий и смерти. Клеточное старение сосудистых эндотелиоцитов, бесспорно, играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и атерогенезе [50]. Учитывая, что при старении коморбидность ССЗ и ХОБЛ значительно возрастает (с 12,9 до 95,1%, по данным C. Violan и соавт. [7]), у пожилых пациентов данный фактор риска, возможно, является ключевым.

При ХОБЛ отмечается выраженная деградация гликопротеина эластина в коже, легких и стенке артерий эластического и мышечно-эластического типов, которая усиливается с возрастом. У пациентов с эмфизематозной формой ХОБЛ деградация эластина была более выражена. Экспрессия ферментов, ответственных за протеолитическую деградацию эластина (матричных металлопротеиназ-2 и -9) была также увеличена у пациентов с ХОБЛ. У всех возрастных пациентов, в особенности у бывших курильщиков, деградация эластина оказалась тесно связанной с тяжестью эмфиземы, объемом форсированного выдоха за 1 сек и жесткостью стенки артерий. Таким образом, системную деградацию эластина, опосредованную повышенной протеолитической активностью матричных металлопротеиназ, можно считать еще одним дополнительным патогенетическим механизмом у пациентов с ХОБЛ и ССЗ [51]. По мере потери эластических структур легких, в частности утраты белка эластина, у пациентов с ХОБЛ развивается эмфизема, для которой характерна потеря эластической отдачи легких. По данным исследования F. Sciruba и соавт. [52], уменьшение эластической отдачи легких способствует развитию легочной артериальной гипертензии и дисфункции правых камер сердца. Однако другая группа исследователей получила противоречивые результаты, согласно которым корреляция между эластической отдачей легкого и легочной гемодинамикой при тяжелой эмфиземе легких отсутствует [53].

Гипоксия и окислительный стресс. Общеизвестно, что оксидативный стресс участвует в развитии как ХОБЛ, так и ССЗ (ишемической болезни сердца, инсульта и др.). Хотя в исследованиях было продемонстрировано, что активные формы кислорода (супероксидный радикал, гидроксильный

радикал и др.) участвуют в патогенезе атеросклероза и усилении воспалительных реакций, однако прямых доказательств, что усиление оксидативного стресса при ХОБЛ способствует повышению риска развития ишемической болезни сердца, мало [38]. Другие исследователи, напротив, считают, что окислительный стресс является одной из главных причин эндотелиальной дисфункции сосудов головного мозга, которая в свою очередь может независимо увеличивать риск возникновения инсульта при ХОБЛ [54].

В последнее время появились данные, что окислительный стресс также вызывает нарушение функционирования белков сиртуинов (SIRT1, SIRT3 и SIRT6) и белков семейства FOXO (англ. forkhead box protein), которые способны замедлять преждевременное старение легких, сосудистых эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, что обеспечивает защиту от атеросклероза. Данные белки и молекулярные механизмы их функционирования являются перспективными терапевтическими мишенями для предотвращения развития/прогрессирования ХОБЛ и ССЗ [55].

Пациенты с ХОБЛ подвержены возникновению длительной или периодической гипоксии, которая в свою очередь вызывает усиление окислительного стресса, системного воспаления, повышенное образование пенистых клеток, активацию молекул клеточной адгезии в эндотелиальных клетках. Данные механизмы ответственны за возникновение/прогрессирование атеросклероза и, следовательно, ССЗ при ХОБЛ. Хроническая гипоксия нередко сопровождается ремоделированием сосудов легких (утолщением толщины слоя интимы-медиа) [56] и эндотелиальной дисфункцией легочной артерии. Сообщается, что данные нарушения во время физической нагрузки могут привести к сжатию легочных артерий (динамическая гиперинфляция) и постепенному формированию легочной гипертензии при ХОБЛ, что в свою очередь будет сопровождаться перегрузкой правых отделов сердца и развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [57].

Загрязнение атмосферного воздуха. Загрязнение воздуха является глобальной проблемой и вносит существенный вклад в утяжеление болезней. В последние 25 лет отмечается увеличение загрязнения воздуха, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Есть мнение, что мелкие пылевые частицы (диаметром менее 2,5 мкм) оказывают вредное воздействие как на легкие, так и на сердце,

могут усугубить существовавшие ранее заболевания и повысить смертность от ССЗ и ХОБЛ [58, 59].

Гипертрофия правых отделов сердца («хроническое легочное сердце») и дисфункция правого желудочка. При прогрессировании ХОБЛ часто развивается легочная гипертензия, что приводит к перегрузке правого желудочка с дальнейшей его гипертрофией и декомпенсацией (дисфункцией) вследствие постепенно нарастающей дистрофии, гибели кардиомиоцитов и замещения их рубцовой тканью. Дисфункцию правого желудочка при ХОБЛ можно установить при помощи методов функциональной диагностики (электрокардиография и эхокардиография) и лабораторной диагностики (определения в сыворотке крови кардиоспецифических тропонинов — маркеров альтерации миокарда — и натрийуретических пептидов — маркеров растяжения миокарда). По данным систематического обзора N. Chaudary и соавт. [60], включившего 9 оригинальных исследований, обнаруживается тесная прямая связь между уровнем кардиальных тропонинов и смертностью у пациентов с обострением ХОБЛ. M. Harvey с соавт. [61] сообщили, что при обострениях ХОБЛ у 25% (58 из 225) пациентов уровень умеренно чувствительного тропонина I (ms-TnI) был повышен, при этом у большинства пациентов признаки ишемии отсутствовали. Механизмы повышения сердечных тропонинов при ХОБЛ являются множественными и не всегда свидетельствуют именно об ишемическом повреждении кардиомиоцитов. Возможность обнаружения повышенных уровней кардиоспецифических тропонинов, свидетельствующих о вовлечении в патологический процесс миокарда, зависит не только от степени тяжести и наличия обострений ХОБЛ, но и от чувствительности методов определения тропонинов [62–64]. Современные высокочувствительные иммуноанализы (high sensitive, hs-Tn) способны определять крайне малые концентрации тропонинов (менее 1 нг/л) в сыворотке крови, выявляя тем самым даже самые незначительные повреждения миокарда. При этом повышенные кардиальные тропонины при многих заболеваниях, довольно часто не связанных с инфарктом миокарда, можно использовать в качестве прогностических маркеров [62, 64]. Так, по данным многоцентрового когортного исследования COSYCONET (2085 пациентов со стабильной ХОБЛ), высокочувствительный тропонин I (hs-TnI) был обнаружен в сыворотке крови 96,9% человек: средние концентрации составили 3,8 нг/мл (интерквартильный размах 2,5–6,6 нг/мл).

У 1,8% пациентов концентрации тропонина превысили верхний нормативный порог (99-й перцентиль) равный 27 нг/л. Кроме того, было показано, что hs-TnI является значимым независимым предиктором смерти у пациентов со стабильной ХОБЛ [65].

Препараты для лечения ХОБЛ. На сегодняшний день существует актуальная проблема кардиологической безопасности препаратов для лечения ХОБЛ. Используемые для лечения ХОБЛ бронходилататоры (антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия и агонисты β -адренорецепторов длительного действия) считаются основными средствами терапии ХОБЛ. В то же время существует ряд данных, свидетельствующих о том, что их применение может увеличить риск возникновения ССЗ или ухудшить течение уже существующего ССЗ [66–68]. Так, по данным исследования А. Gershon с соавт. [69], у пациентов, принимающих β -агонисты длительного действия, отмечено повышение сердечно-сосудистого риска (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,12–1,52). У пациентов, принимающих антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия, сердечно-сосудистый риск также был повышен (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,01–1,28). Данные пациенты подвержены повышенному риску возникновения аритмий и сердечной недостаточности. Одной из главных проблем, возникающей при терапии β -агонистами, является увеличением активации симпатической нервной системы, что предрасполагает к развитию аритмий [70]. Ингаляционные глюкокортикостероиды обычно применяют в комбинации вместе с β 2-агонистами у пациентов с более высоким риском обострений. Существуют данные, согласно которым ингаляционные глюкокортикостероиды снижают смертность от ССЗ при ХОБЛ, однако у некоторых пациентов они вызывают фибрилляцию предсердий, желудочковые аритмии и сердечную недостаточность [71]. Использовать бронхолитик теofilлин (неселективный ингибитор фосфодиэстеразы) при ХОБЛ следует с особой осторожностью, учитывая высокий риск возникновения тахикардий, в том числе мерцательной аритмии [66, 71, 72].

Учитывая вышесказанное, становится очевидным, что ССЗ значительно распространены у пациентов с ХОБЛ. Накоплено немало данных, свидетельствующих о том, что наличие ХОБЛ повышает риск развития ССЗ, в частности ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и аритмий, а также заболеваний периферических артерий. Патологические

механизмы, лежащие в основе взаимосвязи ССЗ и ХОБЛ, являются сложными и многогранными, и требуют дальнейшего изучения и уточнения. Так, дальнейшее расширение знаний о патогенетических путях, связывающих ХОБЛ и ССЗ, является важной целью, поскольку это будет способствовать открытию новых терапевтических целей и пересмотру старых, что имеет первостепенное значение для ведения коморбидных пациентов.

Однако, несмотря на всеобщее признание связи ХОБЛ с ССЗ, существует проблема недостаточной выявляемости (диагностики) и, соответственно, лечения ССЗ при ХОБЛ и ХОБЛ при ССЗ. Проблема недодиагностики ССЗ у пациентов с ХОБЛ должна решаться путем применения комплекса методов для мониторинга сердечно-сосудистой системы (как минимум электрокардиографии, эхокардиографии, лабораторного определения кардиальных тропонинов и/или натрийуретических пептидов). Из числа ССЗ сердечная недостаточность остается одним из самых недооцененных сопутствующих заболеваний, уступая только депрессии и беспокойству. Пациенты с ХОБЛ имеют повышенную смертность после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами без ХОБЛ: так, например, в исследовании К. Rothnie с соавт. [73] показано, что это связано с задержкой постановки диагноза, недостаточной реперфузией при инфаркте миокарда, уменьшением использования препаратов для вторичной профилактики инфаркта миокарда и сердечной недостаточности, особенно β -адреноблокаторов [74]. Несмотря на то, что β -адреноблокаторы значительно снижают смертность пациентов с ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца/инфарктом миокарда в анамнезе, они по-прежнему не назначаются из-за боязни развития бронхоспазма у пациентов с ХОБЛ [26, 73–75]. По мнению ряда исследователей, применять β -адреноблокаторы при сочетании ХОБЛ/ССЗ следует с осторожностью, учитывая важное обстоятельство: терапию нужно начинать в период ремиссии заболевания, при этом использовать минимальные дозы с постепенным увеличением [26, 75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания являются высокораспространенными патологическими состояниями и часто сосуществуют у одного и того же пациента, что обусловлено общими факторами риска и патологическими механизмами, лежащими

в основе их формирования/прогрессирования, такими как курение, воспаление, гиподинамия, окислительный стресс, загрязнение атмосферного воздуха, гипоксия, прием лекарственных препаратов. Патогенетические механизмы, связывающие ХОБЛ и ССЗ, являются сложными и многокомпонентными, но в то же время недостаточно изученными, с наличием противоречивых данных. Дальнейшее их изучение и уточнение является необходимым условием для поиска новых терапевтических мишеней и разработки более эффективных лекарственных средств. В настоящее время гиподиагностика сердечных (ССЗ при ХОБЛ) и легочных (ХОБЛ при ССЗ) проблем является одним из важных факторов их прогрессирования и повышения риска летальных исходов. Ввиду столь частой распространенности сочетания ХОБЛ при ССЗ у пациентов с легочными или сердечными симптомами, пожалуй, следует использовать комплекс методов для исследования дыхательной и сердечно-сосудистой системы (тестирование функции легких — спирометрия, электрокардиография, эхокардиография; определение лабораторных биомаркеров дисфункции миокарда — натрийуретических пептидов, кардиоспецифических тропонинов, по возможности высокочувствительными методами). Относительно оптимального проведения лекарственной терапии, в частности использования β -адреноблокаторов, антагонистов мускариновых рецепторов, также существуют противоречивые мнения и требуются дальнейшие исследования с целью уточнения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Чаулин А.М. — поиск и анализ литературных данных, написание и редактирование статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. — редактирование статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis.* 1970;23(7):455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
2. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Часть 1 // *Архив внутренней медицины.* — 2011. — №1. — С. 16–20. [Vertkin AL, Rumyantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidity in clinical practice. Part 1. *Russ Arch Internal Med.* 2011;(1):16–20. (In Russ.)] doi: 10.20514/2226-6704-2011-0-1-16-20.
3. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике // *Архив внутренней медицины.* — 2011. — №2. — С. 20–24. [Vertkin AL, Rumyantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidity in clinical practice. *Russ Arch Internal Med.* 2011;(2):20–24. (In Russ.)] doi: 10.20514/2226-6704-2011-0-2-20-24.
4. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность // *Клиническая медицина.* — 2012. — Т.90. — №10. — С. 4–11. [Vertkin AL, Rumyantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidity. *Clinical medicine.* 2012;90(10):4–11. (In Russ.)]
5. Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение // *Современные проблемы науки и образование.* — 2016. — №5. — С. 105. [Naumova LA, Osipova ON. Comorbidity: mechanisms of pathogenesis, clinical significance. *Modern problems of science and education.* 2016;(5):105. (In Russ.)]
6. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность — современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом // *Кардиология.* — 2018. — Т.58. — №S9. — С. 29–38. [Tarlovskaya EI. Comorbidity and polymorbidity - a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya.* 2018;58(S9):29–38. (In Russ.)] doi: 10.18087/cardio.2562.
7. Violan C, Fogueat-Boreu Q, Flores-Mateo G, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One.* 2014;9(7):e102149. doi: 10.1371/journal.pone.0102149.
8. Turner A, Mulla A, Booth A, et al. An evidence synthesis of the international knowledge base for new care models to inform and mobilise knowledge for multispecialty community providers (MCPs). *Syst Rev.* 2016;5(1):167. doi: 10.1186/s13643-016-0346-x.
9. Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011;10(4):430–439. doi: 10.1016/j.arr.2011.03.003.
10. Booth HP, Prevost AT, Gulliford MC. Impact of body mass index on prevalence of multimorbidity in primary care: cohort study. *Fam Pract.* 2014;31(1):38–43. doi: 10.1093/fampra/cmt061.
11. Nagel G, Peter R, Braig S, et al. The impact of education on risk factors and the occurrence of multimorbidity in the EPIC-Heidelberg cohort. *BMC Public Health.* 2008;8:384. doi: 10.1186/1471-2458-8-384.
12. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015;5(2):020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415.
13. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017;5(9):691–706. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
14. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):631–639. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
15. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Cardiovascular disease in patients with COPD. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):593–595. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00279-9.
16. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases. An urgent need for integrated care. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(11):1319–1336. doi: 10.1164/rccm.201604-0690SO.

17. Mullerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013;144(4):1163–1178. doi: 10.1378/chest.12-2847.
18. Григорьева Н.Ю., Майорова М.В., Королева М.Е., Самолук М.О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т.91. — №1. — С. 16–47. [Grigoryeva NYu, Maiorova MV, Korolyova ME, Samolyuk MO. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Ther Arch*. 2019;91(1):16–47. (In Russ.)] doi: 10.26442/00403660.2019.01.000027.
19. Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, Brusselle GG. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respir Med*. 2015;109(11):1371–1380. doi: 10.1016/j.rmed.2015.07.014.
20. Morgan AD, Sharma C, Rothnie KJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(5):754–765. doi: 10.1513/AnnalsATS.201611-932SR.
21. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, et al. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and systemic consequences-comorbidities network study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):189–197. doi: 10.1164/rccm.201602-0354OC.
22. Brusselle G, Bracke K, De Pauw M. Peripheral artery disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):148–150. doi: 10.1164/rccm.201608-1712ED.
23. Franssen FM, Soriano JB, Roche N, et al. Lung function abnormalities in smokers with ischemic heart disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):568–576. doi: 10.1164/rccm.201512-2480OC.
24. Леонова Е.И., Шехян Г.Г., Задюнченко В.С., и др. Кардиопульмональные факторы, ассоциированные с фибрилляцией предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2016. — Т.12 — №1. — С. 26–30. [Leonova EI, Shechyan GG, Zadionchenko VS, et al. Cardiopulmonary factors associated with atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rational Pharmacother Cardiol*. 2016;12(1):26–30. (In Russ.)] doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-26-30.
25. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155–161. doi: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
26. Беленков Ю.Н., Цветкова О.А., Привалова Е.В., и др. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: место терапии современными β -адреноблокаторами // *Кардиология*. — 2019. — Т.59. — №6. — С. 48–55. [Belenkov YN, Tsvetkova OA, Privalova EV, et al. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: place of therapy with modern β -adrenoblockers. *Kardiologiya*. 2019;59(6):48–55. (In Russ.)] doi: 10.18087/cardiolog.2019.6.n458.
27. Майорова М.В., Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н. Особенности ведения больных с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих различные нарушения ритма // *Медицинский альманах*. — 2018. — №1. — С. 101–105. [Maiorova MV, Grigor'eva NYu, Kuznetsov AN. Features of management of patients with chronic obstructive pulmonary disease having various rhythm disturbances. *Medical Almanac*. 2018;(1):101–105. (In Russ.)] doi: 10.21145/2499-9954-2018-1-101-105.
28. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–1143. doi: 10.1161/hc0902.104353.
29. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
30. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574–580. doi: 10.1136/thx.2003.019588.
31. De Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J*. 2006;27(5):902–907. doi: 10.1183/09031936.06.00109605.
32. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):867–874. doi: 10.1164/rccm.200604-506OC.
33. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514–1519. doi: 10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3.
34. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, et al. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(1):93–102. doi: 10.1111/eci.12181.
35. Celli BR, Locantore N, Yates J, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1065–1072. doi: 10.1164/rccm.201110-1792OC.
36. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61(10):849–853. doi: 10.1136/thx.2006.059808.
37. Marchetti N, Ciccolella DE, Jacobs MR, et al. Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation. *COPD*. 2011;8(2):60–65. doi: 10.3109/15412555.2011.558541.
38. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013;143(3):798–807. doi: 10.1378/chest.12-0938.
39. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2201–2210. doi: 10.1056/NEJMoa1403086.
40. John ME, Cockcroft JR, McKeever TM, et al. Cardiovascular and inflammatory effects of simvastatin therapy in patients with COPD: a randomized controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;(10):211–221. doi: 10.2147/COPD.S76061.
41. Seidel D, Cheung A, Suh ES, et al. Physical inactivity and risk of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(8):1015–1019. doi: 10.5588/ijtld.12.0050.
42. Van Remoortel H, Hornikx M, Langer D, et al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(1):30–38. doi: 10.1164/rccm.201307-1240OC.
43. Katajisto M, Kupiainen H, Rantanen P, et al. Physical inactivity in COPD and increased patient perception of dyspnea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:743–755. doi: 10.2147/COPD.S35497.
44. Авдеев С.Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. — 2006. — №2. — С. 11–16. [Avdeev SN. Pulmonary hyperinflation in patients with COPD. *Atmosphere. Pulmonology and Allergology*. 2006;(2):11–16. (In Russ.)]
45. Barnes PJ. Senescence in COPD and its comorbidities. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:517–539. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034314.
46. Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):566–571. doi: 10.1164/rccm.200809-1398OC.
47. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):886–893. doi: 10.1164/rccm.200509-1374OC.
48. Tudor RM, Yoshida T, Fijalkowka I, et al. Role of lung maintenance program in the heterogeneity of lung destruction in emphysema. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(8):673–679. doi: 10.1513/pats.200605-124SF.
49. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension*. 2001;37(2Pt2):381–385. doi: 10.1161/01.hyp.37.2.381.
50. Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, et al. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;105(13):1541–1544. doi: 10.1161/01.cir.0000013836.85741.17.

51. Maclay JD, McAllister DA, Rabinovich R, et al. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(7):606–612. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200949.
52. Sciruba FC, Rogers RM, Keenan RJ, et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1095–1099. doi: 10.1056/NEJM199604253341704.
53. Falk JA, Martin UJ, Scharf S, Criner GJ. Lung elastic recoil does not correlate with pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Chest*. 2007;132(5):1476–1484. doi: 10.1378/chest.07-0041.
54. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, et al. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(13):1039–1050. doi: 10.1042/CS20160043.
55. Kida Y, Goligorsky MS. Sirtuins, cell senescence, and vascular aging. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):634–641. doi: 10.1016/j.cjca.2015.11.022.
56. Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung*. 1992;170(2):109–124. doi: 10.1007/bf00175982.
57. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1991;324(22):1539–1547. doi: 10.1056/NEJM199105303242203.
58. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1907–1918. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
59. Dockery DW, Evans JS. Tallying the bills of mortality from air pollution. *Lancet*. 2017;389(10082):1862–1864. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30884-X.
60. Chaudary N, Geraci SA. Prognostic value of cardiac-specific troponins in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a systematic review. *J Miss State Med Assoc*. 2014;55(2):40–44.
61. Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australas*. 2004;16(3):212–215. doi: 10.1111/j.1742-6723.2004.00589.x.
62. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // *Кардиология*. — 2019. — Т.59. — №11. — С. 66–75. [Chaulin AM, Karslyan LS, Grigoryeva EV, et al. Clinical and diagnostic value of cardiac markers in human biological fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66–75. (In Russ).] doi: 10.18087/cardio.2019.11.n414.
63. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., и др. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы) // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2019. — Т.8. — №4. — С. 103–115. [Chaulin AM, Karslyan LS, Grigorieva EV, et al. Metabolism of cardiac troponins (literature review). *Complex Issues Cardiovasc Diseases*. 2019;8(4):103–115. (In Russ).] doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.
64. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Дупляков Д.В. Некоронарогенные причины повышения тропонинов в клинической практике // *Клиническая практика*. — 2019. — Т.10. — №4. — С. 81–93. [Chaulin AM, Karslyan LS, Duplyakov DV. Non-coronarogenic causes of increased cardiac troponins in clinical practice. *Journal of Clinical Practice*. 2019;10(4):81–93. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract16309.
65. Waschki B, Alter P, Zeller T, et al. High-sensitivity troponin I and all-cause mortality in patients with stable COPD: An analysis of the COSYCONET study. *Eur Respir J*. 2019. pii: 1901314. doi: 10.1183/13993003.01314-2019.
66. Lahousse L, Verhamme KM, Stricker BH, Brusselle GG. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med*. 2016;4(2):149–164. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00518-4.
67. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):73–83. doi: 10.1016/S2213-2600(12)70060-7.
68. Halpin DM, Dahl R, Hallmann C, et al. Tiotropium Handi-Haler and Respimat in COPD: a pooled safety analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:239–259. doi: 10.2147/COPD.S75146.
69. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med*. 2013;173(13):1175–1185. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1016.
70. Heindl S, Lehnert M, Criege CP, et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):597–601. doi: 10.1164/ajrccm.164.4.2007085.
71. Donohue JF, Hanania NA, Make B, et al. One-year safety and efficacy study of arformoterol tartrate in patients with moderate to severe COPD. *Chest*. 2014;146(6):1531–1542. doi: 10.1378/chest.14-0117.
72. Dong YH, Lin HH, Shau WY, et al. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax*. 2013;68(1):48–56. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201926.
73. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*. 2015;101(14):1103–1110. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307251.
74. Quint JK, Herrett E, Bhaskaran K, et al. Effect of β blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *BMJ*. 2013;347:f6650. doi: 10.1136/bmj.f6650.
75. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, et al. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J*. 2016;48(3):880–888. doi: 10.1183/13993003.01847-2015.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чаулин Алексей Михайлович

аспирант ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»;

адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com,

SPIN-код: 1107-0875, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

Григорьева Юлия Владимировна

к.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;

e-mail: histology@bk.ru, SPIN-код: 6033-0205, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7228-1003>

Дупляков Дмитрий Викторович

д.м.н., профессор ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»;

e-mail: duplyakov@yahoo.com, SPIN-код: 5665-9578, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>