

Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний

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

¹ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер. Самара; ²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России. Самара, Россия

Коморбидность — одна из самых значимых проблем современного здравоохранения. В многочисленных исследованиях анализируются возможные патогенетические механизмы и взаимосвязи между самыми различными заболеваниями. Сердечно-сосудистые (ССЗ) и бронхолегочные заболевания, в частности хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), имеют целый ряд одинаковых факторов риска и патогенетических звеньев, посредством которых утяжеляют течение друг друга. Более того, ССЗ и ХОБЛ являются одними из самых распространенных заболеваний в мире. В настоящем обзоре приводятся современные сведения о распространенности, факторах риска и патофизиологических механизмах, лежащих в основе данного неблагоприятного сочетания болезней. Также обсуждаются некоторые проблемы диагностики и лечения коморбидных пациентов, страдающих ХОБЛ и ССЗ.

Ключевые слова: кардиоваскулярные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, факторы риска, курение, воспали-

ние, окислительный стресс, пожилой возраст, патофизиология, диагностика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/04-2020

Рецензия получена 29/05-2020

Принята к публикации 22/01-2021



Для цитирования: Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2539. doi:10.15829/1728-8800-2021-2539

Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease

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

¹Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Samara; ²Samara State Medical University. Samara, Russia

Comorbidity is one of the most significant problems of modern healthcare. Numerous studies have analyzed the possible pathogenetic mechanisms and relationships between a wide variety of diseases. Cardiovascular (CVD) and pulmonary diseases, in particular chronic obstructive pulmonary disease (COPD), have a number of the same risk factors and pathogenetic links, which aggravate each other's course. Moreover, CVD and COPD are among the most common diseases in the world. This review provides up-to-date information on the prevalence, risk factors and pathophysiological mechanisms underlying this unfavorable combination of diseases. Some problems of diagnosis and treatment of patients with COPD and CVD are also discussed.

Keywords: cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, smoking, inflammation, oxidative stress, old age, pathophysiology, diagnostics.

Relationships and Activities: none.

Chaulin A. M.* ORCID: 0000-0002-2712-0227, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author: alekseymichailovich22976@gmail.com

Received: 07/04-2020

Revision Received: 29/05-2020

Accepted: 22/01-2021

For citation: Chaulin A. M., Duplyakov D. V. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2539. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2539

АФК — активные формы кислорода, ДИ — доверительный интервал, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛГИ — легочная гиперинфляция, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матричные металлопротеиназы, ОС — окислительный стресс, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, hs-Tn — высокочувствительные тропонины, SIRT — Silent Information Regulator 2 proteins (белки семейства), FOXO — forkhead box protein O (белки семейства).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

[Чаулин А. М.* — врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, ORCID: 0000-0002-2712-0227, Дупляков Д. В. — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6453-2976].

О термине “коморбидность”

Под коморбидностью понимается наличие (существование) нескольких заболеваний у одного пациента, при этом одно из заболеваний является основным, а другие (сопутствующие) недуги формируются на фоне основного. В качестве синонимов коморбидности часто используются такие термины, как “мультиморбидность”, “полиморбидность”, “полипатология”, “полипатия” и др. [1, 2]. Однако некоторые исследователи все же их трактуют по-разному, объясняя некоторые отличия между терминами коморбидность и мультиморбидность [1]. Считается, что заболевания, которые связаны между собой этиопатогенетическими механизмами, являются коморбидными, т.е. в данном случае можно выделить основное заболевание, которое в определенной степени ответственно за развитие сопутствующих болезней. Если же заболевания, одновременно присутствующие у пациента, не имеют причинно-следственных связей, то используется термин мультиморбидность, т.е. в этом случае нельзя выделить основное и сопутствующее заболевания, поскольку патофизиологическая взаимосвязь между ними отсутствует. Таким образом, с этих позиций мультиморбидность является более широким термином, тогда как коморбидность является лишь частным вариантом мультиморбидности. Однако единое мнение относительно трактовки данных терминов отсутствует [1]. Хотя следует также отметить, что за счет совершенствования диагностической базы различия между данными терминами постепенно нивелируются, в связи с обнаружением многочисленных причинно-следственных связей между самыми разными патологиями.

Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

ХОБЛ и ССЗ, в первую очередь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН), аритмии, инсульт и заболевания периферических артерий (ЗПА), одновременно поражают две жизненно важные системы человеческого организма. Исследовательская группа под руководством Adeloys D, et al. оценила глобальную и региональную распространенность ХОБЛ при помощи метарегиессионной эпидемиологической модели. Исследователи проследили динамику роста этой патологии за 20-летний промежуток времени и пришли к весьма неутешительным выводам о росте заболеваемости ХОБЛ на 68,9% — с 227,3 млн (по состоянию на 1990г) до 384 млн случаев (по состоянию на 2010г). Глобальная распространенность возросла с 10,7% (95% доверительный интервал (ДИ): 7,3-14,0%) до 11,7% (95% ДИ: 8,4-15,0%). Исследователи также обнаружили значительные различия в распространенности и динамике роста ХОБЛ в разных регионах и странах [3]. Меньше всего слу-

чаев ХОБЛ было зарегистрировано в Великобритании (~3%), тогда как высокая распространенность и прирост заболеваемости отмечался в странах с низким и средним уровнем дохода [3, 4].

Показано, что у пациентов с ХОБЛ основные ССЗ встречаются значительно чаще, чем в общей популяции. Chen W, et al. установили, что у пациентов с ХОБЛ ССЗ выявлялись в 2,5 раза чаще по сравнению с пациентами без ХОБЛ — отношение шансов (ОШ) = 2,46; 95% ДИ: 2,02-3,00 [5]. Пациенты с ХОБЛ чаще подвержены развитию таких ССЗ как ИБС, СН, аритмии, инсульт и ЗПА. В частности, распространенность ИБС среди пациентов с ХОБЛ варьирует от 20 до 60% [5-8]. Инфаркт миокарда (ИМ) также гораздо чаще развивается у коморбидных больных, страдающих одновременно ХОБЛ и ССЗ, по сравнению с лицами, у которых имеется только ИБС без ХОБЛ [8]. СН диагностируется, в среднем, у 10-30% пациентов, а аритмии и инсульты в среднем встречаются у 10-20% пациентов с ХОБЛ [9, 10]. ЗПА зарегистрированы у 9% больных, страдающих ХОБЛ [11]. Одним из объяснений такой высокой коморбидности ССЗ и ХОБЛ могут служить практически одни и те же факторы риска (ФР) и сходные патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих заболеваний [6, 8, 12]. За последние годы изменились представления о ХОБЛ: ее следует рассматривать уже не просто как болезнь легких, а как легочный компонент системного воспалительного и эндотелиального заболевания, при котором воспалительные процессы поражают множество органов, вызывая целый ряд сопутствующих заболеваний [12, 13].

Сочетание ХОБЛ и ССЗ значительно утяжеляет состояние пациента, гораздо чаще приводя к ограничению работоспособности (инвалидизации) и летальному исходу. Кроме того, неблагоприятному прогнозу способствует недостаточная и несвоевременная диагностика в реальной клинической практике [14, 15]. Отчасти это связано с недостаточной детализацией информации в регламенте обследования пациентов в некоторых руководящих документах, в частности в рекомендациях Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) по диспансерному наблюдению больных с хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития (2014). Так, например, в них не предусмотрено использование методов обследования сердечно-сосудистой системы в необходимом объеме у пациентов с ХОБЛ.

Помимо этого, существуют весьма противоречивые взгляды на терапию коморбидных пациентов. Некоторые врачи по-прежнему опасаются назначать β -адреноблокаторы многим пациентам с ХОБЛ и сопутствующими ССЗ [16]. Действительно, препараты β -адреноблокаторов первого и вто-

рого поколений обладали выраженным влиянием на бронхиальную проводимость, в связи с чем их нельзя использовать для лечения пациентов, одновременно страдающих ХОБЛ и ССЗ. Однако современные высокоселективные (кардиоселективные) β -адреноблокаторы 3-го поколения, по мнению большинства исследователей, абсолютно безопасны при лечении таких коморбидных пациентов [16]. В свою очередь, бронходилататоры (β -агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия), эффективные в отношении ХОБЛ, неблагоприятно действуют на сердечно-сосудистую систему [17, 18]. Тем самым, попытки эффективной фармакотерапии одного заболевания сопряжены с риском вызвать ятрогенное обострение или формирование другой патологии [19].

ФР и патофизиологические механизмы коморбидности ХОБЛ/ССЗ

Как указывалось выше, ряд ССЗ имеют с ХОБЛ одинаковые ФР, следствием чего является весьма высокая частота выявления коморбидности. Среди этих ФР важное место занимают пожилой возраст, курение и загрязнение атмосферного воздуха. Кроме того, с неблагоприятным прогнозом ассоциируются такие факторы, как малоподвижный образ жизни, ожирение, воспаление и дыхательная недостаточность. Между ССЗ и ХОБЛ установлены многокомпонентные патофизиологические взаимодействия, которые на настоящий момент активно изучаются и уточняются. Например, системное воспаление, характерное для ХОБЛ, может способствовать развитию атеросклероза, метаболического синдрома, сахарного диабета, являющихся одними из главных ФР ССЗ. Воздействие ингалируемых частиц или газов, дыхательная недостаточность и гипоксия, часто развивающаяся на фоне ХОБЛ, приводят к развитию окислительного стресса (ОС) и нарушению функции эндотелия, что способствует прогрессированию ССЗ.

Возраст. Наиболее часто с коморбидными пациентами сталкиваются врачи-гериатры. В молодом возрасте коморбидность встречалась у 13% пациентов, тогда как у лиц >65 лет она регистрировалась у 95% [20]. Что касается конкретного влияния возраста на формирование коморбидности ХОБЛ и ССЗ, то на данный момент установлено, что важная патогенетическая роль принадлежит укорочению длины теломер (концевых участков ДНК на концах хромосом), истощению регенераторного потенциала эндотелиальных клеток, повышению деградации эластина в стенке сосудов и усилению ОС [20-22]. Данные изменения вовлечены в патогенез как ССЗ, так и ХОБЛ. В ряде клинических исследований у пациентов с ХОБЛ отмечено значительное возрастное укорочение теломер лейкоцитов и истощение регенераторного потенциала у эндотелиальных клеток. Такие

же изменения часто возникают при атеросклеротическом процессе. Длина теломер как у мужчин, так и у женщин, обратно коррелирует с возрастом, а укорочение длины теломер ассоциировано с повышенной жесткостью артериальной стенки, которая в свою очередь, является предиктором острых ишемических событий и смерти. Старение эндотелиальных клеток сосудистой стенки и снижение их регенераторного потенциала играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и атерогенезе [20, 21].

При ХОБЛ отмечается выраженная деградация белка эластина в коже, легких и стенке артерий эластического и мышечно-эластического типов, которая значительно усиливается с возрастом. У пациентов с эмфизематозным типом ХОБЛ деградация эластина более выражена, чем у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ. Повышенная деградация эластина обусловлена усилением активности протеолитических ферментов, ответственных за его расщепление — матриксных металлопротеиназ (ММП). Так, у пациентов с ХОБЛ зафиксирована чрезмерная активность ММП-2 и ММП-9. У пожилых пациентов степень деградации эластина коррелирует со степенью тяжести эмфиземы, объемом форсированного выдоха за 1 сек и ригидностью артериальной стенки. Эти результаты позволяют считать системную деградацию эластина, опосредованную повышенной протеолитической активностью ММП, важным патофизиологическим механизмом, объединяющим ХОБЛ и ССЗ [22]. Утрата эластина при ХОБЛ способствует развитию эмфиземы и потери эластической тяги легких, которая приводит к развитию легочной артериальной гипертензии, гипертрофии правых отделов, а впоследствии и утрате компенсаторных возможностей, а также развитию правожелудочковой дисфункции.

ОС. ОС вызывает повреждение нуклеиновых кислот (дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой), мембранных белково-липидных структур клетки, ускоряя, в конечном итоге, их гибель. Некоторыми исследователями продемонстрирована важная роль ОС в развитии ХОБЛ и ССЗ. В частности, показано, что активные формы кислорода (АФК) (супероксидный радикал, гидроксильный радикал и др.) задействованы в патогенезе воспалительных реакций, которые, в свою очередь, ответственны за ХОБЛ и атеросклероз различных сосудов, в т.ч. коронарных, что повышает риск развития ИБС [13]. Также было показано, что ОС является важной причиной эндотелиальной дисфункции церебральных сосудов, увеличивая риск развития инсульта при ХОБЛ [23]. У пациентов пожилого возраста активность ферментов-прооксидантов значительно превалирует над механизмами антиоксидантной защиты, что сопровождается усилением ОС и его последствий.

Одним из перспективных объектов изучения в последнее время стали белки сиртуины — SIRT (Silent Information Regulator 2 proteins): SIRT1, SIRT3 и SIRT6, и белки семейства FOXO (Forkhead box protein O). Было показано, что они замедляют преждевременное старение сосудистых эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток путем ингибирования ОС [24]. Среди семейства белков SIRT наиболее изученным является SIRT1. Ингибирование SIRT1 приводит к повышению содержания АФК в сосудистых клетках, и способствует образованию атеросклеротических бляшек и пенных клеток. Было выявлено, что при повышении содержания АФК в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках усиливается экспрессия SIRT1. Последний предотвращает вызванное ОС старение и дисфункцию сосудистых клеток путем деацетилирования белка p53 — фактора транскрипции, регулирующего клеточный цикл. Функционирование белков SIRT связано с деятельностью белков FOXO. Так, повышение экспрессии белка FOXO1 приводит к увеличению уровней SIRT1, что указывает на то, что FOXO1 является положительным регулятором SIRT1. В то же время SIRT1 повышает экспрессию FOXO1, и данная SIRT1-зависимая активация FOXO1 имеет решающее значение для защиты сосудов после начала ОС. Учитывая эти факты, белки семейств SIRT и FOXO можно рассматривать в качестве возможных биомаркеров и мишеней для разработки терапевтических препаратов для лечения атеросклероза и ХОБЛ [24].

Курение и воспаление. Важными ФР, способствующими формированию коморбидности ХОБЛ/ССЗ, считаются курение и воспалительные процессы, между ними также существует патофизиологическая взаимосвязь. Так, курение вызывает хроническое системное воспаление, при котором усиливается формирование и рост атеросклеротических бляшек, в результате чего повышается риск развития ИБС. Paulus W, et al. предложили новую парадигму развития СН с сохраненной фракцией выброса, которая включает следующую последовательность событий: 1) хроническое системное воспаление вызывает эндотелиальную дисфункцию коронарных сосудов; 2) снижается продукция оксида азота, что, в свою очередь, уменьшает уровни циклического гуанозинмонофосфата и протеинкиназы G в кардиомиоцитах; 3) низкая активность протеинкиназы G способствует развитию гипертрофии миокарда, и увеличивает напряжение покоя из-за гипофосфорилирования белка титина, что впоследствии приводит к диастолической ригидности желудочков сердца и развитию СН [25]. Сигаретный дым, содержащий множество вредных химических соединений, не только приводит к усилению воспалительных реакций, но и ослабляет защитные механизмы, вызывая ремоделиро-

вание дыхательных путей, деструкцию паренхимы легких и развитие эмфиземы. Системный воспалительный ответ значительно усиливается при обострении ХОБЛ, о чем свидетельствует рост лабораторных показателей воспаления (С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и др.) [26].

Системный воспалительный ответ, возникающий при ХОБЛ, был предложен в качестве одного из главных патофизиологических механизмов, который обуславливает повышенный риск развития ССЗ у пациентов с ХОБЛ. Эта гипотеза подразумевает, что ХОБЛ-ассоциированное воспаление способствует образованию и прогрессированию атеросклеротического поражения венечных сосудов сердца. Во время обострения ХОБЛ может произойти разрыв атеросклеротической бляшки с последующим развитием острого коронарного синдрома. Показано, что у пациентов, страдающих ХОБЛ/ССЗ, уровни ряда воспалительных биомаркеров (количество лейкоцитов, нейтрофилов, концентрация фибриногена, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 и др.) была выше, чем у пациентов с ХОБЛ без ССЗ [27]. В то же время, в момент обострения ХОБЛ отмечается значимое повышение уровня воспалительных биомаркеров в сыворотке крови и в эти периоды риск острых сердечно-сосудистых событий (острого коронарного синдрома и инсульта) является высоким [27].

Загрязнение атмосферного воздуха. Одной из современных глобальных проблем человечества считается загрязнение атмосферного воздуха. В последнее время появились сообщения о влиянии загрязненности на утяжеление заболеваний. За 25-летний промежуток времени загрязненность воздуха мелкими пылевыми частицами (<2,5 мкм в диаметре) значительно выросла, причем особенно остро данная проблема стоит в странах с низким и средним уровнем дохода. По данным исследования GBD, 2015 (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, 2015) загрязнение воздуха негативно сказывается на состоянии легких и сердца, способствуя развитию коморбидности ХОБЛ/ССЗ и увеличивая риск смерти от сердечно-сосудистых и респираторных причин [28]. Иными словами, загрязнение атмосферного воздуха является одним из непосредственных ФР развития ХОБЛ и ССЗ.

Малоподвижный образ жизни (гиподинамия) и избыточная масса тела как факторы неблагоприятного прогноза при коморбидности ХОБЛ/ССЗ

Низкая физическая активность считается еще одним ФР развития ССЗ. Кроме того, в комбинации с гиподинамией часто отмечается изменение особенностей питания (переедание, избыток высокоуглеводной пищи), что способствует ожирению,

сахарному диабету и метаболическому синдрому, которые, в свою очередь, увеличивают риск развития коморбидности ССЗ. Следует отметить, что гиподинамия не является непосредственным ФР развития ХОБЛ, однако может считаться фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ХОБЛ и/или ССЗ. Было отмечено, что регулярная и умеренная физическая активность способствует улучшению состояния коморбидных пациентов с ХОБЛ/ССЗ. Seidel D, et al., проведя систематический обзор литературы, пришли к выводу, что физически менее активные пациенты с ХОБЛ гораздо чаще нуждались в госпитализации по сравнению с более активными пациентами [29]. Однако избыточная физическая нагрузка при ХОБЛ приносит гораздо больше вреда, чем пользы, усиливая нагрузку на миокард, способствуя росту гипертрофии правых отделов сердца с последующей декомпенсацией. Полезность физических нагрузок при ХОБЛ ограничивается легочной гиперинфляцией (ЛГИ), следствием которой является одышка [30]. Пациенты, стремясь избежать тяжелой одышки при физической нагрузке, вынуждены ограничивать или полностью прекращать свою физическую активность [30, 31]. Таким образом, умеренные физические нагрузки являются полезными, однако их польза зависит от индивидуального подхода к каждому конкретному пациенту в зависимости от его функционального состояния.

Дыхательная недостаточность и гипоксия. У пациентов с ХОБЛ часто развивается респираторная гипоксия. Недостаточное обеспечение клеток кислородом приводит к аккумуляции недоокисленных продуктов метаболизма, ОС, воспалительным процессам и усиленному формированию пенистых клеток, которые в значительной степени ответственны за возникновение и прогрессирование атеросклероза. В исследовании показано, что хроническая гипоксия часто приводит к ремоделированию сосудов легких (утолщению слоя интима-медиа) [32] и эндотелиальной дисфункции легочной артерии [33]. Данные механизмы способствуют развитию легочной гипертензии, которая приводит к вовлечению в патологический процесс ткани миокарда за счет повышения нагрузки на миокард правого желудочка (ПЖ), что в дальнейшем способствует развитию хронической СН, и определяет неблагоприятный прогноз пациентов.

Не менее важное значение в патогенезе ХОБЛ играет ЛГИ, которая является следствием ограничения скорости экспираторного потока (динамическая ЛГИ), а также утраты легкими эластического каркаса и, соответственно, ухудшение эластической тяги легких (статическая ЛГИ) [22, 30, 34].

Развитие дисфункции сердечной мышцы при ХОБЛ и возможности ее раннего выявления. На фоне прогрессирования ХОБЛ у пациентов зачастую раз-

вивается дисфункция истерченной сердечной мышечной ткани, которая считается неблагоприятным прогностическим фактором. Основной причиной, лежащей в основе постепенного развития дисфункции миокарда при ХОБЛ, является легочная гипертензия (увеличение артериального давления в системе легочной артерии). Последняя формируется из-за генерализованного повышения тонуса мелких артериальных сосудов легких на фоне альвеолярной гипоксии и артериальной гипоксемии [35]. В первую очередь из-за повышения давления в легочной артерии страдает ПЖ, и постепенно формируется хроническое легочное сердце. На ранних стадиях формирования легочного сердца развивается компенсаторная гипертрофия и диастолическая дисфункция ПЖ, которая считается одним из наиболее ранних признаков СН. По мере прогрессирования ХОБЛ также развивается нарушение систолической функции ПЖ, и происходит постепенное вовлечение в патологический процесс миокарда левого желудочка (ЛЖ) [36]. Ряд механизмов, включая усиление легочной гипертензии, нарастание дилатации ПЖ, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, усиление гипоксии способствуют нарушению диастолической функции ЛЖ. В условиях гипоксии дополнительно активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, компоненты которой стимулируют процессы гипертрофии, фиброобразования сердечной мышцы. Кроме того, ангиотензин II обладает мощнейшим сосудосуживающим эффектом, в частности на сосуды легких и почек, дополнительно усиливая легочную гипертензию и образование ренина, соответственно, тем самым замыкается порочный патогенетический круг [36, 37]. Длительное воздействие вышеуказанных факторов приводит к необратимым изменениям и декомпенсации сердечной мышцы, морфологическим субстратом которой являются некротические и дистрофические процессы в ткани миокарда. Таким образом, улучшение алгоритмов раннего выявления дисфункции миокарда при ХОБЛ будет иметь важное значение и позволит раньше начать проведение оптимальной кардиозащитной терапии.

Помимо эхокардиографических показателей о развитии дисфункции ПЖ и ЛЖ при ХОБЛ могут свидетельствовать данные лабораторной диагностики. Среди биомаркеров, отражающих состояние миокарда, наибольшей ценностью отличаются кардиоспецифические тропонины — маркеры обратимого и необратимого повреждения кардиомиоцитов, а также натрийуретические пептиды — маркеры дилатации и дисфункции истерченной сердечной мышечной ткани. Показана тесная связь между степенью повышения сердечных тропонинов и смертностью у пациентов с ХОБЛ; у пациентов с обострением ХОБЛ уров-

ни тропонинов также были выше по сравнению со стабильными пациентами [38]. Точные механизмы повышения сердечных тропонинов при ХОБЛ не известны; предполагается, что они могут высвобождаться из кардиомиоцитов при растяжении и повышении проницаемости клеточной мембраны, которая может возникать также на начальных этапах ишемии. Бессимптомная ишемия миокарда может возникать при гемодинамически незначимых поражениях венечных сосудов [39]. Важным фактором, обуславливающим возможность определения повышенных концентраций сердечных тропонинов при любых повреждениях миокарда, и, в частности, ХОБЛ, является чувствительность методов их количественного определения [40-42]. Недавно введенные в клиническую практику высокочувствительные методы определения уровня тропонина (hs-Tn) позволяют проводить оценку даже самых незначительных повреждений миокарда и могут использоваться в качестве прогностических маркеров при целом ряде заболеваний, вовлекающих в патологический процесс исчерпанную сердечную мышечную ткань [41, 42]. В многоцентровом исследовании COSYCONET (COPD and Systemic Consequences — Comorbidities Network) у пациентов с ХОБЛ уровень hs-Tn является значимым независимым предиктором смерти [40]. Учитывая относительно небольшое количество исследований, посвященных диагностической ценности hs-Tn при ХОБЛ, есть необходимость их дальнейшего изучения. Весьма вероятно, что hs-Tn могут стать ценным диагностическим инструментом для раннего выявления дисфункции миокарда при ХОБЛ.

О проблеме гиподиагностики ССЗ на фоне ХОБЛ

Несмотря на всеобщее признание взаимосвязи ХОБЛ и ССЗ, в настоящее время существует проблема поздней диагностики ССЗ у пациентов с ХОБЛ и, как следствие, более позднее начало терапии пациента с учетом его сопутствующего заболевания. СН остается одним из самых недооцененных сопутствующих заболеваний при ХОБЛ, уступая только депрессии и беспокойству [14]. Rothnie KJ, et al. сообщили о повышенной смертности от ИМ среди пациентов с ХОБЛ, что связано с несвоевременной постановкой диагноза, недостаточной и несвоевременной реперфузионной терапией [14]. Еще одним важным фактором, который повышает риск смерти пациента в постинфарктном периоде, является уменьшение использования препаратов для вторичной профилактики ИМ и СН, в особенности β -адреноблокаторов [14, 16]. Проблема недостаточного выявления ССЗ у пациентов с ХОБЛ должна решаться путем применения комплекса методов для мониторинга сердечно-сосудистой системы и, по мнению ряда исследователей, существует необходимость совер-

шения имеющихся диагностических алгоритмов [6, 14, 43].

О проблеме кардиобезопасности препаратов для лечения ХОБЛ

Важной проблемой для большинства коморбидных пациентов является безопасность применяемых лекарственных средств, поскольку препараты, эффективные при основном заболевании, могут проявлять целый ряд нежелательных эффектов, за счет которых могут усугублять сопутствующие заболевания. В этом отношении ведение коморбидных пациентов с ХОБЛ/ССЗ не является исключением. Используемые для лечения ХОБЛ ингаляционные бронходилататоры (антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия и агонисты β -адренорецепторов длительного действия) являются одними из основных терапевтических агентов. По данным крупного метаанализа [44], включившего ~25 тыс. пациентов, М-холинолитик длительного действия (тиотропий) продемонстрировал высокую эффективность и безопасность у пациентов с ХОБЛ. В другом многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании ингаляционный β_2 -агонист длительного действия (арформотерол) на 40% снижал риск смерти от респираторных заболеваний или госпитализации по причине обострения ХОБЛ без серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [45]. Однако результаты других исследований носят противоречивый характер; так, в частности, показано, что применение М-холинолитиков, антихолинэстеразных средств и β -агонистов повышает риск развития ССЗ у пациентов с ХОБЛ [17, 18, 46-48]. По данным Gershon A, et al. среди пожилых пациентов с ХОБЛ использование β -агонистов длительного действия и холинолитиков связано с аналогичным повышенным риском сердечно-сосудистых событий — ОШ = 1,31 (ДИ: 1,12-1,52) и ОШ = 1,14 (ДИ: 1,01-1,28), соответственно, в связи с чем необходимо тщательное наблюдение за пациентами с ХОБЛ, которым требуются бронходилататоры длительного действия, независимо от класса препарата [18]. Одной из главных проблем, возникающих при терапии β_2 -агонистами, является увеличение активации симпатической нервной системы, что повышает риск развития сердечных аритмий [46, 48]. В комбинации с β_2 -агонистами часто используются ингаляционные глюкокортикостероиды, при приеме которых также отмечены случаи возникновения фибрилляции предсердий, желудочковых аритмий и развития СН. Неселективный бронхолитик теofilлин (ингибитор фосфодиэстеразы), используемый при ХОБЛ, также повышает риск развития сердечных аритмий [47-49]. По данным исследования Шугушева Х. и др., при использовании теofilлина пролонгированного действия

у пациентов с тяжелой ХОБЛ увеличивается среднее количество желудочковых экстрасистол. Однако на фоне терапии сальметеролом/флутиказоном среднее число желудочковых экстрасистол существенно не менялось. Таким образом, для лечения пациентов с тяжелой ХОБЛ и желудочковыми нарушениями ритма сердца предпочтительнее использовать комбинацию сальметерола/флутиказона, нежели теofilлина пролонгированного действия [50]. Вместе с тем, при использовании препаратов, избирательно блокирующих фосфодиэстеразу-4 (рофлумиласт), у пациентов с ХОБЛ не было выявлено побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, включая развитие сердечных аритмий [51]. Опираясь на сказанное выше, следует отметить значительную противоречивость данных о кардиобезопасности ряда групп препаратов, применяемых для терапии ХОБЛ, что диктует необходимость дальнейших исследований для уточнения

и, вероятно, совершенствования лечебно-профилактических подходов.

Заключение

Таким образом, сочетание ХОБЛ и ССЗ встречается весьма часто, что в значительной степени обусловлено общими ФР и патофизиологическими механизмами. Патогенетические механизмы, связывающие ХОБЛ и ССЗ, являются сложными и многокомпонентными, изучение которых необходимо для поиска новых терапевтических мишеней и улучшения диагностики. Немаловажным фактором, способствующим ухудшению прогноза коморбидных пациентов, является недостаточная и несвоевременная диагностика.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Tarlovskaya EI. Comorbidity and polymorbidity — a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya*. 2018;58(9S):29-38. (In Russ.) Тарловская Е. И. Коморбидность и полиморбидность — современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(9S):29-38. doi:10.18087/cardio.2562.
2. Vertkin AL. Comorbidity: history, recent views, prevention and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(2):74-9. (In Russ.) Верткин А. Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(2):74-9. doi:10.15829/1728-8800-2015-2-74-79.
3. 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.
4. 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.
5. 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):631-9. doi:10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
6. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Cardiovascular disease in patients with COPD. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):593-5. doi:10.1016/S2213-2600(15)00279-9.
7. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(11):1319-36. doi:10.1164/rccm.201604-0690SO.
8. Grigoryeva NYu, Maiorova IV, Korolyova ME, Samolyuk MO. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):16-47. (In Russ.) Григорьева Н. Ю., Майорова М. В., Королёва М. Е., Самолюк М. О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):16-47. doi:10.26442/00403660.2019.01.000027.
9. Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, Brusselle GG. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respir Med*. 2015;109(11):1371-80. doi:10.1016/j.rmed.2015.07.014.
10. Morgan AD, Sharma C, Rothnie KJ, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(5):754-65. doi:10.1513/AnnalsATS.201611-932SR.
11. 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):189-97. doi:10.1164/rccm.201602-0354OC.
12. 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.
13. Fabbri LM. Smoking, Not COPD, as the Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1885-6. doi:10.1056/NEJMe1515508.
14. 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):1103-10. doi:10.1136/heartjnl-2014-307251.
15. Freixa X, Portillo K, Paré C, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission [published correction appears in *Eur Respir J*. 2015;46(5):1533]. *Eur Respir J*. 2013;41(4):784-91. doi:10.1183/09031936.00222511.
16. 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.) 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;59(6):48-55. doi:10.18087/cardio.2019.6.n458.

17. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004;125(6):2309-21. doi:10.1378/chest.125.6.2309.
18. 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):1175-85. doi:10.1001/jamainternmed.2013.1016.
19. Mayorova MV, Grigoryeva NYu, Kuznetsov AN. Features of management of patients with chronic obstructive pulmonary disease having various rhythm disturbances. *Medical Almanac*. 2018;1:101-5. (In Russ.) Майорова М. В., Григорьева Н. Ю., Кузнецов А. Н. Особенности ведения больных с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих различные нарушения ритма. *Медицинский альманах*. 2018;1:101-5. doi:10.21145/2499-9954-2018-1-101-105.
20. Barnes PJ. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:517-39. doi:10.1146/annurev-physiol-022516-034314.
21. 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):566-71. doi:10.1164/rccm.200809-1398OC.
22. Maclay JD, McAllister DA, Rabinovich R, et al. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(7):606-12. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200949.
23. 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):1039-50. doi:10.1042/CS20160043.
24. Zhang W, Huang Q, Zeng Z, et al. Sirt1 Inhibits Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7543973. doi:10.1155/2017/7543973.
25. 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):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
26. 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):574-80. doi:10.1136/thx.2003.019588.
27. 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.
28. Dockery DW, Evans JS. Tallying the bills of mortality from air pollution. *Lancet*. 2017;389(10082):1862-4. doi:10.1016/S0140-6736(17)30884-X.
29. 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):1015-9. doi:10.5588/ijtld.12.0050.
30. Avdeev SN. Pulmonary hyperinflation in patients with COPD. *Atmosphere. Pulmonology and Allergology*. 2006;2:11-6. (In Russ.) Авдеев С. Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и Аллергология*. 2006;2:11-6.
31. 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;7:743-55. doi:10.2147/COPD.S35497.
32. 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):109-24. doi:10.1007/bf00175982.
33. 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):1539-47. doi:10.1056/NEJM199105303242203.
34. Chen R, Lin L, Tian JW, et al. Predictors of dynamic hyperinflation during the 6-minute walk test in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis*. 2015;7(7):1142-50. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.08.
35. Dzeranova NYa, Isakov VA, Sizov AV. Chronic obstructive pulmonary disease. St. Petersburg.: SPbGPMU, 2018. p. 76. (In Russ.) Дзеранова Н. Я., Исаков В. А., Сизов А. В. Хроническая обструктивная болезнь легких. С.-Пб.: СПбГМУ, 2018. с. 76. ISBN: 978-5-907065-09-3.
36. Zangiabadi A, De Pasquale CG, Sajkov D. Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:739674. doi:10.1155/2014/739674.
37. Podowski M, Calvi C, Metzger S, et al. Angiotensin receptor blockade attenuates cigarette smoke-induced lung injury and rescues lung architecture in mice. *J Clin Invest*. 2012;122(1):229-40. doi:10.1172/JCI46215.
38. 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):40-4.
39. Chaulin AM, Karslyan LS, Bazyuk EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologija*. 2019;59(11):66-75. (In Russ.) Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414.
40. 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;55(2): pii: 1901314. doi:10.1183/13993003.01314-2019.
41. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):13-23. (In Russ.) Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):13-23. doi:10.24411/2309-1908-2019-12002.
42. Chaulin AM, Svechikov NA, Volkova SL, Grigoreva YV. Diagnostic value of cardiac troponins in elderly patients without myocardial infarction. *Modern problems of science and education*. 2020;6. (In Russ.) Чаулин А. М., Свечиков Н. А., Волкова С. Л., Григорьева Ю. В. Диагностическая ценность сердечных тропонинов у пожилых пациентов, не страдающих инфарктом миокарда. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;6. doi:10.17513/spno.30302.
43. Vanfleteren LE, Spruit MA, Wouters EF, et al. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med*. 2016;4(11):911-24. doi:10.1016/S2213-2600(16)00097-7.
44. Halpin DM, Dahl R, Hallmann C, et al. Tiotropium HandiHaler(®) and Respimat(®) in COPD: a pooled safety analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:239-59. doi:10.2147/COPD.S75146.

45. 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):1531-42. doi:10.1378/chest.14-0117.
46. 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.
47. Lee TA, Pickard AS, Au DH, et al. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 2008;149(6):380-90. doi:10.7326/0003-4819-149-6-200809160-00004.
48. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(12):1439-50. doi:10.1001/jama.300.12.1439.
49. Tarzimanova AI, Podzolkov VI. Modern treatment of supra-ventricular tachycardia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2694. (In Russ.) Тарзиманова А. И., Подзолков В. И. Современные принципы лечения наджелудочковых тахикардий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2694. doi:10.15829/1728-8800-2020-2694.
50. Shugushev KhKh, Gurizheva MV, Vasilenko VM. Influence of broncholytic therapy on ventricular rhythm disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rational Pharmacother. Card*. 2009;5:63-6. (In Russ.) Шугушев Х. Х., Гурижева М. В., Василенко В. М. Влияние бронхолитической терапии на желудочковые нарушения ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;5:63-6.
51. Lahousse L, Verhamme KM, Stricker BH, Brusselle GG. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med*. 2016;4(2):149-64. doi:10.1016/S2213-2600(15)00518-4.