

А. Г. Обрезан, Л. В. Куколь, Б. А. Эрднеев

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И КОМОРБИДНЫЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Актуальность проблемы. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. По данным ряда исследований распространенность ХОБЛ среди взрослого населения составляет 5–9% [1,2]. ХОБЛ является частой причиной обращений к врачу, госпитализаций в стационар и отделения интенсивной терапии. Это — единственная болезнь, смертность от которой продолжает увеличиваться. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4% в структуре общей летальности [1].

В современном обществе ХОБЛ наряду с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом составляют ведущую группу хронических заболеваний: на их долю приходится более 30% среди всех других форм патологии человека. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) относит ХОБЛ к группе заболеваний с высоким уровнем социального бремени, так как она имеет широкое распространение, как в развитых, так и в развивающихся странах. Прогноз, составленный экспертами ВОЗ до 2020 г., свидетельствует, что ХОБЛ станет не только одной из самых распространенных форм патологии человека, но войдет в число лидирующих причин смертельных исходов [2].

ХОБЛ занимает существенное место в структуре болезней у лиц пожилого и старческого возраста, усугубляя старческую полиморбидность, приводя к нарушению качества жизни и летальности. По некоторым данным, симптоматика хронического бронхита наблюдается у 40% мужчин и 20% женщин старческого возраста [3].

ХОБЛ определяется как заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока, которое носит, как правило, неуклонно прогрессирующий характер и связано с воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными агентами и газами [4]. В данном определении основное внимание сосредоточено на бронхолегочных проявлениях ХОБЛ. В то же время в последние годы все шире обсуждаются экстрапульмональные проявления ХОБЛ, наиболее изученными из которых являются метаболические и мышечно-скелетные нарушения: дисфункция скелетных мышц, снижение массы тела, остеопороз и др. [4]. Показано, что развитие внелегочных эффектов ХОБЛ имеет важное клиническое и прогностическое значение [1, 5, 6]. Признание наличия экстрапульмональных проявлений ХОБЛ является клинически значимым и может приводить к лучшему пониманию развития заболевания. Внелегочные эффекты позволяют определять ХОБЛ как заболевание с системными проявлениями и исследовать эти проявления болезни. В качестве потенци-

альных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, среди которых фигурируют повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, хроническое легочное сердце (ХЛС), атеросклероз с формированием ИБС, артериальная гипертензия [5, 7].

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые события. Сердечно-сосудистые заболевания обнаруживают не менее чем у 50% больных ХОБЛ [8].

В многочисленных исследованиях показана ассоциация между снижением показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и повышенным риском сердечно-сосудистых событий. В исследовании D. J. Hole и соавт., наблюдавших за когортой больных (более 15 тыс. человек) в течение 15 лет, показатели ОФВ₁ ниже 73–75% были ассоциированы с повышением риска смерти от ИБС [9].

В другом крупном исследовании — Lung Health Study, в котором проводилось наблюдение за 5887 больными ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения на протяжении 5 лет, доля сердечно-сосудистых событий в общей структуре летальности составила 25%, среди причин первой госпитализации — 42%, второй госпитализации — 48% [10]. При снижении ОФВ₁ на каждые 10% риск сердечно-сосудистой летальности возрастал на 28%, риск нефатальных коронарных событий — на 20%. Все приведенные данные достаточно убедительно свидетельствуют о важной роли ХОБЛ в сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности.

ХОБЛ и ИБС — наиболее распространенные заболевания населения экономически развитых стран. В сочетании они составляют около 62% в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп. Уровень смертности от данных заболеваний — более 50% [11]. В специальной литературе обсуждается проблема дальнейшего роста количества больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ. В возникновении этих заболеваний большую роль играют генетическая предрасположенность и общие факторы риска. К факторам риска относятся неблагоприятные условия окружающей среды, курение (как активное, так и пассивное), профессиональные вредности, алкоголизм, пожилой возраст, мужской пол [12]. Табакокурение — это наиболее агрессивный фактор риска. Негативная роль курения, как правило, высока у больных пожилого и старческого возраста в связи с большим стажем курения. Мишенью обоих заболеваний в этом случае является респираторная зона легких. Обострение ХОБЛ наиболее часто отмечается проявлением или усилением признаков сердечной недостаточности и нарушением ритма.

С возрастом бронхолегочная система претерпевает разнообразные морфологические и функциональные изменения, обозначаемые термином «сенильное легкое». Эти изменения приобретают важное значение в развитии и дальнейшем течении ХОБЛ и, возможно, обуславливают более частую манифестацию ХОБЛ в позднем возрасте [3].

Необходимость данной работы продиктована тем, что тема сочетанной патологии кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) и ХОБЛ в отечественной литературе обсуждается недостаточно. Основные направления дискуссии, ведущейся по этой теме, можно сформулировать следующим образом: 1) трудности ранней диагностики ИБС у больных ХОБЛ; 2) особенности нарушений сердечного ритма у больных с ХОБЛ и КВЗ; 3) расстройства гемодинамики малого круга и сократимости миокарда у больных с сочетанной патологией; 4) возможность применения бета-блокаторов у больных ИБС при наличии ХОБЛ; 5) особенности диагностики, течения и лечения при сочетании ХОБЛ и КВЗ у лиц пожилого и старческого возраста.

1. ХОБЛ и артериальная гипертензия (АГ) у пожилых пациентов. В литературе нет единого мнения о направленности изменений системного артериального давления (АД) у больных ХОБЛ. Ряд исследователей указывают на доминирующую при хронических обструктивных заболеваниях легких тенденцию к системной АГ. Частота ее возникновения у хронических пульмонологических больных варьирует от 0,4 до 28% [13–16]. На взаимосвязи между бронхообструкцией и развитием системной АГ указывают многие авторы [1, 2, 17].

Артериальная гипертония и ХОБЛ представляют одно из самых частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней и являются предметом конструктивного взаимодействия интернистов, кардиологов, пульмонологов, особенно при ведении больных пожилого и старческого возраста. АГ выявляется у больных с различной частотой (от 6,8% до 76,3%), составляя в среднем 34,3% [18]. По данным других авторов, частота встречаемости системной АГ у хронических пульмонологических больных колеблется от 4 до 50% [19, 20]. Подобная коморбидность при всей ее практической значимости имеет неоднозначную трактовку относительно патогенетической связи между АГ и ХОБЛ. Существует две точки зрения на сочетание АГ и ХОБЛ: 1) оба заболевания развиваются под воздействием различных факторов риска и патогенетически не связаны между собой; 2) причиной развития АГ является патогенетическая связь между АГ и ХОБЛ.

Это дает основание рассматривать АГ у данной категории пациентов как симптоматическую и даже обозначить ее пульмоногенной АГ. В 1966 г. Н. М. Мухарлямов и соавт., а позднее и другие исследователи отметили, что у 20–25% больных хроническими обструктивными заболеваниями легких диагностируется АГ, связь которой с состоянием бронхиальной проходимости позволяет выделить ее в качестве самостоятельной симптоматической «пульмоногенной» гипертонии [21–23].

В пользу «пульмоногенных» механизмов АГ у больных ХОБЛ может свидетельствовать развитие АГ через несколько лет после манифестации ХОБЛ, а так же связь между подъемом АД и обострением легочного заболевания с усилением бронхиальной обструкции, усугублением гипоксемии.

До настоящего времени нет единой точки зрения на характер системной АГ, возникающей у больных ХОБЛ. Одни авторы объясняют нарушения в системе кровообращения вторичной, симптоматической гипертензией — пульмоногенной [21–23], другие — проявлениями первичной, эссенциальной АГ [24]. До сих пор сложным представляется разделение эссенциальной и симптоматической АГ, протекающей на фоне хронического легочного заболевания. К пульмоногенной гипертонии следует относить случаи повышения АД на фоне обострения легочного процесса, сопровождающиеся значительными изменениями функции внешнего дыхания и снижением парциального давления кислорода крови. Системная гипертония возникает через 3–5 лет от начала заболевания и характеризуется гиперкинетическим типом кровообращения. Различают две фазы пульмоногенной гипертонии — лабильную и стабильную, а также бронхообструктивный и бронхоагноительный ее типы [14].

В то же время Н. Р. Палеев и соавт. считают, что однотипность изменений центральной и периферической гемодинамики, гипотензивных механизмов регуляции АД у больных эссенциальной АГ и у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ не дает оснований для выделения пульмоногенной гипертонии в качестве симптоматической гипертонии [19].

Повышение системного АД при хронических обструктивных заболеваниях легких носит в начале лабильный характер и возникает чаще в момент бронхоспазма, однако со временем гипертония приобретает стабильный характер, и колебания АД уже в меньшей степени зависят от течения легочного процесса [14, 20, 21]. Приступы уду-

шья, возникающие у больных при обострении ХОБЛ, довольно часто сопровождаются повышением АД более 140 и 90 мм.рт.ст. В происхождении наступающих изменений ключевая роль отводится гипоксии, гиперкапнии и легочной гипертензии [25]. Необходимо отметить, что при прогрессировании легочного заболевания и формировании хронического легочного сердца (ХЛС), особенно декомпенсированного, показатели систолического АД не достигают высокого уровня, а в ряде случаев наблюдается гипотония, особенно в ночные часы [26].

АГ и ХОБЛ у пациентов пожилого и старческого возраста сближают различные ассоциированные факторы, играющие важную роль в течении и прогрессировании каждого из этих двух заболеваний. К таким факторам относятся: курение, избыточный вес, низкая физическая активность, вторичный эритроцитоз, вторичный гиперальдостеронизм, обструктивное апное во сне, гипертензивный эффект некоторых медикаментов при лечении ХОБЛ (β_2 -агонистов, глюкокортикоидов) [18]. Сочетанное возникновение этих двух заболеваний основывается и на общих патогенетических механизмах развития, и в первую очередь таких, как артериальная гипоксемия, гиперкапния, нарушение гемодинамики в малом круге, повышение активности ренин-ангиотензиновой системы, увеличение секреции альдостерона, колебание внутригрудного давления вследствие бронхиальной обструкции, микроциркуляторные гемореологические нарушения (эритроцитоз) [3].

По данным суточного мониторирования, у больных ХОБЛ отмечается нарушение суточного профиля АД. Рядом авторов установлено, что тип «dipper» (снижение АД ночью более чем на 10% по отношению к дневному уровню) сохранен лишь у трети больных ХОБЛ, а преобладающим становится тип «non-dipper» (недостаточное снижение АД ночью) [22, 27, 28]. Число пациентов, имеющих тип суточного профиля «over-dippers» (чрезмерное ночное снижение АД), увеличивается среди больных с ХЛС, особенно при его декомпенсации. По мнению некоторых авторов, повышение вариабельности АД, выявленное у больных ХОБЛ с декомпенсированным ХЛС, не только указывает на возможный риск поражения органов-мишеней, но в основном отражает уже имеющиеся серьезные нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы, в том числе нарушение систолической функции сердца и дисбаланс в регулировании сосудистого тонуса [28].

Результаты проведенного исследования Кароли Н. А. и соавт. свидетельствуют о большей частоте выявления АГ, также как и о более высоком среднем систолическом и диастолическом АД в разных возрастных группах у пациентов с ХОБЛ по сравнению с популяцией [29]. Это позволяет считать наличие ХОБЛ фактором риска развития АГ в популяции. В отличие от пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией для больных ХОБЛ и артериальной гипертензией нехарактерна наследственная отягощенность. По сравнению с данными исследования NHANES III у обследованных больных ХОБЛ встречаемость избыточной массы тела и ожирения меньше, чем в популяции. При этом частота встречаемости АГ и уровень систолического АД у обследованных больных ХОБЛ больше, чем в популяции. У 45% пациентов с ХОБЛ АГ развивается в среднем через 7–8 лет от начала явной клинической симптоматики (появление одышки). Факторами риска развития артериальной гипертензии у больных ХОБЛ являются избыточная масса тела, а также снижение $ОФВ_1$ менее 50% от должного [30–32].

Наличие АГ у больных ХОБЛ способствует формированию гипертрофии левого желудочка, нарушению его диастолической функции. Отмечено, что при снижении суточного индекса ДАД у пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензией имеется тенденция к нарушению систолической и диастолической функций ЛЖ [33].

Таким образом, развитие при ХОБЛ артериальной гипертензии является в определенной степени закономерным. Группой риска являются пациенты с тяжелым течением заболевания, часто больные с этими формами сочетанных болезней представляют возрастные группы пожилых пациентов и пациентов старческого возраста.

Трудности в ведении этой категории пациентов связаны, в первую очередь, с тем, что некоторые антигипертензивные лекарственные средства могут оказывать эффект бронхоконстрикции. Общие рекомендации построены на предельно осторожном назначении бета-блокаторов; в меньшей степени эти рекомендации распространяются на группу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [34]. Проведен мета-анализ, в который были включены данные рандомизированных плацебо-контролируемых слепых исследований по однократному использованию кардиоселективных бета-блокаторов, их влиянию на ОФВ₁ и оценка эффективности короткого действия агонистов бета-рецепторов. Анализу было подвергнуто 19 исследований с однократным приемом блокаторов и 10 исследований, когда указанная группа лекарственных средств применялась длительно. Снижение ОФВ₁ было отмечено на 7,9%, однако был хороший ответ на прием бронхорасширяющих препаратов — более 13%. В данном мета-анализе делается вывод: кардиоселективные бета-блокаторы не приводят к заметному ухудшению вентиляционной функции при бронхообструктивном синдроме, следует подчеркнуть, что речь шла о больных с легкой и средней степенью тяжести обструкции [35].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) вызывают сухой, непродуктивный кашель более чем в 20% случаев. Эта группа лекарственных средств не может рассматриваться как терапия первой линии в лечении артериальной гипертензии у больных ХОБЛ.

Из существующих разнообразных групп лекарственных средств с диуретическим эффектом рекомендуется назначать умеренные дозы гидрохлортиазида (до 25 мг). Низкие дозы могут оказаться более эффективными, чем быстрое, но более опасное своими нежелательными побочными реакциями действие других групп лекарственных средств с диуретическим эффектом.

Лидирующую роль в лечении артериальной гипертензии у больных ХОБЛ занимают блокаторы кальциевых каналов. Широкое применение нашли производные дигидропиридина, такие как нифедипин, никардин. С назначением этой группы лекарственных средств, как правило, удается достаточно быстро установить контроль над артериальной гипертензией. Следует также подчеркнуть их положительные эффекты на регуляцию тонуса гладких мышц бронхов, эффект ингибиции дегрануляции тучных клеток и потенцирование дилатационного эффекта бета-агонистов [35].

2. Сочетанное течение ХОБЛ и ИБС у пожилых пациентов. В 1950–1960-х годах сложилось мнение о том, что хронические заболевания легких, в том числе ХОБЛ, оказывают определенное «сдерживающее» влияние на развитие и прогрессирование ИБС. Тогда же была разработана концепция так называемой дистропии болезней — закономерно редкого их сочетания; длительное время ИБС и хронические обструктивные заболевания легких традиционно рассматривались в качестве одной из ярких иллюстраций подобного взаимоотношения. Особые взаимосвязи хронических заболеваний легких и атеросклероза, которые некоторые исследователи называли «антиатеросклеротическим синдромом», включали в себя гипохолестеринемию, гипо- β и триглицеридемию, повышение активности антитвертывающей системы. Все это, по мнению авторов, замедляло развитие атеросклероза, в том числе коронарного. Однако последующие наблюдения, свидетельствующие о нередком сочетании хронических обструктив-

ных заболеваний легких и ИБС, опровергли это заключение [26]. Данные о взаимосвязи ХОБЛ и ИБС противоречивы. С одной стороны, имеются указания на то, что у больных ХОБЛ с ХЛС атеросклероз сосудов большого круга, особенно венечных, встречается редко и слабо выражен. Так, М. Н. Бережницкий и соавт. при анализе историй болезни 60 умерших больных ХОБЛ выявили признаки атеросклероза коронарных артерий у 28 (46,7%) пациентов, причем лишь у 13 (21,7%) эти изменения были выражены [32]. С другой стороны, установлено, что ИБС является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний, сопутствующих ХОБЛ, наряду с АГ и сахарным диабетом [16, 33, 36]. Заметно увеличивается количество больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС в старших возрастных группах. По данным некоторых авторов, сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИБС, являются одной из основных причин первичных и повторных госпитализаций пациентов с ХОБЛ [10, 37–39], а также одной из основных причин смерти больных с ХОБЛ [10, 37, 39–41].

У пациентов с ИБС и ХОБЛ встречаемость других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний сопоставима или выражена в меньшей степени, чем у больных без ХОБЛ (например, сахарный диабет, артериальная гипертензия). Снижение ОФВ₁ менее 40% от должного, SaO₂ менее 90%, прохождение менее 300 м при тесте с шестиминутной ходьбой, повышение систолического давления в легочной артерии ≥ 40 мм рт. ст, увеличение толщины стенки правого желудочка $\geq 0,7$ см, размера полости правого желудочка $\geq 3,0$ см, развитие диастолической дисфункции правого желудочка, клинических симптомов декомпенсации кровообращения являются неблагоприятными прогностическими факторами. Риск смерти выше у пациентов старше 60 лет с длительностью одышки более 10 лет, курящих более 40 лет с индексом курения ≥ 50 пачка/лет [29].

Крупные популяционные исследования свидетельствуют, что у пациентов с ХОБЛ в 2–3 раза выше риск сердечно-сосудистой смертности, чем в общей популяции [37, 41, 42].

2.1. Трудности диагностики и лечения при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС. Многие авторы [43–45] высказываются о значительных трудностях диагностики ИБС у больных ХОБЛ в связи с отсутствием четких корреляций между клинической картиной ИБС и результатами инструментальных исследований. ИБС часто протекает атипично, на первый план выступают не коронарный синдром, а признаки диспноэ. Считается, что одним из факторов, способствующих атипичному течению ИБС у больных ХОБЛ, является хроническая гипоксемия, повышающая порог болевой чувствительности. Этим объясняют, в частности, что у больных ХОБЛ чаще встречаются безболевого формы ишемии миокарда. По данным разных авторов, это происходит в 66,7–84,4% случаев. По результатам исследования Хамаевой А. А. и Беялова Ф. И. [46], боль в груди чаще протекает атипично у больных с сочетанной патологией (ИБС и ХОБЛ). Для пациентов с сочетанной патологией характерна более выраженная одышка, чем у больных с изолированной ИБС или ХОБЛ. У больных ИБС на фоне ХОБЛ наблюдается более тяжелое течение стенокардии и сердечной недостаточности. Для пациентов с сочетанной патологией характерна более тяжелая бронхиальная обструкция в сравнении с группой больных ХОБЛ без нее [46].

Некоторые авторы [47] считают общим для обоих заболеваний увеличение легочного шунта: за счет анатомического шунта и неравномерности вентиляции у больных ХОБЛ и альвеолярного шунта при левожелудочковой недостаточности и диффузионных нарушениях у больных ИБС.

Следует отметить, что взаимное прогрессирование ИБС и ХОБЛ основывается и на

общности некоторых звеньев патогенеза: формирование вторичной легочной артериальной гипертензии увеличивает нагрузку на правые отделы сердца и левое предсердие, ухудшая тем самым состояние коронарного резерва, что усиливает ишемию миокарда обоих желудочков и ведет к прогрессированию коронарной и легочно-сердечной недостаточности [47].

Общепризнано, что при типичном течении ИБС со стенокардией рутинные инструментальные методы (телеметрия, суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрия, эхокардиография) позволяют диагностировать ИБС в 75% случаев, а при сочетании с ХОБЛ процент успешной диагностики значительно снижается. Полагают, что тяжелое течение ХОБЛ может нивелировать имеющуюся коронарную болезнь сердца [43].

В таких ситуациях наиболее информативным может стать тщательный мониторинг обоих заболеваний с целью более раннего выявления патологических отклонений функций. Исследователи считают, что обычными инструментальными методами (суточной динамической ЭКГ, телеметрией и эргометрией) даже на фоне индивидуализированной терапии, когда пациенты не предъявляют активных жалоб, в процессе тщательных многолетних исследований можно выявлять ишемические нарушения у 27,1% таких больных методом эргометрии, у 47,65% больных при холтеровском мониторировании ЭКГ и у 15,15% больных — методом телеметрии.

У больных с сочетанной патологией наиболее информативным является метод суточного мониторирования ЭКГ, при котором пациенты независимо от предостережений врача стараются проявить наибольшую физическую активность [47].

Проблема сочетанной патологии продиктована необходимостью комбинации лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ и ИБС [1–3, 26, 46]. Исследование функции дыхания у больных с сочетанной патологией выявляет ряд особенностей, характерных только для этой патологии, и нередко они провоцируются избыточным приемом различных препаратов, в частности комбинацией бета-блокаторов и ингибиторов АПФ [47].

В России Козловой Л. И. было выполнено исследование на группе больных ИБС, длительно получавших бета-блокаторы. Наблюдение над более чем 300 больными было осуществлено в течение 10 лет, а некоторые наблюдались и до 15 лет. В течение всего этого периода, кроме кардиологической программы, осуществлялось динамическое исследование параметров функции внешнего дыхания. Автор пришел к выводу, что с течением времени большая часть больных ИБС стала и больными с обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания. Продемонстрировано, что длительный прием бета-блокаторов может явиться фактором риска развития обструктивных нарушений функции внешнего дыхания [2].

Возможно также формирование патологического синдрома раннего экспираторного закрытия мелких дыхательных путей у больных ХОБЛ и ИБС, которое может служить критерием для уменьшения дозы бета-блокаторов, отмены их или пересмотра эффективности применяемых бронхорасширяющих препаратов [47].

Медикаментозная терапия при сочетанном течении ИБС и ХОБЛ относится к числу наиболее актуальных задач внутренней медицины. В настоящее время отсутствуют строгие исследования по адекватному выбору лекарственных средств у данной категории больных. При ХОБЛ наиболее часто назначают сальбутамол, сальметерол, формотерол и их комбинации с глюкокортикостероидами. Группа симпатомиметиков оказывает значительное влияние на метаболизм миокарда: гипокалиемия, гипомagneзиемия, кислородная задолженность. С назначением этих препаратов связывают развитие аритмий, которые могут также возникать при назначении теофиллина. Предпочтение

отдается комбинированным препаратам, в состав которых входят небольшие дозы бета-агонистов и глюкокортикостероидов, и за счет спарринг-эффекта достигается их максимальное влияние на тонус гладких мышц дыхательных путей. Из существующих бронхорасширяющих лекарственных средств кардиотоксические свойства менее всего выражены у тиотропиума бромида [2].

2.2. Нарушение сердечного ритма у пациентов с ХОБЛ. По данным ряда авторов у больных с ХОБЛ выявляется высокая частота нарушений ритма сердца — от 89% до 92% [18], особенно если ХОБЛ сочетается с ИБС. Суправентрикулярные и вентрикулярные формы нарушения ритма сердца являются достаточно частой клинической проблемой у больных ХОБЛ. Однако следует подчеркнуть значительную вариацию данных, представленных в литературе. Значительные колебания данных по аритмиям у больных ХОБЛ объясняются различной популяцией больных, участвующих в исследовании; различны фазы заболевания и степень выраженности клинических проявлений ХОБЛ, а также методические условия регистрации и мониторинга ЭКГ. Несомненно, большую роль играет сопутствующая ИБС и наличие желудочковой недостаточности. В случаях ХОБЛ другую важную причину возникновения эпизодов аритмии связывают с приемом определенных лекарственных средств: теофиллин, дигоксин, агонисты бета-рецепторов. Весь спектр перечисленных условий возникновения аритмий у больных ХОБЛ затрудняет получение полной картины данной клинической проблемы. Однако в последние годы наметился и определенный прогресс в ее изучении [2].

Эпидемиология аритмий у больных ХОБЛ и их связь со смертельными исходами была изучена в исследовании датских ученых Copenhagen City Heart Study. В этом уникальном эпидемиологическом исследовании было показано, что ХОБЛ ассоциируется с высокой частотой нарушения ритма сердца. Частота фибрилляции предсердий находится в зависимости от показателей нарушения вентиляционной функции легких. Так, у больных ХОБЛ, у которых в анамнезе не было указаний на перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий возникала в два раза чаще при показателях $ОФВ_1 < 60\%$. Контрольной группой служили больные ХОБЛ с показателями $ОФВ_1 > 60\%$ [48].

Вопрос о влиянии нарушений сердечного ритма и проводимости на состояние респираторной системы у больных с сочетанной патологией почти не освещается в русскоязычной медицинской литературе. В то же время отдельные авторы указывают на частоту имеющихся нарушений ритма у этих больных: от 80,1 до 96,7% [2,3]. В качестве пусковых механизмов нарушений ритма сердца у больных с сочетаемой патологией обсуждаются: повышенный тонус блуждающего нерва, контролирующего синусовый узел; плотность бета-адренорецепторов и холинорецепторов бронхально-сосудистой системы, гипоксия (проводящая система сердца особенно чувствительна к недостатку кислорода), длительность приема бронхолитиков и бета-блокаторов, наличие зон асинергии и гипервозбудимость миокарда [49].

Особое место в изучении аритмий сердца у больных ХОБЛ занимает мультифокальная предсердная тахикардия. Основными морфологическими признаками этой формы нарушения ритма сердечных сокращений является дискретность зубца «Р», по крайней мере в трех формах, что лучше регистрируется в отведениях I, II, III; число сердечных сокращений более 100 ударов в минуту, интервалы Р—Р и Р—R, R—R разные. Мультифокальная предсердная тахикардия ассоциируется в значительной степени с развитием дыхательной недостаточности, причем с ее возникновением связывают функциональные изменения в работе сердечной мышцы. Прогноз течения ХОБЛ при появлении этого типа сердечной аритмии принято считать неблагоприятным [2].

Ранее большинство авторов на примере больных бронхиальной астмой ставили на 1-е место по частоте регистрации наджелудочковые нарушения ритма, подчеркивая, что желудочковые аритмии встречаются гораздо реже. Позднее исследователи все чаще упоминают о значительной роли и распространенности желудочковых нарушений ритма у больных ХОБЛ (в том числе желудочковой тахикардии до 122 ударов в 1 мин.), наджелудочковым нарушениям ритма отводят лишь 69% [49].

Данные Козловой Л. И., основанные на многолетних наблюдениях пожилых пациентов с длительным течением ХОБЛ и ИБС, говорят о преобладании у таких больных (55,07%) сочетанных нарушений ритма: наджелудочковых и желудочковых. Преимущественно наджелудочковые нарушения ритма регистрировались лишь в 7,82% случаев, а желудочковые — в 7,22%. Наиболее часто регистрировалась миграция наджелудочкового водителя ритма в «чистом» виде или как составной элемент синдрома слабости синусового узла, ускоренные предсердные и наджелудочковые ритмы, наджелудочковая экстрасистолия, предсердная блокированная экстрасистолия и значительно реже пароксизмы трепетания и фибрилляции предсердий. Попытка провести корреляционный анализ зависимости топки и тяжести наджелудочковых нарушений ритма от выраженности вентиляционных расстройств не привела к положительным результатам. Больные с тяжелыми расстройствами дыхания могут иметь лишь единичные наджелудочковые экстрасистолы, а пациенты с умеренными и незначительными нарушениями вентиляции — весь спектр наджелудочковых аритмий [47].

Относительно мало изученным является связь между респираторной недостаточностью, развивающейся у больных ХОБЛ, с одной стороны, и, с другой — дисфункцией левого желудочка и возникновением желудочковых аритмий. В исследовании R. Incalzi и соавт. [50] у больных ХОБЛ изучали связь между функцией левого желудочка и сердечными аритмиями. Желудочковая аритмия мониторировалась в течение 24 часов, исследование повторялось по мере того, как происходило улучшение клинических проявлений дыхательной недостаточности. Диастолическая дисфункция левого желудочка является одним из факторов, способствующих развитию желудочковых аритмий. Авторы нашли прямую зависимость между выраженностью проявлений дыхательной недостаточности и диастолической дисфункцией левого желудочка, в то время как показатели газов крови, клиническая картина не коррелируют с аритмическими эпизодами.

В клинической практике рекомендуется проводить более детальную диагностическую оценку возникшим эпизодам желудочковых аритмий, возникших на фоне диастолической дисфункции левого желудочка, так как за этими проявлениями может быть скрытая ишемия миокарда, безболевые формы стенокардии и перегрузка правого желудочка при формировании легочного сердца. Необходимо подчеркнуть, что при развитии аритмии всегда происходит и ухудшение клинических проявлений респираторной недостаточности. Sheong TH. и соавт. [51] установили, что при достижении максимальной нагрузки у больных ХОБЛ не возникает новых аритмических эпизодов.

Желудочковые нарушения ритма различных градаций (по B. Lown и V. Wolf в модификации M. Ryan, 1975 г.) регистрировались преимущественно у больных с ХОБЛ, перенесших обширные инфаркты миокарда (в 80% случаев): первой градации — в 38,7% случаев, второй — в 29,1% случаев, третьей градации у 3,2% больных, 4А — у 12,9% больных, 4Б — у 3,2% и пятой градации (короткие пробежки желудочковой тахикардии) — у 12,9% обследованных больных [52].

Нарушения сердечного ритма и проводимости, развивающиеся у пациентов с ХОБЛ на фоне ИБС, нередко оказывают значительное отрицательное влияние на гемодинами-

ку. Например, желудочковые нарушения ритма усугубляют диастолическую дисфункцию желудочков вследствие уменьшения времени диастолического наполнения. В свою очередь, значительные замедления сердечного ритма приводят к снижению сердечного выброса. При мерцательной аритмии из-за отсутствия эффективных сокращений предсердий и ритмических сокращений желудочков происходит недостаточное опорожнение предсердий, что влечет за собой легочную гиперволемию и гипертонию малого круга и самым неблагоприятным образом отражается на функции внешнего дыхания [47].

Специфическая антиаритмическая терапия значительно варьирует в зависимости от тяжести клинических проявлений ХОБЛ, сопутствующих заболеваний и целого ряда индивидуальных реакций каждого больного. Больные, у которых регистрируется при снятии ЭКГ асимптоматическая вентрикулярная аритмия, как правило, не нуждаются в назначении специальных лекарственных средств (по крайней мере, необходимо придерживаться сдерживающей тактики при назначении лечения). При развитии клинических симптомов гемодинамического коллапса, ишемии миокарда, острой левожелудочковой недостаточности показано проведение кардиоверсии. Наиболее часто препаратами выбора являются антиаритмические препараты IA класса: хинидин, прокаинамид и дизопирамид. В 2006 г. Американская и Европейская ассоциации кардиологов выработали совместные рекомендации по лечению фибрилляций предсердий у больных с обструктивными заболеваниями легких [2]. В этих рекомендациях подчеркивается большое значение борьбы с гипоксемией, ацидемией; предпочтение отдается назначению недигидропиридиновой группы блокаторов кальциевых каналов (дилтиазем, верапамил). В рекомендациях указано на то, чтобы избегать назначения теofilлина, бета-агонистов, бета-блокаторов, аденозина. При суправентрикулярной тахикардии рекомендовано назначение блокаторов кальциевых каналов, амиодарона, дигиталиса, флекаинида. Наибольший антиаритмический эффект достигался при внутривенном введении верапамила. При мультифокальной предсердной тахикардии предпочтительно назначение верапамила, а также рекомендуется назначение метопролола [2].

Бета-адренергические агонисты ассоциируются с нежелательными эффектами в работе сердца, в основном это связано с развитием синусовой тахикардии [53]. В последние годы внимание приковано к побочным эффектам длительно действующих бета-агонистов. Дискуссия возникла после обсуждения случаев внезапной смерти в афроамериканской популяции после приема сальметерола. Современная трактовка полученных данных основана на оценке синдрома QT. При удлинении интервала QT более 0,45 мс может проявляться аритмогенное действие агонистов. Эти изменения могут носить врожденный характер или же приобретаться человеком в процессе приема лекарственного средства. Этот клинический опыт лег в основу современных клинических рекомендаций. При назначении агонистов рекомендуется снимать ЭКГ и измерять продолжительность интервала QT; в тех случаях, когда продолжительность QT превышает 0,45 мс, не рекомендуется на длительное время назначать агонисты [2].

Однако следует подчеркнуть, что эпидемиологических исследований по вопросу аритмий у больных ХОБЛ явно недостаточное количество; остается много нерешенных вопросов, в частности, роль вторичной легочной гипертензии практически не изучена. К таким же малоизученным вопросам относится и роль лекарственных препаратов, назначаемых кардиологическим больным с целью контроля АД, ритма сердечных сокращений, бета-блокаторов.

2.3. Расстройство гемодинамики при сочетании ХОБЛ и ИБС. В последние годы расстройствам гемодинамики малого круга у больных ХОБЛ посвящено немало исследований. Устоялось представление о том, что по мере прогрессирования хронического

обструктивного заболевания нарастает легочная гипертензия, вызывающая перегрузку и гипертрофию правого желудочка с последующей его декомпенсацией. Расстройствам легочной гемодинамики и сократительной функции правого желудочка отводятся решающую роль в неблагоприятном прогнозе ХОБЛ [52]. Другие авторы считают, что значение легочной гипертензии при хронических обструктивных заболеваниях сильно преувеличено. Имеются основания полагать, что симптомы сердечной декомпенсации при обструктивной легочной патологии могут быть связаны с сопутствующей сердечной патологией (например, ИБС, гипертоническая болезнь). Наблюдения показывают, что у больных обструктивным синдромом легочная гипертензия развивается не всегда, она незначительна и подвержена колебаниям, прогрессирует медленно. Правый желудочек способен сохранять свою функцию при значительной гипертензии много лет. Истинная недостаточность правого желудочка наблюдается очень редко, чаще она обусловлена сопутствующей сердечной патологией [52, 54].

Показано, что у больных ИБС при сочетании ее с ХОБЛ важное влияние на гемодинамику оказывает состояние левых камер сердца. В процессе многолетних ультразвуковых исследований исследователи регистрировали в качестве наиболее ранних изменений гемодинамики нарушения функции левого предсердия с увеличением его объема и признаки диагностической дисфункции левого желудочка. Позднее появились признаки дилатации правого желудочка, еще позже — признаки гипертрофии его и дилатации правого предсердия. В наблюдаемой группе больных с сочетанной патологией не зарегистрировано высоких цифр легочной гипертензии, что согласуется с современными данными литературы. Тяжесть клинических проявлений и прогноз в значительной мере зависят от степени нарушения сократимости левого желудочка [41, 47].

3. Маркеры воспаления у пациентов с ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В настоящее время накапливается все больше данных о том, что персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ. D.D. Sin и соавт. проанализировали медицинские карты 6629 участников эпидемиологического исследования NHNES III; вся когорта исследуемых была подразделена на 4 группы в зависимости от функции внешнего дыхания (нет бронхиальной обструкции, легкая, среднетяжелая и тяжелая обструкция) [8]. Лица с тяжелой бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1 < 50\%$) в 2,18 раза чаще имели повышенные уровни СРБ ($\geq 2,2$ мг/л) и в 2,74 раза чаще его высокие уровни (> 10 мг/л) по сравнению с лицами без бронхиальной обструкции. У индивидуумов с умеренной обструкцией ($ОФВ_1 = 50-80\%$) повышенные и высокие уровни СРБ обнаруживали в 1,41 и 1,56 раза чаще, чем у лиц с нормальными функциональными показателями.

Похожие закономерности были выявлены и для других маркеров системного воспаления — сывороточного фибриногена, тромбоцитов, лейкоцитов. Таким образом, данное исследование подтвердило, что ХОБЛ — системное заболевание, при котором даже при легком и среднетяжелом течении существует хроническое персистирующее воспаление.

Хроническое персистирующее системное воспаление играет важную роль в патогенезе атеросклероза. Например, СРБ — белок активной фазы, уровень которого повышен при воспалительных процессах (в том числе при диабете, ожирении, ХОБЛ), может усиливать продукцию других цитокинов, активировать систему комплемента, стимулировать захват липопротеидов низкой плотности макрофагами, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием, т. е. усиливать воспалительный каскад. Поэтому неудивительно, что СРБ представляет собой мощный независимый фактор-предиктор

сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности. Например, по данным Framingham Study, уровни СРБ < 1 ; $1-3$ и ≥ 3 мг/л соответствовали низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых событий [1].

При ХОБЛ частой находкой является повышение уровня маркеров воспаления в периферической крови (С-реактивный белок — СРБ, фибриноген, лейкоциты, провоспалительные цитокины ИЛ 1β , ИЛ 6, ИЛ 8, фактор некроза опухолей — ФНО α). Наличие системного воспаления у больных ХОБЛ стабильного течения показано в мета-анализе W. Q. Gan и соавт., в котором было рассмотрено 14 исследований, посвященных изучению маркеров системного воспаления при ХОБЛ [55]. В целом уровень провоспалительных цитокинов и других медиаторов у больных ХОБЛ значительно превышал таковой в группах сравнения: СРБ — на 1,86 мг/л (95% доверительный интервал — ДИ: 0,75–2,97 мг/л); фибриноген — на 0,37 г/л (95% ДИ: 0,18–0,56 г/л); ФНО α — на 2,64 пг/мл (95% ДИ: 0,44–5,72 пг/мл). Выраженность воспалительного ответа у больных ХОБЛ прогрессивно увеличивалась по мере прогрессирования заболевания [1].

У больных ХОБЛ выявлен цитокиноопосредованный механизм воспаления, обусловленный повышением уровня ИЛ-6 и ФНО- α ($r = 0,916$). Уровень циркулирующих молекул сосудисто-клеточной адгезии у больных хронической обструктивной болезнью легких зависит от степени нарушений бронхиальной проходимости ($r = -0,362$), что подтверждает роль гипоксии в увеличении концентрации циркулирующих молекул сосудисто-клеточной адгезии [56].

4. Роль эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями. За последние годы накапливается все больше информации о том, что оценка состояния эндотелия может иметь важное клиническое значение для расширения понимания патогенеза многих заболеваний человека и прогнозирования развития осложнений. Данные литературы свидетельствуют о том, что развитие эндотелиальной дисфункции сегодня является одним из основных факторов патогенеза легочной гипертензии, однако недостаточно данных о ее роли при легочной гипертензии у больных ХОБЛ [31].

С формированием эндотелиальной дисфункции тесно связано развитие сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии и ИБС. Сочетание у пациентов нескольких патологий приводит к взаимовлиянию болезней, часто существенно меняющим клиническую картину. Заболеваемость ХОБЛ и ИБС прогрессивно нарастает с возрастом, и у пациентов после 40 лет наблюдается достаточно частое их сочетание. Есть сведения о том, что ХОБЛ повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в два-три раза [8, 57, 58]. В последние десятилетия в патогенезе артериальной гипертензии, как собственно и в атерогенезе, значение придается повреждению эндотелия и развитию эндотелиальной дисфункции. Продемонстрировано, что у пациентов с ХОБЛ без артериальной гипертензии уже имеются повреждения сосудистой стенки и нарушения антитромбогенной и вазорегулирующей функций эндотелия, причем эти нарушения существуют как в период обострения, так и в фазе стабильного состояния пациентов; более выражены они у больных с тяжелым течением ХОБЛ [31]. В основе выявленных нарушений лежит целый комплекс патогенетических факторов, включающих гипоксемию (в том числе преходящую при физической нагрузке, в период обострения, сна), курение, оксидативный стресс, системное воспаление низкой градации.

У пациентов с ХОБЛ и ИБС выявлены более выраженные нарушения вазорегулирующей функции эндотелия по сравнению с аналогичными показателями у больных ХОБЛ без ИБС. Установлены взаимосвязи между повреждением эндотелия и риском

развития коронарной болезни сердца, 10-летним риском фатальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний.

Данные, полученные в исследовании Кароли Н. А., свидетельствуют о сложном патогенезе эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ. Помимо гипоксии, в ее развитии принимают участие и другие факторы: курение, системное воспаление низкой градации, оксидативный стресс. Они тесно взаимосвязаны между собой, и их влияние на развитие дисфункции эндотелия трудно разделить [31]. Выявленная в работе эндотелиальная дисфункция может лежать в основе развития артериальной гипертензии и ИБС, которые являются основными среди сопутствующих ХОБЛ заболеваний. По результатам проведенного исследования выявлено, что у пациентов с ХОБЛ фактором риска развития артериальной гипертензии является выраженная бронхообструкция (снижение ОФВ₁ менее 50%).

У больных с ХОБЛ на начальных стадиях развития хронической сердечной недостаточности оценка системной эндотелиальной функции и уровня эндотелина-1 в плазме может использоваться как ранний метод диагностики дисфункции миокарда [59].

Клиническое значение эндотелиальной дисфункции связано с ее ролью в развитии легочной гипертензии, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии у больных ХОБЛ, определяющих в конечном итоге исход заболевания. Таким образом, прогрессирование легочной гипертензии и развитие сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ тесно связаны с развитием эндотелиальной дисфункции, что должно учитываться при выработке плана лечения этой категории пациентов.

Заключение. При ХОБЛ создаются благоприятные условия для формирования кардиоваскулярной патологии: легочного сердца, системной артериальной гипертензии, атеросклероза и ИБС. Сочетанное течение ХОБЛ и ИБС, АГ приводит к взаимному отягощению и прогрессированию этих заболеваний, что требует целенаправленных методов диагностики и профилактики кардиореспираторных нарушений. В настоящее время актуальная проблема взаимосвязи кардиоваскулярной патологии и хронической обструктивной болезни легких остается не до конца решенной, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Врачи могут добиваться хороших результатов в лечении больных с сочетанной патологией: ХОБЛ и ИБС, АГ при соблюдении необходимого условия — активного раннего выявления нарушенных функций легких и сердца и назначения адекватной терапии.

Литература

1. *Авдеев С. Н.* Системные эффекты у больных ХОБЛ // *Врач.* 2006. № 12. С. 3–8.
2. *Чучалин А. Г.* Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы // *РМЖ.* 2008. № 10. С. 58–65.
3. *Дворецкий Л. И.* Ведение пожилого больного ХОБЛ. М.: Литтерра, 2005, (серия «Опыт клинической практики»). С. 216.
4. ATS/ERS. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23. P. 932–946.
5. *Agusti A. G. N., Noguera A., Sauleda J. et al.* Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 21. P. 347–360.
6. *Andreassen H., Vestbo J.* Chronic obstructive pulmonary disease as systemic disease: an epidemiological perspective // *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003. Vol. 46. P. 2s–4s.
7. *Pistelli R., Lange P.* Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity // *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003. Vol. 40. P. 10–14s.
8. *Sin D. D., Man S. F.* 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. Vol. 107. P. 1514–1519.

9. *Hole D. J., Watt G. C., Davey-Smith G. et al.* Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study // *BMJ*. 1996. Vol. 313. P. 711–775.

10. *Anthonisen N. R., Connett J. E., Enright P. L., Manfreda J.* Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2002. Vol. 166. P. 333–339.

11. *Симонова Ж. Г., Тарловская Е. И., Тарловский А. К.* Оценка безопасности применения кардиоселективного β -адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом // *Бюллетень СО РАМН*. 2003. № 3 (109). С. 36–41.

12. *Чучалин А. Г.* Болезни легких курящего человека // *Тер. арх.* 1998. С. 5–13.

13. *Задюченко В. С., Волкова Н. В., Копалова С. М.* Системная и легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких // *РМЖ*. 1996. № 4(12). С. 28–37.

14. *Кубышкин В. Ф., Солдатченко С. С., Коновалов В. И.* Особенности течения хронических обструктивных заболеваний легких в сочетании с системной артериальной гипертензией // *Тер. арх.* 1985. № 57(2). С. 114–116.

15. *Dart R. A., Gollub S., Lazar J. et al.* Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease // *Chest*. 2003. Vol. 123. P. 222–243.

16. *Incalzi A. R., Fuso L., De Rosa M. et al.* Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. P. 2794–2800.

17. *Sparrow D., Weiss S. T., Vokonas P. S. et al.* Forced vital capacity and the risk of hypertension. The Normative Aging Study // *Am. J. Epidemiol.* 1988. Vol. 127. P. 734–741.

18. *Задюченко В. С., Адашева Т. В., Шилова Е. В. и соавт.* Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких // *РМЖ*. 2003. № 9. С. 535–538.

19. *Палеев Н. Р., Растигина Н. А., Шуганов Е. Г.* Существует ли пульмогенная артериальная гипертензия // *Тер. арх.* 2002. № 74(9). С. 78–81.

20. *Dart R. A., Gollub S., Lazar J. et al.* Treatment of Systemic Hypertension in Patients With Pulmonary Disease // *Chest*. 2003. Vol. 123. P. 222–243.

21. *Бобров В. А., Фуштей И. М., Поливода С. Н.* Состояние регионарной гемодинамики при хроническом обструктивном бронхите с артериальной гипертензией // *Тер. арх.* 1986. № 58(12). С. 20–24.

22. *Задюченко В. С., Адашева Т. В., Погонченкова И. В. и др.* Артериальная гипертензия у больных хроническими обструктивными болезнями легких: клинико-функциональные особенности, выбор терапии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004. № (4). С. 33–42.

23. *Мухарлямов Н. М.* Легочное сердце // *Руководство по кардиологии*. Т. 3: Болезни сердца. Е. И. Чазов (ред.). М.: Медицина, 1992. С. 230–280.

24. *Жданов В. Ф., Амосов В. И., Синицина Т. М., Ярцева Е. Э.* Особенности легочной микроциркуляции и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией // *Тер. арх.* 1991. № 63(10). С. 144–146.

25. *Guazzi M. D., Alimento M., Berti M. et al.* Enhanced hypoxic pulmonary vasoconstriction in hypertension // *Circulation*. 1989. Vol. 79, № 2. P. 337–334.

26. *Кароли Н. А., Ребров А. П.* Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология // *Клиницист*. 2007. № 1. С. 13–18.

27. *Ольбинская Л. И., Белов А. А.* Динамика суточного профиля артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне лечения эналаприлом // *Тер. арх.* 2002. № 74(3). С. 59–62.

28. *Задюченко В. С., Погонченкова И. В., Кузмичева Н. В. и др.* Особенности суточного профиля артериального давления и ЭКГ у больных ХОЗЛ // *Российский кардиологический журнал*. 1999. № 3. С. 4–7.

29. *Кароли Н. А.* Артериальная гипертензия и хронические обструктивные заболевания легких / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Новое в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний: Материалы Областной науч.-практ. конф. Саратов, 2005. С. 41–44.
30. *Karoli N.* Arterial hypertension in patients with obstructive lung diseases / N. Karoli, A. Rebrov // European Respiratory Society Annual Congress. Vienna, 2003. № 412.
31. *Кароли Н. А.* Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Саратов, 2007. С. 45.
32. *Бережницкий М. Н., Киселева А. Ф., Бигарь А. В. и др.* Хроническое легочное сердце. Киев: Здоровье, 1991. С. 152.
33. *Sin D. D., Anthonisen N. R., Soriano J. B., Agusti A. G.* Mortality in COPD: role of comorbidities // Eur. Respir. J. 2006. № 28. P. 1245–1257.
34. *Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E.* Cardioselective beta-blocker use in patients with reversible airway disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2001. (2): CD002992.
35. *Ind P. W., Dixon C. M., Fuller R. W., Barnes P. J.* Anticholinergic blockade of beta-blocker-induced bronchoconstriction // Am. Rev. Respir. Dis. 1989. Jun; Vol. 139(6). P. 1390–1394.
36. *Лазебник Л. Б., Доница А. С., Лесняк Е. А., Терещенко С. Н.* Инфаркт миокарда при хроническом обструктивном бронхите — особенности клиники и лечения // Клини. мед. 1992. № 70 (9–10). С. 36–39.
37. *Huiart L., Ernst P., Suissa S.* Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // Chest. 2005. Vol. 128(4). P. 2640–2646.
38. *Rosenberg A. L., Watts C.* Patients readmitted to ICUs: a systematic review of risk factors and outcomes // Chest. 2000. Vol. 118. P. 492–502.
39. *Almagro P., Calbo E., Ochoa de Echaguen A. et al.* Mortality after hospitalization for COPD // Chest. 2002. Vol. 121. P. 1441–1448.
40. *Hansell A. L., Walk J. A., Soriano J. B.* What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 22. P. 809–814.
41. *Sin D. D., Man S. F.* Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality // Proc. Am. Thorac. Soc. 2005. Vol. 2. P. 8–11.
42. *Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P.* Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease // Lancet. 1996. Vol. 348. P. 567–572.
43. *Палеев Н. Р., Черейская Н. К., Афанасьева И. А., Федорова С. И.* Ранняя диагностика ИБС у больных с хроническими заболеваниями легких // Тер. арх. 1999. № 9. С. 52–56.
44. *Petrov D.* The clinico-diagnostic and therapeutic problems of patients with bronchial asthma combined with ischaemic heart disease // Vntr. Boles. 1989. Vol. 28 (6). P. 21–25.
45. *Behar S.* Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group // Am. J. Med. 1992. Vol. 93 (6). P. 637–641.
46. *Хамаева А. А., Белялов Ф. И.* Клинико-функциональные особенности у больных с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких // Вопросы клинической и экспериментальной медицины. Иркутск, 2008. С. 50–52.
47. *Козлова Л. И.* Хронические обструктивные заболевания легких и ИБС: некоторые аспекты функциональной диагностики // Пульмонология. 2001. № 2. С. 9–12.
48. *Buch P., J.Friberg, H. Scharling, P. Lange, E. Prescott.* Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // Eur. Resp. J. 2003. Jun; Vol. 21(6). P. 1012–1016.
49. *Shih H. T.* Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease // Chest. 1988. Vol. 94 (1). P. 44–48.
50. *Incalzi R. A., Pistelli R., Cocchi A., Bonetti M. G.* A Giordano Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic COPD // Chest. 1990. May. Vol. 97 (5). P. 1092–1097.

51. *Cheong T. H., Magder S., Shapiro S., Martin J. G., Levy R. D.* Cardiac arrhythmias during exercise in severe chronic obstructive pulmonary disease // *Chest*. 1990. Apr; Vol. 97(4). P. 793–797.
52. *Путлов Н. В., Егурнов Н. И.* Легочное кровообращение в норме и патологии // *Болезни органов дыхания* / Под ред. Н. Р. Палеева. М.: Медицина; 1998. Т. 1. С. 177–193.
53. *Salpeter S. R., Ormiston T. M., Salpeter E. E.* Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta — analysis // *Chest*. 2004 Jun; Vol. 125(6). P. 2309–2321.
54. *Bishop T. M.* Does a pulmonary hypertension exert influence on prognosis for COPD patients? // *Cor. et Vasa*. 1985. Vol. 27. P. 173–178.
55. *Gan W. Q., Man S. F., Senthilselvan A., Sin D. D.* The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax*. 2004. Vol. 59. P. 574–580.
56. *Воронкова О. О.* Состояние системы провоспалительных цитокинов и неспецифических маркеров воспаления у больных ХОБЛ и динамика их на фоне лечения бронхолитическими средствами: Автореф. дис. . . . канд. мед. наук. М., 2006. С. 49.
57. *Huiart L.* Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // *Chest*. 2005. Vol. 128. P. 2640–2646.
58. *Jousilahti P.* Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease // *Lancet*. 1996. Vol. 348. P. 567–572.
59. *Сироткин С. А., Прибылов С. А.* Системная дисфункция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Российский биомедицинский журнал*. 2007. № (8). С. 41–48.

Статья поступила в редакцию 22 января 2010 г.