

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-26-34>  
УДК 616.1:616.23/.24-002.2]-02-092

## Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких: этиопатогенетическая взаимосвязь и клиническое значение (обзор литературы)

А.М. Чаулин<sup>1, 2</sup>, Д.В. Дупляков<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Самарский областной клинический кардиологический диспансер, 443070, Российская Федерация, Самара, ул. Аэродромная, 43

<sup>2</sup> Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

### Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) часто сосуществуют. Коморбидность ССЗ и ХОБЛ является серьезной современной медико-социальной проблемой. В этой статье рассматриваются основные факторы риска, которые являются общими для ХОБЛ и ССЗ: курение, воспаление, малоподвижный образ жизни, старение, окислительный стресс. Также обсуждаются патогенетические механизмы, лежащие в основе связи между ХОБЛ и ССЗ.

|  |  |
|--|--|
| <b>Ключевые слова:</b>                       | коморбидность, полиморбидность, факторы риска, патофизиология, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких.  |
| <b>Конфликт интересов:</b>                   | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.   |
| <b>Прозрачность финансовой деятельности:</b> | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.   |
| <b>Для цитирования:</b>                      | Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких: этиопатогенетическая взаимосвязь и клиническое значение (обзор литературы). <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):26–34. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-26-34">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-26-34</a> . |

## Cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease: etiopathogenetic relationship and clinical significance (literature review)

Aleksey M. Chaulin<sup>1, 2</sup>, Dmitry V. Duplyakov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Samara Regional Cardiology Dispensary, 43, Aerodromnaya str., Samara, 443070, Russian Federation

<sup>2</sup> Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation

### Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) often coexist. Comorbidity of CVD and COPD is a serious modern medical and social problem. This article discusses the main risk factors that are common for COPD and CVD: smoking, inflammation, a sedentary lifestyle, aging, and oxidative stress. Pathogenetic mechanisms underlying the relationship between COPD and CVD are also discussed.

— — — — —  
 Чаулин Алексей Михайлович, e-mail: [alekseymichailovich22976@gmail.com](mailto:alekseymichailovich22976@gmail.com).

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Keywords:</b>             | comorbidity, polymorbidity, risk factors, pathophysiology, cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease.  |
| <b>Conflict of interest:</b> | the authors do not declare a conflict of interest.   |
| <b>Financial disclosure:</b> | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.  |
| <b>For citation:</b>         | Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease: etiopathogenetic relationship and clinical significance (literature review). <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):26–34. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-26-34">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-26-34</a> . |

## Введение

Под термином «коморбидность», введенным А. Feinstein (1970), следует понимать сосуществование и взаимодействие нескольких хронических заболеваний у одного и того же пациента, при этом одно из заболеваний является основным, а другие (дополнительные) возникают во время течения основного заболевания [1, 2]. Другой нередко используемый термин «полиморбидность» означает наличие у пациента нескольких заболеваний, которые необязательно могут находиться в причинно-следственной связи. Поэтому в данном случае не выделяют основного и дополнительного заболевания, т. е. одно заболевание необязательно более значимое, чем другие. Тем самым полиморбидность является более широким понятием, которое ориентировано на весь комплекс заболеваний пациента [3]. В то же время данные различия между терминами коморбидности и полиморбидности могут быть весьма условны, и они часто используются как синонимы [2]. Огромное множество исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов, выявили многочисленные причинно-следственные взаимосвязи между самыми различными заболеваниями.

С проблемой сочетания нескольких заболеваний у одного и того же больного в большей степени встречаются геронтологи, поскольку старение неуклонно сопровождается снижением компенсаторных возможностей всех органов и тканей. По данным систематического обзора, у пациентов 18 лет полиморбидность выявлена всего у 12,9%, тогда как у пациентов старше 65 лет она обнаружена почти у всех (95,1%) [4]. Помимо старения общепринятыми факторами риска коморбидности/полиморбидности считаются женский пол, избыточный вес, низкий социально-экономический статус и уровень образования [2, 3].

В этом обзоре мы сосредоточились на обсуждении взаимосвязи между хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), поражающими две различные системы органов. ХОБЛ и многие ССЗ (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), аритмии, инсульт), имеющие примерно одинаковые факторы риска и высокую распространенность, очень часто встречаются у одного и того же пациента. Во многих исследованиях представлены доказательства того, что у пациентов с ХОБЛ распространенность ССЗ выше по сравнению с общей популяцией. Так, в крупном метаанализе показано, что у пациентов с ХОБЛ в два раза чаще диагностировались ССЗ по сравнению с пациентами без ХОБЛ [отношение шансов (ОШ) = 2,46; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,02–3,00] [5].

Одними из самых часто наблюдаемых ССЗ у пациентов с ХОБЛ являются ИБС, сердечная недостаточность, аритмии, инсульт и заболевания периферических артерий (ЗПА). Распространенность ИБС у людей с ХОБЛ

варьирует примерно от 20 до 60% в зависимости от обследованной популяции [5–7]. По данным исследования Н.Ю. Григорьевой, острые сердечно-сосудистые катастрофы, в частности инфаркт миокарда, возникают значительно чаще у пациентов, страдающих одновременно ИБС и ХОБЛ, по сравнению с пациентами, у которых – только ИБС (без ХОБЛ) [8]. Сердечная недостаточность у пациентов с ХОБЛ встречается в диапазоне 10–30%. Распространенность аритмий и инсультов у больных с ХОБЛ составляет в среднем 10–20% [5–10], а ЗПА были выявлены примерно у 9% лиц с ХОБЛ [11, 12].

Кроме того, между данными заболеваниями существует и обратная связь, а именно: у пациентов с различными ССЗ часто встречается ХОБЛ. Так, у пациентов с сердечной недостаточностью ХОБЛ диагностируется в 13–39% случаев, при ИБС – примерно в трети случаев, а при аритмиях ХОБЛ встречается у 10–20% пациентов [6]. В крупном исследовании ALICE (Airflow Limitation in Cardiac Diseases in Europe) ограничение воздушного потока отмечено у 30,5% пациентов, посетивших 15 кардиологических больниц в 9 странах. При этом около 70% человек с ограничением воздушного потока не страдали известными легочными заболеваниями [13].

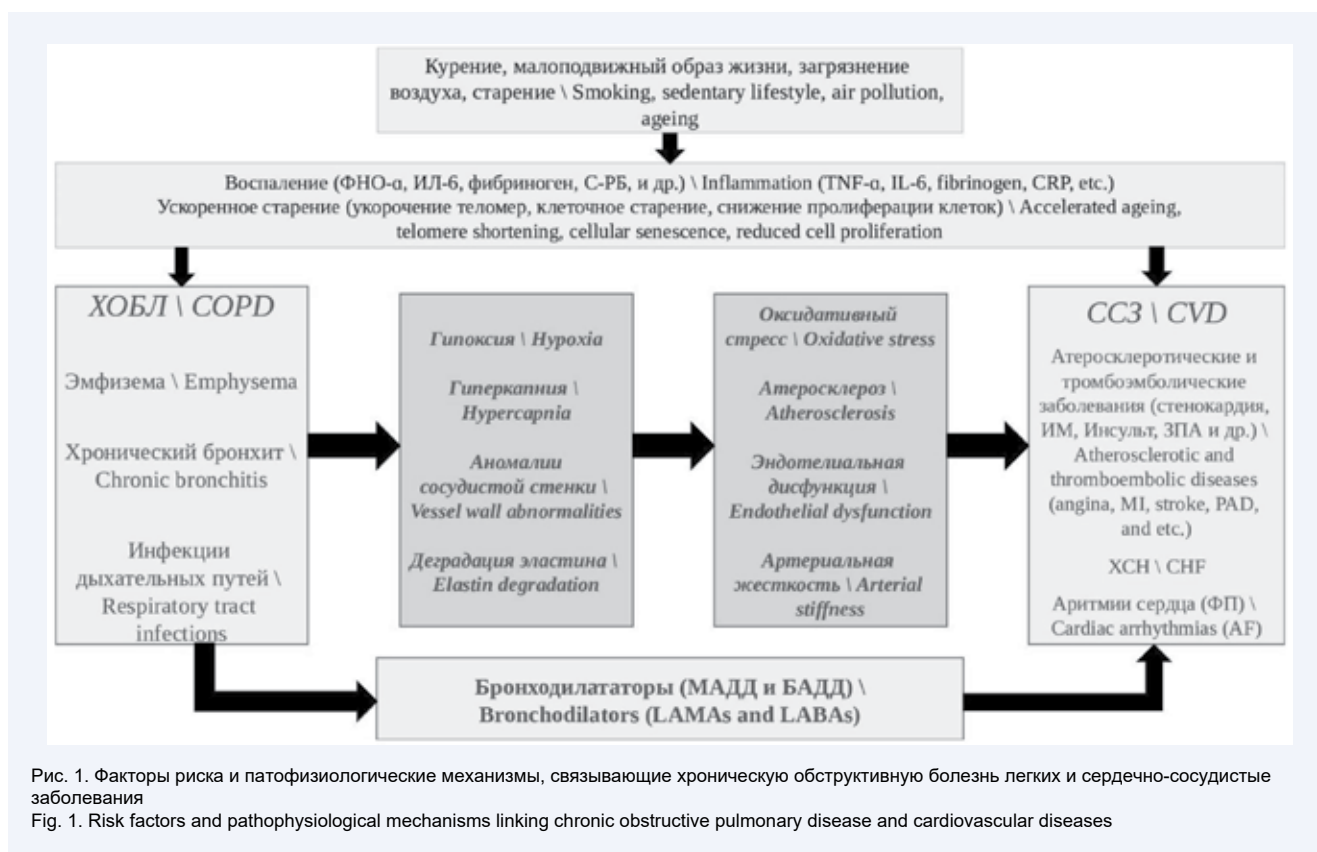
В настоящее время коморбидность ССЗ и ХОБЛ является серьезной медико-социальной проблемой. Сочетание данных заболеваний приводит к изменению симптоматики, что, соответственно, отражается на особенностях диагностики. Кроме того, коморбидность ССЗ и ХОБЛ значительно утяжеляет состояние пациента, гораздо чаще приводя к ограничению работоспособности (инвалидизации) и летальному исходу [14, 15].

## Общие факторы риска и патогенетические механизмы для ССЗ и ХОБЛ

Проведенные многочисленные исследования эпидемиологического, клинического и экспериментального характера выявили существование ряда общих факторов риска для ССЗ и ХОБЛ: курение, малоподвижный образ жизни, старение, воспалительные процессы, сахарный диабет. Помимо общих факторов риска, связывающих ССЗ и ХОБЛ, между данными состояниями обнаружены сложные многокомпонентные патофизиологические взаимодействия, которые, пожалуй, на сегодняшний день являются малоизученными (рис. 1).

**Курение и воспалительные реакции.** Среди факторов риска, объединяющих ХОБЛ и ССЗ, курение и воспалительные процессы, бесспорно, занимают лидирующие позиции.

Курение провоцирует развитие воспалительных реакций во всем организме человека, тем самым способствуя хроническому системному воспалению, которое принимает участие в формировании, разрыве и росте атеросклеротических бляшек, что приводит к ИБС, а также сердечной недостаточности [16, 17].



Вдыхание сигаретного дыма и других пылевых вредных веществ (кадмий, кремний и др.) приводит к усилению воспалительного ответа, нарушению нормальных механизмов защиты и восстановления легких, сужению и ремоделированию небольших дыхательных путей и деструкции паренхимы легких с развитием эмфиземы. Существуют убедительные доказательства устойчивого (первичного и/или вторичного) системного воспалительного ответа при ХОБЛ, который усиливается при утяжелении болезни и во время обострения. Это подтверждается значительным ростом сывороточных биомаркеров воспаления (С-реактивного белка и др.) [18–20].

Системный воспалительный ответ, ассоциированный с ХОБЛ, был предложен в качестве возможного патогенетического механизма, связывающего ХОБЛ и повышенный риск развития ССЗ [21, 22]. Данная гипотеза предполагает, что хроническое воспаление, связанное с ХОБЛ, способствует образованию и росту атеросклеротических бляшек, которые в периоды острой воспалительной стимуляции (например, при инфекциях дыхательных путей) вызывают разрыв бляшки с последующим возникновением острого сердечно-сосудистого события. В нескольких исследованиях было обнаружено, что у пациентов со стабильной ХОБЛ и коморбидной ССЗ уровни ряда воспалительных биомаркеров (количество лейкоцитов, нейтрофилов, концентрации фибриногена, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-6 и др.) выше, чем у пациентов с ХОБЛ без коморбидной ССЗ [23]. Кроме того, по данным S.F. Ma и соавт., циркулирующие уровни С-реактивного белка ассоциированы с ускоренным снижением объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), а также были связаны с повышенной смертностью среди пациентов с ХОБЛ [ОШ = 4,03 (95%

ДИ 1,23–13,21)] [24]. Наиболее существенное повышение плазменных воспалительных биомаркеров отмечено во время и/или сразу после обострения и когда риск развития острых сердечно-сосудистых событий (острые коронарные синдромы и инсульты) является высоким [25]. В дополнение, ХОБЛ ассоциируется с увеличением раннего маркера атеросклероза – толщины слоя интимы медиа (ТИМ), которая, в свою очередь, ассоциируется с более высокой сердечно-сосудистой смертностью [26].

В то же время, согласно другим данным, роль системного воспаления в формировании коморбидности ССЗ/ХОБЛ не является столь важной. Так, в нескольких исследованиях противовоспалительное лечение ХОБЛ (статины) не показало убедительных преимуществ в отношении влияния на обострение ХОБЛ и параметры сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХОБЛ [27, 28].

**Малоподвижный образ жизни (гиподинамия).** Сидячий или малоподвижный образ жизни является одним из факторов риска ССЗ и ХОБЛ, способствуя нарушению метаболизма (ожирению, сахарному диабету), психоэмоциональным расстройствам и др. Так, в ряде исследований отмечено улучшение состояния пациента с ХОБЛ/ССЗ при регулярной физической активности. По данным систематического обзора литературы D. Seidel и соавт., физически менее активные пациенты с ХОБЛ гораздо чаще нуждались в госпитализации по сравнению с более активными пациентами [29]. По данным клинического исследования H. Van Remoortel и соавт., отсутствие физической активности у пациентов с ХОБЛ является независимым фактором риска развития двух и более сопутствующих заболеваний [30]. Однако следует понимать, что польза от физической нагрузки при

ХОБЛ весьма умеренна и ограничивается динамической легочной гиперинфляцией, следствием которой является одышка [31].

**Старение.** При старении организма человека происходят многочисленные изменения органов и систем, проявляющиеся на разных уровнях организации, что значительно способствует коморбидности. Среди данных изменений важную роль в этиопатогенезе ХОБЛ и ССЗ могут играть: укорочение длины теломер лейкоцитов, клеточное старение эндотелиальных клеток и снижение у них способности пролиферации [32]. Так, в ряде исследований у пациентов с ХОБЛ было зарегистрировано возрастное укорочение теломер, старение и снижение пролиферации эндотелиальных клеток [33–35]. При этом данные возрастные изменения также были вовлечены в патогенез атеросклероза. По данным исследования А. Benetos и соавт., длина теломер в лейкоцитах как у мужчин, так и у женщин, обратно коррелирует с возрастом. Укорочение длины теломер ассоциировано с повышенной жесткостью артериальной стенки, которая, в свою очередь, является предиктором острых ишемических событий и смерти [36]. Клеточное старение сосудистых эндотелиоцитов играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и атерогенезе [37]. Учитывая, что при старении коморбидность ССЗ и ХОБЛ значительно возрастает (с 12,9 до 95,1%, по данным С. Violan и соавт. [4]), у категорий пожилых пациентов данный фактор риска, возможно, является самым важным.

При ХОБЛ отмечается выраженная деградация гликопротеина эластина в коже, легких и стенке артерий эластического и мышечно-эластического типов, которая усиливается с возрастом. У пациентов с эмфизематозной формой ХОБЛ деградация эластина была более выражена. Экспрессия ферментов, ответственных за протеолитическую деградацию эластина (матричных металлопротеиназ-2 и -9), была также увеличена у пациентов с ХОБЛ. У всех возрастных пациентов, в особенности у бывших курильщиков, деградация эластина оказалась тесно связанной с тяжестью эмфиземы, ОФВ1 и жесткостью стенки артерий. Таким образом, системная деградация эластина, опосредованная повышенной протеолитической активностью матричных металлопротеиназ, является еще одним дополнительным патогенетическим механизмом у пациентов с ХОБЛ и ССЗ [38].

У пациентов по мере потери эластических структур ткани легких развивается эмфизема, для которой характерна потеря эластической отдачи легких. По данным исследования F.C. Sciurba и соавт., потеря эластической отдачи способствует развитию легочной артериальной гипертензии и дисфункции правых камер сердца [39]. Однако другая группа исследователей (J.A. Falk и соавт.) получила противоречивые результаты, согласно которым корреляция между эластической отдачей легкого и легочной гемодинамикой при тяжелой эмфиземе легких отсутствует [40].

С возрастом также нарушается баланс прооксидантных и антиоксидантных механизмов, что приводит к усилению окислительного стресса.

**Окислительный стресс.** Общеизвестно, что местный и системный оксидативный стресс участвуют в развитии как ХОБЛ, так и ССЗ (ИБС, инсульта и др.). Хотя в исследованиях было продемонстрировано, что активные формы кислорода (АФК) (супероксидный радикал, гидро-

кислительный радикал, оксид азота и др.) принимают участие в патогенезе атеросклероза и усилении воспалительных реакций, прямых доказательств, что усиление оксидативного стресса при ХОБЛ способствует повышению риска развития ИБС, мало [26]. Другие исследователи, напротив, считают, что окислительный стресс, вызывая эндотелиальную дисфункцию сосудов головного мозга, может независимо увеличивать риск возникновения инсульта [41].

Окислительный стресс также вызывает нарушение функционирования белков сиртуинов (SIRT1, SIRT3 и SIRT6) и белков семейства FOXO (англ. forkhead box protein), которые способны замедлять преждевременное старение легких, сосудистых эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, что обеспечивает защиту от атеросклероза. Эти белки и молекулярные механизмы их функционирования являются перспективными терапевтическими мишенями для предотвращения развития/прогрессирования ХОБЛ и ССЗ [42].

### **Другие факторы и патогенетические механизмы, лежащие в основе развития/прогрессирования ССЗ при ХОБЛ**

**Гипоксия.** У пациентов с ХОБЛ зачастую возникает длительная или периодическая гипоксия, которая, в свою очередь, может способствовать прогрессированию атеросклероза за счет: усиления системного воспаления, окислительного стресса, образования пенистых клеток, активации молекул клеточной адгезии в эндотелиоцитах. Хроническая гипоксия нередко сопровождается ремоделированием сосудов легких (утолщением ТИМ) [43] и эндотелиальной дисфункцией легочной артерии. Данное нарушение может постепенно способствовать формированию легочной гипертензии при ХОБЛ, что, в свою очередь, будет сопровождаться перегрузкой правых отделов сердца и развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [44].

**Загрязнение атмосферного воздуха.** Загрязнение воздуха является глобальной проблемой и вносит существенный вклад в утяжеление болезней. За последние 25 лет отмечается увеличение загрязнения воздуха, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Мелкие пылевые частицы (диаметр менее 2,5 мкм) оказывают вредное воздействие как на легкие, так и на сердце, они могут усугубить существовавшие ранее заболевания и повысить смертность от ССЗ и ХОБЛ [45].

**Гипертрофия правых отделов сердца («хроническое легочное сердце») и дисфункция правого желудочка.** При прогрессировании ХОБЛ часто развивается легочная гипертензия, что приводит к перегрузке правого желудочка с дальнейшей его гипертрофией и декомпенсацией (дисфункцией) вследствие постепенно нарастающей дистрофии и гибели кардиомиоцитов, замещения их рубцовой тканью. Дисфункцию правого желудочка при ХОБЛ можно установить при помощи методов функциональной диагностики (электрокардиография и эхокардиография) и лабораторной диагностики (определение в сыворотке крови кардиоспецифических тропонинов – маркеров альтерации миокарда и натрийуретических пептидов – маркеров растяжения миокарда). Повышение кардиальных тропонинов при ХОБЛ происходит из-за вовлечения в патологический процесс миокарда. По данным систематического обзора N. Chaudary и соавт., включившего девять оригинальных исследований, обнаруживается



тесная прямая связь между уровнем кардиальных тропонинов и смертностью у пациентов с обострением ХОБЛ [46]. M.G. Harvey и соавт. сообщили, что при обострениях ХОБЛ у 25% (58 из 225) пациентов уровень умеренно чувствительного тропонина I (ms-TnI) был повышен, при этом у большинства данных пациентов признаки ишемии отсутствовали [47]. Механизмы повышения сердечных тропонинов при ХОБЛ являются множественными и, вероятно, далеко не всегда связаны с ишемией миокарда. Возможность обнаружения повышенных уровней кардиоспецифических тропонинов зависит не только от степени тяжести и наличия обострений/осложнений, но и от чувствительности методов определения тропонинов [48, 49]. Современные высокочувствительные иммуноанализы (high sensitive, hs-Tn) способны определять крайне малые концентрации тропонинов (менее 1 нг/л) в сыворотке крови, выявляя тем самым даже самые незначительные повреждения миокарда. При этом повышенные кардиальные тропонины при многих заболеваниях, довольно часто не связанных с инфарктом миокарда, можно использовать в качестве прогностических маркеров [50, 51]. Так, по данным многоцентрового когортного исследования COSYCONET ( $n = 2085$ ), высокочувствительный тропонин I (hs-TnI) был обнаружен в сыворотке крови у 96,9%, средние концентрации – 3,8 нг/мл (IQR 2,5–6,6 нг/мл). У 1,8% пациентов концентрации тропонина превысили верхний нормативный порог (99 перцентиль), равный 27 нг/л. Кроме того, было показано, что hs-TnI является сильным независимым предиктором смерти у пациентов со стабильной ХОБЛ [52].

**Препараты для лечения ХОБЛ.** Проблема кардиологической безопасности препаратов для лечения ХОБЛ весьма актуальна. Используемые для лечения ХОБЛ бронходилататоры (антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия и агонисты  $\beta$ -адренорецепторов длительного действия) долгое время считались основным фармакологическим средством лечения ХОБЛ, несмотря на ряд данных, свидетельствующих о том, что их применение может увеличить риск возникновения ССЗ или ухудшить уже существующее сопутствующее ССЗ [53, 54]. По данным исследования A. Gershon и соавт., у пациентов, принимающих  $\beta$ -агонисты длительного действия, отмечено повышение сердечно-сосудистого риска [ОШ = 1,31 (1,12–1,52)]. У пациентов, принимающих антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия, сердечно-сосудистый риск также был повышен [ОШ = 1,14 (1,01–1,28)]. Данные пациенты подвержены повышенному риску возникновения аритмий и сердечной недостаточности [55]. Главная проблема, возникающая при терапии  $\beta$ -агонистами, обусловлена увеличением активации симпатической нервной системы, что приводит к аритмиям [56]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) обычно применяют в комбинации вместе с  $\beta$ 2-агонистами у пациентов с более высоким риском обострений. Существуют данные, согласно которым ИГКС снижают смертность от ССЗ при ХОБЛ, однако они также могут усиливать фибрилляцию предсердий, желудочковые аритмии и сердечную недостаточность [53]. Использовать теofilлин при ХОБЛ следует с особой осторожностью, поскольку существует высокий риск возникновения тахикардий, в частности мерцательной аритмии [53, 57, 58].

## Клиническое значение

Учитывая вышесказанное, становится очевидным, что ССЗ значительно распространены у пациентов с ХОБЛ, что имеет важное клиническое значение. Так, наличие ХОБЛ значительно повышает риск развития ССЗ, в частности, ИБС и инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и аритмий, а также ЗПА. Патологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи ССЗ и ХОБЛ, являются сложными и многогранными и требуют дальнейшего изучения и уточнения. Расширение знаний о понимании патогенетических путей, связывающих ХОБЛ и ССЗ, является важной целью, поскольку это приведет к открытию новых терапевтических целей и пересмотру старых, что имеет первостепенное значение для ведения коморбидных пациентов [59].

Однако, несмотря на всеобщее признание связи ХОБЛ с ССЗ, существует проблема недостаточной выявляемости (диагностики) и, соответственно, лечения ССЗ при ХОБЛ и ХОБЛ при ССЗ. Из числа ССЗ сердечная недостаточность остается одним из самых недооцененных сопутствующих заболеваний, уступая только депрессии и бесплодию. Пациенты с ХОБЛ имеют повышенную смертность после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами без ХОБЛ. В исследовании K.J. Rothnie и соавт. было показано, что связано с задержкой в постановке диагноза, задержками в проведении реперфузии при инфаркте миокарда, уменьшении использования ангиографии после инфаркта миокарда и препаратов для вторичной профилактики, в особенности  $\beta$ -адреноблокаторов [60]. Несмотря на то, что  $\beta$ -адреноблокаторы значительно снижают заболеваемость и смертность у многих пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС/инфарктом миокарда в анамнезе, они по-прежнему не назначаются из-за боязни вызвать бронхоспазм у пациентов с ХОБЛ [15, 61, 62]. По мнению ряда исследователей, применять  $\beta$ -адреноблокаторы при сочетании ХОБЛ/ССЗ следует с осторожностью, необходимо учитывать важное обстоятельство: терапию нужно начинать в период ремиссии заболевания, при этом использовать минимальные дозы с постепенным увеличением [15, 62].

## Заключение

Таким образом, ССЗ и ХОБЛ взаимосвязаны, часто встречаются у одного и того же пациента, повышая вероятность неблагоприятных исходов. Они имеют одинаковые факторы риска (курение, воспаление, гиподинамия, окислительный стресс). Патогенетические механизмы, связывающие ХОБЛ и ССЗ, являются сложными и многокомпонентными и в то же время недостаточно изученными. При этом часто отмечается недостаточная диагностика сердечных проблем (ССЗ при ХОБЛ) и легочных проблем (ХОБЛ при ССЗ), что значительно ухудшает прогноз пациентов. Ввиду столь частой распространенности сочетания ХОБЛ при ССЗ, пожалуй, следует использовать комплекс методов (оценка функции легких, электрокардиография, эхокардиография) при наличии у пациентов легочных и сердечных симптомов. Относительно проведения лекарственной терапии, в частности использования  $\beta$ -адреноблокаторов, также существуют противоречивые мнения, и требуются дальнейшие исследования с целью их уточнения.

## Литература

- Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J. Chronic. Dis.* 1970;23(7):455–468. DOI: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
- Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология.* 2018;58(9):29–38. DOI: 10.18087/cardio.2562.
- Turner A., Mulla A., Booth A., Aldridge S., Stevens S., Battye F. et al. An evidence synthesis of the international knowledge base for new care models to inform and mobilise knowledge for multispecialty community providers (MCPs). *Syst. Rev.* 2016;5(1):167. DOI: 10.1186/s13643-016-0346-x.
- Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury C., Blom J., Freitag M. et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS One.* 2014;9(7):e102149. DOI: 10.1371/journal.pone.0102149.
- Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2015;3(8):631–639. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
- Roversi S., Fabbri L.M., Sin D.D., Hawkins N.M., Agusti A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194(11):1319–1336. DOI: 10.1164/rccm.201604-0690SO.
- Mullerova H., Agusti A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest.* 2013;144(4):1163–1178. DOI: 10.1378/chest.12-2847.
- Григорьева Н.Ю., Майорова М.В., Королева М.Е., Самолук М.О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2019;91(1):44–47. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000027.
- Lahousse L., Tiemeier H., Ikram M.A., Brusselle G.G. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respir. Med.* 2015;109(11):1371–1380. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.07.014.
- Morgan A.D., Sharma C., Rothnie K.J., Potts J., Smeeth L., Quint J.K. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017;14(5):754–765. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-932SR.
- Houben-Wilke S., Jorres R.A., Bals R., Franssen F.M., Glaser S., Holle R. et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(2):189–197. DOI: 10.1164/rccm.201602-0354OC.
- Brusselle G., Bracke K., De Pauw M. Peripheral artery disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(2):148–150. DOI: 10.1164/rccm.201608-1712ED.
- Franssen F.M., Soriano J.B., Roche N., Bloomfield P.H., Brusselle G., Fabbri L.M. et al. Lung function abnormalities in smokers with ischemic heart disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194(5):568–576. DOI: 10.1164/rccm.201512-2480OC.
- Divo M., Cote C., de Torres J.P., Casanova C., Marin J.M., Pinto-Plata V. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(2):155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
- Беленков Ю.Н., Цветкова О.А., Привалова Е.В., Ан Г.В., Ильгисонис И.С., Воронкова О.О. 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.
- Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135–1143. DOI: 10.1161/hc0902.104353.
- Paulus W.J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(4):263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- Gan W.Q., Man S.F., Senthilvelan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574–580. DOI: 10.1136/thx.2003.019588.
- De Torres J.P., Cordoba-Lanus E., Lopez-Aguilar C., de Fuentes M.M., de Garcini M.A., Aguirre-Jaime A. et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2006;27(5):902–907. DOI: 10.1183/09031936.06.00109605.
- Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R., Wilkinson T.M., Bilello J.A., Hagan G.W. et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(8):867–874. DOI: 10.1164/rccm.200604-506OC.
- 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;107(11):1514–1519. DOI: 10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3.
- Roversi S., Roversi P., Spadafora G., Rossi R., Fabbri L.M. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014;44(1):93–102. DOI: 10.1111/eci.12181.
- Celli B.R., Locantore N., Yates J., Tal-Singer R., Miller B.E., Bakke P. et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;185(10):1065–1072. DOI: 10.1164/rccm.201110-1792OC.
- Man S.F., Connett J.E., Anthonisen N.R., Wise R.A., Tashkin D.P., Sin D.D. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61(10):849–853. DOI: 10.1136/thx.2006.059808.
- Marchetti N., Ciccolella D.E., Jacobs M.R., Crookshank A., Gaughan J.P., Kashem M.A. et al. Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation. *COPD.* 2011;8(2):60–65. DOI: 10.3109/15412555.2011.558541.
- MacLay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest.* 2013;143(3):798–807. DOI: 10.1378/chest.12-0938.
- Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D., Albert R.K., Bailey W.C., Casaburi R. et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(23):2201–2210. DOI: 10.1056/NEJMoa1403086.
- John M.E., Cockcroft J.R., McKeever T.M., Coward W.R., Shale D.J., Johnson S.R. et al. Cardiovascular and inflammatory effects of simvastatin therapy in patients with COPD: a randomized controlled trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015;10:211–221. DOI: 10.2147/COPD.S76061.
- Seidel D., Cheung A., Suh E.S., Raste Y., Atakhorrami M., Spruit M.A. Physical inactivity and risk of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(8):1015–1019. DOI: 10.5588/ijtld.12.0050.
- Van Remoortel H., Hornikx M., Langer D., Burtin C., Everaerts S., Verhamme P. et al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;189(1):30–38. DOI: 10.1164/rccm.201307-1240OC.
- Katajisto M., Kupiainen H., Rantanen P., Lindqvist A., Kilpelainen M., Tikkanen H. et al. Physical inactivity in COPD and increased patient perception of dyspnea. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012;7:743–755. DOI: 10.2147/COPD.S35497.
- Barnes P.J. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Ann. Rev. Physiol.* 2017;79:517–539. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034314.
- Savale L., Chaouat A., Bastuji-Garin S., Marcos E., Boyer L., Maitre B. et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;179(7):566–571. DOI: 10.1164/rccm.200809-1398OC.
- Tsuji T., Aoshiba K., Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(8):886–893. DOI: 10.1164/rccm.200509-1374OC.
- Tuder R.M., Yoshida T., Fijalkowka I., Biswal S., Petrache I. Role of lung maintenance program in the heterogeneity of lung destruction in emphysema. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006;3(8):673–679. DOI: 10.1513/pats.200605-124SF.
- Benetos A., Okuda K., Lajemi M., Kimura M., Thomas F., Skurnick J. et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension.* 2001;37(2Pt2):381–385. DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.381.
- Minamoto T., Miyauchi H., Yoshida T., Ishida Y., Yoshida H., Komuro I. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002;105(13):1541–1544. DOI: 10.1161/01.cir.0000013836.85741.17.
- MacLay J.D., McAllister D.A., Rabinovich R., Haq I., Maxwell S., Hartland S. et al. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012;67(7):606–612. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200949.
- Sciurba F.C., Rogers R.M., Keenan R.J., Slivka W.A., Gorscan J., Ferson P.F. et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N. Engl. J. Med.* 1996;334(17):1095–1099. DOI: 10.1056/NEJM199604253341704.
- Falk J.A., Martin U.J., Scharf S., Criner G.J. Lung elastic recoil does not correlate with pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Chest.* 2007;132(5):1476–1484. DOI: 10.1378/chest.07-0041.
- Austin V., Crack P.J., Bozinovski S., Miller A.A., Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin. Sci. (Lond.).* 2016;130(13):1039–1050. DOI: 10.1042/CS20160043.

42. Kida Y., Goligorsky M.S. Sirtuins, Cell Senescence, and Vascular Aging. *Can. J. Cardiol.* 2016;32(5):634–641. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.11.022.
43. Wright J.L., Petty T., Thurlbeck W.M. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung.* 1992;170(2):109–124. DOI: 10.1007/bf00175982.
44. Dinh-Xuan A.T., Higenbottam T.W., Clelland C.A., Pepke-Zaba J., Cremona G., Butt A.Y. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1991;324(22):1539–1547. DOI: 10.1056/NEJM199105303242203.
45. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R., Anderson H.R., Frostad J., Estep K. et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet.* 2017;389(10082):1907–1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
46. Chaudary N., Geraci S.A. Prognostic value of cardiac-specific troponins in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a systematic review. *J. Miss. State Med. Assoc.* 2014;55(2):40–44.
47. Harvey M.G., Hancox R.J. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg. Med. Australas.* 2004;16(3):212–215. DOI: 10.1111/j.1742-6723.2004.00589.x.
48. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Базюк Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология.* 2019;59(11):66–75. DOI: 10.18087/cardio.2019.11.n414.
49. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019;8(4):103–115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.
50. 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.
51. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(2):24–35. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12003.
52. Waschki B., Alter P., Zeller T., Magnussen C., Neumann J.T., Twerenbold R. 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;12:1901314. DOI: 10.1183/13993003.01314-2019.
53. Lahousse L., Verhamme K.M., Stricker B.H., Brusselle G.G. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2016;4(2):149–164. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00518-4.
54. 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.
55. Gershon A., Croxford R., Calzavara A., To T., Stanbrook M.B., Upshur R. et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern. Med.* 2013;173(13):1175–1185. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.1016.
56. Heindl S., Lehnert M., Criege C.P., Hasenfuss G., Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164(4):597–601. DOI: 10.1164/ajrcm.164.4.2007085.
57. Donohue J.F., Hanania N.A., Make B., Miles M.C., Mahler D.A., Curry L. et al. One-year safety and efficacy study of arformoterol tartrate in patients with moderate to severe COPD. *Chest.* 2014;146(6):1531–1542. DOI: 10.1378/chest.14-0117.
58. Dong Y.H., Lin H.H., Shau W.Y., Wu Y.C., Chang C.H., Lai M.S. 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.
59. Agustí A., Noell G., Brugada J., Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir. Med.* 2017;5(12):935–945. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30434-4.
60. Rothnie K.J., Smeeth L., Herrett E., Pearce N., Hemingway H., Wedzicha J. et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart.* 2015;101(14):1103–1110. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307251.
61. Quint J.K., Herrett E., Bhaskaran K., Timmis A., Hemingway H., Wedzicha J.A. et al. Effect of  $\beta$  blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic health-care records. *BMJ.* 2013;347:f6650. DOI: 10.1136/bmj.f6650.
62. Lipworth B., Wedzicha J., Devereux G., Vestbo J., Dransfield M.T. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur. Respir. J.* 2016;48(3):880–888. DOI: 10.1183/13993003.01847-2015.
10. Morgan A.D., Sharma C., Rothnie K.J., Potts J., Smeeth L., Quint J.K. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017;14(5):754–765. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-932SR.
11. Houben-Wilke S., Jorres R.A., Bals R., Franssen F.M., Glaser S., Holle R. et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(2):189–197. DOI: 10.1164/rccm.201602-0354OC.
12. Brusselle G., Bracke K., De Pauw M. Peripheral artery disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(2):148–150. DOI: 10.1164/rccm.201608-1712ED.
13. Franssen F.M., Soriano J.B., Roche N., Bloomfield P.H., Brusselle G., Fabbri L.M. et al. Lung function abnormalities in smokers with ischemic heart disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194(5):568–576. DOI: 10.1164/rccm.201512-2480OC.
14. Divo M., Cote C., de Torres J.P., Casanova C., Marin J.M., Pinto-Plata V. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(2):155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
15. Belenkov Y.N., Tsvetkova O.A., Privalova E.V., An G.V., Ilgisonis I.S., Voronkova O.O. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: Place of therapy with modern  $\beta$ -adrenoblockers. *Kardiologiya.* 2019;59(6):48–55 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2019.6.n458.
16. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135–1143. DOI: 10.1161/hc0902.104353.
17. Paulus W.J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(4):263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
18. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574–580. DOI: 10.1136/thx.2003.019588.

## References

1. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J. Chronic. Dis.* 1970;23(7):455–468. DOI: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
2. Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya.* 2018;58(S9):29–38 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2562.
3. Turner A., Mulla A., Booth A., Aldridge S., Stevens S., Battye F. et al. An evidence synthesis of the international knowledge base for new care models to inform and mobilise knowledge for multispecialty community providers (MCPs). *Syst. Rev.* 2016;5(1):167. DOI: 10.1186/s13643-016-0346-x.
4. Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury C., Blom J., Freitag M. et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS One.* 2014;9(7):e102149. DOI: 10.1371/journal.pone.0102149.
5. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2015;3(8):631–639. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
6. Roversi S., Fabbri L.M., Sin D.D., Hawkins N.M., Agustí A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194(11):1319–1336. DOI: 10.1164/rccm.201604-0690SO.
7. Mullerova H., Agustí A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest.* 2013;144(4):1163–1178. DOI: 10.1378/chest.12-2847.
8. Grigoryeva N.Y., Maiorova M.V., Korolyova M.E., Samolyuk M.O. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Therapeutic Archive.* 2019;91(1):44–47. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000027.
9. Lahousse L., Tiemeier H., Ikram M.A., Brusselle G.G. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respir. Med.* 2015;109(11):1371–1380. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.07.014.



19. De Torres J.P., Cordoba-Lanus E., Lopez-Aguilar C., de Fuentes M.M., de Garcini M.A., Aguirre-Jaime A. et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2006;27(5):902–907. DOI: 10.1183/09031936.06.00109605.
20. Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R., Wilkinson T.M., Bilello J.A., Hagan G.W. et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(8):867–874. DOI: 10.1164/rccm.200604-506OC.
21. 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;107(11):1514–1519. DOI: 10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3.
22. Roversi S., Roversi P., Spadafora G., Rossi R., Fabbri L.M. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014;44(1):93–102. DOI: 10.1111/eci.12181.
23. Celli B.R., Locantore N., Yates J., Tal-Singer R., Miller B.E., Bakke P. et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;185(10):1065–1072. DOI: 10.1164/rccm.201110-1792OC.
24. Man S.F., Connett J.E., Anthonisen N.R., Wise R.A., Tashkin D.P., Sin D.D. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61(10):849–853. DOI: 10.1136/thx.2006.059808.
25. Marchetti N., Ciccolella D.E., Jacobs M.R., Crookshank A., Gaughan J.P., Kashem M.A. et al. Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation. *COPD*. 2011;8(2):60–65. DOI: 10.3109/15412555.2011.558541.
26. MacLay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013;143(3):798–807. DOI: 10.1378/chest.12-0938.
27. Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D., Albert R.K., Bailey W.C., Casaburi R. et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(23):2201–2210. DOI: 10.1056/NEJMoa1403086.
28. John M.E., Cockcroft J.R., McKeever T.M., Coward W.R., Shale D.J., Johnson S.R. et al. Cardiovascular and inflammatory effects of simvastatin therapy in patients with COPD: a randomized controlled trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015;10:211–221. DOI: 10.2147/COPD.S76061.
29. Seidel D., Cheung A., Suh E.S., Raste Y., Atakhorrami M., Spruijt M.A. Physical inactivity and risk of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(8):1015–1019. DOI: 10.5588/ijtld.12.0050.
30. Van Remoortel H., Hornikx M., Langer D., Burtin C., Everaerts S., Verhamme P. et al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;189(1):30–38. DOI: 10.1164/rccm.201307-1240OC.
31. Katajisto M., Kupiainen H., Rantanen P., Lindqvist A., Kilpelainen M., Tikkanen H. et al. Physical inactivity in COPD and increased patient perception of dyspnea. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012;7:743–755. DOI: 10.2147/COPD.S35497.
32. Barnes P.J. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Ann. Rev. Physiol.* 2017;79:517–539. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034314.
33. Savale L., Chauat A., Bastuji-Garin S., Marcos E., Boyer L., Maitre B. et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;179(7):566–571. DOI: 10.1164/rccm.200809-1398OC.
34. Tsuji T., Aoshiba K., Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(8):886–893. DOI: 10.1164/rccm.200509-1374OC.
35. Tudor R.M., Yoshida T., Fijalkowka I., Biswal S., Petrache I. Role of lung maintenance program in the heterogeneity of lung destruction in emphysema. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006;3(8):673–679. DOI: 10.1513/pats.200605-124SF.
36. Benetos A., Okuda K., Lajemi M., Kimura M., Thomas F., Skurnick J. et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension*. 2001;37(2Pt2):381–385. DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.381.
37. Minamino T., Miyauchi H., Yoshida T., Ishida Y., Yoshida H., Komuro I. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;105(13):1541–1544. DOI: 10.1161/01.cir.0000013836.85741.17.
38. MacLay J.D., McAllister D.A., Rabinovich R., Haq I., Maxwell S., Hartland S. et al. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(7):606–612. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200949.
39. Sciruba F.C., Rogers R.M., Keenan R.J., Slivka W.A., Gorcsan J., Ferson P.F. et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N. Engl. J. Med.* 1996;334(17):1095–1099. DOI: 10.1056/NEJM199604253341704.
40. Falk J.A., Martin U.J., Scharf S., Criner G.J. Lung elastic recoil does not correlate with pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Chest*. 2007;132(5):1476–1484. DOI: 10.1378/chest.07-0041.
41. Austin V., Crack P.J., Bozinovski S., Miller A.A., Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin. Sci. (Lond.)*. 2016;130(13):1039–1050. DOI: 10.1042/CS20160043.
42. Kida Y., Goligorsky M.S. Sirtuins, Cell Senescence, and Vascular Aging. *Can. J. Cardiol.* 2016;32(5):634–641. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.11.022.
43. Wright J.L., Petty T., Thurlbeck W.M. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung*. 1992;170(2):109–124. DOI: 10.1007/bf00175982.
44. Dinh-Xuan A.T., Higenbottam T.W., Clelland C.A., Pepke-Zaba J., Cremona G., Butt A.Y. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1991;324(22):1539–1547. DOI: 10.1056/NEJM199105303242203.
45. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R., Anderson H.R., Frostad J., Estep K. et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1907–1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
46. Chaudary N., Geraci S.A. Prognostic value of cardiac-specific troponins in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a systematic review. *J. Miss. State Med. Assoc.* 2014;55(2):40–44.
47. Harvey M.G., Hancox R.J. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg. Med. Australas.* 2004;16(3):212–215. DOI: 10.1111/j.1742-6723.2004.00589.x.
48. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Bazyuk E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Clinical and diagnostic value of cardiac markers in human biological fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66–75 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2019.11.n414.
49. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Grigorieva E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Metabolism of cardiac troponins (literature review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):103–115 (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.
50. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):13–23 (In Russ.). DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12002.
51. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):24–35 (In Russ.). DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12003.
52. Waschki B., Alter P., Zeller T., Magnussen C., Neumann J.T., Twerenbold R. 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;12:1901314. DOI: 10.1183/13993003.01314-2019.
53. Lahousse L., Verhamme K.M., Stricker B.H., Brusselle G.G. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2016;4(2):149–164. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00518-4.
54. 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.
55. Gershon A., Croxford R., Calzavara A., To T., Stanbrook M.B., Upshur R. et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern. Med.* 2013;173(13):1175–1185. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.1016.
56. Heindl S., Lehnert M., Criege C.P., Hasenfuss G., Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164(4):597–601. DOI: 10.1164/ajrcm.164.4.2007085.
57. Donohue J.F., Hanania N.A., Make B., Miles M.C., Mahler D.A., Curry L. et al. One-year safety and efficacy study of arformoterol tartrate in patients with moderate to severe COPD. *Chest*. 2014;146(6):1531–1542. DOI: 10.1378/chest.14-0117.
58. Dong Y.H., Lin H.H., Shau W.Y., Wu Y.C., Chang C.H., Lai M.S. 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.
59. Agustí A., Noell G., Brugada J., Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir. Med.* 2017;5(12):935–945. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30434-4.
60. Rothnie K.J., Smeeth L., Herrett E., Pearce N., Hemingway H., Wedzicha J. et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary



- disease. *Heart*. 2015;101(14):1103–1110. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307251.
61. Quint J.K., Herrett E., Bhaskaran K., Timmis A., Hemingway H., Wedzicha J.A. et al. Effect of  $\beta$  blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *BMJ*. 2013;347:f6650. DOI: 10.1136/bmj.f6650.
62. Lipworth B., Wedzicha J., Devereux G., Vestbo J., Dransfield M.T. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur. Respir. J.* 2016;48(3):880–888. DOI: 10.1183/13993003.01847-2015.

### Информация о вкладе авторов

Чаулин А.М. – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Дупляков Д.В. – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

### Information on author contributions

Chaulin A.M. – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, and consent to be fully responsible for the content of the article.

Duplyakov D.V. – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, and consent to be fully responsible for the content of the article.

### Сведения об авторах

**Чаулин Алексей Михайлович**, врач, Самарский областной клинический кардиологический диспансер; ассистент кафедры, Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2712-0227.

E-mail: [alekseymichailovich22976@gmail.com](mailto:alekseymichailovich22976@gmail.com).

**Дупляков Дмитрий Викторович**, д-р мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части, Самарский областной клинический кардиологический диспансер; профессор кафедры, Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6453-2976.

E-mail: [duplyakov@yahoo.com](mailto:duplyakov@yahoo.com).

 **Чаулин Алексей Михайлович**, e-mail: [alekseymichailovich22976@gmail.com](mailto:alekseymichailovich22976@gmail.com).

### Information about the authors

**Aleksey M. Chaulin**, Medical Doctor, Pathologist, Samara Regional Cardiology Dispensary; Lecturer Assistant, Samara State Medical University. ORCID 0000-0002-2712-0227.

E-mail: [alekseymichailovich22976@gmail.com](mailto:alekseymichailovich22976@gmail.com).

**Dmitry V. Duplyakov**, Dr. Sci. (Med.), Director Deputy for Medical Issues, Samara Regional Cardiology Dispensary; Professor, Samara State Medical University. ORCID 0000-0002-6453-2976.

E-mail: [duplyakov@yahoo.com](mailto:duplyakov@yahoo.com).

 **Aleksey M. Chaulin**, e-mail: [alekseymichailovich22976@gmail.com](mailto:alekseymichailovich22976@gmail.com).

Received February 14, 2020

Поступила 14.02.2020