

## ГЛАВА 1. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

В.А. Невзорова, Т.А. Бродская, Н.В. Захарчук, Е.А. Кондрашова

### CHAPTER 1. CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

Vera A. Nevzorova, Tat'yana A. Brodskaya, Natal'ya V. Zakharchuk, Elena A. Kondrashova

Одним из наиболее частых вариантов сочетания соматических заболеваний у лиц старше 40 лет является коморбидность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и артериальной гипертензии (АГ) вследствие одновременного воздействия общих факторов риска (ФР), таких как курение, нерациональное питание, малоподвижный образ жизни, ожирение и пр. Согласно исследованию ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*), АГ у пациентов ХОБЛ является самой частой коморбидной ситуацией и встречается с частотой до 43% [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, умеренной и тяжелой ХОБЛ болеют ~ 65 млн чел. в мире и ежегодно от нее умирают ~ 2,8 млн чел. (4,8% всех причин летальности) [2, 3]. При этом > 30% летальных исходов при ХОБЛ связаны именно с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), инициация которых сопряжена с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) и высокой частой АГ. Регистрация АГ у пациентов с ХОБЛ зависит от целей исследования и выборки изучаемой популяции, о чем свидетельствует значительная вариабельность показателей: от 6,8 до 76,3% [4].

Ранняя диагностика сочетания АГ и ХОБЛ вызывает затруднения в реальной практике врача и не имеет самостоятельного клинического определения. Для верификации каждого из этих заболеваний используются соответствующие клинические рекомендации. По данным исследователей, ошибки измерения артериального давления (АД) на приеме у терапевта могут достигать 60%, а проведение спирометрии у пациентов старше 40 лет без респираторных симптомов вовсе не является рутинной практикой [5]. Гиподиагностика ХОБЛ считается значимой проблемой. Спирометрия применяется реже, чем этого требуют фактические показания, причем нередко полученные результаты интерпретируются некорректно. При наличии одышки у пациентов в возрасте > 40 лет большинство врачей предпочитают оценить фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), но не проводить спирометрию [6].

При сочетании АГ и ХОБЛ значительно повышается суммарный уровень кардиоваскулярного риска (КВР) и ухудшается прогноз течения каждого из заболеваний [7, 8]. По данным *The Lung Health Study*, в 42% случаев основными причинами госпитализации больных ХОБЛ являются ССЗ, в то время как на респираторные осложнения приходится только 14%. В случае госпитализации по поводу обострения ХОБЛ наличие АГ повышало вероятность смерти [9]. Особенностью течения АГ при ХОБЛ является ее неблагоприятный суточный профиль с преобладающим ростом АД в ночном периоде (*non-dippers, night-peakers*) и значительной суточной вариабельностью [10, 11], что, в свою очередь, является предиктором раннего поражения органов-мишеней (ПОМ) и развития ССЗ [12, 13].

#### Общие факторы риска при сочетании ХОБЛ и артериальной гипертензии

Известно, что лидирующими причинами смерти в мире остаются ССЗ и их осложнения. Большинство хронических неинфекционных заболеваний, включая ХОБЛ и АГ, развиваются в ответ на воздействие известных ФР, таких как курение, нерациональное питание, малоподвижный образ жизни, ожирение, дислипидемия, злоупотребление алкоголем и др. [14]. Патогенетические изменения, характерные для разных заболеваний, развиваются параллельно в анатомически и физиологически целостном организме.

Ключевыми контролируруемыми исследованиями, в которых изучалась роль ФР в возникновении сердечно-сосудистых событий, а именно инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта являются INTERHEART и INTERSTROKE, в которых участвовали > 30 000 чел. из 52 стран и 6 000 чел. из 22 стран соответственно. Наибольший (~ 90%) вклад в атрибутивный популяционный риск установлен для АГ, дислипидемии, курения, абдоминального ожирения, нерационального питания, недостаточной физической активности, сахарного диабета (СД), злоупотребления алкоголем, стресса и депрессии. Результаты не зависят от территории проживания, возраста, половой и этнической принадлежности

[15, 16]. Курение повышает относительный риск ИМ в ~ 3 раза и инсульта, уступая место только дислипидемии в первом случае и АГ, дислипидемии и абдоминальному ожирению – во втором. Метаанализ кросс-секционного исследования, охватившего 1 275 174 пациента, подтвердил ведущее значение ФР в развитии ССЗ: установлена наибольшая значимость ожирения (19,4%), курения (19,0%), неконтролируемой АГ (17,1%), СД 2-го типа (6,6%) и поражения почек на уровне хронической болезни почек 3–5-й стадий (5,6%).

В свою очередь, ХОБЛ *per se* признается ФР раннего формирования и прогрессирующего течения ССЗ, включая АГ и ее осложнения. В нескольких проспективных исследованиях (*CARDIA, Honolulu Heart Program, Whitehall Study, Busselton Health Study, Buffalo Health Study* и др.) показана ассоциация между снижением легочных функций, ССЗ и смертностью. Установлено, что снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) на 10% увеличивает общую

смертность на 14%, а сердечно-сосудистую – на 28% [17]. Подобная связь между снижением ОФВ<sub>1</sub> и ростом летальности от сердечно-сосудистых причин продемонстрирована и в других крупных когортных исследованиях – *The Copenhagen City Heart Study* и *The Framingham Study* [18, 19]. Согласно данным исследования SUMMIT, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с ХОБЛ возрастает в течение 1-го мес. после госпитализации и на протяжении года уровень такого риска у них в ~ 2 раза выше, чем у лиц без обострения ХОБЛ [20].

Согласно опубликованным данным, ХОБЛ обнаруживается у каждого 4-го пациента с АГ в возрасте 25–64 лет [21, 22]. С учетом общности ФР и ряда патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования кардиопульмонального континуума при АГ и ХОБЛ, можно представить их перекрестное взаимодействие в виде схемы (рис. 1). Наиболее значимым объединяющим патогенетическим механизмом АГ и ХОБЛ является ЭД. Развитие ЭД в виде клинически

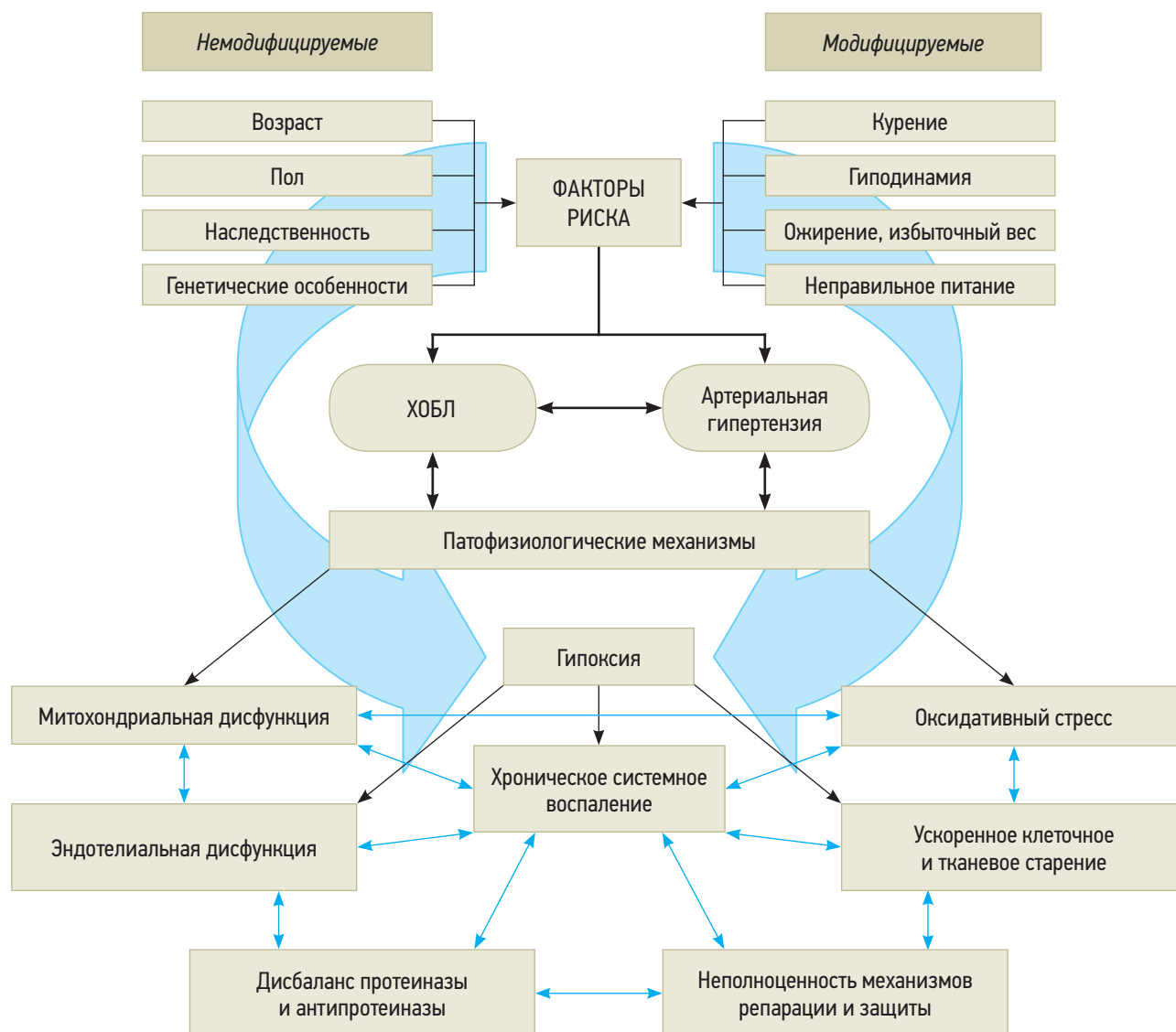


Рис. 1. Схема перекрестного взаимодействия факторов риска и механизмов патогенеза артериальной гипертензии и ХОБЛ

обозначенных нарушений эндотелийзависимых вазомоторных реакций на местном и системном уровнях следует рассматривать в качестве центрального звена кардиореспираторного континуума [13, 23, 24].

Помимо ЭД рассматривают такие объединяющие патогенетические механизмы развития АГ и ХОБЛ, как неконтролируемые процессы оксидативного стресса, протеолиза, тканевой и клеточной гипоксии, приводящие к дезорганизации структуры сосудистой стенки [25], а также ускоренному клеточному или митохондриальному старению, которым сегодня уделяется особое внимание. Причем прочие базовые теории не противоречат этому положению, а логично сосуществуют с ним [26]. Процессы регуляции механизмов сосудистого старения реализуются на разных уровнях. Например, доказаны вовлеченность нейрогормональной сигнальной системы, ренин-ангиотензин-альдостеронового каскада и обмена инсулина, ослабление иммунологического контроля над процессами воспаления.

### Клиническая характеристика и фенотипические особенности коморбидности ХОБЛ и артериальной гипертензии

Клиническая картина при сочетании АГ и ХОБЛ давно привлекала внимание исследователей. Еще в середине XX в. акад. А.Л. Мясников описал связь между наличием хронических неспецифических заболеваний легких и тяжестью течения АГ. Описан

**Таблица 1.** Клинико-функциональные особенности сочетания ХОБЛ и артериальной гипертензии

Клинико-функциональные особенности
Нарушение суточного профиля АД с преобладанием более высоких значений и вариабельности в ночные ( <i>non-dippers, night-peakers</i> ) и ранние утренние часы. Прогрессирование бронхообструкции, как правило, также происходит в этот период времени, что указывает на взаимосвязь этих заболеваний [27, 28]
Более высокая частота поражения органов-мишеней [29]
Нарушения в системе микроциркуляции с преобладанием гиперемических и застойных явлений [30]
Изменение показателей деформации миокарда ЛЖ. Усугубление проявлений диастолической дисфункции ЛЖ. У пациентов с АГ и ХОБЛ выявляется более выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ на фоне концентрической ГТЛЖ [31]
Патология тромбоцитарного гемостаза и нарушение реологии крови вследствие хронической гипоксии [32]
Более выраженное системное воспаление, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс [33]
Повышение жесткости крупных артерий при ХОБЛ может быть причиной развития или прогрессирования АГ [34]
Значительная активация РААС и, как следствие, более тяжелое течение АГ [35]

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЛЖ – левый желудочек; ГТЛЖ – гипертрофия миокарда ЛЖ; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

ряд клинико-функциональных особенностей, характерных для сочетания этих заболеваний в отличие от АГ *per se*. В таблице 1 представлены наиболее изученные из них.

К особенностям клинической картины коморбидного состояния АГ и ХОБЛ следует отнести взаимоусугубляющую симптоматику двух заболеваний с формированием «порочного круга» патологических реакций. Важно, что обострения ХОБЛ у пациентов с АГ могут маскировать проявления острой сердечной недостаточности (СН), например, при развитии гипертонического криза, особенно в осенне-зимние месяцы. Наибольшую роль в развитии обострений ХОБЛ играют бактериальные и вирусные респираторные инфекции и атмосферные поллютанты. В 20–30% случаев не удается установить точную причину обострений ХОБЛ, однако не следует отрицать вклад коморбидности, в частности потери контроля над течением АГ, в ухудшении респираторных симптомов у пациентов с ХОБЛ.

При наличии коморбидности АГ и ХОБЛ каждая нозология должна быть оценена и описана в соответствии с классификацией, принятой в клинических рекомендациях по указанным патологиям.

### Особенности диагностических подходов при сочетании ХОБЛ и артериальной гипертензии

#### Жалобы и анамнез

При расспросе пациентов с предполагаемой коморбидностью АГ и ХОБЛ следует учесть, что АГ может протекать бессимптомно. Появление жалоб бывает как правило, при прогрессировании заболевания и ПОМ (головного мозга, сосудов глазного дна, сердца, почек). Наиболее часто беспокоят головные боли в затылочной области, головокружения, снижение памяти, ухудшение зрения, одышка при физических нагрузках (ФН). При развитии у пациента ССЗ и/или цереброваскулярных заболеваний наблюдается характерная симптоматика: стенокардия, одышка разной степени выраженности, снижение толерантности к ФН, периферические отеки, перебои в работе сердца, транзиторная ишемическая атака и другие проявления сосудистой церебральной недостаточности в виде прогрессирующего когнитивного дефицита.

К основным жалобам пациентов с ХОБЛ относятся одышка, выраженность которой зависит от уровня ФН, и снижение переносимости ФН, длительный период остающееся для пациентов незначимым. На кашель большинство пациентов обычно не жалуются, считая его привычным для всех курящих людей. При обострении больные обращают внимание на усиление выделения мокроты, как правило, с изменением ее цвета (признак «гнояности»).

При сочетании АГ и ХОБЛ в течение значительного времени пациенты могут жаловаться только на одышку, выраженность которой зависит от ФН,

а также снижение переносимости ФН и хронический кашель. Что касается последнего признака, то необходимо уточнить характер, исключить связь с приемом лекарственных препаратов, например ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ).

При сборе анамнеза у пациентов с предполагаемой коморбидностью АГ и ХОБЛ следует обратить внимание на ряд важных моментов (табл. 2).

Для диагностики ХОБЛ у пациентов с ФР, часть из которых является общими для АГ и ХОБЛ (курение, возраст и др.) или более тесно связанными именно с ХОБЛ (использование сжигания биомасс для приготовления пищи и обогрева жилых помещений, профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение воздуха вне помещений, недоношенность и/или малый вес тела при рождении, наличие тяжелых респираторных инфекций в детском возрасте, бронхиальная гиперреактивность и астма в анамнезе, симптомы хронического бронхита), определенную помощь может оказать опросник для диагностики ХОБЛ, а также модифицированная шкала Британского медицинского совета (mMRC) и тест оценки ХОБЛ (САТ) [36]. Рекомендуется использовать шкалы для постановки диагноза ХОБЛ и дальнейшей оценки симптомов при динамическом наблюдении.

### Физикальное обследование

При физикальном обследовании устанавливают степень повышения АД, признаки вторичной АГ, сопутствующих заболеваний и ПОМ, обусловленных АГ. У пациентов с ХОБЛ возможно выявить симптомы, характерные для обструкции бронхов, эмфиземы легких, дыхательной недостаточности (ДН), и оценить работу дыхательных мышц. Физикальное обследование — важная часть диагностики в целом, однако достаточно низки его чувствительность и специфичность в диагностике легкой и среднетяжелой ХОБЛ, а также начальных стадий АГ.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Лабораторные исследования обязательно для пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ. Методы для обеих нозологий и уровень доказанности их применения представлены в соответствующих действующих клинических рекомендациях по заболеваниям [36, 37]. Важны полнота диагностических исследований, всесторонняя оценка возможных патологических изменений. Для определения переносимости ФН рекомендованы различные тесты (6-минутный шаговый и тредмил-тест, велоэргометрия). Ночная оксиметрия для первичной скрининговой диагностики расстройств дыхания во сне с последующим уточнением диагноза с помощью полисомнографии рекомендуется при наличии повышенной сонливости

**Таблица 2.** Значимые компоненты анамнеза при коморбидности ХОБЛ и артериальной гипертензии

Данные анамнеза	Описание характерных особенностей
Факторы риска	Семейный и индивидуальный анамнез АГ, ССЗ, инсультов и заболеваний почек. Семейный и индивидуальный анамнез ФР: гиперхолестеринемия, курение, чрезмерное употребление поваренной соли и алкоголя, малоподвижный образ жизни, ранняя менопауза, нарушения сна, храп во сне, эпизоды ночного апноэ (информация от членов семьи), АГ во время беременности / преэклампсия
Признаки поражения органов-мишеней	Артериальная жесткость, ЭКГ-признаки ГТЛЖ, ЭхоКГ-признаки диастолической дисфункции и ГТЛЖ, микроальбуминурия, хроническая болезнь почек, повышение лодыжечно-плечевого индекса, выраженная ретинопатия
Заболевания, связанные с АГ	ССЗ (ИБС, включая стенокардию, реваскуляризация миокарда, перенесенный ИМ, нарушения ритма и проводимости сердца, ХСН и др.), цереброваскулярные заболевания (транзиторная ишемическая атака, инсульт в анамнезе, хронические формы цереброваскулярной недостаточности, ангиопластика сонных артерий, когнитивные нарушения, деменция у пожилых и др.), заболевания периферических артерий (похолодание конечностей, перемежающаяся хромота, изменение дистанции при ходьбе, боли в покое, реваскуляризация периферических артерий), заболевания почек
Признаки возможной вторичной АГ	Развитие АГ 2-й или 3-й степени в молодом возрасте (< 40 лет) или внезапное развитие АГ, быстрое ухудшение течения АГ у пожилых; указания на заболевания почек / мочевыводящего тракта; употребление наркотических препаратов / субстанций; сопутствующая терапия (ГКС, назальные вазоконстрикторы, химиотерапия, йохимбин, лакрица); повторяющиеся эпизоды потливости, головной боли, тревоги или сердцебиения (подозрение на феохромоцитому); эпизоды спонтанной или спровоцированной диуретиками гипокалиемии; приступы мышечной слабости или судорог (гиперальдостеронизм); признаки заболеваний щитовидной или паращитовидных желез; гестоз беременности; прием контрацептивов в настоящее время; указания в анамнезе на синдром ночного апноэ и др.
Предшествующая антигипертензивная терапия	Анамнез предшествующей антигипертензивной терапии с оценкой ее эффективности и переносимости препаратов, приверженности лечению

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФР – факторы риска; ГТЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ГКС – глюкокортикостероиды.

у пациентов с ХОБЛ в дневное время. Кроме того, у больных ХОБЛ в сочетании с АГ полисомнография полезна для оценки вклада нарушений дыхания во сне в суточный профиль АД и выяснения причин не поддающейся и/или плохо поддающейся контролю АГ.

### Особенности диагностики кардиоваскулярного риска

Оценка и мониторинг КВР у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ представляют определенные трудности и связаны с возможностью недооценки КВР. Общепринятым подходом является разработка прогнозных шкал. Для формирования оптимального подхода к оценке ФР и проведения соответствующих корригирующих мероприятий у лиц без ССЗ разрабатываются шкалы оценки КВР, основанные на проведении крупномасштабных популяционных исследований. Общепринятой в российской практике является валидированная шкала SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) [38], созданная на основе 12 европейских когортных исследований с участием > 250 000 лиц, в т. ч. из РФ. Шкала SCORE предполагает расчет риска смерти в ближайшие 10 лет в зависимости от возраста (с 40 до 70 лет), пола, статуса курения, уровня систолического АД, общего холестерина. Существует вариант шкалы SCORE с учетом содержания холестерина липопротеидов высокой плотности ( $ХС_{лпвп}$ ). В 2021 г. Европейской ассоциацией профилактической кардиологии опубликована новая модель оценки КВР с помощью системы SCORE-2, где РФ, как и в предыдущем варианте, отнесена к странам с очень высоким КВР [39]. В обновленной шкале для оценки риска рекомендовано использование уровня не- $ХС_{лпвп}$  вместо  $ХС_{лпвп}$  как более информативного показателя; по данной системе оценивается как фатальный, так и не фатальный КВР.

В США для оценки риска ССЗ при оказании первичной медицинской помощи наиболее часто используется шкала *Framingham Risk Score*. Среди других шкал для расчета КВР можно назвать следующие: ASSIGN на основе данных шотландского исследования SHHES; модель прогнозирования риска *Q-Risk* на основе данных открытого проспективного когортного исследования 1,28 млн здоровых добровольцев Великобритании; балльную модель оценки риска острых коронарных событий PROCAM; шкалу прогнозирования риска ишемической болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта *Globorisk* и др. Большинство шкал прогноза развития сосудистых катастроф и смерти основаны на учете практически одних и тех же популяционных ФР в различных сочетаниях без оценки вклада состояния функциональных и/или структурных изменений сосудистого русла как основного предиктора риска осложнений фатального и нефатального характера.

Оценка КВР у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и АГ представляет собой определенные труд-

ности и требует индивидуализации подходов. Примером такой индивидуализации может быть **оценка КВР у пациентов с ХОБЛ с использованием показателей спирометрии.**

Нами были обследованы 75 пациентов с ХОБЛ — 36 мужчин (48%) и 39 женщин (52%) — в возрасте  $57,8 \pm 1,7$  года. В зависимости от показателей постбронходилатационного  $ОФВ_1$  были сформированы 4 группы: с ХОБЛ I стадии ( $n = 18$ ), II ( $n = 27$ ), III ( $n = 21$ ) и IV стадий ( $n = 9$ ). Критериями исключения из исследования были документированная ИБС, СД, стенозирующий атеросклероз сонных и периферических артерий, цереброваскулярные заболевания (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака). Контрольную группу составили 20 лиц без ХОБЛ (11 женщин и 9 мужчин), сопоставимых по возрасту и полу с остальными участниками.

Программа обследования включала анкетирование, объективный осмотр, клинический и биохимический анализы крови, спирометрию с бронходилатационными тестами, ЭКГ. Были оценены следующие ФР: возраст, уровень АД, индекс массы тела (ИМТ), курение, показатели липидного спектра. Для каждого пациента был определен 10-летний КВР по шкале SCORE для стран с высоким и очень высоким риском ССЗ. В качестве раннего маркера доклинического поражения сонных артерий оценивали толщину комплекса «интима—медиа» (ТКИМ) и наличие атеросклеротических бляшек (АСБ). С этой целью, независимо от степени КВР, всем пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий. В качестве нормы приняты значения ТКИМ < 0,9 мм, о наличии АСБ свидетельствовала ТКИМ > 1,5 мм, пролабирующая в просвет артерии или локальное утолщение стенки сосуда на > 50%, по сравнению с окружающими участками [40]. В дальнейшем определяли взаимосвязь ТКИМ общих сонных артерий (ОСА) и наличие АСБ с традиционными факторами КВР, суммарным расчетным риском по шкале SCORE и показателями постбронходилатационного  $ОФВ_1$ .

Основные характеристики участников исследования представлены в табл. 3. Обращает на себя внимание разнонаправленная динамика ИМТ и абдоминального ожирения у больных ХОБЛ в зависимости от степени снижения  $ОФВ_1$ . Наименьший ИМТ отмечен при ХОБЛ IV стадии, в этой же группе зарегистрировано наименьшее число пациентов с избыточной массой тела (22,2%). Однако в той же группе отмечено увеличение объема талии, не соответствующее рекомендованным значениям, как у мужчин, так и у женщин. Возможно, причина в потере тощей / мышечной массы тела с связи с нарастающим снижением воздушного потока у пациентов при сохранении высокой гормонопродуцирующей активности висцерального жира, что было обнаружено при анализе когорт в исследовании ECLIPSE [1].

Таблица 3. Клиническая характеристика групп обследуемых

Показатель	Контроль (n = 20)	ХОБЛ (n = 75)			
		I стадия (n = 18)	II стадия (n = 27)	III стадия (n = 21)	IV стадия (n = 9)
<b>Клиническая характеристика пациентов</b>					
Возраст, годы	54,05 (52,12–55,98)	58,83 (56,03–61,64)	52,67 (48,79–56,54)	62,71 (59,8–65,63)	59,33 (56,64–62,02)
Женщины, n (%)	11 (55)	12 (66,7)	6 (22,2)	15 (71,4)	6 (66,7)
Мужчины, n (%)	9 (45)	6 (33,3)	21 (77,8)	6 (28,6)	3 (33,3)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24 (23,15–24,85)	24,51 (23,69–25,33)	27,4 (25,53–29,27)	27,09 (24,77–29,41)	24,47 (23,68–25,25)
ОТ, см:					
мужчины	93,33 (91,37–95,29)	97,17 (95,94–98,39)	98,9 (95,91–101,9)	97,83 (95,23–100,4)	97 (94,52–99,48)
женщины	80,91 (78,33–83,48)	81,83 (79,54 – 84,13)	88,83 (75,55–102,11)	87,67 (81,08–94,25)	84 (81,35–86,65)
Постбронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>дож.</sub> (ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ > 0,70)	91,85 (88,65 – 95,05)	86,5 (85,38–87,62)	66,15 (64,52–67,77)	49,29 (46,52–52,05)	26,22 (25,02–27,42)
Курильщики, n (%)	–	12 (66,7)	24 (88,9)	12 (57,1)	6 (66,7)
ИКЧ, у. е.	–	210 (175,52–244,48)	277,5 (248,75–306,25)	360 (280,3–439,63)	480 (204,1–755,9)
ИПЛ, пачка/лет	–	27,5 (18,77–36,23)	37,63 (31,05–44,2)	52,5 (39,19–65,81)	74 (50,66–97,34)
<b>Липидный профиль</b>					
Общий холестерин, ммоль/л	5,06 (4,8–5,32)	5,39 (5,11–5,68)	5,5* (5,19–5,81)	5,69* (5,43–5,95)	5,48* (5,21–5,74)
ЛПНП, ммоль/л	2,92 (2,67–3,17)	3,23 (3–3,47)	3,42* (3,18–3,67)	3,48* (3,21–3,75)	3,3* (3,13–3,47)
ЛПВП, ммоль/л	1,17 (1,07–1,27)	1,14 (1,03–1,26)	1,12 (1,04–1,21)	1,13 (1,02–1,25)	1,07 (0,97–1,16)
ТГ, ммоль/л	1,33 (1,16–1,5)	1,45 (1,28–1,62)	1,67* (1,51–1,82)	1,61* (1,4–1,82)	1,26 (1,12–1,39)
<b>Показатели УЗ дуплексного сканирования ОСА</b>					
ТКИМ ОСА справа, мм	0,81 (0,73–0,89)	0,98* (0,88–1,08)	0,96* (0,86–1,05)	1,11* (1,03–1,2)	1,17* (1,05–1,28)
ТКИМ ОСА слева, мм	0,79 (0,7–0,88)	1,01* (0,93–1,08)	0,97* (0,88–1,06)	1,1* (1,02–1,18)	1,13* (1,04–1,23)
Увеличение ТКИМ, n (%)	5 (25)	12 (66,7)	18 (66,7)	21 (100)	9 (100)
Наличие АСБ, n (%)	–	6 (33,3)	16 (59,3)	18 (76,2)	9 (100)

Примечание: АСБ – атеросклеротическая бляшка; ИКЧ – индекс курящего человека; ИМТ – индекс массы тела; ИПЛ – индекс пачколет; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОСА – общая сонная артерия; ОТ – объем талии; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ТГ – триглицериды, ТКИМ – толщина комплекса «интима-медиа»; УЗ – ультразвуковое; \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

По нашим данным, число пациентов с дислипидемией и АГ увеличивается по мере утяжеления ХОБЛ. Так, превышение содержания ЛПНП > 3 ммоль/л зарегистрировано у 40% лиц группы контроля, в 66,7% случаях при ХОБЛ I стадии и у всех пациентов с ХОБЛ IV стадии. АГ I и II стадий установлена у > 1/2 пациентов при ХОБЛ II и III стадий и у 100% пациентов с ХОБЛ IV стадии. Согласно данным ECLIPSE, у больных ХОБЛ наиболее частым фактором КВР была именно АГ, зарегистрированная в ~ 43% случаев. В анализе баз данных *Atherosclerosis Risk in Communities Study* и *Cardiovascular Health Study* частота АГ, так же как и в нашем исследовании, зависела от степени снижения ОФВ<sub>1</sub> и достигала максимальных значений при ХОБЛ III и IV стадий (зарегистрирована у > 1/2 пациентов) [41].

Для всех больных был рассчитан суммарный КВР по шкале SCORE (табл. 4). Как следует из представленных данных, при ХОБЛ I стадии преобладают пациенты с умеренным КВР (55,5%), низкий КВР установлен у ~ 1/3 пациентов ХОБЛ, очень высо-

кий риск – у 3 больных ХОБЛ (16,7%). При ХОБЛ II стадии пациенты с низким, умеренным, высоким и очень высоким КВР встречаются практически с одинаковой частотой. При ХОБЛ III стадии наибольшее число пациентов (42,8%) имеют высокий КВР. При ХОБЛ IV стадии преобладает умеренный риск КВР, который, согласно SCORE, установлен в 44,5% случаев; низкий риск не выявлен ни в одном случае.

Согласно Национальным и Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ, в реальной клинической практике с целью уточнения степени КВР у пациентов без клинически обозначенных ССЗ рекомендовано проведение визуализации сонных артерий. При анализе средних величин ТКИМ ОСА у пациентов с ХОБЛ I–IV стадий выявлены достоверные различия с группой контроля (табл. 3). Число пациентов с увеличением ТКИМ выше рекомендованных значений и число зарегистрированных АСБ зависит от степени снижения постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> и соответственно степени ХОБЛ.

Таблица 4. Уровень суммарного кардиоваскулярного риска по шкале SCORE при ХОБЛ

Степень риска	Контроль, n (%)	ХОБЛ				Все пациенты с ХОБЛ, n (%)
		I стадия, n (%)	II стадия, n (%)	III стадия, n (%)	IV стадия, n (%)	
Низкий	9 (45)	5 (27,8)	8 (29,6)	3 (14,3)	–	16 (21,3)
Умеренный	11 (55)	10 (55,5)	8 (29,6)	6 (28,6)	4 (44,5)	28 (37,4)
Высокий	–	–	5 (18,6)	9 (42,8)	2 (22,2)	16 (21,3)
Очень высокий	–	3 (16,7)	6 (22,2)	3 (14,3)	3 (33,3)	15 (20)

Так, при ХОБЛ I–II стадий увеличение ТКИМ установлено у 66,7% пациентов, а при ХОБЛ III–IV стадий – у всех больных, независимо от степени КВР по шкале SCORE. Увеличение ТКИМ может не только быть связанным с риском развития атеросклероза, но и отражать гиперплазию и гипертрофию гладких миоцитов сосудов. Тем не менее в ряде исследований прослеживалась линейная связь между показателями ТКИМ и риском развития инфаркта миокарда и инсульта. Рост ТКИМ у пациентов ХОБЛ может быть отражением системного сосудистого ремоделирования, затрагивающего не только гладкие миоциты, но и соединительнотканый каркас меди.

Поскольку метод оценки ТКИМ недостаточно стандартизирован, современные рекомендации предусматривают необходимость оценки наличия АСБ в зоне бифуркации сонных артерий: эти участки в наибольшей степени подвержены гемодинамическому воздействию. Согласно нашим данным, АСБ выявлены у пациентов во всех 4 группах, однако частота их встречаемости зависит от степени ограничения воздушного потока. Так, при ХОБЛ I, II и III стадий бляшки в области бифуркации ОСА выявлены у 33,3; 59,3 и 76,2% пациентов соответственно, а при ХОБЛ IV стадии (большинство случаев (44,5%) – преобладание умеренной степени КВР) АСБ такой локализации обнаружены у всех пациентов (табл. 3). Наличие АСБ в сонных артериях безусловно подтверждает субклинический атеросклероз и указывает на высокий риск ССО без необходимости обращаться к референсным таблицам или шкалам [42].

Особый интерес в этом случае представляют группы пациентов с низким или умеренным расчетным КВР, у которых высока вероятность ложноотрицательных результатов. В нашем исследовании у пациентов с ХОБЛ и низким расчетным КВР по шкале SCORE ( $n = 16$ ) у ~ 1/2 больных выявлены АСБ ( $n = 7$ ; 43,8%), а у пациентов с ХОБЛ и умеренным риском ( $n = 28$ ) АСБ обнаружены в 78,8%, что определенно свидетельствует о высоком КВР и требует более агрессивной профилактической стратегии. Таким образом, использование шкалы SCORE у больных ХОБЛ, особенно при низком и умеренном КВР, оказалось неинформативным у части пациентов.

Чтобы выяснить, какие факторы в большей степени связаны с развитием атеросклеротических бляшек в ОСА при ХОБЛ, определяли значимость вклада каждого ФР (табл. 5). Установлен прямой вклад та-

Таблица 5. Влияние отдельных факторов риска на развитие атеросклероза при ХОБЛ

Фактор риска	ОР (95%-ный ДИ)
Мужской пол	1,32 (1,05–1,66)
Женский пол	0,8 (0,59–0,95)
Курение	1,1 (0,78–1,48)
АГ	2,9 (1,45–5,67)
ОФВ <sub>1</sub> ≥ 80% (при ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 0,70)	2,2 (1,05–4,68)
ОФВ <sub>1</sub> 60–80%	1,9 (1,09–3,35)
ОФВ <sub>1</sub> 30–60%	8,6 (1,22–60,07)
ОФВ <sub>1</sub> < 30%	11,5 (1,71–77,5)
Повышение ИМТ	1,0 (0,83–1,30)*
Абдоминальное ожирение	1,5 (1,00–2,10)
Высокий уровень общего холестерина	2,1 (1,12–3,81)
Высокий уровень ХС <sub>лпнп</sub>	2,2 (1,29–3,75)
Низкий уровень ХС <sub>лпвп</sub>	0,9 (0,71–1,15)*
Высокий уровень ТГ	1,4 (1,14–1,71)

Примечание:  $p < 0,05$ ; \* – не достоверно; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ХС<sub>лпвп</sub> – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС<sub>лпнп</sub> – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды.

ких показателей, как высокий уровень общего холестерина, ХС<sub>лпнп</sub> и триглицеридов (ТГ). Наибольшую корреляцию с наличием АСБ продемонстрировали содержание ХС<sub>лпнп</sub> и общий холестерин, несколько меньшую – уровень ТГ. В то же время ХС<sub>лпвп</sub> не показал достоверного вклада в развитие доклинического поражения сосудов у пациентов ХОБЛ. Помимо показателей липидного спектра, важными детерминантами субклинического атеросклероза являются и такие традиционные ФР, как мужской пол, курение и АГ, что соответствует данным других исследований. Обнаружена статически значимая связь между наличием АГ и развитием атеросклеротического поражения сонных артерий ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ). Примечательна достоверная отрицательная связь между степенью ограничения воздушного потока и наличием АСБ в ОСА ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, с уменьшением ОФВ<sub>1</sub> повышается риск атеросклероза, который становится наибольшим при ХОБЛ III и IV стадий. Вклад данного показателя в несколько раз выше, чем других ФР. В ряде

проспективных исследований показана связь между снижением легочных функций, ССЗ и смертностью [18]. Реализация патофизиологических проявлений ХОБЛ в виде системного воспаления, оксидативного стресса, гипоксемии, ЭД создает условия для развития атеросклероза и ССЗ [11, 43, 44]. Особенностью у данных пациентов является преобладание умеренного КВР, оцененного с помощью традиционного подхода, что зачастую не требует активных профилактических мероприятий.

Сочетание АГ и ХОБЛ является значимым фактором развития **сердечной недостаточности** (СН) с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, диагностика которой у коморбидных пациентов вызывает значительные трудности [45]. Результаты ряда исследований доказывают: не являются специфическими доклинические признаки поражения миокарда, а именно гипертрофия миокарда левого желудочка (ГТЛЖ), изменение спектра трансмитрального и трансстрикспидального потоков. Они могут выявляться у лиц старше 50 лет при отсутствии каких-либо хронических неинфекционных заболеваний, появляться на ранних стадиях хронических неинфекционных заболеваний и/или быть маркерами доклинического ПОМ, свидетельствуя о более «продвинутой» стадии болезни [46].

В настоящее время появилась возможность оценить начальные признаки поражения миокарда, изучая показатели глобальной продольной деформации ЛЖ. Спекл-трекинг-ЭхоКГ — метод, основанный на определении скорости движения миокарда с помощью отслеживания спекл-фрагментов серошкального изображения миокарда размером от 0 до 40 пикселей с последующей компьютерной обработкой. Для оценки наличия признаков деформации миокарда проведена спекл-трекинг ЭхоКГ с оценкой глобальной систолической функции ЛЖ. Установлено снижение глобальной систолической функции ЛЖ при ХОБЛ III и IV стадий в сочетании с АГ, что требует детализации анализа *strain* с оценкой его состояния в различных отделах ЛЖ с переоценкой КВР и при необходимости проведения инвазивной коронароангиографии с целью верификации ИБС. Данный метод имеет преимущество в оценке степени укорочения миокардиальных волокон в 3 плоскостях [47]. Для оценки ранних признаков поражения миокарда ЛЖ у пациентов с начальными стадиями АГ, ранними стадиями ХОБЛ и их сочетанием нами проведена трансторакальная ЭхоКГ с оценкой глобальной и локальной продольной деформации ЛЖ с 17-сегментарным делением методом *strain* [31].

При оценке размеров и насосной функции правого желудочка (ПЖ) и ЛЖ сердца установлены их изменения, которые зависят только от степени ограничения воздушного потока и не зависят, как ожидалось, от наличия или отсутствия АГ. При этом ни в одном случае не установлено изменение показателей размеров ПЖ и ЛЖ больше референсных значений и снижение фракции выброса < 50%. Показатели

позднего наполнения ПЖ и ЛЖ (пик А) были достоверно выше, чем в группе контроля, не имели связи со степенью ХОБЛ и были достоверно выше у пациентов с АГ. Соотношение потоков  $E/A < 1$  установлено при ХОБЛ IV стадии в сочетании с АГ. Повышение систолического и среднего давления в легочной артерии (ДЛА) установлено только при ХОБЛ IV стадии, с наличием легочной АГ не более 1-й степени. Установлена сильная отрицательная корреляционная связь между значениями  $ОФВ_1$  и степенью легочной артериальной гипертензии ( $r = -0,78 \pm 0,09$ ;  $p < 0,0001$ ). Выявлено наличие прямой тесной связи между значениями среднего ДЛА и проявлениями диастолической дисфункции ПЖ, оцененной по показателям соотношения  $E/A$  трансстрикспидального потока ( $r = 0,69 \pm 0,09$ ;  $p < 0,00001$ ). Получены тесные корреляционные связи обратного и прямого характера между показателями среднего ДЛА и парциального давления кислорода в артериальной крови ( $r = -0,57 \pm 0,09$ ;  $p = 0,002$  и  $r = 0,65 \pm 0,01$ ;  $p = 0,0004$  соответственно) в обеих группах обследованных.

Согласно данным ЭхоКГ, ни у одного из обследованных, включая условно здоровых курильщиков, пациентов с АГ, ХОБЛ и сочетанием этих заболеваний не были выявлены признаки ГТЛЖ, увеличения размеров камер сердца либо снижения фракции выброса ПЖ и ЛЖ. Данные о наличии признаков ГТЛЖ и увеличении размеров левого предсердия у пациентов ХОБЛ без ССЗ описаны рядом авторов [48], в т. ч. и в более ранних наших исследованиях [49]. Однако исследуемая когорта отличалась более молодым возрастом ( $48,80 \pm 0,68$  года), невысоким уровнем повышения АД и незначительным ограничением скорости воздушного потока, что очевидно, влияет на отсутствие признаков ГТЛЖ и изменение размеров камер сердца. Тем не менее во всех группах обследованных присутствовали лица с признаками диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) I типа, определенной по оценке трансмитрального потока и экскурсии межжелудочковой перегородки ( $E/a < 0,8$ ;  $E/e' > 15$ ). ДДЛЖ I типа (нарушение релаксации ЛЖ) наиболее часто встречалась при сочетании ХОБЛ и АГ, по сравнению с лицами с изолированной ХОБЛ и АГ ( $\chi^2 = 11,5$ ;  $p = 0,009$ ). Следует предположить, при коморбидности ХОБЛ и АГ создаются условия для роста давления наполнения в полости ЛЖ вследствие снижения эластичности миокарда, сочетаемой с избыточным фиброобразованием. Существуют различные гипотезы, объясняющие процессы ремоделирования сосудов малого диаметра в ответ на воздействие табачного дыма, которые можно транслировать и на процессы избыточного фиброобразования в миокарде. Одной из наиболее исследованных теорий является трансдифференцировка гладких миоцитов из эндотелиоцитов в результате процессов эндотелиально-мезенхимального перехода, накопления мезенхимальных клеток — предшественников миофибробластов,



рекрутмента и дедифференцировки циркулирующих прогениторных клеток и др. [50].

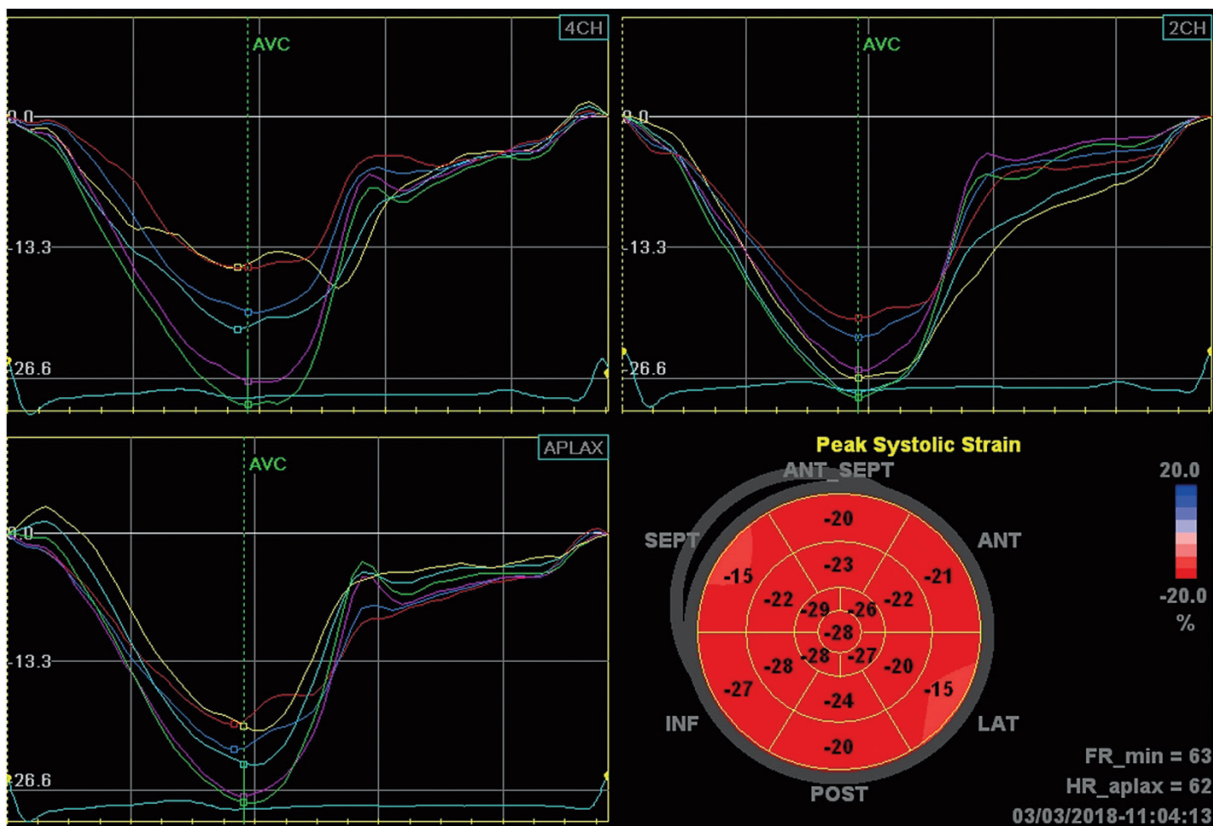
Согласно данным ЭхоКГ, выполненной методом *strain* показатели глобальной продольной деформации (*global longitudinal strain – GLS*) ЛЖ были в пределах нормальных значений во всех группах ( $> -19\%$ ), что свидетельствует о достаточной компенсаторной способности миокардиальных волокон в ответ на незначительные сегментарные изменения. Также отсутствовали изменения в показателях локальной продольной деформации ЛЖ как у всех пациентов в среднем, так и в выделенных 4 группах (1-я – здоровые; 2-я – пациенты с АГ; 3-я – лица с ХОБЛ; 4-я – больные с сочетанием АГ и ХОБЛ) (рис. 2).

При оценке средних показателей локальной продольной деформации ЛЖ на различных уровнях – базальном, медиальном и апикальном – установлено, что средние значения в апикальных сегментах не имели достоверных различий во всех обследованных группах. В медиальных сегментах значения продольной деформации ЛЖ оказались достоверно ниже у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ по отношению к 1-й группе ( $z = 2,0; p = 0,04$ ), а в базальных сегментах – ниже у пациентов с АГ как во 2-й группе (без ХОБЛ), так и в 4-й группе (при сочетании ХОБЛ и АГ) относительно 1-й группы ( $z = 2,0; p = 0,04$  и  $z = 2,3; p = 0,02$  соответственно). Очевидны уязвимость сократительной способности кардиомиоцитов у курящих лиц и наличие АГ, которая проявляется прежде всего в базальных и меди-

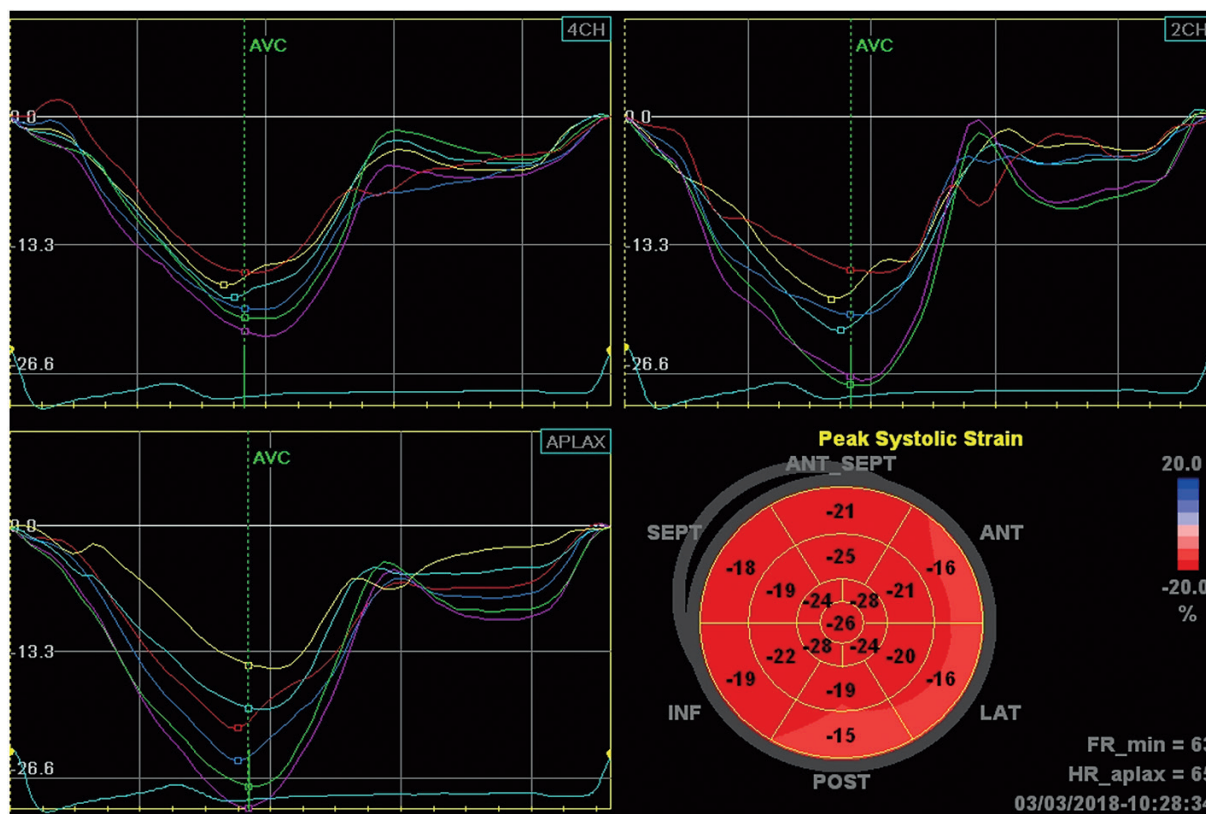
альных отделах ЛЖ (рис. 3). Указанные изменения не отражаются на показателях как глобальной, так и локальной сократимости ЛЖ и требуют детализации оценки в различных отделах с акцентом на базальные отделы.

Другими авторами получены сходные данные, в частности, при оценке относительных показателей локальной продольной деформации ЛЖ в базальных, медиальных, апикальных сегментах [51, 52]. Таким образом, при анализе полученных индексов, отражающих кинетику ЛЖ и выявленных с помощью спекл-трекинг-ЭхоКГ, установлено, что значения базально-апикального паттерна у пациентов с АГ и ХОБЛ  $< 0,74$  и медиально-апикального паттерна  $< 0,8$  могут свидетельствовать о доклиническом поражении миокарда ЛЖ. Использование дополнительных методов оценки доклинического поражения миокарда свидетельствует о наличии патологического паттерна сократительной активности кардиомиоцитов прежде всего на базальном уровне ЛЖ у курящих лиц в присутствии АГ и ранней степени ограничения воздушного потока при ХОБЛ. На ранних доклинических уровнях изменение тканевой архитектуры миокарда (контрактильной активности волокон) затрагивает прежде всего базальный отдел с переходом в медиальный, от места наибольшего фиброза к наибольшей выраженности мышечной массы миокарда ЛЖ (область верхушки).

Таким образом, оценку показателей глобальной продольной и локальной деформации миокарда для



**Рис. 2.** Продольный стрейн левого желудочка у пациента с ХОБЛ 1-й степени,  $GLS = -23,2\%$   
Примечание: *GLS* – глобальная продольная деформация (*global longitudinal strain*).



**Рис. 3.** Продольный стрейн левого желудочка пациента с ХОБЛ 1-й степени и артериальной гипертензией 1-й степени; GLS =  $-22,6\%$   
Примечание: GLS – глобальная продольная деформация (*global longitudinal strain*). Имеются признаки доклинического поражения левого желудочка: базально-апикальный паттерн – 0,69; медиально-апикальный паттерн – 0,8.

выяснения доклинического нарушения сократимости кардиомиоцитов на ранних стадиях ХОБЛ, АГ и при их сочетании у курящих лиц следует признать недостаточной. Необходимо более детальное изучение патологических паттернов сократительной активности на различных уровнях ЛЖ и, прежде всего, его базального отдела. Использование спекл-трекинг-ЭхоКГ при оценке сократительной активности миокарда на различных уровнях демонстрирует наличие патологических паттернов на уровне базальных и медиальных отделов ЛЖ при сочетании ХОБЛ и АГ.

Итак, ХОБЛ в сочетании с АГ имеет особое клиническое и прогностическое значение. Оценка расчетного суммарного КВР при коморбидной патологии может давать ложноотрицательные или сомнительные результаты. Особенностью расчета степени КВР с помощью традиционных факторов является присутствие большой когорты пациентов с низким и/или умеренным КВР. По нашим данным,  $> \frac{1}{2}$  пациентов ХОБЛ с низким и умеренным КВР по шкале SCORE имеют АСБ в ОСА, что безусловно указывает на высокий КВР и требует более агрессивной профилактической стратегии. При ХОБЛ наблюдается закономерная взаимосвязь между традиционными ФР (пол, курение, уровень общего холестерина, ХС<sub>ЛПНП</sub>, АГ) и атеросклерозом сонных артерий. В то же время выраженная степень ограничения воздушного потока на уровне 3–4-й степени наиболее значительно влияет на проявление

субклинического атеросклероза и соответственно на степень КВР. УЗ-визуализация ОСА позволяет уточнить и дополнить информацию, полученную на основании оценки традиционных ФР, в т. ч. у пациентов с низким и умеренным КВР. Полученные данные необходимо учитывать при планировании наблюдения за такими больными.

### Оптимизация подходов к ведению пациентов с сочетанием ХОБЛ и артериальной гипертензии

Лечение пациентов с коморбидностью АГ и ХОБЛ требует соблюдения стандартов и соответствующих рекомендаций. Вместе с тем ряд препаратов, применяемых для лечения одного заболевания, может ухудшать течение другого. Например, короткодействующие антихолинергические средства или  $\beta_2$ -агонистов при ХОБЛ могут способствовать увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышению АД, а при назначении неселективных  $\beta$ -АБ при АГ может усиливаться бронхообструкция.

Лечение АГ и ХОБЛ предполагает следующие цели:

- устранение симптомов и улучшение качества жизни;
- снижение будущих рисков, т. е. профилактика обострений;
- замедление прогрессирования заболеваний;
- снижение смертности.

### Мероприятия по оздоровлению образа жизни

Модификация образа жизни является доказанной стратегией ведения больных АГ и ХОБЛ. Развивающиеся новые инвазивные методики в настоящее время пока не подтвердили свою эффективность. Модификация образа жизни способствует снижению АД в ряде случаев, однако чаще всего больным АГ требуется назначение лекарственных препаратов.

Мероприятия по изменению образа жизни рекомендуются всем пациентам с АГ и ХОБЛ. Немедикаментозные методы лечения АГ способствуют снижению АД, уменьшают потребность в антигипертензивных препаратах (АГП) и повышают их эффективность, позволяют корректировать ФР, проводить первичную профилактику АГ у пациентов с высоким нормальным АД, имеющих ФР.

Всем пациентам с АГ и ХОБЛ рекомендуется отказ от курения [36]. Это наиболее эффективное мероприятие, значимо влияющее на прогрессирование ХОБЛ и риск ССО при сочетании ХОБЛ и АГ [53]. Чтобы поддержать больного в его усилиях, рекомендуется назначать фармакологические средства для лечения табачной зависимости, если к таковым нет противопоказаний. К препаратам 1-й линии для лечения табачной зависимости относятся варениклин, бупропион с пролонгированным высвобождением (не зарегистрирован в РФ), никотинозамещающие препараты. Комбинация мер, включающих советы врача, участие в группах поддержки, отработки навыков и применение никотинзаместительной терапии, приводит через 1 год к отказу от курения в 35% случаев, при этом через 5 лет по-прежнему не курят 22% пациентов [36].

Всем больным с сочетанием АГ и ХОБЛ рекомендовано рациональное питание для улучшения и контроля метаболических ФР, а также профилактики ожирения. АГ тесно связана с избыточной массой тела, снижение последней сопровождается уменьшением показателей АД. Снижение массы тела также улучшает эффективность АГП. Рекомендуется поддерживать ИМТ в пределах 20–25 кг/м<sup>2</sup> и окружности талии < 94 см у мужчин и < 80 см у женщин. У лиц с ожирением снижение массы тела на 5–10% от исходной величины приводит к достоверному уменьшению риска ССО. Отсутствуют доказательства в пользу снижения веса для пациентов с ХОБЛ, за исключением лиц с клинически выраженным ожирением. При коморбидности АГ и ХОБЛ следует помнить о контроле тощей, или безжировой, массы тела, поскольку ее потеря значительно ухудшает прогноз при ХОБЛ [54].

Всем пациентам с АГ и ХОБЛ необходимо увеличение физической активности. Регулярные аэробные (динамические) ФН полезны для профилактики и лечения АГ, снижения КВР и смертности. Рекомендованы умеренные аэробные нагрузки (ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде, плавание, фитнес) продолжительностью не менее 30 мин в течение 5–7 дней в неделю. Изометрическая силовая нагруз-

ка не показана из-за опасности повышения АД. ФН у пациентов с АГ и ХОБЛ следует контролировать с помощью шкалы Борга в зависимости от исходной степени одышки. Для профилактики легочной гиперинфляции при ФН следует использовать длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты или антихолинергические препараты.

Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, наряду с немедикаментозной терапией и коррекцией образа жизни, относится к рекомендованным мероприятиям независимо от степени снижения воздушного потока и интегральной оценки заболевания.

### Особенности медикаментозной терапии артериальной гипертензии при ХОБЛ

Для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов АГП: ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и  $\beta$ -АБ [55]. В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться антагонисты альдостерона, агонисты имидазолиновых рецепторов и  $\alpha$ -адреноблокаторы ( $\alpha$ -АБ). При выборе АГП у пациентов с АГ и ХОБЛ предпочтение следует отдавать лекарственным средствам, которые обеспечивают адекватное снижение АД в условиях гипоксии, особенно в ночные и ранние утренние часы, имеют пролонгированное действие или назначаются в вечернее время, не ухудшают бронхиальную проходимость и не усугубляют гипоксию.

ИАПФ являются мощными и наиболее часто используемыми препаратами для лечения АГ. Собрана обширная доказательная база в отношении кардио-, нефро- и церебропротекции и снижения риска ССО при использовании этих препаратов. Хорошо известно такое побочное действие ИАПФ, как сухой, непродуктивный и постоянный кашель, который проявляется у 5–20% пациентов. Вместе с тем нет убедительных доказательств, что применение ИАПФ приводит к значительному ухудшению проходимости дыхательных путей. Например, при назначении каптоприла у ряда пациентов развивался кашель, однако это не было связано с развитием обструкции воздушного потока или гиперчувствительности дыхательных путей. Напротив, имеются данные о том, что применение ИАПФ было связано со снижением смертности у пожилых пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения [56], а также с улучшением функции скелетной мускулатуры [57], более низким значением легочного сосудистого сопротивления, сниженной концентрацией лактата и повышением сатурации кислородом смешанной венозной крови у отдельных больных ХОБЛ [58].

В настоящее время недостаточно исследований, касающихся эффективности и безопасности применения ИАПФ у больных АГ и ХОБЛ, что не позволяет рекомендовать эти препараты в качестве 1-й линии у данной категории пациентов. Однако

солидный позитивный клинический опыт применения ИАПФ при АГ позволяет использовать их в составе комбинированной терапии при отсутствии противопоказаний.

**БРА**, так же как ИАПФ, являются наиболее часто используемыми среди других классов АГП в силу наличия большой доказательной базы их эффективности у больных АГ. В отличие от ИАПФ, применение БРА не сопровождается «ускользанием» антигипертензивного эффекта, так как активность ангиотензина II подавляется независимо от пути его образования. Для этого класса препаратов характерна наиболее высокая приверженность пациентов лечению за счет высокой эффективности и меньшего числа нежелательных явлений. Пациенты с ХОБЛ III и IV стадий хорошо переносят БРА, наблюдается улучшение сердечно-сосудистых и легочных показателей, однако без положительного влияния на силу скелетной мускулатуры [59]. Отсутствие отрицательных эффектов, наблюдаемых в относительно ограниченном количестве исследований у коморбидных больных, и наличие большой доказательной базы эффективности и хорошей переносимости применения БРА у пациентов с АГ в целом свидетельствуют о том, что этот класс препаратов может быть рекомендован для лечения больных АГ и ХОБЛ.

**БКК** часто используются в терапии АГ и обладают схожей эффективностью, по сравнению с другими АГП, в снижении АД, предупреждении ССО и смерти [60]. Наиболее изучена в рандомизированных контролируемых исследованиях эффективность дигидропиридиновых БКК (амлодипина); недигидропиридиновые препараты (верапамил и дилтиазем) изучались реже, однако, по данным метаанализов, в эффективности они не уступают дигидропиридиновым БКК [61]. При назначении недигидропиридиновых БКК у больных ХОБЛ следует учитывать, что такие лекарственные средства оказывают отрицательные хронотропные, инотропные и дромotropные эффекты. Эти препараты не следует применять у пациентов с СН и в сочетании с препаратами, оказывающими аналогичное гемодинамическое действие. Их назначение можно рассмотреть у пациентов с ХОБЛ в сочетании с фибрилляцией предсердий для контроля ЧСС.

Вазодилататоры, к которым также относятся дигидропиридиновые БКК, ухудшают показатели вентиляционно-перфузионного нарушения за счет устранения компенсаторной вазоконстрикции, особенно в случае наличия у пациентов с ХОБЛ легочной АГ. Однако следует учитывать, что незначительное изменение показателей оксигенации может вести к усилению сердечного выброса и не ухудшать, а даже улучшать тканевую перфузию в ответ на ФН [62]. Благодаря способности снижать гладкомышечный тонус, в т. ч. в трахее и бронхах, дигидропиридиновые БКК позволяют усилить бронходилататорный эффект  $\beta_2$ -агонистов. В целом такие препараты могут

быть рекомендованы для лечения АГ у пациентов с ХОБЛ.

**$\beta$ -АБ** у пациентов с АГ рекомендуется комбинировать с любым из других основных классов лекарств, когда имеются клинические показания (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, СН, тахиаритмия) или необходим контроль ЧСС, даже при неосложненной АГ [61]. Ранее считалось, что блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов, расположенных на гладкомышечных клетках дыхательных путей, при применении неселективных  $\beta$ -АБ может вызывать бронхоспазм у восприимчивых людей и снижать эффективность  $\beta_2$ -агонистов у пациентов с ХОБЛ. В связи с этим врачи часто избегали назначения  $\beta$ -АБ для лечения АГ при наличии ХОБЛ. Применение селективных  $\beta_1$ -АБ, которые имеют большую аффинность к  $\beta_1$ -рецепторам, чем к  $\beta_2$ -рецепторам, с меньшей вероятностью вызывает бронхоконстрикцию. Результаты метаанализа показывают, что у пациентов с ХОБЛ длительное лечение селективными  $\beta$ -АБ не оказывает значительного влияния на ОФВ<sub>1</sub>, эффективность  $\beta_2$ -агонистов, частоту применения ингалятора или усугубление респираторных симптомов [63].

Установлено, что  $\beta$ -АБ могут снижать смертность и частоту обострений у пациентов с ХОБЛ посредством улучшения сердечной функции, снижения ЧСС, блокады симпатической активации, снижения циркулирующих провоспалительных цитокинов, ингибирования хемотаксиса нейтрофилов и уменьшения количества бокаловидных клеток и слизи [64, 65]. Следует отметить, что  $\beta$ -АБ у пациентов с кислородозависимой ХОБЛ могут ухудшать выживаемость [66]. Среди кардиоселективных  $\beta$ -АБ бисопролол оказывает наименьшее влияние на функцию легких у пациентов с ХОБЛ [67]. Небиволол имеет хороший профиль безопасности при регулярном приеме у пациентов с АГ и ХОБЛ [68].

Использование  $\beta$ -АБ пациентами с ХОБЛ возможно при соблюдении базовой терапии бронходилататорами. Рекомендуется начинать лечение  $\beta$ -АБ с небольших доз под контролем переносимости (одышка, толерантность к ФН, кашель, повышение потребности в ингаляторе с  $\beta_2$ -агонистом), функции внешнего дыхания (появление хрипов при аускультации легких, показатели спирометрии). При отсутствии неблагоприятных эффектов со стороны бронхолегочной системы возможно повышение дозы препарата до максимально переносимой.

**Тиазидные и тиазидоподобные диуретики** оказывают выраженный антигипертензивный эффект, сопоставимый с ИАПФ, БРА, БКК и  $\beta$ -АБ [55]. Тиазидные диуретики не оказывают отрицательного влияния на проходимость дыхательных путей напрямую и могут использоваться у пациентов с ХОБЛ [69]. Однако диуретики могут снижать уровень калия в плазме крови, что может привести к серьезной гипокалиемии на фоне назначения агонистов  $\beta_2$ -рецепторов и пероральных ГКС при лечении

ХОБЛ. Кроме того, на фоне хронической гиперкапнии у пациентов с ХОБЛ назначение тиазидных диуретиков может способствовать задержке диоксида углерода и привести к метаболическому алкалозу. При снижении объема циркулирующей крови они могут повышать гематокрит и ухудшать секрецию слизи в бронхах. В целом диуретики не рекомендуются для широкого назначения больным АГ и ХОБЛ, однако могут применяться в небольших дозах в составе комбинированной терапии, особенно при СН, под тщательным контролем уровня электролитов, содержания углекислого газа и кислорода в крови [70].

Назначение **петлевых диуретиков** показано при появлении признаков задержки жидкости при СН или снижении скорости клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/м<sup>2</sup>. Необходим тщательный контроль уровня электролитов, гематокрита, содержания углекислого газа и кислорода в крови, что следует учитывать у пациентов с ХОБЛ и хронической ДН [70].

**Блокаторы альдостероновых рецепторов** доказали эффективность в составе комбинированной терапии при лечении резистентной АГ [71] и СН при отсутствии гиперкалиемии. Соответственно при развитии резистентной АГ у пациентов с ХОБЛ блокаторы альдостероновых рецепторов могут быть использованы по соответствующим показаниям.

**Комбинированная медикаментозная антигипертензивная терапия.** Назначение одного АГП (монотерапия) может быть оправдано лишь у пациентов с низким КВР и АГ 1-й степени. Всем остальным требуется комбинированная терапия [55]. На начальном этапе большинству больных показана комбинация лекарственных препаратов. Для пациентов с АГ и ХОБЛ предпочтительнее назначение БКК с блокатором РААС: ИАПФ или БРА. Рекомендуется начинать антигипертензивную терапию с двойной комбинации препаратов в форме одной таблетки. Исключение составляют пожилые пациенты и больные с низким КВР и АГ 1-й степени (при систолическом АД  $< 150$  мм рт. ст.). Лечение очень пожилых пациентов или больных с синдромом старческой астении начинают с монотерапии, при показаниях к комбинированной терапии рекомендовано начать с минимальных доз АГП.

При недостаточной эффективности проводимой 2-компонентной терапии показан переход к 3-компонентной терапии, предпочтительно в форме фиксированной комбинации. Для пациентов с АГ и ХОБЛ это комбинация БКК и блокаторов РААС (ИАПФ или БРА) с тиазидным (тиазидоподобным) диуретиком или селективным  $\beta$ -АБ.

При недостаточной эффективности 3-компонентной терапии рекомендуется добавление спиронолактона или других препаратов: селективных  $\beta$ -АБ или тиазидных (тиазидоподобных) диуретиков, если они не были назначены раньше; других диуретиков (петлевых); антагонистов имидазолиновых рецепторов;  $\alpha$ -АБ. Комбинация 2 блокаторов РААС (ИАПФ + БРА) не рекомендуется.

### Особенности медикаментозной терапии ХОБЛ при артериальной гипертензии

**Бронходилататоры.** К бронходилататорам относятся  $\beta_2$ -агонисты и антихолинергические препараты, включающие короткодействующие и длительнодействующие. Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется назначать короткодействующие бронходилататоры (КДБД) для использования по потребности [72]. Применение КДБД по потребности возможно и у пациентов, получающих лечение длительнодействующими бронходилататорами. Увеличение дозы  $\beta_2$ -агонистов сопряжено с увеличением КВР [130, 329] и потерей контроля над АГ. Необходимость увеличения дозы КДБД у пациентов с коморбидной патологией в виде сочетания АГ и ХОБЛ требует взвешенного подхода и оценки техники ингаляции.

**$\beta_2$ -агонисты.** Для лечения ХОБЛ рекомендуется использовать длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА). При лечении ХОБЛ в сочетании с АГ, в отличие от бронхиальной астмы, ДДБА могут применяться в виде монотерапии без ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [36]. Активация  $\beta$ -адренорецепторов сердца под действием  $\beta_2$ -агонистов предположительно может вызывать повышение АД и другие сердечно-сосудистые неблагоприятные реакции в виде ишемии, нарушений ритма сердца, потери контроля над СН. В контролируемых клинических исследованиях и ряде метаанализов у пациентов с ХОБЛ не получено данных об увеличении частоты аритмии, сердечно-сосудистой или общей смертности при использовании ДДБА [73]. Тем не менее при лечении пациентов с АГ и ХОБЛ перед назначением ДДБА рекомендуется оценивать риск потери контроля над уровнем АД и развития ССО.

**Антихолинергические препараты.** Для лечения ХОБЛ рекомендуется использовать длительнодействующие антихолинергические препараты (ДДАХ). ДДАХ, как правило, отличаются хорошей переносимостью, нежелательные явления при их применении возникают относительно редко. У пациентов с ХОБЛ и АГ, а также другими сопутствующими ССЗ рекомендуется использование ДДАХ [74].

Высказано подозрение о том, что короткодействующие антихолинергические препараты вызывают нежелательные явления со стороны сердца, применительно к ДДАХ сообщений о повышении частоты нежелательных явлений со стороны сердца не получено [74]. В 4-летнем исследовании UPLIFT у пациентов, получавших тиотропия бромид, было достоверно меньше ССО; кроме того, показатели общей смертности среди них были меньше, чем в группе плацебо [75]. В исследовании TIOSPIR (средняя продолжительность лечения – 2,3 года) тиотропия бромид в жидкостном ингаляторе доказал высокую безопасность при отсутствии различий с тиотропия бромидом в порошковом ингаляторе в отношении смертности, серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и обострений ХОБЛ [76]. Соответственно, при со-

четании ХОБЛ и АГ использование в качестве бронходилататора тиотропия бромида в монотерапии как в порошковом, так и жидкостном ингаляторе следует рассматривать как наиболее доказанный и безопасный подход.

#### **Комбинированная терапия**

На данном этапе в качестве ведущего метода терапии рассматривается комбинирование бронходилататоров с разными механизмами действия для достижения большей бронходилатации и облегчения симптомов у пациентов с ХОБЛ. Рекомендуется использование фиксированных комбинаций ДДАХ + ДДБА [77, 78, 79]. В метаанализе рандомизированных исследований с использованием различных фиксированных комбинаций ДДАХ + ДДБА была доказана их безопасность относительно риска ССО [80]. Наиболее безопасными оказались комбинации аклидиниум + формотерол 400/12 мкг и тиотропия бромид + олодатерол 5/5 мкг даже по сравнению с плацебо. Соответственно, у пациентов с ХОБЛ и АГ при выборе двойной бронходилатирующей терапии следует руководствоваться рекомендованными алгоритмами в зависимости от выраженности симптомов и частоты обострений ХОБЛ. Также необходимо учитывать безопасность препаратов относительно риска ССО.

**Комбинация иГКС с  $\beta_2$ -агонистами.** С учетом риска серьезных нежелательных эффектов иГКС при ХОБЛ не рекомендуется назначать в рамках стартовой терапии [81]. Относительно риска возникновения ССО у пациентов с ХОБЛ и АГ следует помнить, что в долгосрочных исследованиях в отличие от бронхиальной астмы чаще использовались средние и высокие дозы иГКС. Однако в исследованиях последних лет для поддерживающей терапии пациентов с ХОБЛ применяются низкие дозы иГКС, что более рационально с точки зрения соотношения эффективности и безопасности. Длительное (> 6 мес.) лечение иГКС и комбинациями иГКС + ДДБА позволяет снизить частоту обострений ХОБЛ и улучшить качество жизни пациентов [82]. Можно применять иГКС в составе двойной (ДДБА + иГКС) либо тройной (ДДАХ + ДДБА + иГКС) терапии. Тройная терапия в едином ингаляторе (вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат) продемонстрировала достоверное преимущество во влиянии на частоту среднетяжелых / тяжелых обострений, улучшение функциональных показателей и снижение выраженности симптомов в сравнении как с 2-компонентной бронходилатацией (вилантерол + умеклидиния бромид), так и с применением комбинации иГКС + ДДБА (вилантерол + флутиказона фураат) [83]. Кроме того, 3-компонентная терапия изучалась в исследованиях, где добавление комбинации иГКС + ДДБА к лечению тиотропия бромидом приводило к улучшению легочной функции, качества жизни и дополнительному уменьшению частоты обострений, особенно тяжелых [84]. При решении вопроса о назначении

иГКС пациенту с ХОБЛ и АГ необходимо тщательно контролировать технику ингаляции, поскольку ее нарушение не только уменьшает эффективность лечения, но и повышает биодоступность иГКС и риск возникновения системных эффектов, в том числе потери контроля над уровнем АД.

#### **Другая терапия**

**Пероральные ГКС.** При ХОБЛ рекомендуется избегать длительного лечения пероральными ГКС, поскольку возможно ухудшение отдаленного прогноза [85]. Пероральные ГКС вызывают ряд серьезных нежелательных эффектов, включая стероидную миопатию и АГ [86]. Применение системных ГКС у пациентов с ХОБЛ и АГ может вызывать необходимость более тщательного контроля уровня АД и усиления антигипертензивной терапии.

**Теofilлин.** Фармакокинетика теofilлина характеризуется индивидуальными различиями и тенденцией к лекарственным взаимодействиям. Теofilлин имеет узкий терапевтический диапазон концентраций и способен приводить к явлениям токсичности. При назначении теofilлина рекомендуется контролировать его концентрацию в крови и корректировать в зависимости от полученных результатов дозу препарата [87]. Наиболее распространенные нежелательные явления включают раздражение желудка, тошноту, рвоту, диарею, повышенный диурез, признаки стимуляции центральной нервной системы (головная боль, нервозность, тревожность, агитация) и нарушения ритма сердца. Следует учесть возможность снижения АД при использовании теofilлина и соответственно пересмотр антигипертензивной терапии при сочетании ХОБЛ и АГ.

**Антибактериальные препараты.** Широкое использование в терапии ХОБЛ макролидов, в частности азитромицина, ограничивается риском роста резистентности к ним бактерий и побочными эффектами (снижение слуха, кардиотоксичность) [88]. Также, при использовании азитромицина возможно появление нарушений ритма сердца и удлинения интервала QT. Применение кларитромицина может сопровождаться повышением содержания в крови лекарственных средств, метаболизирующихся в печени с помощью ферментов цитохрома P450, в частности не прямых антикоагулянтов и теofilлина. Непосредственного взаимодействия с АГП и влияния на уровень АД азитромицина и кларитромицина не отмечается.

**Мукоактивные препараты.** Назначение N-ацетилцистеина и карбоцистеина рекомендуется больным ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если не проводится терапия иГКС [89]. N-ацетилцистеин и карбоцистеин способны проявлять антиоксидантные свойства и могут уменьшать число обострений, но не улучшают легочную функцию и качество жизни больных ХОБЛ. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ следует помнить, что одновременное применение

ацетилцистеина с вазодилататорами может привести к усилению сосудорасширяющего и антигипертензивного действия.

В целом основу терапии ХОБЛ в сочетании АГ составляют бронходилататоры. Комбинирование препаратов с разными механизмами действия является наиболее доказанным и обоснованным подходом для снижения частоты обострений ХОБЛ и уменьшения симптомов. При выборе бронходилататора в случае сочетания ХОБЛ и АГ следует учитывать их доказанную безопасность относительно риска возникновения ССО в долгосрочных исследованиях. В режиме монотерапии таким эффектом обладает тиотропия бромид, в т. ч. в жидкостном ингаляторе, при использовании комбинации – аклидиниума + формотерола и тиотропия бромид + олодатерола. Усиление терапии ХОБЛ с использованием ИГКС требует тщательного мониторинга уровня АД и, возможно, пересмотра антигипертензивного лечения с его усилением. Применение препаратов для медикаментозной терапии, зависящей от фенотипа заболевания (рофлумиласта, теофиллина, макролидов и мукоактивных препаратов), в ряде случаев также вызывает необходимость более жесткого контроля АД у пациентов с сочетанной патологией.

#### Обучение пациентов с сочетанием ХОБЛ и артериальной гипертензии

Обучение является обязательным компонентом ведения пациентов с АГ и ХОБЛ [90, 91]. Образовательные программы должны включать в себя:

- основные сведения о причинах развития АГ и ХОБЛ;
- обсуждение основных ФР данных заболеваний и важности исключения или минимизации их влияния; информирование об основных принципах оздоровления образа жизни;
- информирование об основных принципах терапии; определение целей терапии с обозначением конкретных целевых показателей;
- обсуждение важности мониторинга состояния здоровья и плановых визитов к врачу;
- обучение методам самоконтроля и самоуправления;

- обучение методам доставки препаратов и контроль правильности их применения;
- обсуждение возможных побочных эффектов лекарственной терапии АГ и ХОБЛ;
- обсуждение важности реабилитационных мероприятий, в частности физических упражнений;
- тактику поведения при потере контроля над заболеванием; признаки ухудшения состояния, при которых необходимо срочное обращение за медицинской помощью;
- информирование о важности вакцинации.

Самоконтроль над заболеванием имеет целью мотивацию, вовлечение и поддержку пациентов, позитивно адаптирует их поведение и развивает навыки лучшего управления своим здоровьем [92]. При этом подчеркивается, что процесс требует интерактивного взаимодействия между пациентами и медицинскими работниками, которые компетентны в обучении самоконтролю. Данные систематических обзоров показывают, что навыки самоуправления улучшают результаты лечения и прогноз, приводят к снижению вероятности госпитализаций по всем причинам, включая коморбидные состояния [93].

Рекомендации по отказу от курения обладают наибольшей доказательной силой в отношении обоих заболеваний, ХОБЛ и АГ, поэтому им уделяется особое внимание [94] (табл. 6).

Увеличение продолжительности обучающих сеансов, количества сеансов и количества недель, в течение которых проводится активное обучение, способствует повышению результатов.

При обучении пациентов с ХОБЛ и АГ рекомендуется составлять индивидуальный письменный план действий для оказания самопомощи. Создание такого плана приводит к улучшению качества жизни и сокращает время выздоровления при обострении из-за меньшей задержки начала лечения со стороны пациента. Обучение пациентов наряду с инструкциями по оказанию самопомощи и индивидуальным письменным планом действий может улучшить исходы обострений [95].

Среди всего многообразия хронических неинфекционных заболеваний, наиболее типичным проявлением коморбидности является сочетание АГ и ХОБЛ.

**Таблица 6.** Стратегия помощи пациенту, желающему бросить курить

Спрашивайте	Постоянно выявляйте курящих пациентов. Внедряйте в практику системный подход: при каждом клиническом визите оценивайте и документируйте статус курения больного
Советуйте	Настоятельно призывайте пациента бросить курить – однозначно, твердо, в индивидуализированной манере при каждом визите
Оценивайте	Определите готовность пациента бросить курить или его неуверенность. Расспросите больного, готов ли он бросить курить или хотя бы попытаться это сделать в следующие 30 дней
Помогайте	Помогите пациенту с планом отказа от курения, проведите практическое консультирование по отказу от курения, обеспечьте социальную поддержку в период отказа, рекомендуйте использование специальной фармакотерапии как дополнительной меры, снабдите пациента обучающими и мотивирующими материалами
Организируйте	Составьте график, план следующих визитов. Разработайте план наблюдения пациента, назначьте последующие визиты, информируйте пациента о формах связи

Увеличение продолжительности предстоящей жизни сопровождается накоплением в популяции коморбидной патологии или сочетания у одного человека нескольких хронических заболеваний, что несомненно влечет за собой рост социально-экономических затрат и необходимость принятия врачебных решений, в большинстве своем не предусмотренных разработанными клиническими рекомендациями. Своевременная диагностика и рациональное лечение сочетания АГ и ХОБЛ являются актуальной и непростой задачей, решение которой направлено на снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличение продолжительности жизни пациентов. Понимание патогенетических особенностей кардиопульмонального континуума при сочетании этих заболеваний является необходимым для решения задач оптимизации подходов к наиболее ранней диагностике, профилактике и лечению таких пациентов с позиций принципов превентивной и доказательной медицины.

### Литература

1. Miller J., Edwards L.D., Aguste A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107(9): 1376-1384. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
2. Christenson S.A., Smith B.M., Bafadhel M., Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2022; 399(10342): 2227-2242. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6.
3. López-Campos J.L., Tan W., Soriano J.B. Global burden of COPD. *Respirology.* 2016; 21(1): 14-23. doi: 10.1111/resp.12660.
4. Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Тер. архив.* 2019; 91(3): 4-10. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000110.
5. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Системные гипертензии.* 2020; 17(3): 7-34. doi: 10.26442/2075082X.2020.3.200294.
6. Lopez-Sanchez M., Munoz-Esquerre M., Huetas D. et al. High prevalence of left ventricle diastolic dysfunction in severe COPD associated with a low exercise capacity: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2013; 8(6): e68034. doi: 10.1371/journal.pone.0068034.
7. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2012; 186(2): 155-61. doi: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
8. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B. et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31(1): 204-12. doi: 10.1183/09031936.00114307.
9. Bhatt S.P., Dransfield M.T. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl. Res.* 2013; 162(4): 237-51. doi: 10.1016/j.trsl.2013.05.001.
10. Бородкин А.В., Кароли Н.А., Ребров А.П. Суточный профиль артериальной ригидности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. *Клиницист.* 2015. 9(3): 40-45. doi: 10.17650/1818-8338-2015-9-3-40-45.
11. Brassington K., Selemidis S., Bozinovski S., Vlahos R. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci (Lond).* 2019; 133(7): 885-904. doi: 10.1042/CS20180316.
12. Аксенова Т. А., Горбунов В.В., Царенок С.Ю. Скорость распространения пульсовой волны и другие показатели артериальной ригидности при коморбидности артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. *Тер. архив.* 2018; 90(3): 10-15. doi: 10.26442/terarkh201890310-15.
13. Zakharchuk N., Nevzorova V., Brodskaya T., Gonchar E. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *J. Lung. Pulm. Respir. Res.* 2018; 5(1): 00153. doi: 10.15406/jlpr.2018.05.00153.
14. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваск. тер. и профил.* 2021; 20(5): 143-152. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007.
15. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010; 376(9735): 112-23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
16. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364(9438): 937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
17. Sin D.D. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest.* 2005; 127(6): 1952-9. doi: 10.1378/chest.127.6.1952.
18. Aguib Y., Suwaidi J.A. The Copenhagen City Heart Study (Østerbundersøgelsen). *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* 2015; (3): 33.
19. Brindle P., Emberson J., Lample F. et al. Predictive accuracy of the Framingham Coronary Risk Score in British men: prospective cohort study. *BMJ.* 2003; 327(7426): 1267. doi: 10.1136/bmj.327.7426.1267.
20. Vestbo J., Dransfield M., Anderson J.A. et al. Lange on behalf of the SUMMIT Investigators. *ERJ Open. Research.* 2019; 5: 00203-2018; doi: 10.1183/23120541.00203-2018.
21. Gonçalves J.M., Sánchez R.D., Guez Pérez M.D.C. et al. Cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Canary Islands (CCECAN study). *Clin. Investig. Arterioscler.* 2017; 29(4): 149-156. doi: 10.1016/j.arteri.2017.01.003.
22. Rabahi M.F., Pereira S.A., Silva Júnior J.L. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary dis-



ease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10:1525-1529. doi: 10.2147/COPD.S85588.

23. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н., Морозова Т.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. *Пульмонология.* 2015; 25(5): 561-565. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-561-565.

24. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ.* 2018; 8(1): 2045894018758528. doi: 10.1177/2045894018758528.

25. Nevzorova V., Brodskaya T., Gilifanov E. Smoking and COPD: endothelium-related and neuro-mediated emphysema mechanisms. London: IntechOpen, 2020. doi: 10.5772/intechopen.85927.

26. Невзорова В.А., Черток В.М., Бродская Т.А. и др. Дисфункция митохондрий и сосудистое старение при коморбидной патологии. *Тихоокеанск. мед. журн.* 2022; 1: 10-16. doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-10-16.

27. Бубнова М. А., Крючкова О.Н. Особенности суточных показателей артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Ульяновск. мед.-биол. журн.* 2020; 1: 31-41. doi: 10.34014/2227-1848-2020-1-31-41.

28. Ерихова С.М. Суточный профиль артериального давления при артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких у работников, контактирующих с промышленными аэрозолями. *Сиб. мед. обозр.* 2018; 4(112): 69-75. doi: 10.20333/2500136-2018-4-69-75.

29. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Шапкина Е.Ю. и др. ХОБЛ и доклинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы. *Юж.-Рос. журн. тер. практ.* 2021; 2(2): 70-79. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-70-79.

30. Хаишева Л.А., Быковская Т.Ю., Разумовский И.В., Шлык С.В. Особенности микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (обзор литературы). *Журн. фонд. мед. и биол.* 2012; 4: 4-8.

31. Невзорова В.А., Кондрашова Е.А., Богданов Д.Ю., Бондарева Ж.В. Ранние признаки ограничений воздушного потока и поражения сердечно-сосудистой системы у условно здоровых курильщиков. *Пульмонология.* 2021; 31(1): 57-65. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-57-65.

32. Чесникова А. И. Особенности состояния системы гемостаза на этапах развития и прогрессирования хронического легочного сердца. *Кардиоваск. тер. и профилактика.* 2006; 5(2): 50-56.

33. Уклистая Т.А., Полунина О.С., Полунина Е.А., Севостьянова И.В. Анализ взаимосвязи пока-

зателей суточного мониторинга артериального давления с маркерами воспаления и оксидативного стресса при сочетанной кардиореспираторной патологии. *Курск. науч.-практ. вестн. Человек и его здоровье.* 2017; 4: 12-18. doi: 10.21626/vestnik/2017-4/02.

34. Brodskaya T., Nevzorova V., Zakharchuk N. et al. Aortic stiffness and polymorphisms of collagen-1 type 1a gene in COPD patients. *J. Lung. Pulm. Respir. Res.* 2018; 5(3): 81-85. doi: 10.15406/jlpr.2018.05.00167.

35. Асташина И.Н., Зарубина Е.Г., Лаптева Р.Н. и др. Механизмы активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как причины системной артериальной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Совр. пробл. науки и образ.* 2015; 3: 200.

36. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022; 32(3): 356-392. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.

37. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019; 16(1): 6-31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.

38. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Kardiol. Pol.* 2016; 74(9): 821-936. doi: 10.5603/KP.2016.0120.

39. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur. Heart. J.* 2021; 42(25): 2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.

40. Naylor A.R., Ricco J.B., de Borst G.J. et al. Editor's choice – management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018; 55(1): 3-81. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.021.

41. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32(4): 962-69. doi: 10.1183/09031936.00012408.

42. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T. et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21(2): 93-111. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.

43. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Васильева М.С., Лавренюк В.В. Нейроопосредованные и эндотелийзависимые механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких. *Тер. архив.* 2020; 92(3): 116-124. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000347.

44. Hughes M.J., McGettrick H.M., Sapey E. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target. *Eur Respir Rev.* 2020; 29(155): 190102. doi: 10.1183/16000617.0102-2019.
45. Uijl A., Lund L.H., Vaartjes I. et al. A registry-based algorithm to predict ejection fraction in patients with heart failure. *ESC Heart. Fail.* 2020; 7(5): 2388-2397. doi: 10.1002/ehf2.12779.
46. Чевплянская О.Н., Дударев М.В., Мельников А.В. Продольная деформация левого желудочка и состояние коронарного кровотока у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением. *Артер. гипертенз.* 2016; 22(3): 282-290. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-282-290.
47. Collier P., Phelan D., Klein A. A test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(8): 1043-1056. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.012.
48. Ли В.В., Тимофеева Н.Ю., Задионченко В.С. и др. Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Рац. фармакотер. в кардиол.* 2018; 14(3): 379-386. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386.
49. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А. и др. Клинико-функциональная оценка артериальной и миокардиальной ригидности у больных ХОБЛ. *Каз. мед. журн.* 2008; 89(5): 642-647.
50. Arciniegas E., Frid M.G., Douglas I.S. et al. Perspectives on endothelial-to-mesenchymal transition: potential contribution to vascular remodeling in chronic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2007; 293(1): L1-8. doi: 10.1152/ajplung.00378.2006.
51. Rice J.L., Stream A.R., Fox D.L. et al. Speckle tracking echocardiography to evaluate for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2016; 13(5): 595-600. doi: 10.3109/15412555.2015.1134468.
52. Kalaycıoğlu E., Çetin M., Kırış T. et al. FEV1 is independently related with impaired left atrial strain in chronic obstructive pulmonary disease patients: A speckle tracking study. *Clin. Respir. J.* 2021; 15(12): 1359-1367. doi: 10.1111/crj.13442.
53. Pelkonen M., Notkola I.L., Tukiainen H. et al. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: a 30-year follow-up study among the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *Thorax.* 2001; 56(9): 703-707. doi: 10.1136/thorax.56.9.703.
54. Guo Y., Zhang T., Wang Z., et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine(Baltimore).* 2016; 95(28): e4225. doi: 10.1097/MD.0000000000004225.
55. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
56. Mortensen E.M., Copeland L.A., Pugh M.J.V. et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir. Res.* 2009; 10(1): 45. doi: 10.1186/1465-9921-10-45.
57. Shrikrishna D., Astin R., Kemp P.R. et al. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond).* 2012; 123(8): 487-498. doi: 10.1042/CS20120081.
58. Kanazawa H., Hirata K., Yoshikawa J. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. *Thorax.* 2003; 58(7): 629-631. doi: 10.1136/thorax.58.7.629.
59. Mancini G.B., Etminan M., Zhang B. et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47(12): 2554-2560. doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.039.
60. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; 387(10022): 957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
61. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J. Hypertens.* 2016; 34(4): 613-622. doi: 10.1097/HJH.0000000000000881.
62. Galiè N., McLaughlin V.V., Rubin L.J., Simonneau G. An overview of the 6<sup>th</sup> World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53(1): 1802148. doi: 10.1183/13993003.02148-2018.
63. Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD003566. doi: 10.1002/14651858.CD003566.pub2.
64. Van Gestel Y.R., Hoeks S.E., Sin D.D. et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178(7): 695-700. doi: 10.1164/rccm.200803-384OC.
65. Vanfleteren L.E.G.W., Spruit M.A., Wouters E.F.M., Franssen F.M.E. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4(11): 911-924. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00097-7.
66. Ekström M.P., Hermansson A.B., Ström K.E. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187(7): 715-720. doi: 10.1164/rccm.201208-1565OC.
67. Cotton S., Devereux G., Abbas H. et al. Use of the oral beta blocker bisoprolol to reduce the rate of exacerbation in people with chronic obstructive pulmonary disease(COPD): a randomised controlled trial(BICS). *Trials.* 2022; 23(1): 307. doi: 10.1186/s13063-022-06226-8.

68. Dal Negro R. Pulmonary effects of nebivolol. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2009; 3(4): 329-334. doi: 10.1177/1753944709339968.
69. Овчаренко С.И., Морозова Т.Е., Нерсесян З.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертонией: оценка лечебного эффекта индапамида пролонгированного действия. *Тер. архив.* 2015; 87(8): 44-50. doi: 10.17116/terarkh201587844-50.
70. Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Долбин С.С. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: существуют ли особенности ведения пациентов? *Рос. мед. журн.* 2020; 28(3): 32-38.
71. Williams B., MacDonald T.M., Morant S. et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015; 386(10008): 2059-2068. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
72. Sestini P., Renzoni E., Robinson S. et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 4: CD001495. doi: 10.1002/14651858.CD001495.
73. Xia N., Wang H., Nie X. Inhaled long-acting  $\beta_2$ -agonists do not increase fatal cardiovascular adverse events in COPD: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0137904. doi: 10.1371/journal.pone.0137904.
74. Sharafkhaneh A., Majid H., Gross N.J. Safety and tolerability of inhalational anticholinergics in COPD. *Drug Healthc Patient Saf.* 2013; 5: 49-55. doi: 10.2147/DHPS.S7771.
75. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374(9696): 1171-1178. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61298-8.
76. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(16): 1491-501. doi: 10.1056/NEJMoa1303342.
77. Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 32: 53-59. doi: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
78. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45(4): 969-979. doi: 10.1183/09031936.00136014.
79. Vincken W., Aumann J., Chen H. et al. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 stud. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 215-228. doi: 10.2147/COPD.S51592.
80. Rogliani P., Matera M.G., Ora J. et al. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3469-3485. doi: 10.2147/COPD.S146338.
81. Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 3: CD010115. doi: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
82. Yang I.A., Ferry O.R., Clarke M.S. et al. Inhaled corticosteroids versus placebo for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023; 3(3): CD002991. doi: 10.1002/14651858.CD002991.pub4.
83. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(18): 1671-1680. doi: 10.1056/NEJMoa1713901.
84. Rojas-Reyes M.X., García Morales O.M., Dennis R.J., Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta<sub>2</sub>-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 6: CD008532. doi: 10.1002/14651858.CD008532.pub3.
85. Schols A.M.W.J., Wesseling G., Kester A.D.M. et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur. Respir. J.* 2001; 17(3): 337-42. doi: 10.1183/09031936.01.17303370.
86. Man W.D.C., Kemp P., Moxham J. et al. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. *Clin Sci (Lond).* 2009; 117(7): 251-264. doi: 10.1042/CS20080659.
87. Barnes P.J. Theophylline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188(8): 901-906. doi: 10.1164/rccm.201302-0388PP.
88. Janjua S., Mathioudakis A.G., Fortescue R. et al. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 1(1): CD013198. doi: 10.1002/14651858.CD013198.pub2.
89. Poole P., Black P.N., Cates C.J. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 8: CD001287. doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub4.
90. Blackstock F.C., Evans R.A. Rehabilitation in lung diseases: 'education' component of pulmonary rehabilitation. *Respirology.* 2019; 24(9): 863-870. doi: 10.1111/resp.13582.
91. Thomas R.J., Beatty A.L., Beckie T.M. et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: a scientific statement from the American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation, the American heart association, and the American college of cardiology. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2019; 39(4): 208-225. doi: 10.1097/HCR.0000000000000447.
92. Effing T.W., Vercoulen J.H., Bourbeau J. et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur. Respir. J.* 2016; 48(1): 46-54. doi: 10.1183/13993003.00025-2016.
93. Lenferink A., Brusse-Keizer M., van der Valk P.D. et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients

with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 8(8): CD011682. doi: 10.1002/14651858.CD011682.pub2.

94. Fiore M., Jaen C.R., Baker T.B. et al. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am. J. Preventive Med.* 2008; 35(2): 158-176. doi: 10.1016/j.amepre.2008.04.009.

95. Bischoff E.W., Hamd D.H., Sedeno M. et al. Effects of written action plan adherence on COPD exacerbation recovery. *Thorax.* 2011; 66(1): 26-31. doi: 10.1136/thx.2009.127621.

### Информация об авторах

**Невзорова Вера Афанасьевна** – д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный внештатный специалист по терапии Дальневосточного федерального округа; тел.: (423) 240-23-63; e-mail: nevzorova@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>)

**Бродская Татьяна Александровна** – д. м. н., профессор департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»; e-mail: brodskaya.ta@dvfu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9836-6339>)

**Захарчук Наталья Владимировна** – д. м. н., профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (914) 703-29-12; e-mail: zaharchuknat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5809-3989>)

**Кондрашова Елена Анатольевна** – старший преподаватель Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (914) 070-21-48; e-mail: eak912@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7693-7404>)