УДК [616.233-002.2+616.12-008.331.1]–07

Л.Е. Смирнова, Е.Н. Смирнова, Л.Х. Шехаб

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Кафедра внутренних болезней
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

В обзоре литературы рассмотрены этиологические и патогенетические факторы формирования коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии, закономерность и медико-социальное значение такого сочетания.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, коморбидность, факторы риска, риск развития сердечно-сосудистых осложнений.*

HEALTH AND SOCIAL VALUE AND PATHOGENIC MECHANISMS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND HYPERTENSION COMORBIDITY

L.E. Smirnova, E.N. Smirnova, L.H. Shehab

Tver State Medical University

The literature review considers the etiologic and pathogenic factors of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension comorbid co-ocurrence, regularity, medical and social implications of such a combination.

Key words*: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, comorbidity, risk factors, the risk of cardiovascular complications.*

В последние десятилетия здравоохранение столкнулось с новой проблемой, имеющей не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость – пандемией хронических болезней, таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которые все более утрачивают свой мононозологический характер, приобретая статус коморбидности [1–3]. Тем не менее, на сегодняшний день большинство исследований имеет преимущественно мононозологическую направленность, что не позволяет в полной мере комплексно оценивать коморбидную патологию и эффективно проводить лечебно-профилактические мероприятия [4].

Первые рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ, основанные на критериях доказательной медицины – The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), были созданы международной группой ученых в 2001 году. Согласно GOLD (2014), ХОБЛ – заболевание, которое можно предотвратить и лечить. Оно характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. Была разработана кардинально новая классификация ХОБЛ, которая, помимо интегральной оценки симптоматики, количества обострений и выраженности ограничения воздушного потока, обязательно оценивает вклад сопутствующих заболеваний, особенно коморбидных к ХОБЛ [5, 6]. Соответственно этой классификации, диагноз ХОБЛ в настоящее время может отражать такие параметры, как низкий/высокий индекс симптомов; низкий/высокий риск обострений; степень нарушения бронхиальной проходимости, имеющиеся коморбидные патологии. Последними чаще всего являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых лидирующую позицию занимает АГ [5–7].

Распространенность ХОБЛ составляет от 7,8 до 19,7% в популяции [8, 9]. Такой диапазон показателей, прежде всего, обусловлен различиями в методических подходах к их оценке, диагностических критериях и статистической обработке материала. В течение ближайших десятилетий прогнозируется дальнейший рост ХОБЛ в результате сохраняющихся факторов риска и общего старения населения. Наибольшая распространенность заболевания наблюдается среди курильщиков, лиц мужского пола и лиц старше 40 лет [9]. В России ХОБЛ страдают более 16 миллионов человек, и эти данные, по-видимому, являются заниженными, так как ХОБЛ диагностируется, в основном, не на ранних стадиях болезни [8]. Долгое время пациенты с начальными проявлениями патологии считают себя здоровыми людьми, а такие симптомы, как кашель, отделение мокроты и появление одышки при физической нагрузке объясняют какими-то другими причинами. ХОБЛ представляет серьезную угрозу здоровью населения, занимая ведущую позицию в структуре смертности в мире [6, 10]. Согласно данным исследования GBD Study

2010 (Global Burden of Disease Study – Глобальное бремя болезней, травм и факторы риска), в странах с высоким достатком ХОБЛ переместилась с 4-го на 3-е место среди ведущих неинфекционных причин смерти [11]. В России ХОБЛ занимает среди них 4-ю позицию.

Заболеваемость АГ в настоящее время носит характер пандемии [11]. Распространенность АГ в России сохраняется очень высокой и составляет 40% у женщин и 41% у мужчин [12]. АГ отличается сложностью этиологии и патогенеза, большим количеством факторов риска, что может приводить к неблагоприятному прогнозу [13]. Ежегодное число смертей в мире, связанное с АГ, достигает 7,5 миллиона человек, а вклад АГ в структуру преждевременной смертности населения в России составляет 35,5% с потерей здоровых лет жизни вследствие нетрудоспособности (16,3%) [12].

Важно подчеркнуть, что ССЗ являются непосредственными причинами смерти при ХОБЛ в 30% случаев [14]. Отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему таких механизмов, как системное воспаление, оксидативный стресс, гипоксия у больных ХОБЛ, способствует развитию ИБС, хронической сердечной недостаточности, АГ. Поэтому коморбидное течение ХОБЛ и АГ в последние годы вызывает особый интерес, тем более что число таких больных неуклонно возрастает [13, 15]. При этом определенное значение имеет увеличение гериатрической части населения, у которой АГ и ХОБЛ весьма распространены: от 34,3% до 76,3% [16, 17]. ХОБЛ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (РРССО) и смертности [17]. У пациентов с ХОБЛ РРССО в 2–3 раза и АГ в 1,6 раза выше, чем в популяции. Уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) только на 10% от исходного увеличивает общую смертность на 14%, смертность от ССЗ – на 28% и РРССО – на 20%. РРССО при этом увеличивается на 20%. АГ в свою очередь влияет на частоту госпитализаций у больных ХОБЛ: в 42% случаев ССЗ являются основной причиной стационарного лечения, тогда как респираторные осложнения − только в 14% [18]. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ установлено превалирование госпитальной смертности над негоспитальной в связи с АГ и сердечной недостаточностью.

Коморбидное течение ХОБЛ и АГ связано с общими для данных патологий факторами риска и сходными механизмами развития заболеваний. Так, к факторам риска и ХОБЛ и АГ относят курение, ожирение, низкую физическую активность, а также загрязнение воздуха и инфекции [19, 20].

Наиболее изученный фактор риска для ХОБЛ и АГ – это ***курение,*** потенцирующее развитие окислительного стресса, системного воспаления и дисфункцию эндотелия [21]. Распространенность курения среди пациентов ХОБЛ и АГ высока – более 60% [19]. При ХОБЛ у курящих пациентов выше частота респираторных симптомов и годичное снижение $ОФВ_1$ [22]. Курение само по себе является предиктором смертности от сердечно-сосудистой патологии. У курящих пациентов с АГ величина и длительность повышения АД также значительно больше, чем у некурящих. Курение снижает эффективность не только бронхолитической и противовоспалительной терапии, но и гипотензивной. Возраст начала курения, его текущий статус и количество пачко-лет существенно влияют на прогноз пациентов как с ХОБЛ, так и с АГ.

Ожирение – еще один значимый фактор риска развития и прогрессирования ХОБЛ и АГ [23]. Медицинским сообществом ожирение признано неинфекционной «эпидемией XXI века». Растет объем доказательств того, что жировая ткань у больных ХОБЛ как при абсолютном, так и при относительном ее преобладании вносит существенный вклад в системное воспаление. Причем, абдоминальный висцеральный жир более тесно коррелирует с кардиоваскулярным риском, чем подкожный. При ХОБЛ высокий индекс массы тела является значимым фактором, приводящим к плохому контролю над заболеванием, усилению тяжести обострений и прогрессированию коморбидно протекающей АГ [19]. Кроме того, получены данные, подтверждающие независимую роль ожирения в происхождении гипертрофии левого желудочка, которая в свою очередь является фактором РРССО [24]. Ожирение, как и курение, оказывает синергическое влияние на возникновение дисфункции эндотелия, развитие окислительного стресса и провоспалительной активации, что, в конечном итоге, способствует манифестации ХОБЛ и АГ [19].

Низкая физическая активность является потенциальной причиной неблагоприятного течения ХОБЛ и АГ [25]. Гиподинамия непосредственно связана с ожирением и сопровождается уменьшением инсулинообусловленного захвата глюкозы скелетными мышцами, нарушением липидного спектра крови. При этом детренированность дыхательной мускулатуры ведет к ухудшению проницаемости и васкуляризации альвеол легких [26].

Загрязнение воздуха (поллютантами) – другой фактор риска ХОБЛ, который существенно влияет и на развитие сердечно-сосудистой патологии. При повышенной загрязненности воздуха поллютантами возрастает вероятность обострений ХОБЛ и АГ, а также уровень смертности, большей частью связанной с сердечно-сосудистыми событиями [27].

Инфекции, прежде всего хроническая бактериальная и вирусная, участвуют в формировании и прогрессировании ХОБЛ [6]. Они способствуют инициации обострений и снижению легочной функции [20]. Вместе с тем, имеются данные об участии инфекционных агентов – вирусов (*Cytomegalovirus*, *Herpes simplex* типа I) и бактерий (*Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumonia*) в патогенезе атеросклероза и развитии АГ. Инфекции, ухудшая профиль липидов сыворотки крови, могут рассматриваться в качестве фактора риска развития АГ и других ССЗ.

Помимо факторов риска в последние годы активно изучаются фенотипы ХОБЛ в связи с выраженной гетерогенностью данной патологии [6, 28]. Популяция пациентов с ХОБЛ разнородна по ряду признаков: скорость прогрессирования, частота и тяжесть обострений, ответ на терапию, что и определяет современную тенденцию выделения фенотипов заболевания. С этой позиции ХОБЛ, протекающая коморбидно с АГ, некоторыми авторами выделяется как самостоятельный фенотип болезни, которому свойственны определенные демографические показатели и параметры заболеваний.

В патогенезе ХОБЛ и АГ имеют значение такие факторы, как колебания внутригрудного давления с эпизодами гипоксии и гиперкапнии, легочная дисфункция, повышение активности симпатоадреналовой и ренинангиотензиновой систем (РААС).

Поскольку легкие, сердце и сосуды объединены общей физиологией, ***колебания внутригрудного давления с эпизодами гипоксии и гиперкапнии*** оказывают влияние на развитие ХОБЛ и АГ. Эти процессы приводят к активации нейрогуморальной регуляции, нарушению стабильности парасимпатической и симпатической нервной системы, развитию вазоконстрикции, что провоцирует повышение артериального давления и возникновение аритмий. В результате гипоксии, растяжения сосудов и системных эффектов происходит патологическая продукция натрийуретических гормонов и страдает водно-электролитный баланс [29].

Легочная дисфункция при ХОБЛ, диагностируемая по снижению показателей $ОФВ_1$ и индекса Тиффно, ассоциируется с персистирующим системным воспалением [30]. Поскольку такой же процесс наблюдается и при атеросклерозе, снижение $ОФВ_1$ может быть важным фактором РРССО [30]. Доказана связь ежегодного снижения $ОФВ_1$ и индекса Тиффно с увеличением скорости пульсовой волны даже у практически здоровых мужчин [16]. Это свидетельствует о том, что при изменении легочной функции происходит нарушение артериальной эластичности и дисфункция эндотелия с развитием атеросклероза.

У больных ХОБЛ имеет место ***повышение активности симпатоадреналовой системы и РААС.*** Снижение оксигенации нервных центров и коры головного мозга ведет к возникновению застойных очагов возбуждения в подкорковых структурах, ответственных за формирование вазоконстрикторной доминанты с активацией симпатоадреналовой системы. Увеличение выработки катехоламинов приводит к включению в патогенез почечного звена формирования гипертензии, гиперпродукции ренина и ангиотензина II [31]. Изучение функционального состояния РААС у пациентов с бронхиальной обструкцией в сочетании с АГ констатировало ее высокую активность уже в начальной стадии. Доказана взаимосвязь между повышением уровня ангиотензинпревращающего фермента и обострением ХОБЛ, между снижением его уровня и ремиссией заболевания [32]. У пациентов с АГ повышение активности ангиотензинпревращающего фермента сопровождается увеличением частоты развития поражения органов-мишеней, в том числе гипертрофии левого желудочка, что подтверждает значение РААС в развитии коморбидного течения ХОБЛ и АГ [31].

Системное воспаление, свойственное ХОБЛ и АГ, тесно связано с иммунитетом. Иммунные механизмы участвуют в формировании данных патологий, а также в их прогрессировании [33, 34]. Выраженность воспалительного ответа у больных ХОБЛ увеличивается по мере утяжеления заболевания, а повышение уровня маркеров воспаления сохраняется не только в периоде обострения, но и в стадии ремиссии заболевания [34]. Больные АГ находятся в состоянии постоянной иммунной активации: лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, эндотелиальных клеток, компонентов гуморального звена иммунитета и комплемента. Происходит выработка провоспалительных цитокинов, хемокинов, С-реактивного протеина. Есть данные, что показатели иммунитета могут меняться в зависимости от степени АГ [35]. Так, с увеличением степени АГ снижается количество лейкоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, $CD3^+$-, $CD4^+$-, $CD19^+$-клеток, уровень Ig G; увеличивается число моноцитов, повышаются СОЭ и концентрации Ig M и Ig A [33]. Одни авторы отмечают снижение иммунологических показателей $CD3^+$-, $CD4^+$-клеток, Ig G и повышение уровней $CD8^+$-клеток, Ig M, значений НСТ-теста [26, 37]. По данным других исследователей, при ХОБЛ с АГ происходит снижение уровней как $CD3^+$-, $CD4^+$-, так и $CD8^+$-клеток [33]. Механизмы взаимного влияния ХОБЛ и АГ разнообразны, сложны и порой противоречивы, однако в любом случае АГ вносит дополнительные изменения в течение системного воспаления при ХОБЛ [36].

Как и любое хроническое заболевание, ХОБЛ неизбежно вызывает у больного состояние психоэмоционального стресса, которое может перерасти в аффективные расстройства. Психологические нарушения в виде тревоги и депрессии встречаются наиболее часто, являются неотъемлемой чертой больных ХОБЛ и одной из ведущих сопутствующих патологий при данном заболевании [6]. Эти нарушения значительно ухудшают прогноз у больных [38]. Тревога встречается в 20–50%, а депрессия – в 12–50% случаев, что гораздо выше, чем в общей популяции [39]. Психические расстройства при ХОБЛ ассоциируются с такими факторами, как курение, кашель, низкий $ОФВ_1$ [40].

Что касается АГ, то многими авторами она рассматривается как психосоматическое заболевание, в развитии которого психологическим факторам отводится важная роль. В частности, психоэмоциональный стресс, тревожные и депрессивные расстройства могут способствовать возникновению АГ и ее неблагоприятному течению. Распространенность тревоги и депрессии у больных АГ чрезвычайно высокая: тревога встречается у 40–84%, а депрессия – у 55–70% [41]. Интерес к проблеме расстройств тревожно-депрессивного спектра при АГ определя-

ется их широкой распространенностью, социальной значимостью, влиянием на трудоспособность. Более того, являясь неблагоприятным прогностическим фактором поражения органов-мишеней, психологические расстройства становятся независимым фактором риска смерти при АГ [42]. Аффективные нарушения при АГ оказывают прямое патофизиологическое влияние на сердечно-сосудистую систему, приводя к развитию значимых клинических проявлений и осложнений. Психическая дезадаптация усугубляется при увеличении степени АГ и РРССО, развитии гипертонических кризов.

Хронические заболевания, склонные к прогрессированию и протекающие с обострениями, каковыми являются ХОБЛ и АГ, оказывают негативное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов. КЖ больных ХОБЛ, по результатам многоцентрового популяционного исследования «ИКАР», резко снижено [43]. Частота его снижения у больных ХОБЛ достигает 95% [44]. Ухудшение КЖ отмечается при прогрессировании болезни, причем комплексная терапия данной патологии не всегда приводит к его улучшению. АГ значительно снижает КЖ человека (на 15–20% больше, чем у лиц без АГ) [45]. При этом в наибольшей степени страдает физическое здоровье, возникают ограничения для выполнения повседневных обязанностей, работы. Коморбидное течение ХОБЛ и АГ приводит не только к психологической дезадаптации и низкому КЖ, но также и к полипрагмазии и снижению приверженности лечению, что еще более ухудшает КЖ пациентов, создавая порочный круг.

В большинстве работ по исследованию вегетативной регуляции при ХОБЛ отмечается снижение парасимпатической активности вегетативной нервной системы (ВНС) с относительным преобладанием симпатикотонии, что может объяснять высокую частоту развития аритмий у больных ХОБЛ [46]. На параметры вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных ХОБЛ могут влиять возраст, масса тела, статус курения, прием препаратов базисной терапии, сопутствующая патология. В патогенезе АГ и ее осложнений большую роль также играет дисбаланс обоих звеньев ВНС. При АГ снижается барорефлекторный контроль регуляции кровообращения, уменьшается парасимпатический и повышается симпатический тонус.

Что касается вегетативной регуляции при коморбидном течении ХОБЛ и АГ, то здесь также чаще указывается на преобладание симпатикотонии [47]. У пациентов ХОБЛ с АГ, в отличие от изолированно протекающих заболеваний, наблюдается снижение всех показателей ВСР, что может свидетельствовать об уменьшении влияния ВНС на регуляцию сердечного ритма в связи с формированием осложнений в виде легочного и гипертонического сердца.

Таким образом, согласно анализу данных литературы, ХОБЛ и АГ можно рассматривать как системные, полиэтиологические и полипатогенетические, в том числе психосоматические заболевания, которые закономерно часто сочетаются между собой в силу их большой распространенности, а также общности ряда этиологических и патогенетических факторов. Сочетание ХОБЛ с АГ рассматривается в последние годы как яркий пример коморбидной патологии, которая встречается в среднем у 34,3% населения и утяжеляет течение заболеваний, что приводит к увеличению смертности в 2–3 раза. Иммунологические и психовегетативные нарушения оказывают большое влияние на течение, прогноз, РРССО и КЖ таких пациентов, создавая дополнительные трудности в работе практического врача. Следует полагать, что проблема разработки и усовершенствования подходов к ведению и лечению коморбидно протекающих ХОБЛ и АГ весьма актуальна и требует своего решения.

Литература/References

1. *Белялов Ф.И.* Проблема коморбидности при заболеваниях внутренних органов / Ф.И. Белялов // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3. – № 2. – С. 44–46.

Beljalov F.I. Problema komorbidnosti pri zabolevanijah vnutrennih organov / F.I. Beljalov // Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. – 2010. – T. 3. – № 2. – S. 44–46.

2. *Лазебник Л.Б.* Семантические трудности при полиморбидности / Л.Б. Лазебник, Л.И. Ефремов, Ю.В. Конев // Клиническая геронтология. – 2015. − № 3–4. – С. 44–49.

Lazebnik L.B. Semanticheskie trudnosti pri polimorbidnosti / L.B. Lazebnik, L.I. Efremov, Ju.V. Konev // Klinicheskaja gerontologija. – 2015. − № 3–4. – S. 44–49.

3. *Трошина А.А.* Артериальная гипертензия при коморбидной патологии / А.А. Трошина, Н.Г. Потешкина // РМЖ. – 2015. − № 27. – С. 1630–1632.

Troshina A.A. Arterial'naja gipertenzija pri komorbidnoj patologii / A.A. Troshina, N.G. Poteshkina // RMZh. – 2015. − № 27. – S. 1630–1632.

4. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней / И.М. Митрофанов [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. − № 6. – С. 26–29.

Regional'nye osobennosti polimorbidnosti v sovremennoj klinike vnutrennih boleznej / I.M. Mitrofanov [i dr.] // Klinicheskaja medicina. – 2013. − № 6. – S. 26–29.

5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. − 2014. – № 3. – С. 15–54.

Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih / A.G. Chuchalin [i dr.] // Pul'monologija. − 2014. – № 3. – S. 15–54.

6. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. − Updated, 2014. – 80 p.

7. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких – в поисках фенотипов. Часть 2 / В.В. Ли [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2013. − № 2. – С. 29–34.

Arterial'naja gipertonija u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih – v poiskah fenotipov. Chast' 2 / V.V. Li [i dr.] // Arhiv vnutrennej mediciny. – 2013. − № 2. – S. 29–34.

8. Современные принципы ведения больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (по материалам GINA и GOLD) / Под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2013. – 204 с.

Sovremennye principy vedenija bol'nyh bronhial'noj astmoj i hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih (po materialam GINA i GOLD) / Pod red. A.S. Belevskogo. – M.: Rossijskoe respiratornoe obshhestvo, 2013. – 204 s.

9. *Halbert R.J.* Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R.J. Halbert, J.L. Natoli, A. Gano // Eur. Respir. J. – 2006. – V. 28. – P. 523–532.

10. Кардиопульмональные факторы, ассоциированные с фибрилляцией предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.И. Леонова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. − № 12 (1). – С. 26–30.

Kardiopul'monal'nye faktory, associirovannye s fibrilljaciej predserdij u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih / E.I. Leonova [i dr.] // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. – 2016. − № 12 (1). – S. 26–30.

11. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. – Lancet. – 2012. – V. 380. – P. 2095–2128.

12. *Оганов Р.Г.* Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. − № 11 (1). – С. 5–10.

Oganov R.G. Demograficheskie tendencii v Rossijskoj Federacii: vklad boleznej sistemy krovoobrashhenija / R.G. Oganov, G.Ja. Maslennikova // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. – 2012. − № 11 (1). – S. 5–10.

13. *Афанасьева Е.А.* Изучение распространенности факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у лиц, обратившихся в центры здоровья для взрослого населения Московской области / Е.А. Афанасьева, Е.С. Иванова, Ю.Д. Шлягин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. − № 14 (июнь). – С. 4–5.

Afanas'eva E.A. Izuchenie rasprostranennosti faktorov riska hronicheskih neinfekcionnyh zabolevanij u lic, obrativshihsja v centry zdorov'ja dlja vzroslogo naselenija Moskovskoj oblasti / E.A. Afanas'eva, E.S. Ivanova, Ju.D. Shljagin // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. – 2015. − № 14 (ijun'). – S. 4–5.

14. Mortality in COPD: role of comorbidities / D. Sin [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – V. 28. – P. 1245–1257.

15. *Pereira P.N.* Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality / P N. Pereira, E.P. Armstrong, D.L. Sherrill // COPD. – 2012. – V. 2. – P. 131–141.

16. *Engstrom G.* Respiratory decline in smokers and ex- smokers-an independent risk factor for cardiovascular disease and death / G. Engstrom, B. Hedblad, L. Janzon // J. Cardiovasc. Risk. − 2007. − V. 7. − P. 267–272.

17. *Каролі Н.А.* Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Каролі, А.П. Ребров // Клиницист. – 2011. – С. 20–30.

Karoli N.A. Arterial'naja gipertenzija u pacientov s bronhial'noj astmoj i hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih / N.A. Karoli, A.P. Rebrov // Klinicist. – 2011. – S. 20–30.

18. *Holguin F.* Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States 1979 to 2001 / Holguin F., Folch E., Redd S.C. // Chest. − 2005. – V. 128 (4). – P. 20052011.

19. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких / И.Е. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. – 2013. − № 1. – С. 1–31.

Diagnostika i lechenie pacientov s arterial'noj gipertoniej i hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih / I.E. Chazova [i dr.] // Sistemnye gipertenzii. – 2013. − № 1. – S. 1–31.

20. *Van Eeden S.F.* Sistemic response to ambient particulate matter-relevance to COPD / S.F. Van Eeden [et al.] // Proc Am Thorac Soc. – 2005. – V. 2 (1). – P. 61–67.

21. *Некрасов А.А.* Иммуновоспалительные механизмы в ремоделировании сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Некрасов // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12. – № 1 (63). – С. 42–46.

Nekrasov A.A. Immunovospalitel'nye mehanizmy v remodelirovanii serdca u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih / A.A. Nekrasov // Serdechnaja nedostatochnost'. – 2011. – T. 12. – № 1 (63). – S. 42–46.

22. *MacNee W.* Pathogenesis of COPD / W. MacNee // Proc Am Thorac Soc. – 2005. – V. 2 (4). – P. 258–266.

23. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики / С.А. Бойцов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13 (6). – С. 44–50.

Registr kardiovaskuljarnyh zabolevanij (REKVAZA): diagnostika, sochetannaja serdechno-sosudistaja patologija, soputstvujushhie zabolevanija i lechenie v uslovijah real'noj ambulatorno-poliklinicheskoj praktiki / S.A. Bojcov [i dr.] // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. – 2014. – № 13 (6). – S. 44–50.

24. *Сундукова Е.А.* Ожирение как предиктор высокого сердечно-сосудистого риска / Е.А. Сундукова, Л.Ф. Сундукова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. − № 14 (июнь). – С. 16.

Sundukova E.A. Ozhirenie kak prediktor vysokogo serdechno-sosudistogo riska / E.A. Sundukova, L.F. Sundukova // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. – 2015. − № 14 (ijun'). – S. 16.

25. *Арутюнов Г.П.* Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких – криминальные партнеры / Г.П. Арутюнов // Consilium Medicum: приложение к материалам Нац. конгресса «Человек и лекарство». – 2011. – С. 16–19.

Arutjunov G.P. Serdechno-sosudistye zabolevanija i hronicheskaja obstruktivnaja bolezn' legkih – kriminal'nye partnery / G.P. Arutjunov // Consilium Medicum: prilozhenie k materialam Nac. kongressa «Chelovek i lekarstvo». – 2011. – S. 16–19.

26. Оценка физической активности у больных хронической обструктивной болезнью легких: рекомендации Европейского респираторного общества // Пульмонология. – 2015. – № 3. – С. 277–390.

Ocenka fizicheskoj aktivnosti u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih: rekomendacii Evropejskogo respiratornogo obshhestva // Pul'monologija. – 2015. – № 3. – S. 277–390.

27. *Calverley P.M.A.* Is airway inflammation in COPD a risk factor for cardiovascular events? / P.M.A. Calverley, S. Scott // J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. – 2006. – V. 3. – P. 233–242.

28. *Визель А.А.* Хроническая обструктивная болезнь легких – перемены как повод для обсуждения / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8. – № 1. – С. 62–69.

Vizel' A.A. Hronicheskaja obstruktivnaja bolezn' legkih – peremeny kak povod dlja obsuzhdenija / A.A. Vizel', I.Ju. Vizel', N.B. Amirov // Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. – 2015. – T. 8. – № 1. – S. 62–69.

29. *De Leeuw P.W.* Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease / P.W. de Leeuw, A. Dees // Eur. Respir. J. – 2003. − V. 46. − P. 33–40.

30. *Wedzicha J.A.* Exacerbations of COPD / J.A. Wedzicha, G.C. Donaldson // Respir. Care. – 2003. – V. 48. – P. 1204–1214.

31. *Задионченко В.С.* Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: клинико-патогенетические особенности и возможности терапии / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева // XV Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: сб. науч. тр. – М., 2009. – Т. 1. – С. 207–224.

Zadionchenko V.S. Arterial'naja gipertonija i hronicheskaja obstruktivnaja bolezn' legkih: kliniko-patogeneticheskie osobennosti i vozmozhnosti terapii / V.S. Zadionchenko, T.V. Adasheva // XV Ros. nac. kongress «Chelovek i lekarstvo»: sb. nauch. tr. – M., 2009. – T. 1. – S. 207–224.

32. *Напалков Д.А.* Бронхообструктивная патология и артериальная гипертензия: особенности патогенеза и клинической картины / Д.А. Напалков // Кардиогазета. − № 4. – 2013. − С. 2–8.

Napalkov D.A. Bronhoobstruktivnaja patologija i arterial'naja gipertenzija: osobennosti patogeneza i klinicheskoj kartiny / D.A. Napalkov // Kardiogazeta. − № 4. – 2013. − S. 2–8.

33. *Земсков А.М.* Клиническая иммунология: учебник / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 432 с.

Zemskov A.M. Klinicheskaja immunologija: uchebnik / A.M. Zemskov, V.M. Zemskov, A.V. Karaulov. – M.: GJeOTAR-Media, 2008. – 432 s.

34. *Кытикова О.Ю.* Системная оценка иммунометаболических нарушений и подходы к их коррекции у больных ХОБЛ старших возрастных групп / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Л.В. Веремчук // Бюллетень Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН. – 2014. – № 51. − С. 28–32.

Kytikova O.Ju. Sistemnaja ocenka immunometabolicheskih narushenij i podhody k ih korrekcii u bol'nyh HOBL starshih vozrastnyh grupp / O.Ju. Kytikova, T.A. Gvozdenko, L.V. Veremchuk // Bjulleten' Dal'nevostochnogo nauchnogo centra fiziologii i patologii dyhanija Sibirskogo otdelenija RAMN. – 2014. – № 51. − S. 28–32.

35. Типовые иммунные расстройства при различных заболеваниях / А.М. Земсков [и др.] // РМЖ: Иммунология. − 2012. – № 3. – С. 82–85.

Tipovye immunnye rasstrojstva pri razlichnyh zabolevanijah / A.M. Zemskov [i dr.] // RMZh: Immunologija. − 2012. – № 3. – S. 82–85.

36. *Dart R.A.* Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease / R.A. Dart, S. Gollub, J. Lazar // Chest. − 2003. − V. 123. − P. 222–243.

37. *Антонюк М.В.* Особенности состояния иммунной системы у больных с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертонией / М.В. Антонюк, Е.В. Хмелева // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2009. – № 4–5. − С. 11–13.

Antonjuk M.V. Osobennosti sostojanija immunnoj sistemy u bol'nyh s komorbidnym techeniem hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih i arterial'noj gipertoniej / M.V. Antonjuk, E.V. Hmeleva // Zdorov'e. Medicinskaja jekologija. Nauka. – 2009. – № 4–5. − S. 11–13.

38. *Barnes P.J.* Systematic manifestation and comorbidity of COPD / P.J. Barnes, B.R. Celli // Eur. Respir. J. – 2009. – V. 33. – P. 1165–1185.

39. *Овчаренко С.И.* Тревога и депрессия при хронической обструктивной болезни легких / С.И. Овчаренко, Я.К. Галецкайте // Приложение Consilium medicum: Болезни органов дыхания. – 2012. – С. 23–26.

Ovcharenko S.I. Trevoga i depressija pri hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih / S.I. Ovcharenko, Ja.K. Galeckajte // Prilozhenie Sonsilium medicum: Bolezni organov dyhanija. – 2012. – S. 23–26.

40. *Hanania N.A.* Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort / N.A. Hanania, H. Mullerova, N.W. Locantore // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. − V. 183. – P. 604–611.

41. *Лазарева Е.Ю.* Клинико-психологические факторы в структуре соматического заболевания у больных с сердечно-сосудистой патологией / Е.Ю. Лазарева, Е.Л. Николаев // Акмеология. – 2012. − № 2. – С. 90–91.

Lazareva E.Ju. Kliniko-psihologicheskie faktory v strukture somaticheskogo zabolevanija u bol'nyh s serdechno-sosudistoj patologiej / E.Ju. Lazareva, E.L. Nikolaev // Akmeologija. – 2012. − № 2. – S. 90–91.

42. *Surtees P.G.* Depression and ischemic heart disease mortality – evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom perspective cohort study / P.G. Surtees, N.W. Wainwright // Am. J. Psychiatry. – 2008. – V. 165. – P. 515–523.

43. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в разные фазы заболевания / К.В. Асямов [и др.] // Вестник Нац. мед.-хир. центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8. – № 6. – С. 143.

Kachestvo zhizni bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih v raznye fazy zabolevanija / K.V. Asjamov [i dr.] // Vestnik Nac. med.-hir. centra im. N.I. Pirogova. – 2013. – T. 8. – № 6. – S. 143.

44. *Смирнова Л.Е.* Психосоматические аспекты коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертонии [Электронный ресурс] / Л.Е. Смирнова, Е.Н. Смирнова, Ю.Л. Вороная // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3; Режим доступа: http://www.science-education.ru/123-17329 (дата обращения: 11.02.2015).

Smirnova L.E. Psihosomaticheskie aspekty komorbidnogo techenija hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih i arterial'noj gipertonii [Jelektronnyj resurs] / L.E. Smirnova, E.N. Smirnova, Ju.L. Voronaja // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – 2015. – № 3; Rezhim dostupa: http://www.science-education.ru/123-17329 (data obrashhenija: 11.02.2015).

45. *Сайгитов Р.Т.* Качество жизни у больных артериальной гипертензией / Р.Т. Сайгитов, М.Г. Глезер // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5. – № 3. – С. 56–66.

Sajgitov R.T. Kachestvo zhizni u bol'nyh arterial'noj gipertenziej / R.T. Sajgitov, M.G. Glezer // Problemy zhenskogo zdorov'ja. – 2010. – T. 5. – № 3. – S. 56–66.

46. *Tökek T.* Effect of diurnal variability of heart rate on development of arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T. Tökek // Cardiol. J. – 2009. – V. 88. – P. 199.

47. *Соколов С.Ф.* Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца / С.Ф. Соколов, Т.А. Малкина // Сердце. – 2002. − № 2. – С. 72–75.

Sokolov S.F. Klinicheskoe znachenie ocenki variabel'nosti ritma serdca / S.F. Sokolov, T.A. Malkina // Serdce. – 2002. − № 2. – S. 72–75.

Смирнова Елизавета Николаевна (контактное лицо) – ассистент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России. 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4. Тел. 8-920-156-86-04; e-mail: liza.smi@mail.ru.