Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Климова Анна Алексеевна

Влияние наличия сопутствующих бронхообструктивных заболеваний на особенности назначения лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, поступающих в специализированные кардиологические отделения

Специальность 3.1.20 «Кардиология»

Специальность 3.1.29 «Пульмонология»

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Кандидат медицинских наук

Амбатьелло Лали Гурамовна

Доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

Зыков Кирилл Алексеевич

Москва, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….....….....4

ГЛАВА1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……...14

1.1 Распространенность сердечно-сосудистых и бронхообструктивных заболеваний……....14

1.1.1 Распространённость сердечно-сосудистых заболеваний……..…….....14

1.1.2. Распространённость бронхообструктивных заболеваний……..…..…..15

1.1.3. Распространённость сочетанной кардиореспираторной патологии…….....17

1.2. Патогенетические и этиологические аспекты коморбидной кардиореспираторной патологии…….....……...…20

1.3. Диагностика бронхообструктивных заболеваний……...……...24

1.3.1. Роль спирометрии и специализированных респираторных опросников в диагностике бронхообструктивных заболеваний…….....…..……....24

1.3.2 Особенности диагностики бронхообструктивной патологии у кардиологических больных……..……28

1.4. Основные группы препаратов, используемые в лечении АГ, в т. ч. с ИБС, НРС, ХСН, и особенности их применения у пациентов с сопутствующими БОЗ……..31

ГЛАВА2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ……39

2.1.Общая характеристика…….…….....39

2.2.Этапы исследования.....40

2.3.Статистическая обработка результатов 48

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 50

3.1. Оценка клинико-анамнестических показателей исследуемой выборки….....50

3.2. Оценка клинических и анамнестических данных, результатов функциональных и лабораторных исследований у кардиологических больных после активного выявления БОЗ……..……51

3.3. Частота сопутствующих БОЗ у кардиологических больных при поступлении и после дообследования……..…….59

3.4. Оценка респираторных симптомов и факторов риска бронхообструктивной патологии у больных ССЗ с наличием и без БОЗ с помощью модифицированного опросника…….……..63

3.5. Результаты спирометрического исследования в группах кардиологических пациентов в сочетании и без БОЗ, стратифицированных на основании модифицированного опросника ОККИ…..……..68

3.6. Оценка выраженности симптомов заболевания по опросникам CAT, mMRC и ACT у больных ССЗ в сочетании и без БОЗ…….71

3.7. Особенности назначения лекарственной терапии в группах больных ССЗ в сочетании и без БОЗ…….……...…...77

3.8. Особенности назначения лекарственной терапии в группах больных АГ изолированной и АГ в сочетании с ИБС, НРС, ХСН…….…82

3.9. Оценка динамики спирометрических показателей и результатов опросников CAT, mMRC, ACT у кардиологических больных с наличием и без БОЗ…..……..88

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ……..……..93

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..……..109

ВЫВОДЫ…….……...……111

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….……....113

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ……....114

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….……..118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Особое положение в структуре сердечно-сосудистой патологии занимает артериальная гипертония (АГ). В значительной мере это связано с тем, что «АГ является одним из ведущих факторов, определяющих устойчиво высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и цереброваскулярных заболеваний среди населения» [34]. «Одним из наиболее частых коморбидных состояний у лиц старше 40 лет является сочетание АГ с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)» [34]. Следует отметить, что у больных ХОБЛ наряду с АГ существенно повышен риск развития нарушений ритма сердца (НРС), поражения коронарных артерий, стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности [66, 71]. Помимо ХОБЛ, в структуре бронхообструктивных заболеваний (БОЗ) также выделяют бронхиальную астму (БА). Наличие сопутствующих ССЗ ассоциировано с увеличением частоты обострений и снижением эффективности лекарственного контроля над БА [8].

Согласно результатам ранее проведенных исследований, существенная часть случаев БОЗ остается невыявленной как в общей популяции, так и среди пациентов кардиологического профиля, несмотря на наличие современных диагностических возможностей [115]. Таким образом, реальная распространенность БОЗ включает в себя как официально учтенные, так и ранее недиагностированные случаи.

Дифференциальная диагностика БОЗ у кардиологических больных может быть затруднена ввиду схожести симптомов, клинических проявлений и общих факторов риска. Результаты научных работ свидетельствуют о взаимосвязи между снижением функциональных показателей лёгких и возрастанием риска смертности от ССЗ [44, 128]. Следовательно, своевременное выявление ХОБЛ и БА у больных

ССЗ улучшает течение этих заболеваний благодаря коррекции модифицируемых факторов риска и раннему началу базисной терапии БОЗ. Однако низкая частота назначения спирометрии и неспецифичность симптоматики ХОБЛ нередко ведут к тому, что патология диагностируется лишь на поздних этапах [41]. В российских и международных клинических рекомендациях по лечению ХОБЛ значимая роль, наряду со спирометрией, которая признана «золотым стандартом» выявления БОЗ, отводится анализу ключевых респираторных симптомов. Наиболее доступным инструментом для оценки респираторных симптомов и факторов риска может стать простой скрининговый опросник, применение которого оправдано, в том числе, и у больных, госпитализированных в кардиологический стационар.

Согласно данным, продемонстрированным в научной литературе, у пациентов с впервые диагностированной ХОБЛ отмечается более легкое течение заболевания, меньшая степень бронхиальной обструкции и менее выраженные респираторные симптомы, чем у лиц с ранее верифицированным диагнозом [80]. Однако данные исследования были основаны на анализе общей популяционной выборки, не имеющей ориентированности на кардиологических больных. Следует предположить, что факторы риска и респираторные симптомы сопряжены с худшими показателями спирометрии у больных ССЗ с недиагностированными ранее БОЗ за счет вклада кардиальной патологии.

Современные международные клинические рекомендации по лечению ХОБЛ и БА (GOLD, GINA) предписывают использование стандартизированных респираторных опросников (CAT, mMRC, ACT) для оценки влияния БОЗ на качество жизни пациента и выбора тактики фармакотерапии. Данные инструменты не являются взаимозаменяемыми в силу различий в их специфичности. Вместе с тем корректная интерпретация их результатов требует учёта влияния сопутствующих ССЗ. Ряд исследований на небольших выборках свидетельствует о снижении диагностической ценности этих опросников у пациентов с кардиореспираторной патологией, что может накладывать определённые ограничения на их применение в данной когорте [37, 68, 119]. Очевидно, что

применение данных опросников без оценки кардиального статуса способно приводить к неоптимальным и потенциально небезопасным терапевтическим решениям.

Присутствие у кардиологического пациента сопутствующего БОЗ влияет и на медикаментозную терапию ССЗ. Широко известен риск нежелательных респираторных эффектов, главным образом бронхообструкции, индуцированной бета-адреноблокаторами (ББ), и в меньшей степени — ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Однако, согласно совместным рекомендациям РМОАГ и РРО [34], применение кардиоселективных ББ при стабильной ХОБЛ допустимо при наличии сердечно-сосудистой патологии (ИБС, ХСН, фибрилляция предсердий). Исследования последних лет демонстрируют снижение риска обострений ХОБЛ и смертности у больных с кардиореспираторной патологией [59], а также уменьшение тахикардии, вызванной ингаляционными бета-агонистами, что повышает безопасность бронхолитической терапии [10]. Тем не менее, несмотря на доказанную безопасность, значительная доля кардиологических пациентов с ХОБЛ, имеющих показания к кардиоселективным ББ, недополучают их на практике из-за опасений врачей по поводу нежелательных реакций [87, 102]. В то же время рутинное назначение кардиоселективных ББ пациентам с БА не допускается согласно клиническим рекомендациям, а их применение возможно только после индивидуальной оценки соотношения пользы и риска. Что касается иАПФ, то их назначение в качестве препарата первой линии не рекомендовано из-за недостаточной доказательной базы по эффективности и безопасности у пациентов с АГ и ХОБЛ, хотя обширный позитивный клинический опыт применения этих средств при АГ позволяет, при отсутствии противопоказаний, включать их в комбинированную терапию [34]. При ведении пациентов с АГ и БОЗ предпочтение отдаётся антагонистам кальция (АК) и блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА). Данным классам препаратов присуще благоприятное влияние как на сердечно-сосудистую, так и на лёгочную функцию. Высокая частота коморбидности ССЗ и БОЗ обусловливает

необходимость разработки клинических алгоритмов, направленных на повышение приверженности врачей существующим рекомендациям, а также требует проведения проспективных исследований врачебной тактики с внедрением кардиореспираторного скрининга.

Цель исследования

Оценить частоту сопутствующих бронхообструктивных заболеваний (хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы) и влияние их наличия на особенности назначения лекарственной терапии у пациентов с артериальной гипертонией, поступающих в специализированные кардиологические отделения.

Задачи исследования

1. Оценить частоту бронхообструктивных заболеваний (хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальной гипертонией в том числе с ишемической болезнью сердца, нарушениями ритма сердца, хронической сердечной недостаточностью), госпитализируемых в специализированные кардиологические отделения.
2. Сопоставить результаты спирометрических исследований с данными разработанного модифицированного опросника у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с наличием и без бронхообструктивных заболеваний.
3. Оценить результаты применения специализированных респираторных опросников (mMRC, CAT, ACT) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями при динамическом наблюдении.
4. Оценить частоту назначения кардиоселективных бета-блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и наличием хронической обструктивной болезни легких в динамическом наблюдении.

5. Выявить особенности терапии блокаторами кальциевых каналов, блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II), кардиоселективными бета-блокаторами у пациентов с артериальной гипертонией с наличием и отсутствием бронхообструктивных заболеваний.

Научная новизна

При проведении исследования на репрезентативной выборке впервые продемонстрирована гиподиагностика ХОБЛ и БА на фоне их высокой распространенности у больных АГ, в т. ч. ХСН, ИБС, НРС, госпитализированных в кардиологические отделения.

На основании наиболее вероятных симптомов и факторов риска бронхообструктивной патологии разработан и апробирован модифицированный опросник ОККИ, позволяющий эффективно как исключать патологию, так и указывать на необходимость проведения своевременного пульмонологического обследования у пациентов с ССЗ, поступающих в кардиологический стационар. Обнаружено, что у больных ССЗ с впервые диагностированными БОЗ спирометрические показатели (ОФВ1%, индекс Генслера) достоверно хуже, чем у больных с ранее верифицированным диагнозом.

Установлено, что стандартизированные респираторные опросники CAT, mMRC и ACT не позволяют объективно отражать симптоматику, связанную с бронхообструктивной патологией у больных АГ с коморбидными ИБС, НРС и ХСН, и имеют ограниченное диагностическое значение, однако сохраняют свою информативность для динамической оценки состояния пациента.

Продемонстрировано, что наличие ранее верифицированной ХОБЛ у пациентов с АГ ассоциировано с недостаточным назначением кардиоселективных ББ, что нивелируется благодаря активному кардиореспираторному скринингу, позволяющему преодолеть терапевтическую инертность в отношении

кардиоселективных ББ без ухудшения клинической симптоматики и снижения спирометрических показателей.

Выявлен дифференцированный характер изменений антигипертензивной терапии при ее усилении: у пациентов с АГ и сопутствующими ИБС, НРС, ХСН это ассоциировалось с увеличением частоты назначения кардиоселективных ББ, тогда как у больных АГ без указанных коморбидных состояний — с увеличением назначений антагонистов кальция.

Теоретическая и практическая значимость

В настоящей работе продемонстрирована важность оценки симптомов и факторов риска бронхообструктивной патологии у больных с АГ, в т. ч. с ХСН, ИБС, НРС, поступающих в кардиологический стационар. С этой целью рекомендовано применять разработанный модифицированный опросник ОККИ, позволяющий как исключить, так и предположить наличие ХОБЛ и БА у больных ССЗ, госпитализируемых в кардиологический стационар, с последующим своевременным направлением на компьютерную спирометрию по показаниям.

Результаты, полученные в ходе исследования, помогут учитывать выявленные диагностические ограничения стандартизированных респираторных опросников (CAT, mMRC, ACT) у кардиологических пациентов с БОЗ и обоснованно применять их на фоне проводимой терапии в целях динамического контроля БОЗ у кардиологических больных. После инициирования терапии кардиоселективными ББ у кардиологических больных с сопутствующей ХОБЛ не выявлено снижения функциональных показателей спирометрии и ухудшения клинической симптоматики.

Полученные данные позволят преодолеть терапевтическую инертность в отношении кардиоселективных ББ и назначать их по показаниям пациентам с АГ (в том числе при сочетании с ИБС, ХСН, НРС) и сопутствующей ХОБЛ на фоне базисной терапии ХОБЛ, в связи с отсутствием снижения спирометрических

показателей и ухудшения клинической симптоматики в ходе проведенного исследования.

Методология и методы исследования

Работа проведена в формате клинического проспективного когортного исследования. Дизайн исследования предполагает скрининговый этап и 3 диагностических этапа: скрининговый этап – проведение стандартизированного анкетирования с помощью разработанного модифицированного опросника факторов риска и симптомов бронхообструктивной патологии (ОККИ); 1 этап – кардиологическое и пульмонологическое обследование с целью формирования исследуемых групп, оценка терапии кардиоселективными бета-блокаторами, антагонистами кальция, блокаторами РААС (иАПФ, БРА); 2 этап – повторное пульмонологическое обследование и оценка терапии кардиоселективными бета-блокаторами, антагонистами кальция, блокаторами РААС (иАПФ, БРА); 3 этап – заключительное телемедицинское анкетирование с помощью стандартизированных респираторных опросников (mMRC, CAT, ACT) и анализ полученных результатов. В исследовании применялись клинический, лабораторный, инструментальный, статистический и аналитический методы**.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ Кардиологии им. Чазова МЗ РФ по вопросам этики и медицинским исследованиям в клинической кардиологии (протокол № 222 от 26.12.2016 г.), что соответствует международным стандартам Good Clinical Practice.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди больных АГ, в т.ч. с ИБС, НРС, ХСН, поступающих в кардиологический стационар, отмечается значительная гиподиагностика ХОБЛ и сочетания БА с ХОБЛ на фоне их высокой встречаемости.
2. Разработанный модифицированный опросник ОККИ является высокочувствительным и специфичным инструментом скрининга

бронхообструктивной патологии у кардиологических больных, позволяя с высокой вероятностью исключить или предположить наличие ХОБЛ и БА у больных АГ, в т. ч. с ХСН, ИБС, НРС, поступающих в кардиологический стационар.

3. Стандартизированные респираторные опросники (CAT, mMRC, ACT) имеют ограниченную диагностическую ценность для объективизации симптомов бронхообструкции у пациентов с АГ в сочетании с ХСН, ИБС, НРС, но сохраняют информативность для мониторинга состояния в динамике.

4. Наличие ХОБЛ в анамнезе у пациентов с ССЗ ассоциируется с недостаточным назначением кардиоселективных бета-блокаторов на догоспитальном этапе; при этом их последующее применение в стационаре не приводит к ухудшению клинико-функциональных показателей.

5. Усиление АГТ у больных АГ с ХСН, ИБС, НРС в стационаре сопровождается преимущественным увеличением назначений кардиоселективных бета-блокаторов (независимо от наличия БОЗ), а у пациентов с АГ без сопутствующих ССЗ – блокаторов кальциевых каналов. Сопутствующие БОЗ не влияют на частоту назначения блокаторов РААС (иАПФ/БРА).

Степень достоверности результатов исследования и их апробация

Представленные в диссертации результаты, выводы и рекомендации обладают высокой степенью достоверности благодаря корректному статистическому анализу, использованию валидного диагностического инструментария и репрезентативной выборке (n=1000). Выводы, практические рекомендации и научные положения, представленные в работе, логически вытекают из полученных данных и полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Материалы работы были доложены и обсуждены на конференции Междисциплинарного дискуссионного клуба «Сирано» для врачей первичного звена (Россия, г. Москва, 21 сентября 2024 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Россия, г. Санкт-Петербург, 26 – 28 сентября 2024 г.), XII форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества (Россия, г.

Самара, 30–31 мая 2025 г.), XIII форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества (Россия, г. Уфа, 29–30 мая 2026 г.).

Апробация диссертации прошла на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 15 мая 2026 года (протокол №1). Диссертация рекомендована к защите.

Личный вклад автора

Автор принимал участие во всех этапах исследования. Разработка дизайна, протокола, схемы анализа данных, а также плана статистической обработки и последующей интерпретации результатов выполнена исследователем совместно с научными руководителями. Непосредственное участие исследователя распространялось на этапы формирования выборки, клинического анкетирования, регистрации респираторных функциональных проб, администрирования электронной базы и обработки данных с их последующей интерпретацией. Наряду с этим автор работал над текстами статей и устными докладами, которые представлялись на конгрессах.

Публикации по теме диссертации

По результатам данной работы были опубликованы 3 статьи, размещенные в рецензируемых научных журналах, которые входят в утвержденный ВАК при Минобрнауки России перечень изданий для обязательной публикации ключевых результатов кандидатских диссертаций. Дополнительно автором представлено 2 тезисных материала в сборниках, выпущенных по итогам всероссийских научно-практических форумов и конгрессов.

Внедрение результатов исследования

Практические рекомендации и результаты исследования по изучению частоты сопутствующих БОЗ и влияния их наличия на назначение лекарственной

терапии у пациентов, поступающих в специализированное кардиологическое отделение с АГ, внедрены в практику клинических отделений НМИЦ Кардиологии им. Чазова Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 133 страницах компьютерной верстки и имеет классическую структуру. Текст сопровожден 14 таблицами и 30 рисунками. Список литературы включает 136 источников, из них 35 отечественных и 101 иностранный.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность сердечно-сосудистых и бронхообструктивных заболеваний

1.1.1. Распространённость сердечно-сосудистых заболеваний

На сегодняшний день лидирующие позиции в структуре общемировой заболеваемости и смертности стойко занимают заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС). За период 1990–2022 гг. глобальный уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний сократился на 34,9%. Однако региональные различия остаются значительными: в 2022 году стандартизированные по возрасту показатели колебались от 73,6 на 100 000 в богатых странах Азиатско-Тихоокеанского региона до 432,3 на 100 000 в Восточной Европе. Ключевым фактором, определяющим наибольшее число стандартизированных по возрасту летальных исходов в мире (2564,9 на 100 000), признано высокое систолическое артериальное давление [95].

По данным крупнейшего эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ3, распространенность артериальной гипертонии (АГ) в России достигает 53,9% взрослого населения (мужчины: 56,0%, женщины: 52,1%) [4]. Артериальная гипертензия считается одним из ведущих модифицируемых факторов риска развития ИБС, ХСН и сердечных аритмий в структуре сердечно-сосудистой патологии. АГ и ее осложнения наносят ежегодный экономический ущерб свыше 869 936,0 млн руб., а ежегодные затраты на реабилитацию больных составляют более 22 млрд рублей по официальным данным [5].

Распространенность различных форм ИБС в общей популяции, по некоторым данным, достигает 13,5% в России, что коррелирует с данными европейской статистики [1]. Одним из ведущих факторов риска развития ишемической болезни сердца в молодом возрасте выступает курение. Число курящих среди больных ИБС моложе 45 лет составляет от 60 до 90%. Два других

ФР развития ССЗ — сахарный диабет и артериальная гипертензия (АГ) — также являются распространенными у молодых пациентов с ИБС [30]. Стенокардия — наиболее распространенная форма ИБС, а ее частота достигает 14% среди мужчин старших возрастных групп [31].

По данным регистров, число пациентов с сердечной недостаточностью в мире достигает 64 млн человек, ее распространенность неуклонно растет с каждым годом [26]. По итогам десятилетнего наблюдения с 2001 по 2021 гг. в России также отмечается увеличение частоты ХСН на 2,1% [19, 28]. При этом наблюдаются некоторые гендерные особенности: так, у мужчин в возрасте до 60 лет регистрируется более высокая частота ХСН по сравнению с женщинами, что объясняется более ранним дебютом артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у данной категории. Вместе с тем, в силу большей ожидаемой продолжительности жизни женщин с ХСН, в старших возрастных когортах их доля составляет 72%, а мужчин – только 28% [51].

Среди нарушений ритма сердца, согласно оценкам, частота выявления фибрилляции предсердий во взрослой популяции варьирует от 2 до 4% [43]. В связи с целенаправленным выявлением ранее нераспознанных аритмий и ростом ожидаемой продолжительности жизни прогнозируется рост распространённости ФП к 2060 году в 2,3 раза [50, 52, 83]. Риск наличия ФП возрастает по мере увеличения числа коморбидных состояний [21, 101, 116]. Другие аритмии, такие как частые НЖЭС, демонстрируют высокую распространенность в исследованиях, проведенных с использованием ХМЭКГ, достигая в общей популяции 34,9–56,7% [53, 72]. Крайне редко при однократной регистрации ЭКГ выявляется наджелудочковая тахикардия, однако при ХМЭКГ пароксизмальная НЖТ регистрируется среди пациентов старше 45 лет в 41–49% случаев [35].

1.1.2. Распространённость бронхообструктивных заболеваний

В настоящее время болезни органов дыхания являются актуальной проблемой современной медицины наравне с ССЗ. Бронхиальная астма (БА) и

хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - основные представители группы бронхообструктивных заболеваний. ХОБЛ относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека, что обусловлено такими факторами, как продолжающееся техногенное загрязнение атмосферы, увеличение потребления табачных изделий и высокая частота респираторных инфекций. По сведениям официальной статистики Министерства здравоохранения РФ, количество пациентов с данным диагнозом достигает 2,4 миллиона человек. Однако эпидемиологические данные Российского респираторного общества свидетельствуют о том, что реальная численность больных ХОБЛ, с учётом недиагностированных случаев, достигает около 11 млн. [33]. Большая часть информации о распространенности и смертности от ХОБЛ, поступает из стран с высоким уровнем доходов. Сбор точных эпидемиологических данных о ХОБЛ является трудным и дорогостоящим. Установлено, что почти 90% смертей от хронической обструктивной болезни лёгких регистрируется в странах с низким и средним достатком. В рамках популяционного исследования, выполненного в 12 регионах России по инициативе Глобального альянса против хронических респираторных болезней (GARD), установлено, что заболеваемость ХОБЛ составляет 21,8% у пациентов с дыхательными жалобами и 15,3% в среднем по популяции [49].

Существенное место среди широко распространённых респираторных патологий занимает также и БА. По оценкам Global Initiative for Asthma (GINA), численность лиц с БА в мире превысила 260 млн человек [134]. По данным отечественных исследований, распространенность астмы у взрослых достигает 6,9% в Российской Федерации [49]. В последние десятилетия наблюдается увеличение заболеваемости БА во всех возрастных группах, вероятной причиной чего считается активная урбанизация населения [121].

Как БА, так и ХОБЛ имеют характерные признаки, однако в клинической практике нередко встречаются случаи, когда у одного пациента оба заболевания присутствуют одновременно. В 2015 году Глобальная инициатива по

бронхиальной астме (GINA) и Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких (GOLD) выпустили совместный документ, где впервые был предложен термин «синдром перекрёста астмы и ХОБЛ» (Asthma-COPD Overlap Syndrome, ACOS), который подразумевал «стойкое ограничение воздушного потока, сочетающее признаки, типичные для астмы, и признаки, характерные для ХОБЛ». Однако в 2017 году Американское торакальное общество и Национальный институт сердца, легких и крови опубликовали отчет о совместном семинаре по «перекресту бронхиальной астмы и ХОБЛ» (ACO — Asthma COPD Overlap), главный вывод которого состоял в том, что данное состояние не может быть выделено в отдельную нозологическую единицу, как БА или ХОБЛ [125]. Тогда было предложено использовать термин «сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ» (ACO — Asthma COPD Overlap), например, у пациентов с длительным анамнезом курения и БА в сочетании с фиксированной обструкцией дыхательных путей по данным спирометрии. В свою очередь, у пациентов с ХОБЛ, имеющих положительную пробу с бронходилятатором по спирометрии и эозинофилию, также допускалось применять данный термин. Вместе с тем за последнее время определилась выраженная тенденция к раздельной верификации диагнозов, что соответствует современным международным руководствам. Результаты различных научных работ свидетельствуют, что сочетание БА и ХОБЛ выявляется в 15–55% случаев. Следуют отметить, что при коморбидности указанных заболеваний чаще развиваются обострения, регистрируется снижение качества жизни, более динамичное снижение респираторной функции, более высокая летальность, а также возрастают экономические издержки по сравнению с изолированными формами ХОБЛ или БА [38].

1.1.3. Распространённость сочетанной кардиореспираторной патологии

В настоящее время в клинической практике врачи всё чаще сталкиваются с коморбидной кардиореспираторной патологией, что обусловлено широкой

распространённостью ССЗ и БОЗ среди взрослого населения. Данные многочисленных исследований лишь подтверждают значительную долю сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой [26, 130]. В связи с этим в большинстве современных клинических рекомендаций и протоколов стали появляться разделы по коморбидным пациентам. Согласно документу «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD), тяжесть клинического течения ХОБЛ и её прогноз в значительной мере определяются внелегочными (системными) проявлениями, прежде всего патологией сердечно-сосудистой системы. С 2016 по 2020 год включительно специалистами Российского респираторного общества и Российского медицинского общества по артериальной гипертонии также дважды выпускались клинические протоколы, касающиеся подходов к диагностике и терапии пациентов с АГ и ХОБЛ в условиях коморбидности [34].

В исследовании Finkelstein et al. показано, что «у пациентов с наличием ХОБЛ в 2 раза более высокий риск развития поражения коронарных артерий, стенокардии и инфаркта миокарда, в 1,5 раза выше риск инсульта, в 4 раза выше риск застойной сердечной недостаточности [85] и в 1,6 раза выше риск развития артериальной гипертонии (АГ), чем у пациентов без ХОБЛ» [26]. В свою очередь, среди кардиологических больных распространенность ХОБЛ может достигать 60% [62]. В исследовании S. Kim и соавт. у 22,9% лиц, страдающих АГ, и у 14,3% лиц без неё была диагностирована ХОБЛ [81]. Коморбидность ИБС и ХОБЛ также очень высока. Метаанализ четырех включенных исследований показал, что риск ИБС у пациентов с ХОБЛ был в 1,24 раза выше, чем у пациентов без ХОБЛ (ОР = 1,24, 95% ДИ 1,16–1,32) [122]. Сочетание ХОБЛ с ХСН представляет особую клиническую проблему из-за сходства симптомов (одышка, снижение толерантности к нагрузке), что затрудняет дифференциальную диагностику и приводит к гиподиагностике обоих состояний; у таких пациентов наблюдается более тяжёлое течение и более длительные госпитализации [86].

Сердечно-сосудистые заболевания лидируют среди причин госпитализации больных ХОБЛ, составляя 42%, в то время как респираторные осложнения регистрируются только в 14% случаев [27]. В ранее проведенном исследовании продемонстрировано, что прогрессирование ХОБЛ ассоциировано с увеличением смертности от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией [39].

В то время как особенности коморбидного течения у пациентов с ССЗ и ХОБЛ довольно хорошо описаны, сочетание бронхиальной астмы (БА) с ССЗ еще продолжает активно изучаться в современных исследованиях. В связи с чем публикуются различные данные с широким диапазоном от 6,8 до 76,3% [47]. Частота встречаемости АГ у больных БА достигает 30%, что чаще наблюдается у женщин и увеличивается с возрастом [26]. По некоторым данным, ГБ у пациентов с БА чаще всего сочетается с ИБС (28,3% случаев), в то время как изолированная ГБ встречается реже (14,6% случаев) [32]. Частота встречаемости АГ у лиц с БА (38,73%) несколько превышает аналогичный показатель в популяции в целом (33,46%), при этом основную группу риска составляют пациентки женского пола с избыточной массой тела [47]. Согласно имеющимся публикациям, у пациентов с ХОБЛ и БА различные расстройства сердечного ритма относятся к часто встречающимся коморбидным состояниям и регистрируются в 40–90% случаев [123]. По некоторым данным, у 81,8% пациентов с БА старших возрастных групп наблюдается легочная гипертензия, которая, в свою очередь, запускает развитие ХСН у каждого пятого больного бронхиальной астмой [47, 74].

Представленные результаты убедительно свидетельствуют о том, что сопутствующие БОЗ оказывают значимое влияние на частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений и уровень смертности. Столь высокая встречаемость сочетанной кардиореспираторной патологии обусловлена не только общностью факторов риска и патогенетических звеньев, но и недостаточной выявляемостью ХОБЛ и/или БА на ранних стадиях у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике.

1.2. Патогенетические и этиологические аспекты коморбидной кардиореспираторной патологии

Совместное течение АГ с ХОБЛ или БА приводит к взаимному отягощению обеих патологий. Проведенные многочисленные исследования выявили существование общих факторов риска для АГ и БОЗ. Помимо этого, были обнаружены некоторые патофизиологические механизмы, лежащие в основе кардиореспираторной патологии, однако они еще не до конца изучены. Условно можно выделить эндогенные и экзогенные факторы риска.

К эндогенным факторам риска можно отнести генетическую детерминированность заболевания. Наследуемость АГ, по данным исследований, варьируется от 30 до 40%. Многими исследователями было подтверждено, что в возникновении и степени поражения органов-мишеней при АГ важную роль играют генетические факторы. Аллельные варианты генов, кодирующих белки ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), могут быть ассоциированы с развитием инфаркта миокарда и острых цереброваскулярных состояний у больных с артериальной гипертензией [9]. БА также имеет генетическую детерминированность, которая варьируется от 30 до 70%. В серии работ по оценке повторного риска заболевания в семьях с отягощенным анамнезом по БА было продемонстрировано значение наследственных факторов в происхождении БА: так, если один из родителей страдает БА, вероятность развития заболевания у ребенка составляет 20–30%, а если больны оба родителя — 75% [2]. Хотя курение сигарет является основным фактором риска развития ХОБЛ, только у 15% курильщиков развивается клинически значимое заболевание, что позволяет некоторым ученым предполагать наличие и других факторов, влияющих на проявление болезни. В проведенных обследованиях семей была продемонстрирована наследственная связь спирометрических показателей в группах, не отобранных по респираторным заболеваниям, и более выраженные показатели обструкции воздушного потока у родственников первой степени

родства с диагнозом ХОБЛ [124]. Однако полученные результаты требуют дальнейшего изучения. Установленным генетическим фактором, достоверно ассоциированным с развитием ХОБЛ, признан врождённый дефицит альфа-1-антитрипсина. Данная аутосомно-рецессивная наследственная патология является редкой и выявляется менее чем у 1% пациентов [117].

Морбидное ожирение, распространённость которого, согласно данным разных источников, варьируется в интервале 37–46% и ежегодно приобретает эпидемический характер, рассматривается в числе эндогенных предикторов как бронхообструктивной, так и сердечно-сосудистой патологии; при этом его клиническими последствиями выступают нарушения углеводного обмена, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и цереброваскулярные расстройства. На фоне ожирения у пациентов отмечается снижение эластичности грудной клетки и её экскурсии; уменьшается дыхательный объем легких за счет высокого стояния диафрагмы; застойные явления по малому кругу кровообращения приводят к вентиляционно-перфузионным нарушениям [7]. Ожирение ассоциируется с поражением сердечно-сосудистой системы: повышается жесткость артерий, развивается гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция, дилатация левых и правых отделов сердца, повышается давление в легочных капиллярах [23]. В свою очередь, эти нарушения могут проявляться даже независимо от наличия АГ. Патогенетически морбидное ожирение способствует развитию инсулинорезистентности, усугубляющей дисфункцию эндотелия вследствие накопления свободных жирных кислот, прогрессирования оксидативного стресса и возрастания уровня провоспалительных адипокинов и фактора некроза опухоли-альфа, что способствует развитию ССЗ и БОЗ [24].

К экзогенным факторам риска ССЗ и БОЗ относятся такие факторы внешнего воздействия, как курение (в том числе пассивное) и длительное воздействие промышленных аэрозолей, зачастую связанное с профессиональными вредностями. В развитых странах курение по-прежнему является ведущим

фактором риска развития и прогрессирования как бронхообструктивных, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Ключевыми молекулярными звеньями патогенеза ХОБЛ в рассматриваемой ситуации служат воспалительная реакция, окислительный стресс, структурная перестройка дыхательных путей и бронхиальный фиброз, следствием чего становится неуклонное снижение скорости воздушного потока. Табакокурение у больных кардиологического профиля провоцирует сердечно-сосудистые нарушения, реализуемые через стимуляцию симпатического звена вегетативной регуляции, что клинически проявляется усилением инотропной работы сердца, повышением его кислородной потребности, учащением пульса и подъёмом артериального давления.

Пассивное курение широко распространено во всем мире и так же связано с повышенным риском развития хронических респираторных симптомов. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что риск развития ХОБЛ зависит от длительности пассивного воздействия табачного дыма. Так, в случае, если пассивное воздействие табачного дыма превышает 20 часов в неделю, риск заболевания ХОБЛ с клинически выраженными респираторными симптомами увеличивается в 2 раза [79]. В крупном многоцентровом европейском исследовании была подтверждена связь между курением родителей в детстве, в т. ч. во время беременности, и появлением обструктивных нарушений вентиляции у их детей во взрослом возрасте [58].

Профессиональные воздействия, включая органическую и неорганическую пыль, химические вещества и пары, являются также серьезными экологическими факторами риска ХОБЛ [96]. Лица, подвергшиеся вдыханию высоких доз пестицидов, имеют более высокую частоту респираторных симптомов, обструкции дыхательных путей и ХОБЛ [89, 99]. Данные разных авторов свидетельствуют о том, что наличие воспалительного компонента при продолжительном воздействии промышленных аэрозолей может являться одним из патогенетических факторов возникновения и развития кардиоваскулярной патологии вследствие изменения иммунного ответа и повышения ригидности сосудистой стенки. Установлено

усиление продукции провоспалительного интерлейкина-8, иммуноглобулина G и С-реактивного белка, а также повышение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса справа и слева в группе работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей [64]. В исследовании среди лиц, работающих на металлургическом заводе, было продемонстрировано, что у лиц, длительно находящихся в условиях воздействия промышленного аэрозоля, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс и показатели раннего сосудистого старения были достоверно выше, чем у лиц из группы сравнения. Достоверные различия появлялись при стаже работы во вредных условиях более 10 лет [11]. Согласно результатам одной из научных работ, развитие ХОБЛ на фоне профессиональных вредностей, протекающей одновременно с сердечной недостаточностью, ассоциировано с воздействием органических растворителей или пыли диоксида кремния при трудовом стаже, превышающем 10 лет, и превышении ПДК: толуола — в 2,3 раза и более, ксилола — в 3,0 раза и более, кремнийсодержащей пыли — в 4,3 раза и более, а при комбинированном воздействии — ксилола в 1,6 раза и пыли в 13,0 раза. В то время как ХОБЛ с сочетанной сердечной недостаточностью у исключительно курящих пациентов развивается преимущественно при стаже курения свыше 22 лет [22].

В то время как в странах с высоким уровнем дохода курение остается ведущим фактором риска развития ХОБЛ и на его долю приходится до 70% всех случаев, в странах с низким и средним уровнем дохода курение табака составляет значительно меньшую долю (до 40%). Для них основным фактором риска становится высокий уровень загрязнения воздуха в жилых домах из-за сжигания в открытом огне или плохо вентилируемых печах древесины, навоза животных, остатков урожая и угля [74, 77]. Почти три миллиарда человек во всем мире используют биомассу и уголь в качестве источника энергии для приготовления пищи, отопления и других бытовых нужд. Таким образом, воздействие загрязненного воздуха в жилых домах связано с повышенным риском развития ХОБЛ в странах с низким и средним уровнем дохода. По сравнению с ХОБЛ у

курильщиков, ХОБЛ у некурящих чаще встречается среди женщин, в более молодых возрастных группах, сопровождается более легкими респираторными симптомами, более высоким качеством жизни, меньшей скоростью снижения функции легких с течением времени, снижением уровня нейтрофилов и тенденцией к повышению уровня эозинофилов, реже осложняется эмфиземой [105, 127, 131].

Таким образом, высокая распространенность кардиореспираторной коморбидности обусловлена комплексом общих патогенетических механизмов: системным воспалением и оксидативным стрессом, индуцирующими эндотелиальную дисфункцию, которая выступает ключевым звеном в повреждении сосудистой стенки, миокарда и паренхимы легких, а также рецидивирующими эпизодами гипоксии и гиперкапнии, активирующими симпатоадреналовую систему и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что в совокупности определяет тесную взаимосвязь сердечной и легочной патологии.

1.3. Диагностика бронхообструктивных заболеваний

1.3.1. Роль спирометрии и специализированных респираторных опросников в диагностике бронхообструктивных заболеваний

Для бронхообструктивных заболеваний характерны специфические симптомы, подтверждение которых необходимо для постановки диагноза. Диагностический процесс требует инструментального подтверждения. Компьютерная спирометрия является наиболее распространённым и признанным эталонным диагностическим методом для выявления обструкции дыхательных путей и ее оценки. Методика выполнения спирометрических тестов регламентируется комплексными стандартами, ключевыми из которых являются документы Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS), а также клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии, обновленные в 2023 году. Так, «количественную оценку данных спирометрии проводят путем

сопоставления измеренных величин с их должными значениями, которые получены при обследовании здоровых некурящих лиц» [12]. Одновременно учитываются возраст, пол, антропометрические данные обследуемых, расовая принадлежность, курение в анамнезе. Для многих спирометрических параметров определены референсные величины, а для некоторых установлены границы индивидуальной вариабельности у здоровых лиц. За эталон (100%) принимается должное значение для данного пациента, а результаты измерения выражаются в процентах от этого эталона. Использование референсных показателей снижает, но не нивелирует полностью физиологические различия между здоровыми людьми: у большинства параметров нормальный диапазон составляет 80–120% от должного, тогда как для отдельных показателей этот интервал еще шире. «Интерпретация результатов функционального исследования должна быть четкой, краткой и информативной» [12]. Порядок интерпретации спирометрического заключения основан на анализе критериев: ОФВ1, ФЖЕЛ, а также их отношения (ОФВ1/ФЖЕЛ). Показатель ОФВ1 имеет важное значение, поскольку он служит маркером тяжести вентиляционной дисфункции, оцениваемой от легкой до крайне тяжелой. Измерение ОФВ1 стандартизировано и, в отличие от других показателей форсированного выдоха, в меньшей мере зависит от величины прилагаемого пациентом усилия (Таблица 1).

Таблица 1 – Определение степени тяжести нарушений вентиляционной функции лёгких

Выраженность вентиляционных нарушений	Диапазон ОФВ1, % от должного
Легкая	≥70
Умеренная	60-69
Среднетяжелая	50-59
Тяжелая	35-49
Крайне тяжелая	<35

Спирометрические признаки обструкции диагностируются при снижении индекса ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7, а бронходилатационный тест считается положительным, если прирост ОФВ1 составляет более 12% от исходных показателей и не менее 200 мл в объеме. Бронходилатационный тест представляет собой спирометрическое исследование, выполняемое в два этапа: сначала регистрируют функцию внешнего дыхания (ФВД) до приема препарата, а затем после ингаляции бронхолитика (чаще всего сальбутамола). Сравнение полученных показателей позволяет получить ответы на несколько ключевых вопросов. Во-первых, оценивается обратимость обструкции, то есть определяется, насколько выражено сужение дыхательных путей и способно ли оно уменьшаться под действием препарата. Во-вторых, тест также помогает дифференцировать заболевания со сходной клинической симптоматикой: значительный прирост показателей (положительный тест) более характерен для БА, при которой обструкция обычно обратима. Положительный тест является одним из критериев, подтверждающих диагноз БА. Напротив, отсутствие значимого прироста (отрицательный тест) чаще наблюдается при ХОБЛ, для которой типична фиксированная, необратимая обструкция.

Для определения влияния ХОБЛ и/или БА на качество жизни пациента наряду с обязательной компьютерной спирометрией используются стандартизованные респираторные опросники оценки ХОБЛ: COPD Assessment Test (CAT) [133], шкала одышки modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) [136] и тест контроля БА: Asthma Control Test (ACT) [132]. Применение этих инструментов рекомендовано отечественными и ведущими международными рекомендациями по ведению больных БА — GINA (Global Initiative for Asthma) [134] и ХОБЛ — GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [135]. Каждый из перечисленных опросников обладает как достоинствами, так и недостатками, поэтому их взаимозамена не предполагается. Тест mMRC оценивает выраженность одышки как основного и наиболее тяжелого симптома, связанного с бронхообструкцией. Одышка снижает физическую активность и качество жизни

пациентов с БОЗ и является основной причиной обращений за медицинской помощью [67]. Опросник CAT для пациентов с ХОБЛ и опросник ACT для пациентов с БА предназначены для оценки целого комплекса симптомов, таких как одышка, кашель, наличие мокроты, стеснение в грудной клтке, толерантность к физической нагрузке и др.

Важно отметить, что ранние версии стратегии Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) в значительной степени полагались на оценку тяжести ХОБЛ исключительно по показателям спирометрии. В 2011 году подход был существенно пересмотрен: в дополнение к спирометрической классификации была внедрена комплексная оценка, включающая выраженность симптомов, частоту обострений и наличие сопутствующей патологии. Начиная с 2017 года, согласно рекомендациям GOLD, особое внимание уделяется оценке респираторных симптомов с помощью стандартизированных респираторных опросников, которые наряду с риском обострений легли в основу классификации для выбора терапии. Наиболее существенные изменения произошли с выходом версии GOLD в 2023 году, когда система оценки ABCD была кардинально пересмотрена до системы ABE. В рамках этого обновления категории высокого риска C и D были объединены в единую группу E ("Exacerbation" — обострение). Это решение принято с целью подчеркнуть, что оценка влияния ХОБЛ на жизнь пациента должна базироваться, помимо выраженности симптоматики, в том числе на частоте обострений, что существенно упрощает процесс стратификации риска и выбора тактики лечения для практикующих врачей. На Рисунке 1 представлена новая классификация GOLD для пациентов с ХОБЛ.

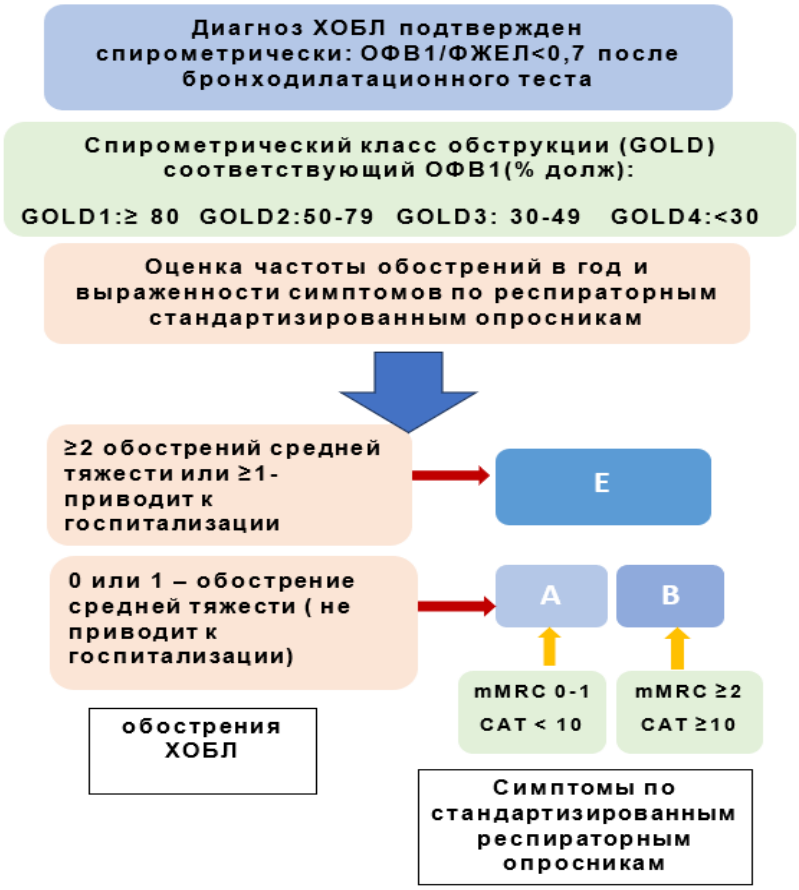


Рисунок 1 – Новая классификация GOLD для пациентов с ХОБЛ

1.3.2. Особенности диагностики бронхообструктивной патологии у кардиологических больных

Очевидно, что одновременно протекающие бронхообструктивные и сердечно-сосудистые заболевания у одного и того же пациента связаны с худшими исходами, чем любое из этих заболеваний по отдельности. Современными исследованиями убедительно подтверждено, что снижение показателей функции внешнего дыхания выступает самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистой летальности, сопоставимым по значимости с классическими сердечно-сосудистыми факторами риска. Согласно опубликованным данным, каждое снижение показателя ОФВ1 на 10% ассоциировано с повышением общей летальности на 14%, сердечно-сосудистой — на 28%, а также увеличением вероятности развития ИБС на 20% [14]. Таким образом, роль спирометрии не

должна ограничиваться исключительно пульмонологической практикой, а её результаты необходимо учитывать при оценке общего кардиоваскулярного риска у пациентов.

При ведении коморбидных пациентов с ССЗ и БОЗ ключевое значение имеет анализ симптомов и оценка влияния каждого заболевания на качество жизни. Однако такие распространённые проявления, как одышка, недостаток воздуха при физической активности, повышенная утомляемость и даже кашель, встречаются при обеих патологиях, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику для кардиологов и пульмонологов. Например, одышка бывает одной из первых и долгое время единственной жалобой у 56—74% больных с ХСН, а среди больных с ХОБЛ наличие одышки отмечают, по данным различных исследований, до 63–65% пациентов; повышенную утомляемость отмечают до 72% больных ХОБЛ и 68% пациентов с ХСН [39]. По данным разных авторов, в 66,7–84,4% случаев у больных ХОБЛ встречаются безболевые формы ишемии миокарда; в результате на первый план выступает не типичный коронарный синдром, а диспноэ и даже кашель. У таких пациентов нагрузочные тесты ЭКГ и ЭхоКГ могут не обладать достаточным уровнем специфичности и чувствительности в диагностике ишемии миокарда.

Специализированные респираторные тесты CAT, mMRC, ACT — широко применяемые опросники для оценки тяжести симптомов у пациентов с ХОБЛ/БА. Однако их применение у пациентов с ХОБЛ/БА в сочетании с кардиоваскулярной патологией может оказать влияние на результаты этих тестов, что затрудняет оценку течения заболевания, в особенности с такой сердечно-сосудистой патологией, как ХСН или ИБС, при которых выраженность симптоматики зачастую связана с нарушением насосной функции сердца или ишемией миокарда, а не только с тяжестью ХОБЛ/БА. Вследствие этого у пациентов с ССЗ и БОЗ результаты данных опросников могут искажаться, и, как следствие, снижается их информативность.

Эти предположения уже подтверждались результатами некоторых небольших исследований. Так, на выборке из 593 пациентов с ХСН (ФВ менее 45%, II-IV ФК по NYHA), 12% из которых исходно имели установленный диагноз ХОБЛ, в группах сравнения отмечалось значимое влияние заболевания на качество жизни с достоверным его снижением в группе больных с коморбидной патологией, что наиболее отразил тест CAT [57]. В еще одном исследовании на когорте из 178 кардиологических больных на базе НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова в 2011–2013 гг., опубликованном в диссертационной работе Назарова Б. М. «Изучение безопасности и эффективности лечения селективным бета-адреноблокатором больных с ССЗ в сочетании с БОЗ», оценивалась выраженность клинической симптоматики у пациентов с ССЗ без БОЗ по каждой нозологии в отдельности (АГ, ИБС, НРС, ХСН). В результате была выявлена значительная выраженность симптоматики по опроснику CAT у пациентов с ХСН по сравнению с пациентами с АГ, НРС, ИБС. Были получены данные о снижении эффективности использования теста CAT при ХОБЛ в сочетании с ХСН. В другой работе на выборке из 95 пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ также проводилась оценка влияния сердечно-сосудистой патологии на показатели CAT и mMRC-теста. По результатам был сделан аналогичный вывод о том, что сопутствующие ССЗ способны влиять на результаты указанных выше диагностических тестов. При этом применение опросника CAT может рассматриваться в качестве косвенного маркера, свидетельствующего о повышенном риске развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с ХОБЛ, характеризующихся выраженной клинической симптоматикой [29].

Своевременная оценка респираторных симптомов позволяет диагностировать БОЗ на раннем этапе, эффективно использовать опции фармакотерапии, предупреждать обострения и улучшать качество жизни пациента. Правильная интерпретация результатов стандартизированных респираторных тестов, которые, являясь ценным диагностическим инструментом для оценки степени тяжести БОЗ, тем не менее в ряде случаев способны давать искажённые

показатели из-за наличия сопутствующей кардиоваскулярной патологии со сходной клинической симптоматикой, диктует необходимость определения диагностической значимости трёх стандартных специализированных опросников (CAT, ACT и mMRC), имеющихся в распоряжении практикующих врачей, именно для пациентов с БОЗ, сочетающимися с наиболее часто встречающимися коморбидными состояниями сердечно-сосудистого профиля: артериальной гипертензией (в том числе в комбинации с ИБС), нарушениями ритма сердца и хронической сердечной недостаточностью. Однако исследований на сегодняшний день представлено немного и на относительно небольших выборках пациентов, в связи с чем актуальной задачей представляется изучение данной темы в более широком смысле.

1.4. Основные группы препаратов, используемые в лечении АГ, в т. ч. с ИБС, НРС, ХСН, и особенности их применения у пациентов с сопутствующими бронхообструктивными заболеваниями

Согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению артериальной гипертонии, основой антигипертензивной терапии являются нижеперечисленные 5 классов препаратов. По результатам многочисленных РКИ большинству пациентов для контроля АГ рекомендованы комбинации как минимум из 2 препаратов, в то время, как монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа пациентов [18]. Ключевым принципом назначения антигипертензивной терапии при одновременном наличии АГ и ХОБЛ является применение препаратов, обладающих пролонгированным гипотензивным эффектом в условиях гипоксии, не приводящих к нарушению бронхиальной проходимости и не усиливающих гипоксемию, что особенно важно в ночные и ранние утренние часы [34].

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (блокаторы РААС): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и

блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) — класс антигипертензивных средств, который занимает лидирующие позиции по частоте назначения в рамках фармакотерапии артериальной гипертензии. Они эффективно замедляют поражение органов-мишеней на фоне эффективного снижения АД [120]. БРА и иАПФ показаны пациентам с перенесенным ИМ, ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) для снижения сердечно-сосудистой смертности. Однако в некоторых случаях прием иАПФ ассоциирован с появлением так называемого «брадикининового» кашля, который является наиболее частой нежелательной реакцией со стороны органов дыхания и способен возникать при использовании всех препаратов группы иАПФ. Большинство исследователей считают, что появление кашля при приеме иАПФ происходит благодаря накоплению в эпителии бронхов брадикинина [75, 111]. По данным крупных исследований, наиболее часто кашель возникал при использовании периндоприла и рамиприла, а наименьшая частота кашля отмечалась в исследовании лизиноприла у больных ХСН — менее 1%. Тем не менее доля больных, у которых иАПФ были отменены из-за кашля, во всех этих исследованиях не превышала 1% [3].

Согласно данным исследований, затрудненное дыхание и бронхообструкция в 50% случаев возникают в первые 2 недели лечения и отмечаются у больных, принимавших иАПФ, в 8–10 раз реже, чем кашель [88]. Механизм развития бронхоспазма у больных, получавших иАПФ, связывают также с активацией кининов и продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, что сходно с механизмами развития бронхообструкции у больных БА. Важную роль в механизме развития играет бронхиальная гиперреактивность. Таким образом, длительное применение иАПФ у больных БА может приводить к обострениям БА и появлению одышки. Вместе с тем у больных ХОБЛ применение иАПФ относительно более безопасно. Согласно актуальным клиническим руководствам, регламентирующим ведение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью лёгких, современный объём доказательств, касающихся эффективности и переносимости ингибиторов

ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у данной категории больных, оценивается как недостаточный. Это не позволяет рассматривать перечисленные лекарственные средства в качестве препаратов первого выбора для стартовой терапии у таких пациентов. В то же время, если отсутствуют клинически значимые ограничения к их использованию, включение ИАПФ в схемы комбинированного лечения вполне допустимо [34].

По сравнению с другими классами препаратов БРА характеризуются более низкой частотой отмены из-за побочных эффектов, сопоставимой с плацебо. В ходе их применения феномен ослабления гипотензивного действия, в противоположность ИАПФ, не регистрируется. Это обусловлено тем, что угнетение активности ангиотензина II происходит вне зависимости от механизма его генерации [34]. У пациентов с ХОБЛ III–IV стадий терапия БРА характеризуется благоприятной переносимостью; дополнительно фиксируется положительная динамика кардиоваскулярных и респираторных показателей [90]. Многочисленные клинические исследования, демонстрирующие эффективность и благоприятный профиль переносимости БРА у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией, служат убедительным основанием для рекомендации этой группы препаратов в качестве терапевтического выбора у больных АГ, страдающих одновременно ХОБЛ и БА.

Препараты из группы **блокаторов кальциевых каналов** широко применяются в терапии АГ, обеспечивая значимое снижение как уровня АД, так и степени сердечно-сосудистого риска [63]. Наиболее изученными в клинических исследованиях являются дигидропиридиновые БКК (амлодипин, лерканидипин). Верапамил и дилтиазем, представляющие группу недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, исследовались в меньшем количестве работ, однако, согласно результатам метаанализов, их клиническая эффективность сопоставима с таковой у дигидропиридиновых производных. При этом антагонисты кальция, несмотря на свою результативность, характеризуются определёнными особенностями применения. Для недигидропиридиновых АК

свойственно отрицательное влияние на частоту сердечных сокращений, сократимость миокарда и проводимость (хроно-, ино- и дромотропные эффекты), поэтому их сочетание с другими лекарственными средствами, обладающими сходными гемодинамическими свойствами, противопоказано у пациентов с сердечной недостаточностью. Вместе с тем применение данных препаратов при выборе тактики контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей фибрилляцией предсердий является оправданным. Дигидропиридиновые антагонисты кальция, оказывая сосудорасширяющее действие, благодаря устранению компенсаторного спазма сосудов способны корригировать нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения у больных ХОБЛ с лёгочной гипертензией [42]. Однако, являясь исключительно селективными антагонистами, чувствительными к напряжению кальциевых каналов L-типа, которые преобладают в гладкой мускулатуре дыхательных путей, они способны снижать тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей. Так, в исследованиях использование амлодипина улучшало контроль над БА и снижало риски обострений в сравнении с группой контроля без амлодипина [118]. Таким образом, использование дигидропиридиновых БКК остается актуальным для лечения АГ у пациентов с ХОБЛ и БА.

Клиническая ценность диуретиков при сравнении с новыми классами гипотензивных средств подтверждена многоцентровыми клиническими исследованиями. Их гипотензивный эффект достигается способностью увеличивать выведение электролитов с мочой, усиливая диурез и снижая объем циркулирующей крови. Однако назначение диуретиков на фоне базисной терапии агонистами β2-рецепторов и глюкокортикостероидами у больных ХОБЛ и/или БА может вызвать ряд нежелательных реакций, таких как гипокалиемия, сгущение крови в условиях уже имеющегося вторичного эритроцитоза и метаболический алкалоз, которые наиболее характерны для петлевых диуретиков. Их применение обосновано в случае возникновения клинических проявлений декомпенсации ХСН либо при регистрируемом уровне расчетной скорости клубочковой фильтрации

(СКФ), не превышающем 30 мл/мин/1,73 м² [34]. Для комплексной терапии АГ у пациентов с БОЗ предпочтительным является использование тиазидных производных. Гипотензивные свойства тиазидных и тиазидоподобных диуретиков по степени выраженности сопоставимы с эффектом, достигаемым при применении ингибиторов АПФ, БРА, БКК и кардиоселективных бета-адреноблокаторов [94]. Данные диуретики не проявляют прямого негативного влияния на респираторную проходимость, что позволяет назначать их больным с ХОБЛ [34]. Клинические исследования не выявили прямого негативного влияния индапамида на продукцию слизи, однако нельзя полностью исключить теоретический риск, связанный с его влиянием на водно-электролитный баланс. Известно, что изменение электролитного состава может влиять на реологические свойства респираторной слизи. Тем не менее работы последних лет [25] подтверждают безопасность пролонгированной формы индапамида у пациентов с ХОБЛ, что согласуется с данными официальных инструкций, где увеличение мокроты упоминается как редкое (менее 1%) побочное явление, не имеющее четкой причинно-следственной связи с препаратом.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (или блокаторы минералокортикоидных рецепторов), прежде всего спиронолактон, считаются препаратами выбора на четвертой линии терапии резистентной АГ. Это назначение обычно производится на фоне максимально переносимых доз трех препаратов: иАПФ (или БРА), блокатора кальциевых каналов и тиазидоподобного диуретика. Исследование PATHWAY-2 и последующие метаанализы продемонстрировали, что добавление спиронолактона обеспечивает значимое дополнительное снижение АД [45]. Этот подход применим и у пациентов с сопутствующей ХОБЛ, так как данные препараты не оказывают негативного влияния на бронхиальную проходимость. Это делает их безопасной опцией для лечения резистентной АГ у данной категории больных. Следовательно, лекарственные средства класса антагонистов альдостероновых рецепторов подтвердили свою клиническую эффективность и могут быть рекомендованы к включению в комплексную терапию

резистентной артериальной гипертензии [18] и сердечной недостаточности у пациентов с БОЗ при условии отсутствия гиперкалиемии.

Гипотензивный эффект **бета-адреноблокаторов** (ББ) достигается за счет их способности блокировать β1- и/или β2-адренорецепторы и за счет уменьшения адренергического воздействия на кардиомиоциты (отрицательный хронотропный и инотропный эффект), а также снижения секреции ренина (блокада β1-рецепторов юкстагломерулярного аппарата почек). Кардиоселективные ББ рекомендованы в качестве АГТ при наличии особых клинических ситуаций. Предпочтительными показаниями для их назначения являются симптомная стенокардия напряжения, перенесенный ИМ, ХСН с низкой ФВ, ФП, аневризма аорты, контроль ЧСС, а также лечение АГ у женщин детородного возраста, особенно планирующих беременность [18]. Вместе с тем применение неселективных представителей данного класса может сопровождаться нежелательными эффектами, например, такими как гипогликемия у больных с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. А у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию, назначение неселективных форм ББ требует особого внимания к гликемическому профилю, поскольку подавление контринсулярного действия катехоламинов может стать причиной развития выраженной гипогликемии, вплоть до тяжёлых форм.

В некоторых случаях больные ХОБЛ и БА недополучают ББ из-за опасений врачей насчёт таких побочных эффектов, как ларингоспазм и бронхоспазм. В более ранних работах высказывалось предположение, что использование неселективных ББ способно провоцировать бронхоспазм у предрасположенных лиц и ослаблять действие бета-агонистов при ХОБЛ за счёт блокады бета-рецепторов, локализованных в гладкой мускулатуре дыхательных путей. Тем не менее результаты актуальных клинических исследований свидетельствуют о том, что применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов не провоцирует ухудшение лёгочной функции, характеризуется удовлетворительной переносимостью у лиц с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ),

способствует сокращению частоты обострений и даже ассоциировано со снижением летальности среди пациентов с ХОБЛ. Указанные эффекты обусловлены, в частности, улучшением сердечной деятельности, урежением частоты сердечных сокращений, антиаритмическим действием, уменьшением содержания циркулирующих провоспалительных цитокинов, подавлением хемотаксиса нейтрофилов, а также сокращением численности бокаловидных клеток и объёма вырабатываемой слизи. Вопреки распространённым опасениям, в актуальных исследованиях у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией продемонстрирована безопасность селективных бета-блокаторов. Более того, их применение не только не увеличивает риск обострений, но и улучшает выживаемость после перенесённого инфаркта миокарда на фоне ХСН, а при фибрилляции предсердий ассоциировано с лучшим прогнозом в сравнении с альтернативной терапией антагонистами кальция [126]. Тем не менее следует обратить внимание, что у больных с кислородозависимой ХОБЛ использование даже кардиоселективных ББ может ухудшать выживаемость [61]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с АГ и ХОБЛ, инициирование терапии кардиоселективными ББ необходимо осуществлять с минимальных дозировок, контролируя субъективную переносимость пациентом, проводя аускультацию лёгких и оценивая функцию внешнего дыхания с помощью спирометрии. Последующее увеличение доз ББ до максимально переносимой должно осуществляться только при отсутствии нежелательных реакций со стороны дыхательной системы [34]. В свою очередь, терапия кардиоселективными ББ у больных ХОБЛ должна сопровождаться базисной бронходилатирующей терапией, назначенной терапевтом или пульмонологом. Тем не менее, несмотря на доказанную безопасность, существуют данные, подтверждающие, что кардиоселективные ББ недоназначаются больным ХОБЛ с сердечной недостаточностью и ИБС [40, 97, 129].

У пациентов с БА применение ББ до сих пор остается «камнем преткновения» для многих исследователей. В то время как использование

неселективных форм является бесспорным абсолютным противопоказанием при БА, данные клинических испытаний свидетельствуют о том, что кардиоселективные ББ достаточно хорошо переносятся при астме, а крупные метаанализы предполагают, что неблагоприятный респираторный ответ на ББ варьируется в зависимости от степени кардиоселективности, дозы введения и индивидуального ответа [98]. Национальными руководствами по лечению БА по-прежнему рекомендуется избегать приема ББ. Однако клинические испытания, на которые они до сих пор опирались, зачастую оценивали воздействие неселективных ББ либо проводились на относительно ограниченных выборках лиц с БА. Поэтому не очевидно, возможно ли проецировать эти результаты на широкие популяции больных с БА во всем мире. Так, например, в крупном исследовании на когорте из 35 502 человек с активной формой бронхиальной астмы и ССЗ было продемонстрировано, что инициальное назначение кардиоселективных ББ не повышало значимо риски обострений астмы средней степени. Авторы предполагают, что кардиоселективные ББ при наличии строгих сердечно-сосудистых показаний могут назначаться пациентам с БА без значимого риска ухудшения течения основного заболевания, в то время как назначения неселективных ББ у этой категории больных следует избегать [98]. Тем не менее, у больных бронхиальной астмой рутинное использование кардиоселективных ББ клиническими рекомендациями пока не предусмотрено, и их назначение должно рассматриваться в индивидуальном порядке [134].

Выбор медикаментозной терапии у пациентов с коморбидностью ССЗ и БОЗ сопряжён с определёнными трудностями, обусловленными опасениями врачей относительно безопасности применения селективных ББ. Как следствие, такие пациенты недополучают необходимую терапию, что ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами. Исследования, посвящённые этой проблеме, немногочисленны, и тема требует дальнейшего изучения на кардиологических выборках.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика

Исследование проводилось на базе ФГБУ Национального медицинского исследовательского центра кардиологии им. Ак. Е.И. Чазова МЗ РФ. Протокол и документы этого проспективного наблюдательного исследования был одобрен и зарегистрирован локальным комитетом НИИ Кардиологии им. Чазова МЗ РФ по вопросам этики и медицинским исследованиям в клинической кардиологии – № 222 от 26.12.2016г, что соответствует международным стандартам GCP (Good Clinical Practice).

В исследование включались пациенты от 18 лет с артериальной гипертонией, артериальной гипертонией в том числе с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, поступающие через приемное отделение в кардиологический стационар ФГБУ Национального медицинского исследовательского центра кардиологии им. Ак. Е.И. Чазова МЗ РФ в период 2017 по 2019 гг. при наличии критериев включения и отсутствии критериев невключения. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и более; верифицированные сердечно-сосудистые патологии: артериальная гипертензия либо гипертоническая болезнь; АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца ИБС, нарушениями ритма сердца НРС, хронической сердечной недостаточностью; добровольное подписание пациентом письменного информированного согласия на безвозмездное участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст менее 18 лет; неподтвержденный диагноз АГ/ГБ, наличие симптоматической АГ; острый период инфаркта миокарда; острые респираторные вирусные инфекции; кровохарканье неизвестного происхождения; профузное легочное кровотечение; повышенная чувствительность, аллергические реакции на применение Сальбутамола в анамнезе; беременность, лактация;

деменция и установленные ранее психические нарушения; отказ больного от участия в исследовании; любые состояния, идентифицированные исследователем как факторы риска, делающие нецелесообразным или невозможным дальнейшее наблюдение за пациентом.

2.2. Этапы исследования

Исследование состояло из скринингового визита и трех последовательных этапов (Рисунок 2).

Скрининговый визит. Пациенты с наличием диагноза АГ, в т. ч. с ИБС, НРС, ХСН, на этапе поступления в специализированные кардиологические отделения подписывали добровольное информированное согласие на последующее проведение клинического обследования. На основании данных анамнеза были выделены больные: ССЗ с установленными ранее БОЗ (n=137) и ССЗ без БОЗ (n=863). Все пациенты заполняли разработанный модифицированный опросник факторов риска и симптомов бронхообструктивной патологии (ОККИ).

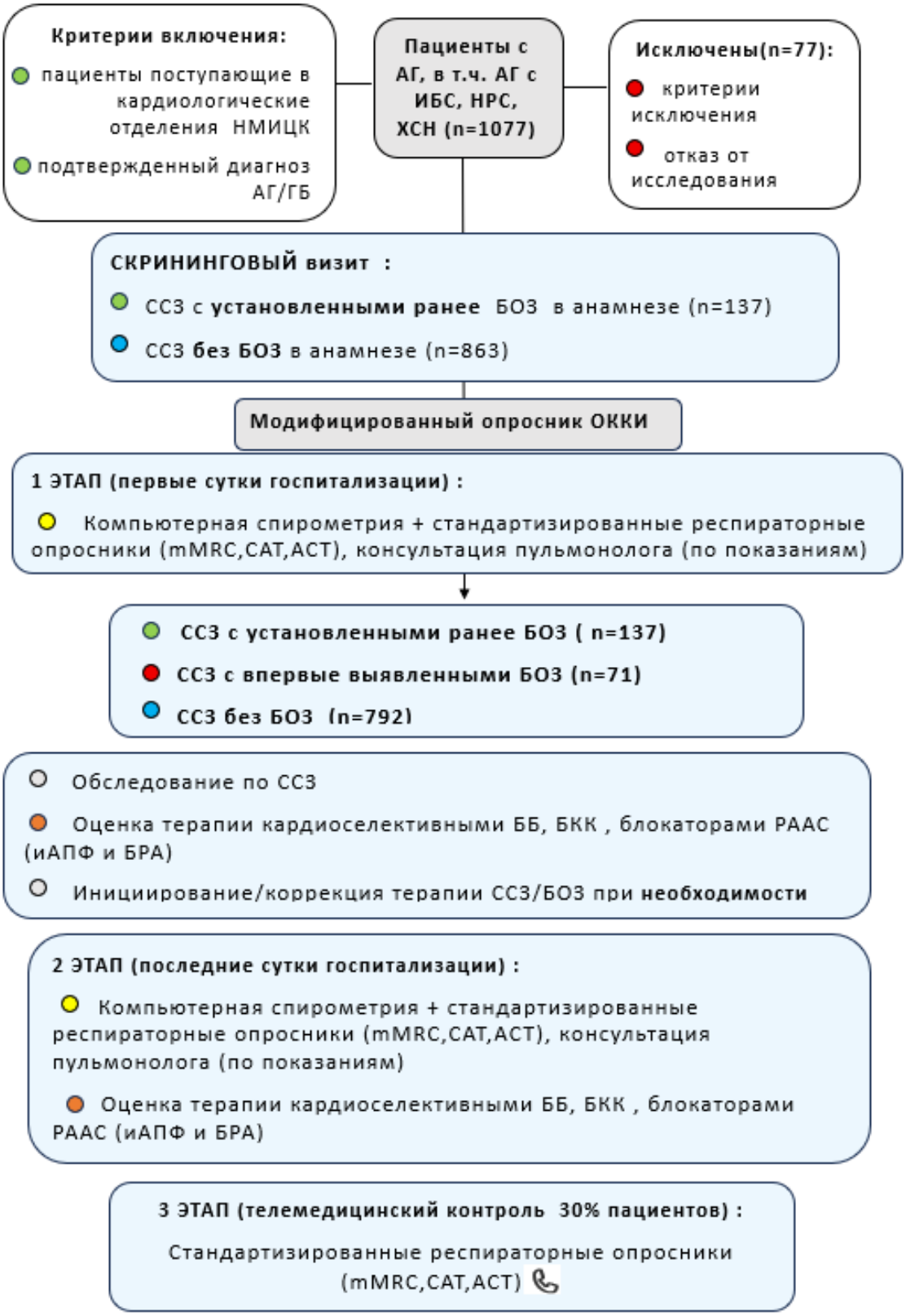


Рисунок 2 – Схема исследования

Были проанализированы жалобы пациентов и их анамнез, проводился физикальный осмотр. По результатам клинического обследования заполнялась карта индивидуального наблюдения с указанием следующих данных:

- рост, см;
- вес, кг;
- возраст, лет;
- индекс массы тела (ИМТ), кг/м²;
- систолическое артериальное давление (САД), мм рт. ст.;
- диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт. ст.;
- частота сердечных сокращений (ЧСС), уд/мин;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС), да/нет;
- инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, да/нет;
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, да/нет;
- хронические обструктивные заболевания легких (ХОБЛ и/или бронхиальная астма (БА)), да/нет;
- курение, да/нет; при положительном ответе – индекс пачка-лет;
- нарушения проводимости сердца и сердечного ритма, да/нет;
- хроническая сердечная недостаточность, да/нет;
- сахарный диабет (СД), да/нет;
- патология почек, да/нет;
- другие заболевания.

Опросник ОККИ.

На основе проведённого анализа литературных источников и патогенетических механизмов формирования БОЗ авторами настоящей работы был разработан модифицированный опросник для скрининга факторов риска и симптомов бронхообструктивной патологии - ОККИ, составленный из 4 вопросов о наличии у пациента **О**дышки, **К**ашля, **К**урения сигарет в анамнезе, хронической

рецидивирующей **И**нфекции дыхательных путей в анамнезе (Рисунок 3). Пациенты заполняли опросник в присутствии врача. Положительный ответ – 1 балл, отрицательный ответ – 0. Возможный суммарный балл по данному опроснику от 0 до 4.

Одышка в анамнезе*	да ☐	нет ☐
Хронический кашель	да ☐	нет ☐
Курение в анамнезе**	да ☐	нет ☐
Наличие в анамнезе хронической рецидивирующей инфекции дыхательных путей.	да ☐	нет ☐
*при физической нагрузке или при ускорении темпа ходьбы за последние 2-3 месяца **более 5 лет по 2 пачки в день/более 10 лет по 1 пачке в день		

Рисунок 3 – Модифицированный опросник для скрининга факторов риска и симптомов бронхообструктивной патологии (опросник ОККИ)

1 этап- обследование пациентов. Всем участникам исследования проводились компьютерная спирометрия и анкетирование стандартизированными респираторными опросниками mMRC, CAT, ACT. При выявлении отклонений от нормальных показателей спирометрии или при наличии установленного ранее диагноза БОЗ проводилась консультация пульмонолога. В результате активного выявления бронхообструктивной патологии среди всех участников исследования были сформированы три исследуемые группы:

- больные ССЗ с установленным ранее БОЗ (n=137)
- больные с впервые выявленным БОЗ в ходе исследования (n=71)
- больные ССЗ без БОЗ по результатам дообследования (n=792)

Проводилась оценка терапии кардиоселективными бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов, блокаторами РААС (иАПФ и БРА), принимаемой пациентами до госпитализации в кардиологические отделения (т. е. назначенной лечащими врачами до включения в исследование).

После проведения обследования по ССЗ лечащими врачами кардиологических отделений при наличии показаний проводилась коррекция или инициация фармакотерапии ССЗ. Больным с ранее установленными БОЗ и с впервые выявленными БОЗ пульмонологом при необходимости проводилась коррекция или инициация фармакотерапии согласно рекомендациям по ведению пациентов с бронхиальной астмой (GINA) и хронической обструктивной болезнью легких (GOLD).

2 этап - повторное обследование пациентов. В последние сутки госпитализации всем кардиологическим пациентам повторно проводилась компьютерная спирометрия и анкетирование стандартизированными респираторными опросниками. Проводилась повторно оценка частоты назначений кардиоселективных бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, блокаторов РААС (иАПФ и БРА).

3 этап - телемедицинский контроль пациентов. Спустя 3 месяца, генератором случайных чисел было отобрано 30% больных в каждой исследуемой группе для телемедицинского опроса с помощью стандартизированных респираторных опросников.

Обследование по ССЗ включало:

1. Электрокардиографическое исследование (ЭКГ). Исследование выполнялось с помощью трёхканального электрокардиографа модели EasyECG (производство Италия). Условия регистрации – состояние мышечного и эмоционального покоя после предварительного 20-минутного периода релаксации обследуемого. Запись биоэлектрических потенциалов сердца осуществлялась в двенадцати общепринятых отведениях. Скорость движения диаграммной ленты – 25 мм/с, калибровка – 10 мм/мВ, для анализа отбиралось не менее трёх последовательных кардиоциклов (QRS-комплексов).

2. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Для регистрации суточного профиля артериального давления в амбулаторных условиях применялся автоматический измерительный комплекс Space labs-90207

(производство США). До начала записи осуществлялась серия контрольных верифицирующих измерений. При отсутствии асимметрии показателей АД регистрацию производили на доминирующей верхней конечности; согласно большинству исследований, предпочтение отдавалось левой руке. В процессе мониторинга соблюдались временные интервалы: в дневной период — каждые 15 минут, в ночной — каждые 30 минут. Для анализа суточного ритма АД вычисляли средние величины систолического и диастолического давления в интервалах дневного бодрствования и ночного сна. Определялись следующие показатели: среднедневное систолическое АД (САД день, мм рт. ст.), средненочное систолическое АД (САД ночь, мм рт. ст.), среднедневное диастолическое АД (ДАД день, мм рт. ст.) и средненочное диастолическое АД (ДАД ночь, мм рт. ст.).

3. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводилось для выявления нарушений ритма и проводимости сердца с тремя биполярными электродными системами, обеспечивающими регистрацию в выбранных грудных отведениях. Вычислялись среднесуточная, среднедневная и средненочная частоты сердечных сокращений, эктопическая активность, фиксировались любые нарушения проводимости, паузы и динамика сегмента ST.

4. Всем испытуемым было проведено эхокардиографическое исследование по стандартному протоколу, включавшее одномерное сканирование и двухмерную визуализацию (М- и В-режим), а также допплеровскую оценку кровотока в импульсном, непрерывно-волновом и цветовом режимах. Оценивались величины конечного диастолического размера левого (КДР, см) и правого желудочка (ПЖ, см), конечного систолического размера левого желудочка (КСР, см), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗС, см) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см), фракция выброса левого желудочка по Симпсону (ФВ, %), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

5. Лабораторные методы исследования включали развёрнутый клинический анализ крови, а также биохимическое исследование крови с определением следующих показателей: аланинаминотрансферазы (АЛТ),

аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, креатинина, калия, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Венозную кровь забирали путём венопункции с помощью вакуумных систем.

Обследование по БОЗ включало:

1. Стандартизированные респираторные опросники COPD Assessment Test – CAT [133], Modified Medical Research Council Scale – mMRC [136], Asthma Control Test- ACT [132] валидизированы и применяются пульмонологами и терапевтами для оценки клинического состояния у больных с ХОБЛ и БА.

Опросник CAT оценивает влияние ХОБЛ на жизнь пациента. Он включает 8 вопросов, которые оценивают ключевые симптомы заболевания: кашель, выделение мокроты, стеснение в груди, одышку, ограничение активности дома, уверенность при выходе из дома, нарушения сна и уровень энергии. Каждый пункт оценивается пациентом по шкале от 0 до 5 баллов, где 0 соответствует отсутствию симптома, а 5 — его максимальной выраженности. Таким образом, общий балл может варьировать от 0 до 40 От 0 до 10 баллов – незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента, от 11 до 20 баллов – умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента, от 21 до 30 баллов – сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента, от 31 до 40 баллов – чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента.

С помощью стандартизированной шкалы **mMRC** оценивалась выраженность одышки пациентов. Пациент самостоятельно выбирал значение от 0 до 4 баллов, при этом 0 баллов интерпретировалось как отсутствие диспноэ (за исключением ситуаций с экстремально высокой физической нагрузкой), а 4 балла соответствовали возникновению одышки при минимальной физической активности. Итоговый показатель даёт возможность оценить степень ограничения повседневной активности пациента, обусловленного дыхательным дискомфортом.

Опросник **ACT**, состоящий из пяти вопросов, каждый из которых оценивается по пятибалльной шкале, характеризуется доступностью трактовки результатов, тесной взаимосвязью с инструментальными методами обследования и применимостью для отслеживания степени контроля заболевания в процессе

наблюдения, а значение 19 баллов и менее служит критерием неудовлетворительного контроля бронхиальной астмы.

2. Компьютерная спирометрия. Оценка скоростных параметров форсированного выдоха выполнялась с помощью прибора «SuperSpiro» (компания MICRO MEDICAL, Великобритания) в конфигурации «огибающая кривая» поток-объём, предусматривающей визуальный контроль качества. Проводилось три воспроизводимых попытки, из которых выбиралась наилучшая (с максимальными значениями). Анализу подлежали следующие показатели:

- жизненная емкость легких (ЖЕЛ в % и литрах)
- объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1 в % и литрах)
- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ в % и литрах)
- отношение ОФВ1/ФЖЕЛ - модифицированный индекс Тиффно (индекс Генслера)

Значение модифицированного индекса Генслера менее 70% указывает на наличие фиксированной бронхиальной обструкции, что отраженно в международных и отечественных рекомендациях по ведению больных ХОБЛ.

Для диагностики обратимости бронхиальной обструкции проводилась ингаляционная проба с бронхолитическим препаратом (сальбутамолом 400 мкг). Оценка бронходилатационного ответа проводилась через 15-20 мин. Использовались следующие формулы:

- ОФВ1абс. (мл) = ОФВ1 дилат. (мл) - ОФВ1 исх. (мл)
- ОФВ1исх. (%) = [ОФВ1 дилат. (мл) - ОФВ1 исх. (мл)] х 100% ОФВ1 исх. (мл)

Положительным результатом бронходилатационного теста считается соблюдение двух критериев: относительное увеличение объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) после ингаляции бронхолитического препарата на 12% и более и абсолютный прирост данного показателя на 200 мл и выше.

В зависимости от клинической ситуации врачом-пульмонологом выполнялась коррекция имеющейся лекарственной терапии у пациентов с установленным ранее диагнозом БОЗ либо инициирование базисной терапии

больным с впервые выявленными БОЗ в соответствии с актуальными международными протоколами ведения больных бронхиальной астмой (GINA) и хронической обструктивной болезнью легких (GOLD). При подозрении на БА дополнительно проводилось измерение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO).

При выявлении в ходе исследования параметров, соответствующих критериям исключения, пациенты выбывали из дальнейшего исследования. После завершения всех этапов исследования проводился анализ полученных данных и интерпретация результатов исследования.

2.3. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы IBM SPSS Statistics. Для проверки нормальности распределения использовался тест Колмогорова-Смирнова и тест Шапиро-Уилка. Непрерывные показатели, отвечавшие нормальному распределению, представлялись средним и стандартным отклонением. Не отвечавшие нормальному распределению непрерывные признаки представлялись с использованием медианы и интерквартильного размаха (Q, 25-ый и 75-ый процентили). Сравнение средних значений количественных непрерывных переменных между двумя независимыми группами проводилось с помощью критерия Стьюдента (в предположении равенства дисперсий в группах). Сравнение переменных, имеющих отклонение от нормального распределения в исследуемых группах, проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для сравнения парных выборок применялся критерий Вилкоксона (количественный признак) и Мак-Нимара (категориальный признак). Для оценки наличия ассоциаций между новыми назначениями исследуемых кардиологических препаратов и бинарными исходами (усиление антигипертензивной терапии) использовали модель множественной логистической регрессии с расчетом отношения шансов и 95% ДИ. Для сравнения более чем двух групп по

непрерывным признакам использовался дисперсионный анализ и непараметрический дисперсионный анализ Краскала-Уоллиса. Для оценки динамики изменения показателей по группам применялся дисперсионный анализ с повторными измерениями. Для выявления взаимосвязей между показателями рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона, а при ненормальном распределении выборки или для качественных признаков в порядковой шкале – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Оценка взаимосвязи между категориальными признаками проводилась с помощью анализа таблиц сопряженности и теста независимости хи-квадрат Пирсона. Уровень значимости для всех использованных критериев для принятия решения выбирался на уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка клинико-анамнестических показателей исследуемой выборки

Из 1077 обследованных в ходе исследования пациентов 77 испытуемых были исключены из итогового анализа по следующим причинам: острые респираторные вирусные инфекции (11 человек), беременность (1 человек), симптоматическая артериальная гипертензия (2 человека), невозможность продолжить участие в исследовании ввиду перевода пациентов в стационары некардиологического профиля из-за обострения сопутствующих заболеваний (5 человек). Еще 58 человек добровольно отказались от участия в исследовании. В конечном итоге для анализа было отобрано 1000 пациентов.

Средний возраст пациентов составил 64±10 лет, больные распределились в соотношении 543 (54.3%) мужчины, 457 (45,7%) женщины. Индекс курящего человека составил 10±5 пачка/лет, индекс массы тела 29,8±4,2 кг/м2. Профессиональные вредности имели 101 (10,1 %) пациент, 41 (4,1%) из которых были связаны с работой с различными газами, 30 (3%) работа с различного рода пылью и 30 (3%) с парами пищевой промышленности, 639(63,9%) больных имели высшее образование, 361 (36.1%) среднее образование. У 625 (62,5%) пациентов с АГ имелась сопутствующая ИБС, у 492 (49,2%) сопутствующая НРС и у 268 (26,8%) сопутствующая ХСН, 186 (18,6%) больных АГ были без ИБС, НРС, ХСН (в последующем т.н. АГ «изолированная»). На этапе включения в исследования 137 (13.7%) больных имели установленные ранее БОЗ (ХОБЛ и/или БА): ХОБЛ- 57 (5,7%), БА-71 (7,1%), сочетание БА с ХОБЛ - 9 (0,9%) и 863 больных не имели установленное ранее БОЗ (Таблица 2).

Таблица 2 – Общая характеристика исследуемых пациентов

Параметр	Значение
Возраст, лет	64±10
Мужчины/ женщины	543 (54,3%)/ 457 (45,7%)
ИКЧ, (пачка/лет)	10±5
Проф.вредности: Газ / пыль / пары пищевой промышленности.	41 (4,1%)/ 30 (3%)/ 30 (3%)
ИМТ, кг/м2	29,8±4,2
Образование: высшее/среднее	639 (63,9%)/ 361 (36,1%)
ИБС%	625 (62,5%)
НРС%	492 (49,2%)
ХСН%	268 (26,8%)
АГ без ИБС, НРС, ХСН (АГ «изолированная»)	186 (18,6%)
БОЗ в анамнезе при поступлении	137 (13,7%)
ХОБЛ/ БА/ БА с ХОБЛ в анамнезе при поступлении	57 (5,7%)/ 71 (7,1%)/ 9(0,9%)

Данные опубликованы в статье «Климова А.А. и др. Частота выявления сочетанной бронхообструктивной патологии у пациентов с артериальной гипертонией, поступающих в специализированный кардиологический стационар / А.А. Климова, Л.Г. Амбатьелло, Е.В. Смолякова, К.А. Зыков, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2023. – Т. 20. – № 1. – С. 35–43. » [15]

3.2. Оценка клинических и анамнестических данных, результатов функциональных и лабораторных исследований у кардиологических больных после активного выявления БОЗ

По результатам пульмонологического и кардиологического обследования все пациенты были разделены на 3 группы: 137 больных ССЗ с установленными

ранее БОЗ, 71 больного ССЗ с впервые выявленными БОЗ и 792 больных ССЗ без БОЗ. Сравнительная характеристика групп представлена в Таблице 3.

Группа ССЗ с установленными ранее БОЗ представлена больными ХОБЛ-52 (38%), БА-53 (39%), сочетание БА с ХОБЛ - 32 (23%). Средний возраст больных в группе составил 65,4±8,4 лет, 60% мужчин и 40 % женщин. Средний ИМТ составил 29,9±5,0 кг/м2, ИКЧ составила 26±16 пачка/лет. В представленной группе, пациентов с ИБС 110 (80%), НРС 105 (77%), ХСН 58 (42%), АГ изолированная 5 (3,6%). Пациентов с установленным сахарным диабетом было 34 (25%). Отягощенный семейный анамнез по БА имели 73 (53%) пациентов. Отягощенный аллергический анамнез у 99 (72%) пациентов. Высшее профессиональное образование имели 89 (65%), среднее специальное – 48 (35%) пациентов. Профессиональные вредности в результате воздействия газов имели 9 (6,5%) пациентов, пыли 15 (11%) пациентов, связанные с приготовлением пищи на открытом огне у 12 (9%) пациентов. По данным СМАД (мм рт ст): среднесуточное САД 124 [118; 134], среднесуточное ДАД 78 [75; 83], среднедневное САД 128 [123; 132], среднедневное ДАД 82 [79; 86], средненочное САД 113 [108; 119], средненочное ДАД 71 [69; 75]. По данным ХМЭКГ (уд/мин): среднесуточное ЧСС 76 [70; 82]. В анализах крови уровень креатинина 84 [75,3; 99] ммоль/л, ЛПНП 2,2 [1,8; 3,0] ммоль/л, Калий 4,9 [4,5; 5,0] ммоль/л, лейкоциты- 6,5 [5,6; 7,4] $*10^9$/л из выборки. ИГКС при поступлении получали 46 (33,6%) пациентов, ДДБА 48 (35%) пациентов, ДДМХ 34 (25%) пациентов. ИГКС после дообследования и коррекции терапии получали 85 (62%) пациентов, ДДБА 101 (74%) пациент, ДДМХ 44 (32%) пациентов в группе.

Группа ССЗ с впервые выявленными БОЗ представлена больными ХОБЛ – 62 (87%), БА – 6 (9%), сочетание БА с ХОБЛ – 3 (4%). Средний возраст больных в группе составил 64,7±8,1 лет, 80% мужчин и 20 % женщин. Средний ИМТ составил 29,6±3,4 кг/м2, ИКЧ составил 32,2±18,2 пачка/лет. В представленной группе, пациентов с ИБС 65 (92%), НРС 67 (94%), ХСН 50 (70%), АГ изолированной 1 (1,4%). Сопутствующий диагноз СД имели 23 (32%) пациента. Отягощенный

семейный анамнез по БА имели 14 (20%) пациентов. Отягощенный аллергический анамнез отмечался у 31 (44%) пациентов. Высшее профессиональное образование имели 34 (48%) пациентов, среднее специальное 37 (52%) пациентов. Профессиональные вредности в результате воздействия газов имели 15 (21%) пациентов, пыли 7 (10%) пациентов, связанные с приготовлением пищи на открытом огне у 5 (7%) пациентов. По данным СМАД (мм рт ст): среднесуточное САД в группе составило 118 [113; 123], среднесуточное ДАД 75 [72; 81], среднедневное САД 123 [119; 128], среднедневное ДАД 79 [77; 83], средненочное САД 109 [106; 117], средненочное ДАД 69 [66; 74]. По данным ХМЭКГ (уд/мин): среднесуточное ЧСС 70 [68; 74]. В анализах крови уровень креатинина 82 [76,7; 90] ммоль/л, ЛПНП 2,0 [1,7; 2,2] ммоль/л, Калий 5,0 [4,7; 5,1] ммоль/л, лейкоциты 7,0 [5,9; 7,9] $*10^9$/л из выборки. ИГКС после дообследования получали 9 (13%) пациентов, ДДБА 17 (24%) пациент, ДДМХ 60 (84%) пациентов в группе.

В группе ССЗ без БОЗ средний возраст больных составил 63,3±9,9 лет, 51% мужчин и 49 % женщин. Средний ИМТ составил 29,8±4,1 кг/м2, ИКЧ составила 10,2±6,6. В представленной группе, пациентов с ИБС 450 (57%), НРС 320 (40%), ХСН 160 (20%), АГ изолированной 180 (22,7%). Сопутствующий диагноз СД имели 128 (16%) пациентов группы. Отягощенный семейный анамнез по БА имели 16 (2%) пациентов. Отягощенный аллергический анамнез отмечался у 253 (32%) пациентов. Высшее профессиональное образование имели 516 (65%) пациентов, среднее специальное 276 (35%) пациентов. Профессиональные вредности в результате воздействия газов имели 17 (2%) пациентов, пыли 8 (1%) пациентов, связанные с приготовление пищи на открытом огне у 13 (1,6%) пациентов. По данным СМАД (мм рт ст): среднесуточное САД в группе составило 126,5 [121; 133], среднесуточное ДАД 81 [77; 85], среднедневное САД 130 [126; 136], среднедневное ДАД 84 [81; 88], средненочное САД 117 [110; 122], средненочное ДАД 74 [70; 79]. По данным ХМЭКГ (уд/мин): среднесуточное ЧСС 74 [70; 78]. В анализах крови уровень креатинина 84 [76; 92] ммоль/л, ЛПНП 2,7 [2,1; 3,7] ммоль/л, Калий 5,1 [4,7; 5,2] ммоль/л, лейкоциты 6,6 [5,7; 7,6] $*10^9$/л из группы.

Пациенты во всех трех группах были сопоставимы по индексу массы тела, уровню креатинина, калия, лейкоцитам в анализах крови ($p>0,05$). Пациенты достоверно различались между группами по ИКЧ, профессиональным вредностям от воздействия газа, аллергологическому и семейному анамнезу по БА, частоте сопутствующих ИБС, НРС, ХСН, СД, среднесуточному САД, ДАД и ЧСС, исходным и повторным спирометрическим показателям (ОФВ1(%), ФЖЕЛ (%), модифицированный индекс Тиффно), лабораторным показателям общего холестерина крови и ЛПНП ($p<0.05$).

Среди наиболее значимых клинико-анамнестических отличий у больных из группы ССЗ с впервые выявленными БОЗ обращали на себя внимание следующие: в данной группе преобладали больные с ХОБЛ (87%), доля которых была достоверно выше чем в группе ССЗ с установленными ранее БОЗ (38%) ($p<0,001$). ИКЧ был достоверно выше ($p<0,001$), профессиональные вредности от воздействий газов встречались достоверно чаще чем в других группах ($p<0,001$), а спирометрические показатели ОФВ1, ФЖЕЛ (%) и модифицированный индекс Тиффно при поступлении были достоверно ниже. В общем анализе крови, обращали внимание достоверно более высокие показатели гемоглобина, эритроцитов и нейтрофилов ($p<0,001$). Уровень глюкозы крови и доля больных сахарным диабетом 2 типа были достоверно выше, как и частота сопутствующих ИБС, НРС и ХСН ($p<0,001$). По данным СМАД отмечались достоверно более низкие показатели среднесуточного САД и ДАД, а также дневного САД и ДАД, чем в остальных группах ($p<0,05$), в то же время показатели ночного САД и ДАД у больных ССЗ с впервые выявленными БОЗ и ССЗ с установленными ранее БОЗ достоверно не отличались ($p>0,05$).

В группе ССЗ с установленными ранее БОЗ преобладали больные с БА (39%) и сочетанием БА с ХОБЛ (23%), они чаще имели отягощенный аллергический анамнез и семейный анамнез по БА, а показатель эозинофилов в общем анализе крови и среднесуточная ЧСС по данным ХМ-ЭКГ были достоверно выше, чем в других группах.

По уровню образования в группе ССЗ с установленными ранее БОЗ преобладали лица с высшим образованием, в отличие от группы ССЗ с впервые выявленными БОЗ, где доля лиц со среднем образованием была достоверно выше ($p>0,05$).

В группе больных ССЗ без БОЗ частота сопутствующих ИБС (57%), НРС (40%), ХСН (20%) была достоверно ниже, чем в группах ССЗ с БОЗ ($p<0,001$). В то же время среднесуточные показатели САД и ДАД по данным СМАД были достоверно выше чем у больных ССЗ с впервые выявленными БОЗ ($p<0,05$), как и показатели ЛПНП и общего холестерина ($p<0,001$).

Таблица 3 – Клиническая характеристика кардиологических больных в исследуемых группах

		ССЗ с БОЗ установленными ранее (n=137), гр.1	ССЗ с БОЗ впервые выявленными (n=71), гр.2	ССЗ без БОЗ (n=792), гр.3	p-значение*		
					p1-p2	p1-p3	p2-p3
Возраст, лет		65,4±8,4	64,7±8,1	63,3±9,9	0,94	**0,026**	0,676
Муж/ жен.		83 (60%)/ 54 (40%)	57 (80%)/14 (20%)	403 (51%)/ 389 (49%)	**0,008**	**0,036**	**<0,001**
ИКЧ		26±16	32,2±18,2	10,2±6,6	**<0,001**		
Проф. вредности	газ	9 (6,5%)	15(21%)	17(2%)	**<0,05**		
	пыль	15 (11%)	7(10%)	8(1%)	0,83	**<0,001**	**<0,001**
	Готовка на открытом огне	12 (9%)	5(7%)	13(1,6%)	0,79	**<0,001**	**0,012**
ИМТ, кг/м2		29,9±5,0	29,6±3,4	29,8±4,1	>0.05		
Образование: высшее/среднее		89 (65%)/ 48(35%)	34 (48%)/ 37 (52%)	516 (65%)/ 276 (35%)	**0,035**	0,78	**0,011**
Аллергоанамнез		99 (72%)	31 (44%)	253 (32%)	**<0,001**	**<0,001**	**0,036**
Исходно	БА%	71 (52%)	-	-	-		
	ХОБЛ%	57 (41%)	-	-	-		
	БА с ХОБЛ%	9 (7%)	-	-	-		
После обслед.	БА%	53 (39%)	6 (9%)	-	**<0,001**		
	ХОБЛ%	52 (38%)	62 (87%)	-	**<0,001**		
	БА с ХОБЛ %	32 (23%)	3 (4%)	-	**<0,001**		
ИБС %		110 (80%)	65 (92%)	450 (57%)	**0,021**	**<0,001**	**<0,001**
НРС %		105 (77%)	67 (94%)	320 (40%)	**0,011**	**<0,001**	**<0,001**

Продолжение Таблицы 3

		ССЗ с БОЗ установленными ранее (n=137), гр.1	ССЗ с БОЗ впервые выявленными (n=71), гр.2	ССЗ без БОЗ (n=792), гр.3	р-значение*		
					p1-p2	p1-p3	p2-p3
ХСН %		58 (42%)	50 (70%)	160 (20%)	**0,009**	**<0,001**	**<0,001**
АГ изолир. %		5 (3,6%)	1 (1,4%)	180 (22,7)	0,88	**<0,001**	**<0,001**
СМАД, мм рт ст	ср. сут САД	124 [118;134]	118 [113;123]	126,5 [121;133]	**<0,001**	0,21	**<0,001**
	ср. сут ДАД	78 [75;83]	75 [72;81]	81 [77;85]	**0,003**	**0,014**	**<0,001**
	ср. днев САД	128 [123;132]	123 [119;128]	130 [126;136]	**<0,001**		
	ср. днев ДАД	82 [79;86]	79 [77;83]	84 [81;88]	**0,02**	**<0,001**	**<0,001**
	ср. ночн. САД	113 [108;119]	109 [106;117]	117 [110;122]	0,06	**<0,001**	**<0,001**
	ср. ночн. ДАД	71 [69;75]	69 [66;74]	74 [70;79]	0,08	**<0,001**	**<0,001**
	ср. сут. ЧСС, уд/мин	76 [70;82]	70 [68;74]	74 [70;78]	**<0,001**		
поступление	ОФВ1 (% долж)	84 [71;92]	72 [62;83]	114 [104;124]	**0,017**	**<0,001**	**<0,001**
	ФЖЕЛ (% долж)	97 [89;106]	92 [86;100]	113 [104;125]	**0,016**	**<0,001**	**<0,001**
	Инд. Генслера (%)	68 [64;74]	64 [56;67]	79,9 [76;84]	**0,031**	**<0,001**	**<0,001**
выписка	ОФВ1 (% долж)	87,5 [75,3; 97,6]	75 [64,2; 85,9]	115 [104,3;124,9]	**0,019**	**<0,001**	**<0,001**
	ФЖЕЛ (% долж)	99,2 [92,1; 110,8]	93,6 [87,9; 102,3]	114,5[104,2; 124,7]	**0,009**	**<0,001**	**<0,001**
	Инд. Генслера (%)	66,3 [61,7;79]	64,5 [54,8;66,7]	80,2 [70,7;84,3]	**0,017**	**<0,001**	**<0,001**
Креатинин, мкмоль/л		84 [75,3; 99]	82 [76,7; 90]	84 [76; 92]	>0.05		
ЛПНП, ммоль/л		2,2 [1,8; 3,0]	2,0 [1,7; 2,2]	2,7 [2,1; 3,7]	**0,004**	**<0,001**	**<0,001**

Продолжение Таблицы 3

	ССЗ с БОЗ установленными ранее (n=137), гр.1	ССЗ с БОЗ впервые выявленными (n=71), гр.2	ССЗ без БОЗ (n=792), гр.3	p-значение*		
				p1-p2	p1-p3	p2-p3
АЛТ, Ед/л	22 [16; 29]	24 [21; 29]	22[18; 28]	>0.05		
АСТ, Ед/л	24 [19; 29]	24 [21; 28]	21 [19; 28]	0,79	0,07	**0,032**
Сахарный диабет, %	34 (25%)	23 (32%)	128 (16%)	**<0,001**		
Калий, ммоль/л	4,9 [4,5; 5,0]	5,0 [4,7; 5,1]	5,1 [4,7; 5,2]	>0.05		
СОЭ, мм/ч	9 [5; 18]	12 [6; 20]	8 [4; 15]	**0,04**	0,62	**0,002**
Лейкоциты, 10^9/л	6,5 [5,6; 7,4]	7,0 [5,9; 7,9]	6,6 [5,7 7,6]	>0.05		
Эритроциты, 10^{12}/л	4,8 [4; 5,2]	5,1 [4,8; 5,2]	4,7 [4,4; 5,1]	**<0,001**	0,83	**<0,001**
Гемоглобин г/л	138 [134; 148]	148[141;159]	134 [121;146]	**<0,001**	0,71	**<0,001**
Абс. число нейтрофилов, 10^9/л	3,9 [3,4; 5,1]	6,4 [4,2; 9]	4,4 [3,3; 5,4]	**<0,001**	0,69	**<0,001**
Абс. число эозинофилов, 10^9/л	5 [3; 7]	2 [1; 3]	1 [1; 2]	**<0,001**	**<0,001**	0,87

Примечание: ИКЧ – индекс курящего человека, ИМТ – индекс массы тела, БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, САД – среднесуточное систолическое АД, ср. сут. ДАД – среднесуточное диастолическое АД, ср. днев. САД – среднедневное систолическое АД, ср. днев. ДАД – среднедневное диастолическое АД, ср. ночн. САД – средненочное систолическое АД, ср. ночн. ДАД – средненочное диастолическое АД, ОФВ1 – обьем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость легких, инд. Генслера – индекс Генслера. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± SD) для количественных признаков с нормальным распределением и в виде медианы и межквартильных интервалов (Q, 25-ый и 75-ый процентили) – для признаков с распределением, отличным от нормального. Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений и процентов (%). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

3.3. Частота сопутствующих БОЗ у кардиологических больных при поступлении и после дообследования

В рамках исследования была оценена частота сопутствующих БОЗ до и после пульмонологического обследования всех больных ССЗ, что детально отражено на рисунке 4. На этапе включения в исследование 137 (13.7%) больных имели установленные ранее БОЗ: ХОБЛ- 57 (5,7%), БА-71 (7,1%), сочетание БА с ХОБЛ - 9 (0,9%) [15]. После активного выявления бронхообструктивной патологии среди всех участников исследования число больных БОЗ увеличилось до 208 (20.8%). У 71 (7,1%) пациента с ССЗ были впервые выявлены БОЗ: 65 новых случаев ХОБЛ (3ем пациентам ранее установленный диагноз БА был переведен в ХОБЛ по результатам обследования), 6 новых случаев БА и 3 новых случая сочетания БА с ХОБЛ. У 15 пациентов с ранее установленной БА и у 8 с ранее установленной ХОБЛ выявлено сочетание БА с ХОБЛ. На Рисунке 4 детально отражено то, как после пульмонологического обследования у больных ССЗ трансформировались сопутствующие диагнозы ХОБЛ и/или БА от исходных.

По итогу число кардиологических больных с ХОБЛ увеличилось до 114 (11,4% от общего количества пациентов), с БА уменьшилось до 59 (5,9% от общего количества пациентов), с сочетанием БА и ХОБЛ увеличилось до 35 (3,5% от общего количества пациентов). Анализ показал, что 34% всех БОЗ были диагностированы впервые в ходе исследования. В результате гиподиагностика ХОБЛ составила 57%, БА 10,2%, БА с ХОБЛ 74,3%. Отдельно следует отметить наличие гипердиагностики сопутствующих БА у больных ССЗ, которая составила 4,2%.

В ходе исследования также сравнивалась частота сопутствующих БОЗ у больных АГ с сопутствующими ИБС, НРС, ХСН и АГ изолированной. Для этого все больные с АГ были распределены по 4 группам : АГ с ИБС, АГ с НРС, АГ с ХСН (не исключалось наличие у одного и того же пациента сочетания этих нозологий) и АГ изолированная. Таким образом, среди 1000 больных АГ , было

выделено 1571 случаев заболеваний, где : ИБС 625 случая , НРС 492 случая, ХСН 268 случаев, АГ изолированная 186 случаев.

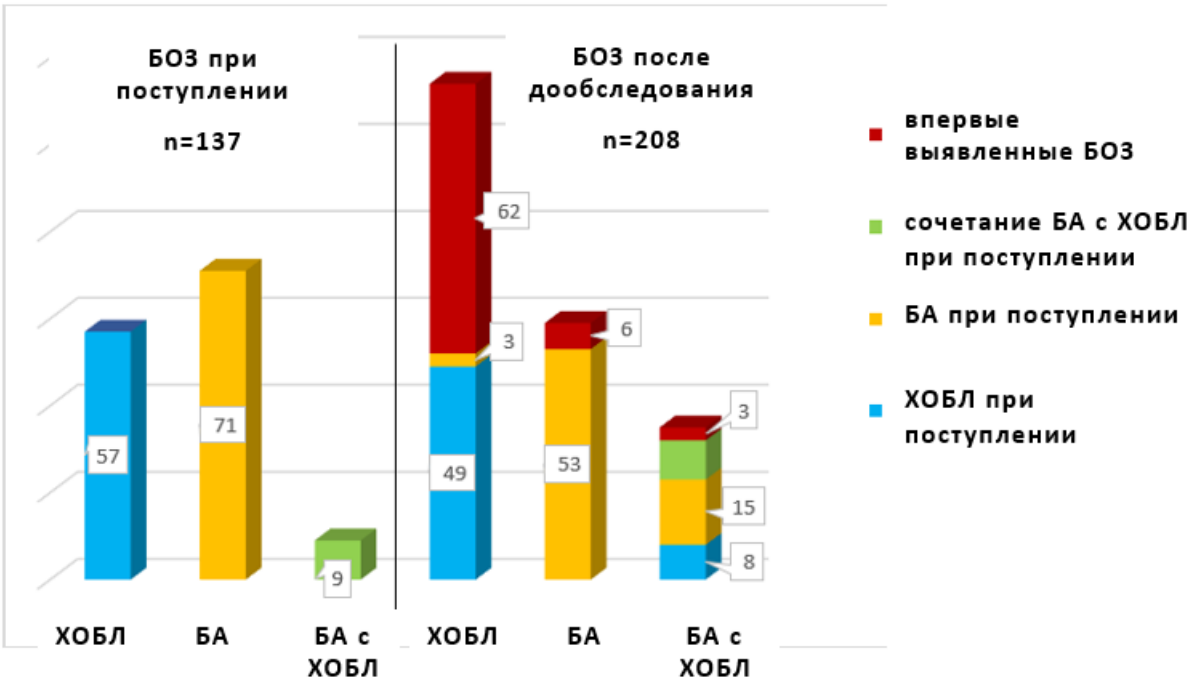


Рисунок 4 – Динамика частоты сопутствующих БОЗ (ХОБЛ и/или БА) у больных ССЗ после пульмонологического обследования

После пульмонологического обследования больных ССЗ отмечалось достоверное увеличение частоты сопутствующих БОЗ в группе АГ с ИБС со 110 (17,6%) до 175 (28,3%) в группе АГ с НРС со 105 (21%) до 172 (35%), с 58 (21,6%) до 108 (40,3%) в группе АГ с ХСН ($p<0.001$), а в группе больных АГ изолированной отмечена лишь тенденция с 5 (2,7%) до 6 (3,2%), но статистически значимой динамики не выявлено ($p=0.317$). Результаты представлены на Рисунке 5. Были выявлены новые случаи БОЗ : 65 в группе АГ с ИБС, 67 в группе АГ с НРС, 50 в группе АГ с ХСН. Таким образом гиподиагностика БОЗ в группе АГ с ИБС составила 37%, в группе АГ с НРС 39% и была наиболее высокой в группе АГ с ХСН – 46%.

В рамках исследования была оценена динамика частоты сопутствующих ХОБЛ, БА и сочетания БА с ХОБЛ в группах АГ с ИБС, НРС, ХСН после

пульмонологического обследования. В результате отмечалось достоверное увеличение частоты сопутствующей ХОБЛ в группе АГ с ИБС с 53 (8,5%) до 109 (17%), в группе АГ с НРС с 41 (8.3%) до 95 (19%), с 24 (8,9%) до 66 (24,6%) в группе АГ с ХСН ($p<0.001$). Результаты представлены на Рисунке 6. Были выявлены новые случаи ХОБЛ : 64 в группе АГ с ИБС, 61 в группе АГ с НРС, 49 в группе АГ с ХСН. Таким образом гиподиагностика ХОБЛ в группе АГ с ИБС составила 59%, в группе АГ с НРС 64% и была наиболее высокой в группе АГ с ХСН – 74%.

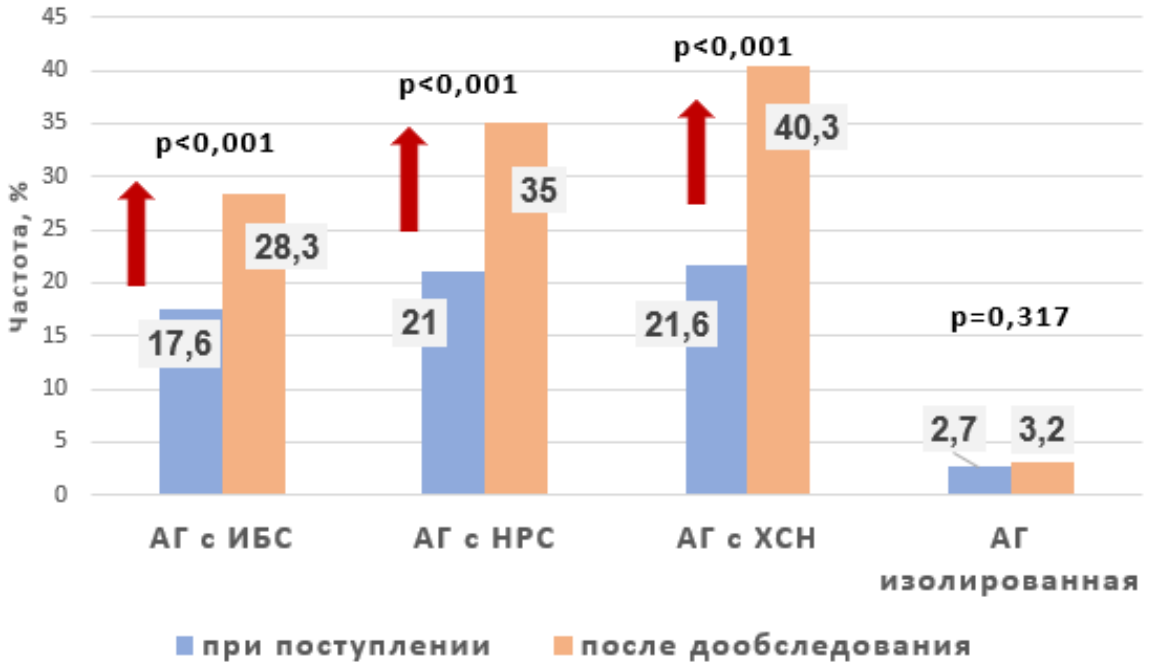


Рисунок 5 – Динамика выявления сопутствующих БОЗ после пульмонологического обследования в группах АГ с ИБС, НРС, ХСН и АГ изолированной

Аналогично наблюдалось достоверное увеличение частоты сочетания БА с ХОБЛ в группе АГ с ИБС с 2 (0,3%) до 24 (3,8%), в группе АГ с НРС с 7 (1,4%) до 29 (6%) и до 20 (7,4%) в группе АГ с ХСН ($p<0.001$). Результаты представлены на Рисунке 7. Были выявлены новые случаи сочетания БА с ХОБЛ : 22 в группе АГ с ИБС, 22 в группе АГ с НРС и 20 в группе АГ с ХСН. Таким образом выявлена высокая гиподиагностика сочетания БА с ХОБЛ в группе АГ с ИБС – 92%, в группе АГ с НРС – 76% . Отдельного внимания заслуживает гиподиагностика сочетания

БА с ХОБЛ в группе АГ с ХСН, которая была 100%, ввиду того, что все случаи сочетания БА с ХОБЛ были выявлены впервые в ходе исследования.

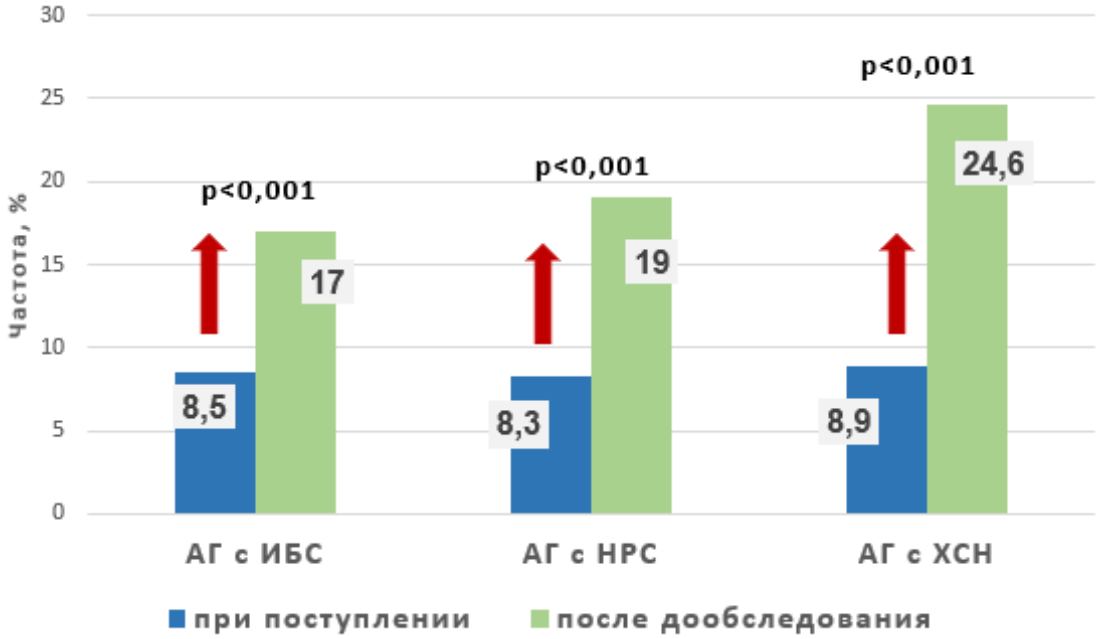


Рисунок 6 – Динамика выявления сопутствующей ХОБЛ после пульмонологического обследования в группах АГ с ИБС, НРС, ХСН

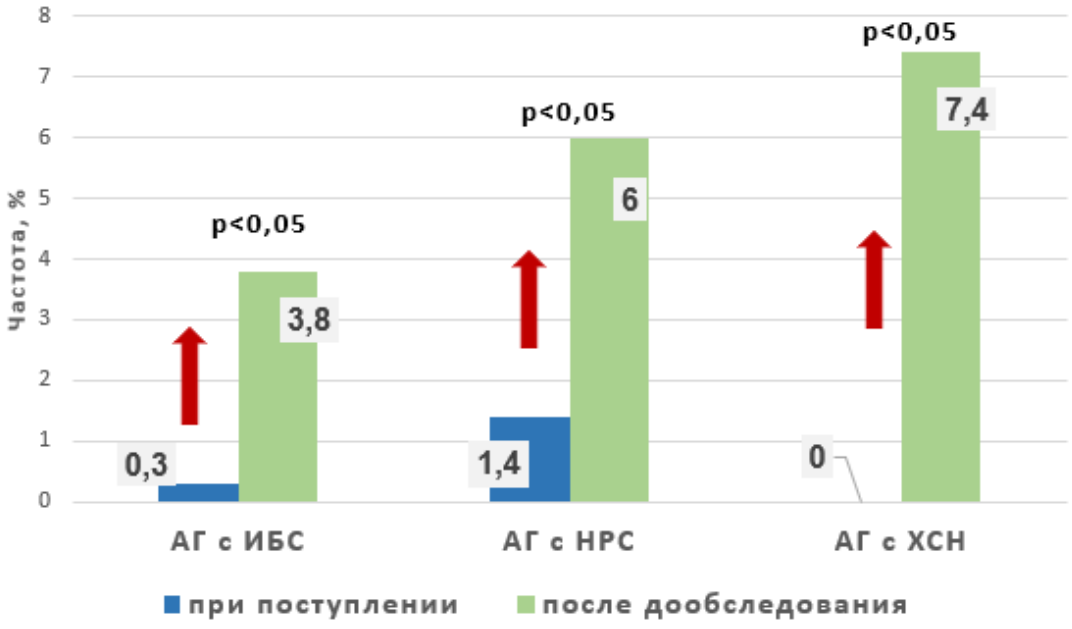


Рисунок 7 – Динамика выявления сочетания БА с ХОБЛ после пульмонологического обследования в группах АГ с ИБС, НРС, ХСН

В то же время в отношении БА отмечены лишь статистически не значимые тенденции к снижению ее частоты в группе АГ с ИБС с 55 (8,8%) до 42 (6,7%), АГ

с НРС с 57 (11,5 %) до 48 (10 %) и с 34 (12,6%) до 22 (8,2%) в группе АГ с ХСН ($p>0,05$), ввиду того, что 14 случаев из группы АГ с ИБС, 14 случаев из группы АГ с НРС и 12 случаев из группы АГ с ХСН были переведены в ХОБЛ и сочетание БА с ХОБЛ после пульмонологического обследования. Таким образом имела место гипердиагностика БА в группе АГ с ИБС – 5%, АГ с НРС – 3,5%, АГ с ХСН – 6%. Тем не менее были выявлены новые случаи БА: 1 в группе АГ с ИБС, 5 в группе АГ с НРС, в группе АГ с ХСН новых случаев БА не выявлено. Таким образом гиподиагностика БА была наиболее значимой в группе АГ с НРС – 10,4%.

3.4. Оценка респираторных симптомов и факторов риска бронхообструктивной патологии у больных ССЗ с наличием и без БОЗ с помощью модифицированного опросника

Оценка респираторных симптомов и факторов риска бронхообструктивной патологии проводилась на скрининговом визите среди всех участников исследования, с помощью разработанного модифицированного опросника (опросник ОККИ). По симптомам опросника ОККИ частота одышки и кашля достигала 100% в группах ССЗ с установленными ранее и с выявленными впервые БОЗ [15]; частота этих симптомов была достоверно ниже в группе ССЗ без БОЗ ($p<0,001$). Частота курения и хронических рецидивирующих инфекций дыхательных путей в анамнезе была достоверно выше в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ (в том числе по сравнению с группой ССЗ с установленными ранее БОЗ) и достоверно ниже в группе ССЗ без БОЗ ($p<0,001$) по сравнению с группами ССЗ и БОЗ. Результаты представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Частота симптомов и факторов риска БОЗ по результатам модифицированного опросника у кардиологических больных с наличием и без БОЗ

	ССЗ с установленными ранее БОЗ, n=137	ССЗ с впервые выявленными БОЗ, n=71	ССЗ без БОЗ, n=792
Одышка	137 (100%)	71 (100%)	677 (85%)*
Кашель	137 (100%)	71 (100%)	438 (55%)*
Курение в анамнезе	96 (70%)	67 (94%)	361 (45%)*
Хронические рецидивирующие инф. дых путей в анамнезе	42 (31%)	44 (62%)	75 (9%)*
Примечание: БОЗ – бронхообструктивные заболевания (ХОБЛ и БА), ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (% от общего числа группы). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$*			

При анализе результатов опросника ОККИ все пациенты распределились относительно суммарного балла 2, где < 2 (0-1) баллов выявлено в 324 случая, представленных исключительно больными ССЗ без БОЗ (41% всех случаев ССЗ без БОЗ). Суммарный балл ≥ 2 (2-4) имели 676 пациентов: 137 с установленном ранее БОЗ (100% всех случаев установленных ранее БОЗ), 71 новые БОЗ (100% всех новых БОЗ) и 468 ССЗ без БОЗ (59% всех ССЗ без БОЗ). Суммарный балл 2 имели 204 пациента, 32 с установленными ранее БОЗ (23%), 4 новых БОЗ (6%), 168 ССЗ без БОЗ (21%). Суммарный балл равный 3 имели 332 пациента: 72 с установленными ранее БОЗ (53% всех случаев установленных ранее БОЗ), 23 новых БОЗ (32% всех новых БОЗ) и 237 ССЗ без БОЗ (30 % всех случаев ССЗ без БОЗ). Суммарный балл равный 4 имели 140 пациентов: 33 с установленным ранее БОЗ (24% всех случаев установленных ранее БОЗ), 44 выявленные впервые БОЗ (62% выявленных впервые случаев БОЗ) и 63 ССЗ без БОЗ (8% всех случаев ССЗ

без БОЗ). Обобщенные данные по анализу результатов опросника ОККИ представлены в Таблице 5.

Таким образом, суммарный балл <2 (0-1) по опроснику ОККИ имели только пациенты с ССЗ без БОЗ [16]. В этой же группе суммарный балл ≥2 (2-4) встречался значимо ниже, чем в группах ССЗ с БОЗ (p< 0,001). При детальном анализе суммарный балл равный 2 встречался достоверно реже у пациентов с ССЗ с впервые диагностированными БОЗ. Суммарный балл равный 3 достоверно преобладал в группе ССЗ с установленными ранее БОЗ. Суммарный балл 4 значимо различался между всеми группами, реже встречался в группе ССЗ без БОЗ и чаще у пациентов с первые диагностированными БОЗ. Наибольший процент впервые диагностированных случаев БОЗ и наименьшее попадание случаев ССЗ без БОЗ было при суммарном балле 4, что увеличивало скрининговую ценность опросника относительно недиагностированных ранее случаев БОЗ у кардиологических больных.

Таблица 5 – Сравнительная оценка числа пациентов в группах с итоговыми баллами по опроснику ОККИ

Опросник ОККИ	ССЗ установленными ранее БОЗ (n=137)	ССЗ с впервые выявленными БОЗ (n=71)	ССЗ без БОЗ (n=792)
0 баллов	0 (0%)	0 (0%)	65 (8%)
1 балл	0 (0%)	0 (0%)	259 (33%)
2 балла	32 (23%)	4 (6%)*	168 (21%)
3 балла	72 (53%)*	23 (32%)	237 (30%)
4 балла	33 (24%)	44(62%)*	63 (8%)
Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (% от общего числа группы), *p< 0,05. Сокращения: БОЗ – бронхообструктивные заболевания (ХОБЛ и БА), ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.			

В ходе исследования был выполнен ROC-анализ, позволяющий оценить чувствительность и специфичность опросника ОККИ по суммарной оценке факторов риска и симптомов бронхообструктивной патологии (Рисунок 8).

Площадь под операционной кривой составила 0,796, доверительный интервал 0,773–0,824, p=0,013. При пороге отсечения ≥2 балла опросник обладал 100% чувствительностью (все пациенты с БОЗ набрали ≥2 балла), а отрицательная прогностическая ценность составила 100% (среди набравших 0-1 балл не было ни одного случая БОЗ), исключая попадание больных с БОЗ. В то же время при итоговом балле 2 и 3 опросник не обладал достаточным уровнем чувствительности и специфичности. При итоговом балле 4 специфичность опросника составила 92%, чувствительность – 37%, отрицательная прогностическая ценность составила 84,8%, положительная прогностическая ценность – 55%.

Для оценки чувствительности и специфичности опросника ОККИ относительно впервые выявленных случаев БОЗ у больных с ССЗ (n=71), из выборки (n=1000) были исключены установленные ранее случаи БОЗ (n=137). Проводился ROC-анализ, площадь под операционной кривой составила 0,874, доверительный интервал 0,85–0,89, p=0,0001 (Рисунок 9). При итоговых баллах 0 или 1 опросник аналогично обладал отрицательной прогностической ценностью 100%. При итоговом балле 2 и 3 опросник не обладал достаточным уровнем чувствительности и специфичности. При итоговом балле 4 чувствительность опросника составила 62%, специфичность – 92%.

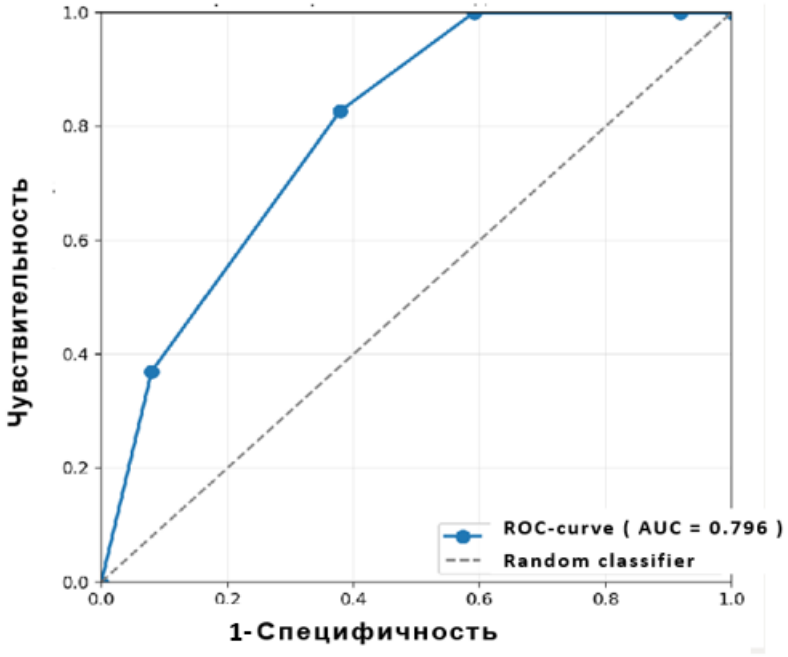


Рисунок 8 – Оценка чувствительности и специфичности опросника ОККИ для диагностики всех случаев БОЗ, ROC-кривая

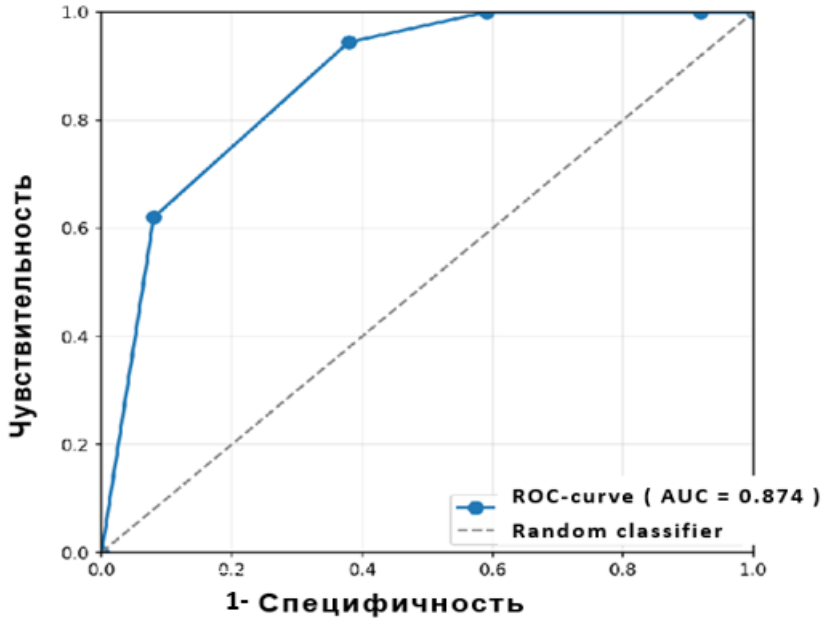


Рисунок 9 – Оценка чувствительности и специфичности опросника ОККИ для диагностики новых случаев БОЗ, ROC-кривая

3.5. Результаты спирометрического исследования в группах кардиологических пациентов в сочетании и без БОЗ, стратифицированных на основании модифицированного опросника ОККИ

«В группе ССЗ и БОЗ (с установленными ранее и диагностированным впервые) пациентов с баллом <2 по опроснику ОККИ не выявлено, поэтому анализу подверглись только пациенты из этих групп с баллом ≥2» [16]. Медианы показателей ОФВ1 и ФЖЕЛ в процентах от должного значения в группе больных ССЗ с установленными ранее БОЗ находилась в пределах нормальных значений, медиана индекса Генслера была снижена. В группе ССЗ с впервые диагностированными БОЗ медианы ОФВ1 и индекса Генслера были снижены, медиана ФЖЕЛ в пределах нормы. Медиана показателей ОФВ1, ФЖЕЛ, индекса Генслера была достоверно ниже в группе ССЗ с впервые диагностированными БОЗ в сравнении с группой ССЗ с установленными ранее БОЗ (Таблица 6).

Таблица 6 – Данные компьютерной спирометрии у больных ССЗ с БОЗ

Спиромет-рические показатели	ССЗ с установленными ранее БОЗ (n=137)	ССЗ с впервые диагностированными БОЗ (n=71)	Норма	p-значение
ОФВ1 %	84 [71;92]	72 [62;83]	> 80%	0,017
ФЖЕЛ %	97 [89;106]	92 [86;100]	>80%	0,016
индекс Генслера	68 [64;74]	64 [56;67]	>70%	0,031
Примечание: Значения представлены в виде медианы и [25;75 перцентиль]. Сокращения: БОЗ – бронхообструктивные заболевания (ХОБЛ и БА), ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ОФВ1 – обьем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость легких, индекс Генслера – модифицированный индекс Тиффно.				

Таблица 7 – Данные компьютерной спирометрии у больных ССЗ без БОЗ

Спирометрические показатели	ССЗ без БОЗ ОККИ ≥ 2	ССЗ без БОЗ ОККИ< 2	p-значение
ОФВ1 %	112 (101;120)	119 (107;130)	0,019
ФЖЕЛ %	112 (102;121)	118 (106;130)	0,028
индекс Генслера	80 (78;83)	84 (79; 87)	0,043
Примечание: Значения представлены в виде медианы и [25;75 перцентиль]. Сокращения: БОЗ – бронхообструктивные заболевания (ХОБЛ и БА), ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ОФВ1 – обьем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость легких, индекс Генслера – модифицированный индекс Тиффно.			

Сравнительная характеристика основных показателей компьютерной спирометрии в группе ССЗ без БОЗ имеющих <2 баллов и ≥2 баллов по опроснику ОККИ представлена в Таблице 7. В обеих подгруппах медианы исследуемых показателей находились в пределах нормальных значений, однако были достоверно ниже в подгруппе с баллом ≥ 2 [16].

При сравнительном анализе выявлено, что у больных ССЗ имеющих <2 баллов по опроснику ОККИ были достоверно выше спирометрические показатели ОФВ1 % (Рисунок 10), ФЖЕЛ % (Рисунок 11) и индекс Генслера (Рисунок 12), чем у больных ССЗ как с наличием, так и без сопутствующих БОЗ имеющих ≥2 баллов по опроснику (p <0,05). В группе больных ССЗ с впервые выявленными БОЗ спирометрические показатели (ОФВ1 %, ФЖЕЛ % и индекс Генслера) достоверно ниже чем у больных ССЗ с установленными ранее БОЗ.

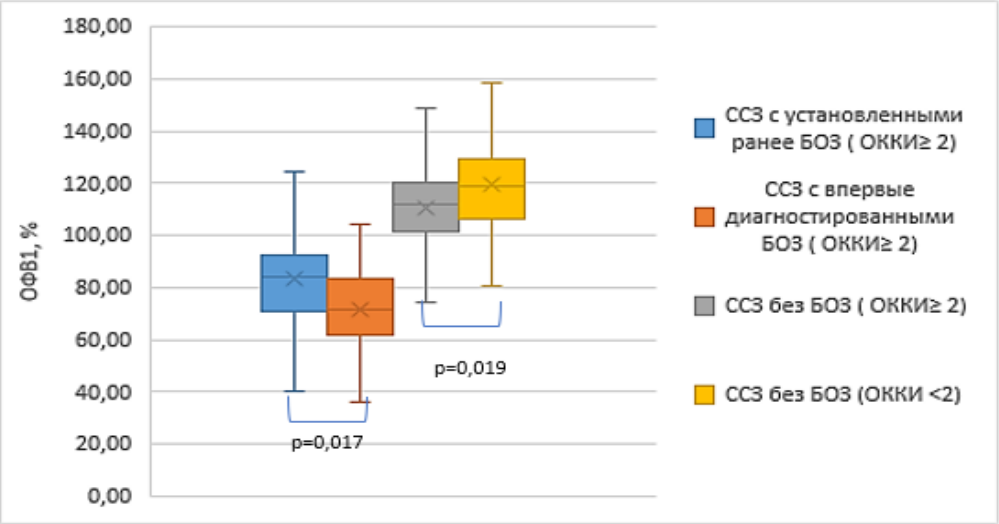


Рисунок 10 – Спирометрический показатель ОФВ1 в % от должного в группах больных ССЗ с наличием и без БОЗ

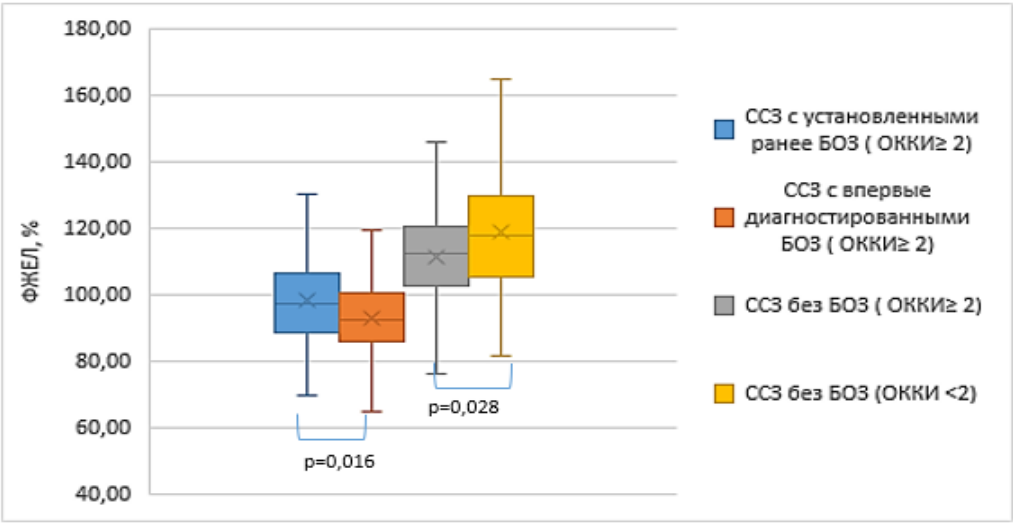


Рисунок 11 – Спирометрический показатель ФЖЕЛ в % от должного в группах больных ССЗ с наличием и без БОЗ

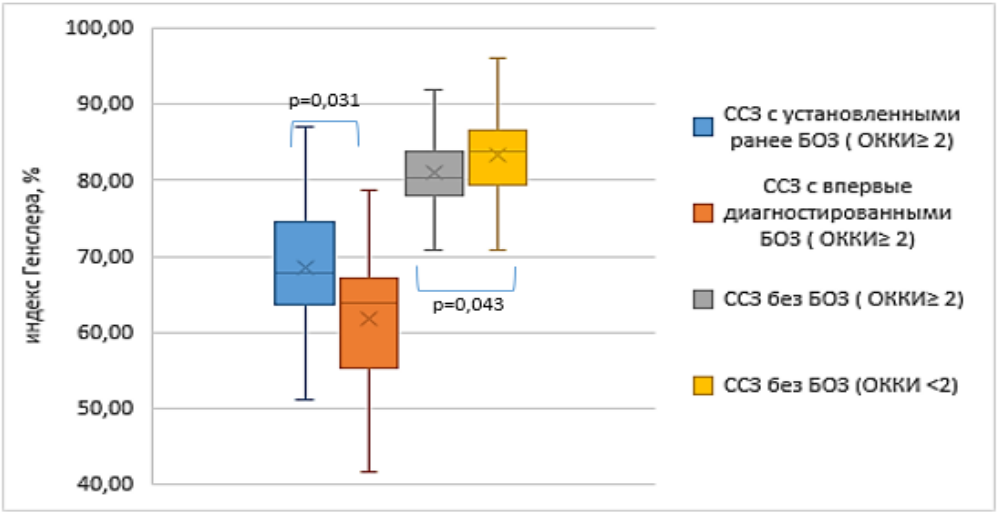


Рисунок 12 – Спирометрический показатель индекс Генслера в группах больных ССЗ с наличием и без БОЗ

3.6. Оценка выраженности симптомов заболевания по опросникам CAT, mMRC и ACT у больных ССЗ в сочетании и без БОЗ

Проводился сравнительный анализ баллов по опроснику CAT и по опроснику mMRC у больных ССЗ в сочетании и без БОЗ. Ввиду того, что специализированный опросник CAT разработан и рекомендован для оценки влияния ХОБЛ на жизнь пациента, наряду с опросником mMRC для оценки выраженности одышки, из анализа были исключены больные с изолированной БА, таким образом группа кардиологических больных с БОЗ включала больных с ХОБЛ и сочетанием БА с ХОБЛ (n=149). Случаи ССЗ без БОЗ были распределены в группы по нозологиям: АГ изолированная (n=180), ИБС (n=450), НРС (n=320), ХСН (n=160).

Медиана суммарного балла по опроснику CAT в группе ССЗ с БОЗ составила 10 [6; 14] и достоверно не отличалась в группах ССЗ без БОЗ при наличии ИБС 8 [6;11] и ХСН 11 [7;14] ($p > 0,05$). В то же время в группах изолированной АГ и НРС суммарные баллы по опроснику CAT составили 3 [1; 3]

и 6 [4; 9] соответственно, что достоверно ниже по сравнению с другими группами ($p<0,05$). Различия между группами отражены на Рисунке 13.

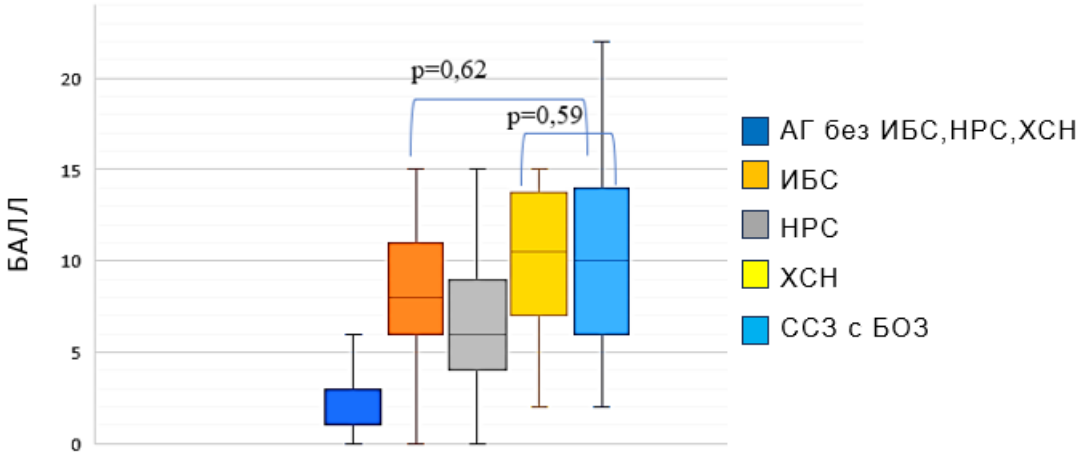


Рисунок 13 – Различия между группами по опроснику CAT (суммарный балл)

Статистически значимые различия между группами были отмечены не только по суммарному баллу, но и по каждому из восьми вопросов CAT. Во-первых, выраженность кашля и количество мокроты были достоверно выше в группе ССЗ с БОЗ. Во-вторых, балл, отражающий стеснение в грудной клетке, был достоверно выше в случае с ИБС и ХСН, нежели у больных с БОЗ, так же как и баллы по одышке при подъёме по лестнице и ограничению активности дома, которые были достоверно выше в группе ХСН, чем в группе с БОЗ. В-третьих, было обнаружено, что сон, энергичность и уверенность в себе вне дома по баллам достоверно не отличались в группах ИБС, НРС, ХСН и ССЗ с БОЗ. В то время как в группе изолированной АГ по каждому из восьми вопросов CAT медианы баллов были достоверно ниже, чем в остальных группах ($p<0,05$). Различия между группами отражены в Таблице 8.

Таблица 8 – Сравнение баллов по опроснику CAT у больных ССЗ с наличием и без БОЗ.

	АГ изол. Гр.1	ИБС Гр.2	НРС Гр.3	ХСН Гр.4	ССЗ с БОЗ Гр.5	p-значение
Кашель	0 [0;0]	1 [0;1]	1 [0;1]	1 [1;1]	2 [1;2]	**p1-p2=0,044**, **p1-p3=0,031, p1-p4=0,002, p1-p5<0,001**, p2-p3=0,74, **p2-p4=0,039, p2-p5<0,001, p3-p4=0,027, p3-p5<0,001, p4-p5=0,021**
Наличие мокроты	0 [0;0]	0 [0;1]	0 [0;1]	1 [1;1]	1 [1;2]	**p1-p2=0,019, p1-p3=0,026, p1-p4=0,008, p1-p5<0,001**, p2-p3=0,66, **p2-p4=0,022, p2-p5<0,001, p3-p4=0,014, p3-p5<0,001, p4-p5=0,047**
Стеснение в грудной клетке	0 [0;0]	2 [1;2]	1 [0;2]	2 [1;2]	1 [0;2]	**p1-p2=0,003, p1-p3=0,024, p1-p4=0,005, p1-p5=0,011, p2-p3=0,019**, p2-p4=0,71, **p2-p5=0,032, p3-p4=0,029**, p3-p5=0,68, **p4-p5=0,017**
Одышка при подъеме по лестнице	0 [0;1]	2 [1;2]	2 [1;2]	2 [2;3]	2 [1;2]	**p1-p2=0,018, p1-p3=0,003, p1-p4=0,019, p1-p5=0,007**, p2-p3=0,68, **p2-p4=0,01**, p2-p5=0,77, p3-p4=0,035, p3-p5=0,82, **p4-p5=0,04**
Ограничение активности дома	0 [0;0]	0 [0;1]	0 [0;0]	1 [0;2]	0 [0;1]	**p1-p2=0,023**, p1-p3=0,64, **p1-p4=0,007, p1-p5=0,041, p2-p3=0,029**, **p2-p4=0,025**, p2-p5=0,71, **p3-p4=0,009, p3-p5=0,038, p4-p5=0,011**
Уверенность вне дома	0 [0;0]	1 [0;1]	0 [0;1]	1 [0;1]	1 [0;1]	**p1-p2=0,004, p1-p3=0,009, p1-p4=0,011**, **p1-p5=0,007**, p2-p3=0,37, p2-p4=0,064, p2-p5=0,052, **p3-p4=0,039**, p3-p5=0,080, p4-p5=0,21
Сон	1 [0;1]	1 [1;2]	1 [1;2]	2 [1;2]	2 [1;2]	**p1-p2=0,008, p1-p3=0,006, p1-p4=0,003, p1-p5=0,005**, p2-p3=0,26, p2-p4=0,079, p2-p5=0,061, p3-p4=0,059, p3-p5=0,071, p4-p5=0,19
Энергичность	1 [0;1]	1 [1;2]	1 [1;2]	2 [1;2]	1 [1;2]	**p1-p2<0,001, p1-p3<0,001, p1-p4<0,001, p1-p5<0,001**, p2-p3=0,71, p2-p4=0,087, p2-p5=0,84, p3-p4=0,075, p3-p5=0,69, p4-p5=0,098
Примечание: Сокращения: БОЗ – бронхообструктивные заболевания, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НРС – нарушения ритма сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертония.						

Статистически значимые различия между группами были отмечены и по опроснику mMRC. Так, медиана баллов в группе АГ изолированной составила 0 [0;1], что достоверно ниже, чем в остальных группах ($p<0,05$). В то же время, между группами ИБС, НРС, ХСН и ССЗ с БОЗ достоверных различий не выявлено ($p>0,05$), что представлено на Рисунке 14.

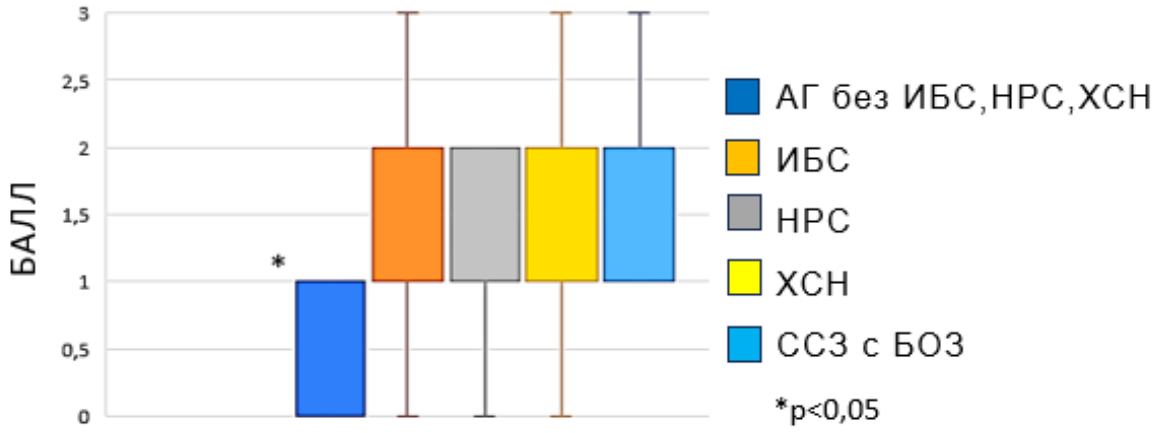


Рисунок 14 – Различия между группами по опроснику mMRC

Также оценивалась чувствительность и специфичность опросника CAT и mMRC в отношении выявления БОЗ у больных ССЗ. Для этого был выполнен ROC-анализ (Рисунок 15). Площадь под операционной кривой для CAT составила 0,733, доверительный интервал 0,703 – 0,761, $p<0,001$. При сумме баллов ≤ 15 (0-15) опросник CAT не обладал достаточным уровнем чувствительности и специфичности (67,79% и 63,26%), не исключая попадание случаев ССЗ без БОЗ. При баллах 16-22 опросник CAT исключал попадание случаев ССЗ без БОЗ. Площадь под операционной кривой для mMRC составила 0,714, доверительный интервал 0,684 – 0,742, $p<0,001$. При 0 балле опросник исключал попадание случаев ССЗ с БОЗ, а при баллах от 1-2 опросник обладал не достаточной чувствительностью и специфичностью – 68,5 % и 63% соответственно.

Таким образом, стандартизированный опросник CAT сохранял свою информативность лишь у пациентов имеющих от 16 до 22 суммарных баллов. При менее 16 баллах информативность CAT в отношении БОЗ снижалась за счет

сопутствующего ССЗ. Оценить информативность CAT ≥ 23 баллов не представлялось возможным ввиду отсутствия в исследовательской выборке больных имеющих от 23 до 40 максимально возможных баллов по опроснику. Аналогично этому, в выборке отсутствовали пациенты с максимально возможным баллом по mMRC – 4, в связи чем можно утверждать, что данный опросник имел низкую информативность от 0 до 3 баллов.

Подводя итог, при детальном анализе опросников CAT и mMRC выявлена значительная выраженность симптоматики у пациентов ССЗ без БОЗ при наличии ХСН и ИБС по сравнению с группами АГ изолированной и АГ с НРС, информативность данных опросников была недостаточна при суммарных баллах от 0 до 15 по CAT и от 0 до 3 по mMRC.

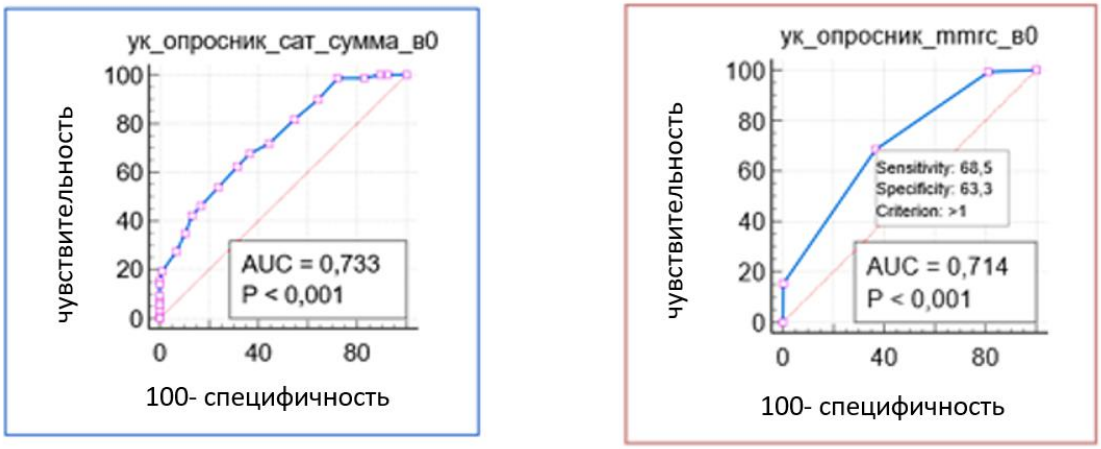


Рисунок 15 – Оценка чувствительности и специфичности опросников CAT и mMRC у кардиологических больных, ROC-кривые

Аналогично проводился сравнительный анализ суммарного балла по опроснику АСТ у больных ССЗ в сочетании и без БОЗ. Однако, ввиду того, что специализированный опросник АСТ разработан и применяется для контроля над бронхиальной астмой, из анализа были исключены больные с изолированной ХОБЛ, таким образом группа кардиологических больных с БОЗ включала больных с БА и сочетанием БА с ХОБЛ (n=94). В дополнение, следует отметить, что чем

ниже балл по АСТ, тем выраженнее симптоматика, в отличие от опросников САТ и mMRC.

При межгрупповом сравнении больных ССЗ без БОЗ суммарный балл АСТ был ниже при наличии ХСН – медиана составила 23 [20;24], а в сравнении с группой ССЗ с БОЗ, где медиана баллов составила 21 [18;24], статистически значимой разницы между этими группами не наблюдалось (p=0,39). В то же время в группе АГ изолированной медиана баллов АСТ была достоверно выше в сравнении со всеми остальными, что отражено на Рисунке 16.

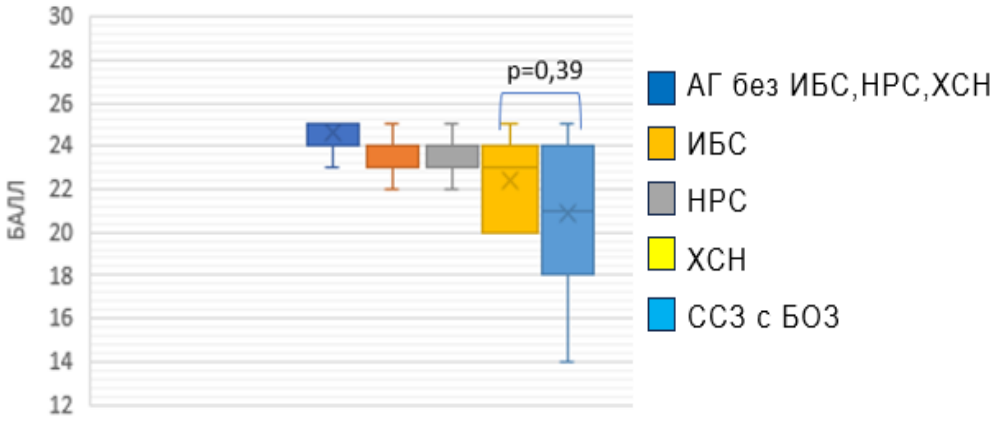


Рисунок 16 – Различия между группами по опроснику АСТ

Также оценивалась чувствительность и специфичность опросника АСТ у кардиологических больных с наличием и без БОЗ. Был выполнен ROC-анализ – Рисунок 17.

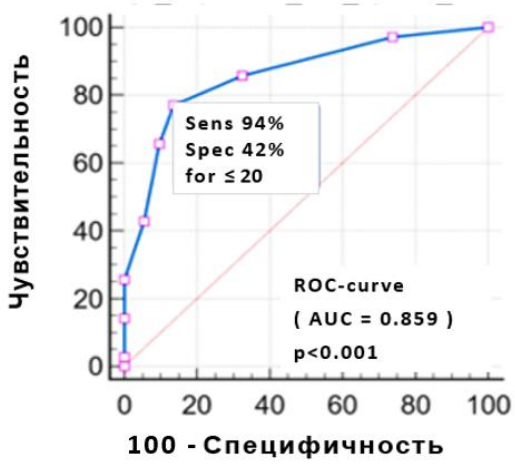


Рисунок 17 – Оценка чувствительности и специфичности опросника АСТ у кардиологических больных, ROC-кривая

Площадь под операционной кривой составила 0,859, доверительный интервал 0,833–0,882, p<0,001. При ≤ 20 баллах опросник обладал чувствительностью 94% и специфичностью 42%. Однако, при баллах от 25-21 опросник не обладал достаточной информативностью в отношении ССЗ с БОЗ.

Подводя итог, при детальном анализе опросников CAT и mMRC выявлена значительная выраженность симптоматики у кардиологических пациентов без БОЗ при наличии ХСН и ИБС наряду с больными ССЗ с БОЗ, а информативность данных опросников была снижена при суммарных баллах от 0-15 по CAT и от 0-3 по mMRC. В отношении опросника ACT также не наблюдалось достоверных различий у кардиологических больных с БОЗ и без БОЗ при наличии ХСН, а при суммарных баллах от 25-21 его информативность в отношении БОЗ была снижена.

3.7. Особенности назначения лекарственной терапии в группах больных ССЗ в сочетании и без БОЗ

После проведенного пульмонологического обследования все кардиологические пациенты с БОЗ получали базисную терапию назначенную пульмонологом. В рамках исследования оценивалась фармакотерапия ССЗ: частота назначений кардиоселективных ББ, БКК, блокаторов РААС (иАПФ и БРА) при поступлении и после дообследования в группах больных ССЗ с наличием и без БОЗ.

Так, после дообследования частота назначений кардиоселективных ББ в группе больных ССЗ с установленными ранее БОЗ достоверно увеличилась с 43 (31%) до 76 (55%), p<0,001, в то время как в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ отмечалась лишь статистически незначимая тенденция увеличения с 66 (93%) до 68 (96%), p=0,687, а в группе ССЗ без БОЗ отмечалось достоверное увеличение частоты назначений бета-блокаторов с 406 (51%) до 618 (78%), p<0,001 (Рисунок 18). Таким образом, на догоспитальном и госпитальном этапах частота назначений кардиоселективных ББ у больных ССЗ без БОЗ была достоверно выше, чем у

больных с установленными ранее БОЗ [17], но в то же время достоверно ниже, чем у больных с впервые выявленными БОЗ (p<0,001).

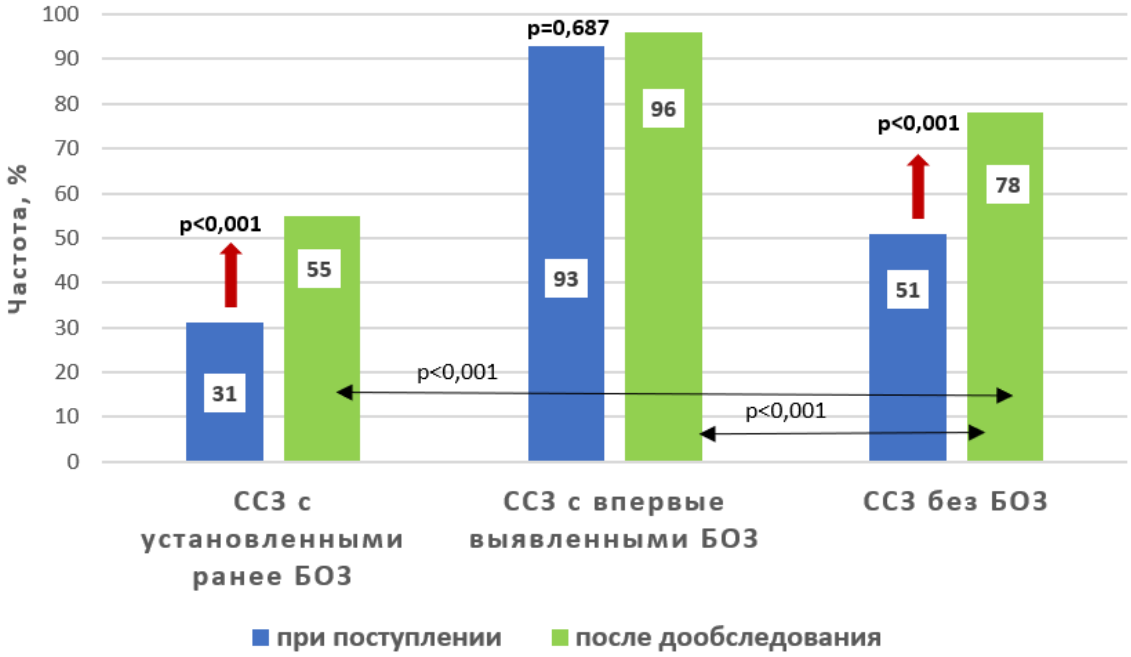


Рисунок 18 – Динамика назначений кардиоселективных бета-блокаторов при поступлении и после дообследования у больных ССЗ с наличием и без БОЗ.

Изучалась динамика назначений БКК при поступлении и после дообследования в группах больных ССЗ с наличием и без БОЗ. Так, после дообследования частота назначений БКК в группе больных ССЗ с установленными ранее БОЗ достоверно снизилась с 56 (41%) до 37 (27%), p=0,021 [17]. В то же время в группах с впервые выявленными БОЗ и без БОЗ статистически значимой динамики не выявлено (Рисунок 19). Таким образом, после дообследования БКК назначались больным с установленными ранее БОЗ достоверно чаще, чем с впервые выявленными БОЗ (p=0,016), но в то же время достоверно реже, чем больным ССЗ без БОЗ (p<0,001).

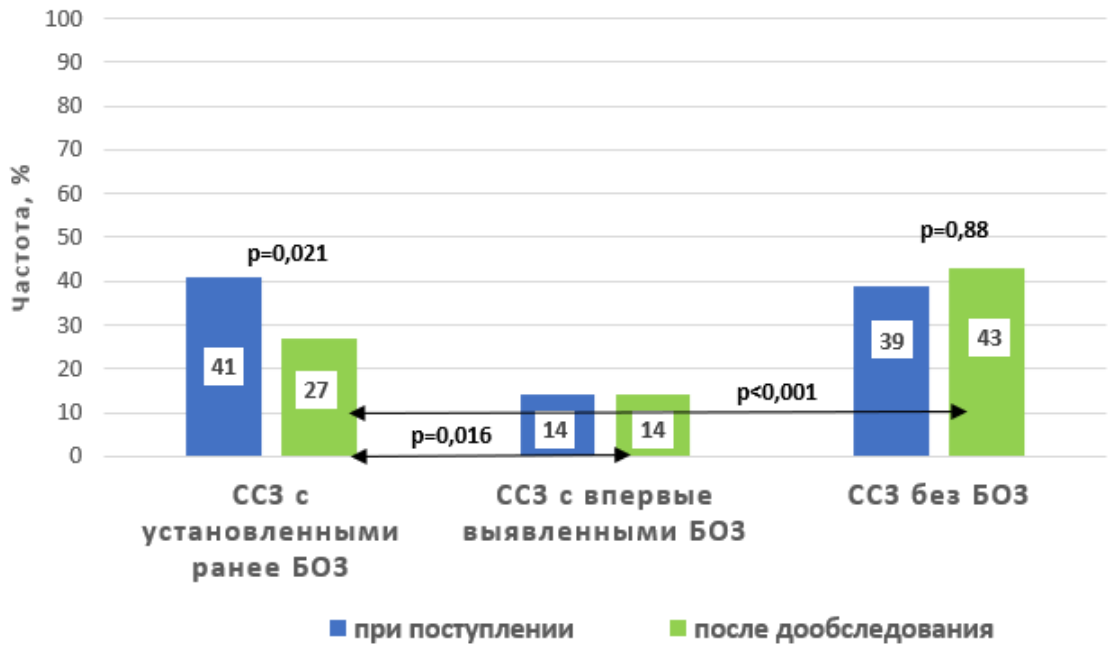


Рисунок 19 – Динамика назначений БКК при поступлении и после дообследования у больных ССЗ с наличием и без БОЗ.

Детальный анализ группы больных ССЗ с установленными ранее БОЗ по нозологиям (ХОБЛ, БА и сочетание БА с ХОБЛ) показал, что частота назначений бета-блокаторов у больных ХОБЛ достоверно увеличилась с 7(13%) до 50 (96%) , $p<0,001$, а у больных ССЗ с БА и сочетанием БА с ХОБЛ, отмечалась статистически незначимая тенденция к снижению частоты назначений бета-блокаторов с 31 (58%) до 23 (43%) и с 5 (16%) до 3 (9%) соответственно , $p>0,05$ [17]. В то же время частота назначений БКК у больных ХОБЛ достоверно снизилась с 33 (63%) до 13 (25%) , $p<0,001$, а у больных ССЗ с БА и сочетанием БА с ХОБЛ статистически значимой динамики не выявлено, $p>0,05$. При аналогичном детальном анализе группы больных ССЗ с впервые выявленными БОЗ достоверной динамики частоты назначений бета-блокаторов и БКК по нозологиям ХОБЛ, БА и сочетанию БА с ХОБЛ не выявлено.

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что при поступлении у больных ССЗ с ХОБЛ из группы установленных ранее БОЗ частота назначений бета-блокаторов была достоверно ниже, чем БКК (13% против 63%, $p<0,001$), а после дообследования, напротив, частота назначений бета-блокаторов стала выше,

чем БКК (96% против 25%, p<0,001) — Рисунок 20. При этом случаев отмены бета-блокаторов не отмечалось, в то время как снижение частоты назначений БКК обусловлено исключительно их отменой у 21 пациента (из них 2 случая замены недигидропиридиновых БКК на кардиоселективные ББ).

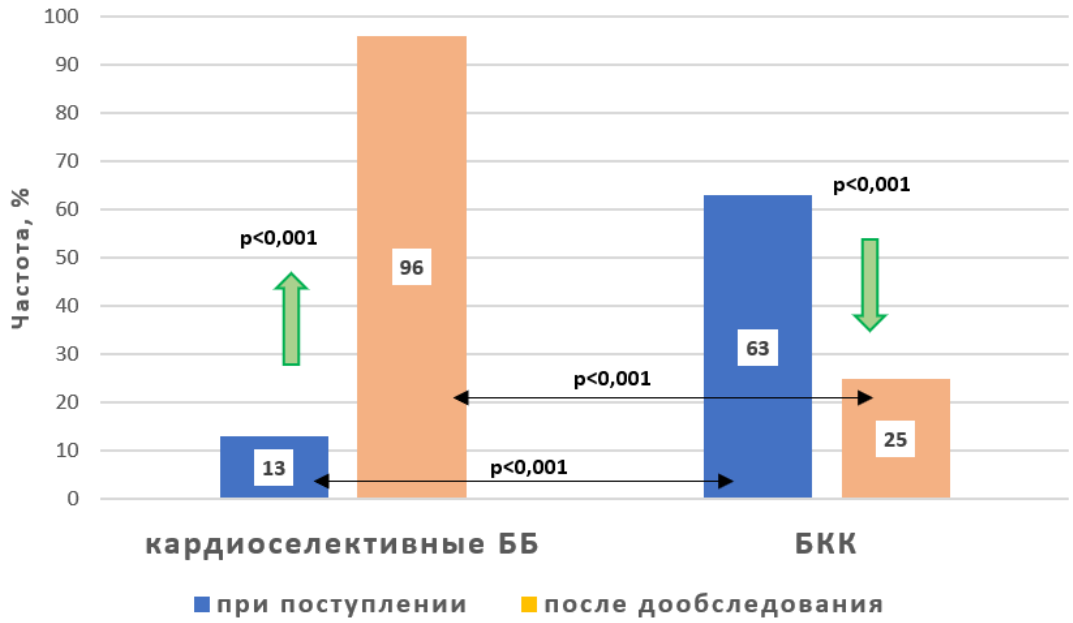


Рисунок 20 – Динамика назначений кардиоселективных ББ и БКК у больных ССЗ с ХОБЛ из группы с установленными ранее БОЗ

В исследовании изучалась динамика назначений блокаторов РААС (иАПФ и БРА) при поступлении и после дообследования в группах больных ССЗ с наличием и без БОЗ. Сравнение частоты назначений иАПФ показало отсутствие статистически значимой динамики во всех группах— Таблица 9.

В отношении БРА также не выявлено достоверной динамики в группах ССЗ с БОЗ, однако, у больных ССЗ без БОЗ напротив, наблюдалось статистически значимое увеличение частоты назначений с 226 (28%) до 454 (57%), p<0,001 (Рисунок 21).

Таблица 9 – Назначения иАПФ при поступлении и после дообследования у больных ССЗ с наличием и без БОЗ

	Исходно	После дообследования	p-значение
ССЗ с установленными ранее БОЗ	42 (31%)	53 (39%)	0,71
ССЗ с впервые выявленными БОЗ	37 (52%)	33 (46%)	0,54
ССЗ без БОЗ	318 (40%)	334 (42%)	0,83
Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (% от общего числа группы). Сокращения: БОЗ – бронхообструктивные заболевания, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.			

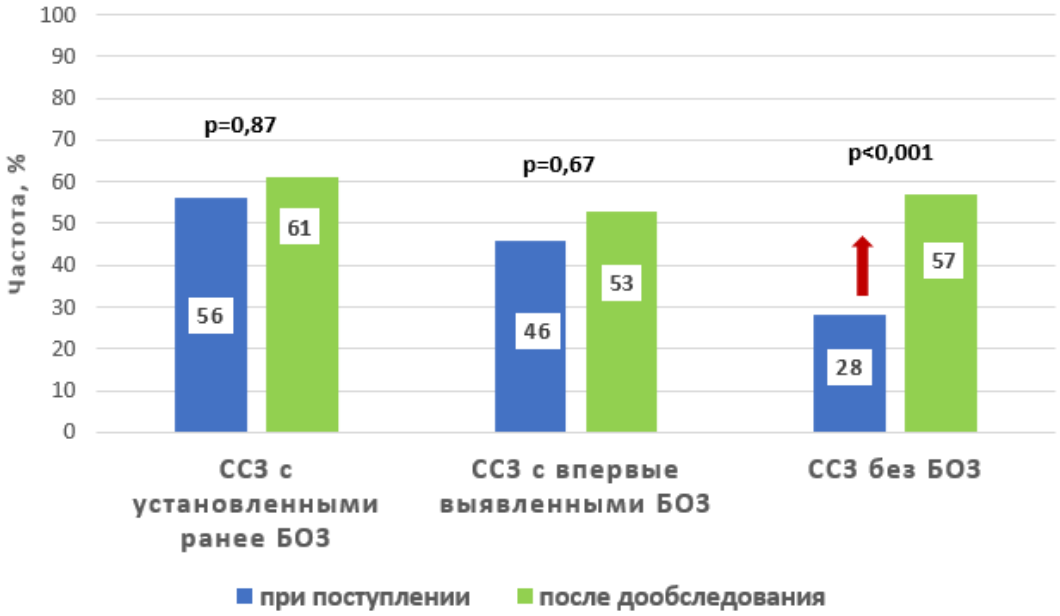


Рисунок 21 – Динамика назначений БРА при поступлении и после дообследования у больных ССЗ с наличием и без БОЗ.

3.8. Особенности назначения лекарственной терапии в группах больных АГ изолированной и АГ в сочетании с ИБС, НРС, ХСН

В исследовании оценивалась динамика назначений кардиоселективных бета-блокаторов, БКК и блокаторов РААС (иАПФ и БРА) после дообследования в группах больных АГ изолированной и АГ с ИБС, НРС, ХСН, а также некоторые показатели по данным СМАД при поступлении в кардиологический стационар (среднесуточное САД, среднесуточное ДАД, среднесуточное ЧСС).

Среди больных АГ изолированной было 6 больных (3% от общего числа больных изолированной АГ) с БОЗ и 180 (97%) без БОЗ. А в группе АГ с ИБС, НРС, ХСН было 202 больных (25% от общего числа больных АГ с ИБС, НРС, ХСН) с БОЗ и 612 больных без БОЗ. Ввиду ограниченного количества пациентов с изолированной АГ с БОЗ (n=6), с целью увеличения достоверности, сравнение проводилось среди всех участников исследования между группами АГ изолированной (n=186) и АГ с ИБС, НРС, ХСН (n=814).

Статистически значимые различия между группами были отмечены по показателям суточного мониторирования АД. Так среднесуточные показатели САД, ДАД и ЧСС были достоверно выше в группе больных с АГ изолированной. Среднесуточное САД в группе АГ изолированной составило 143 [139;148] против 123,5 [118; 130], p <0,001; среднесуточное ДАД 92 [83; 97] против 79,5 [75; 83], p <0,001; среднесуточное ЧСС 79 [74; 87] против 74 [69; 77], p<0,001. Доля пациентов, которым требовалось усиление антигипертензивной терапии в связи с не достигнутыми целевыми значениями АД была также достоверно выше в группе больных АГ изолированной 97 (52%) против 231 (28%) больных в группе АГ с ИБС, НРС, ХСН, p <0,001 — Рисунок 22.

Относительно изучаемых препаратов в группе АГ изолированной, после дообследования достоверно увеличилась частота назначений иАПФ с 25% до 36% (p=0,034), БРА с 53% до 64% (p=0,047), БКК с 28% до 49% (p<0,001). Однако, в отношении кардиоселективных ББ наблюдалась лишь статистически незначимая тенденция с 20% до 28% (p=0,084) — Таблица 10. Таким образом, после

дообследования в группе АГ изолированной больные чаще получали терапию блокаторами РААС (БРА и иАПФ) и БКК и достоверно реже кардиоселективными ББ (p<0,05).

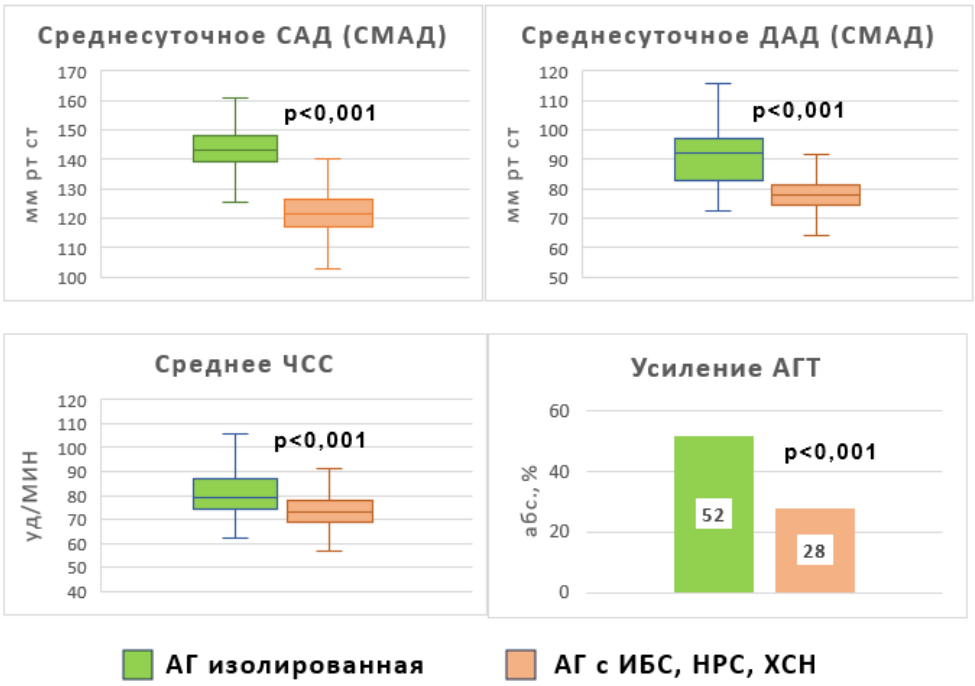


Рисунок 22 – Сравнение результатов СМАД у больных АГ изолированной и АГ с ИБС, НРС, ХСН

Таблица 10 – Назначения групп кардиологических препаратов при поступлении и после дообследования у больных АГ изолированной

	При поступлении, n (%)	После дообследования,n (%)	p-значение
ББ	38 (20%)	52 (28%)	0,084
иАПФ	46 (25%)	67 (36%)	0,034
БРА	101 (53%)	119 (64%)	0,047
БКК	53 (28%)	92 (49%)	<0,001
Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (% от общего числа группы). Сокращения: ББ – бета-адреноблокаторы , иАПФ – ингибиторы АПФ, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК – блокаторы кальциевых каналов.			

Анализ группы АГ с ИБС, НРС, ХСН после дообследования продемонстрировал достоверное увеличение частоты назначений БРА с 34% до 56% (p<0,001) и бета-блокаторов с 59% до 85% (p<0,001). Отдельно следует отметить, что несмотря на наличие новых назначений БКК и иАПФ после дообследования, были случаи отмены ранее принимаемых АК у 84 пациентов, а у 115 иАПФ были заменены на БРА по различным причинам. В результате, по частоте назначений иАПФ и АК достоверной динамики не наблюдалось (p>0,05) — Таблица 11. Таким образом, после дообследования в группе АГ с ИБС, НРС, ХСН больные чаще всего получали бета-блокаторы и блокаторы РААС (БРА и иАПФ) и достоверно реже получали БКК (p<0,05).

Таблица 11 – Назначения групп кардиологических препаратов при поступлении и после дообследования у больных АГ с ИБС, НРС, ХСН

	При поступлении, n (%)	После дообследования, n (%)	p-значение
ББ	477 (59%)	695 (85%)	<0,001
иАПФ	351 (43%)	353 (43%)	-
БРА	273 (34%)	457 (56%)	<0,001
БКК	319 (39%)	301 (37%)	0,91
Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (% от общего числа группы). Сокращения: ББ – бета-адреноблокаторы , иАПФ – ингибиторы АПФ, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК – блокаторы кальциевых каналов.			

По итогу, в группе АГ изолированной, после дообследования было выявлено 15 (8%) новых случаев назначений кардиоселективных ББ, 48 (26%) БКК, 35 (19%) иАПФ и 35(19%) БРА. В группе АГ с ИБС, НРС, ХСН было выявлено 235 (29%) новых случаев назначений кардиоселективных ББ, 66 (8%) БКК, 117(14%) иАПФ, 184 (23%) БРА — Рисунок 23.

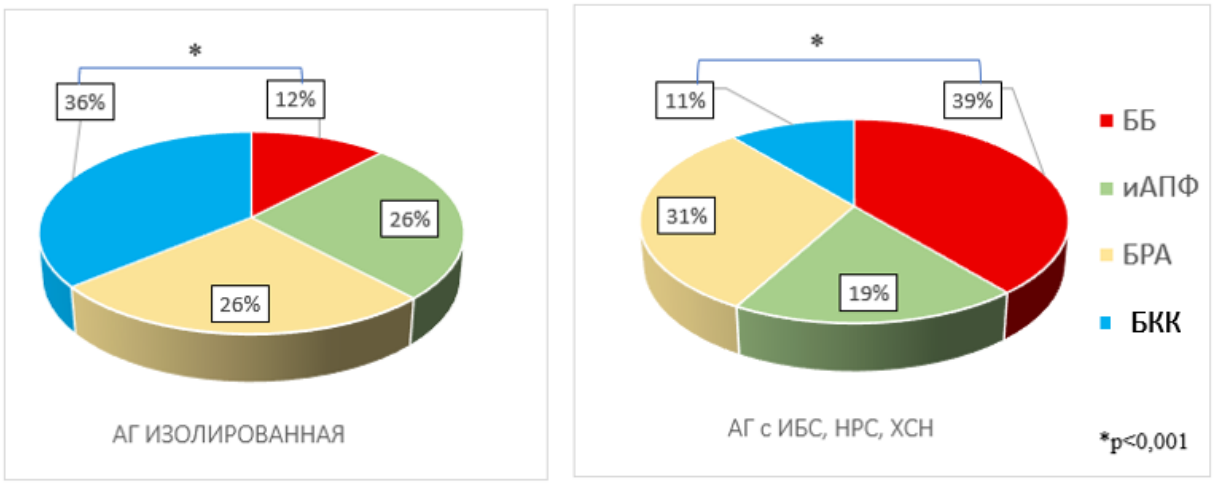


Рисунок 23 – Новые назначения изучаемых групп кардиологических препаратов после дообследования у больных АГ изолированной и АГ с ИБС, НРС, ХСН

Таким образом, после дообследования в группе АГ изолированной чаще инициировалась фармакотерапия БКК, а в группе АГ с ИБС, НРС, ХСН фармакотерапия кардиоселективными ББ. Достоверно реже всего в группе АГ изолированной инициировалась фармакотерапия кардиоселективными ББ, а в группе АГ с ИБС, НРС, ХСН достоверно реже БКК ($p<0,001$). Частота новых назначений иАПФ и БРА между группами АГ изолированной и АГ с ИБС, НРС, ХСН достоверно не отличалась ($p>0,05$).

В исследовании оценивалась связь новых назначений кардиоселективных ББ, БКК, иАПФ и БРА с усилением имеющейся АГТ у больных с недостигнутым целевым АД. Так, была обнаружена значимая ассоциация в группе АГ изолированной между новыми назначениями БКК и усилением АГТ (ОШ = 2,89 (1,426 – 5,862), p = 0,003) — Рисунок 24.

В то же время, у больных АГ с ИБС, НРС, ХСН значимая ассоциация была обнаружена между новыми назначениями кардиоселективных ББ и усилением АГТ (ОШ = 3,22 (2,33 – 4,45), $p<0,001$). Аналогичный анализ по остальным группам препаратов не показал наличия значимых связей — Рисунок 25.

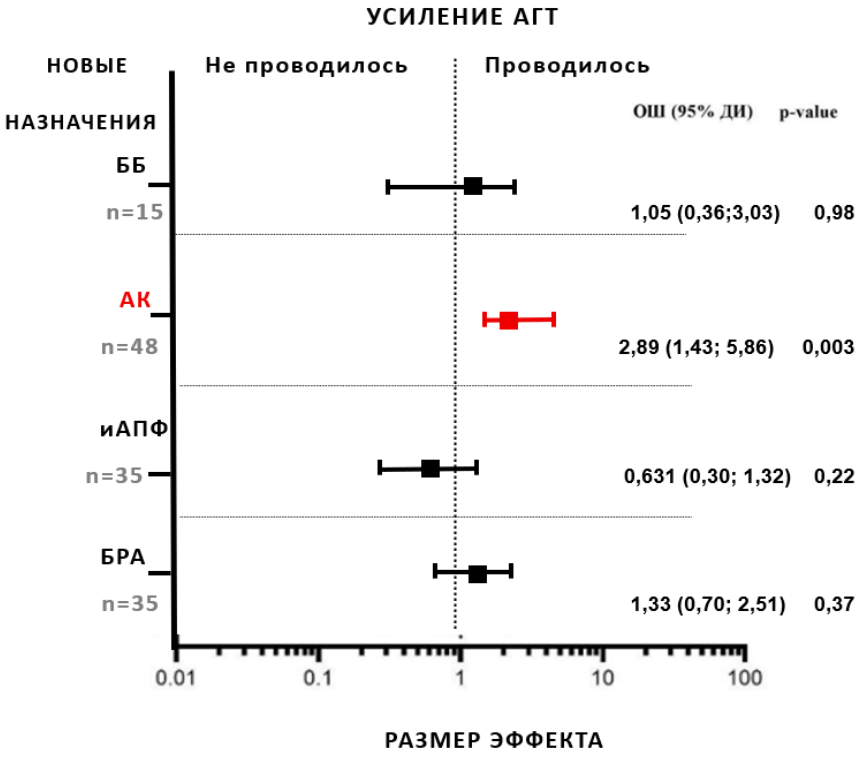


Рисунок 24 – Ассоциация новых назначений изучаемых кардиологических препаратов с усилением имеющейся АГТ в группе АГ изолированной

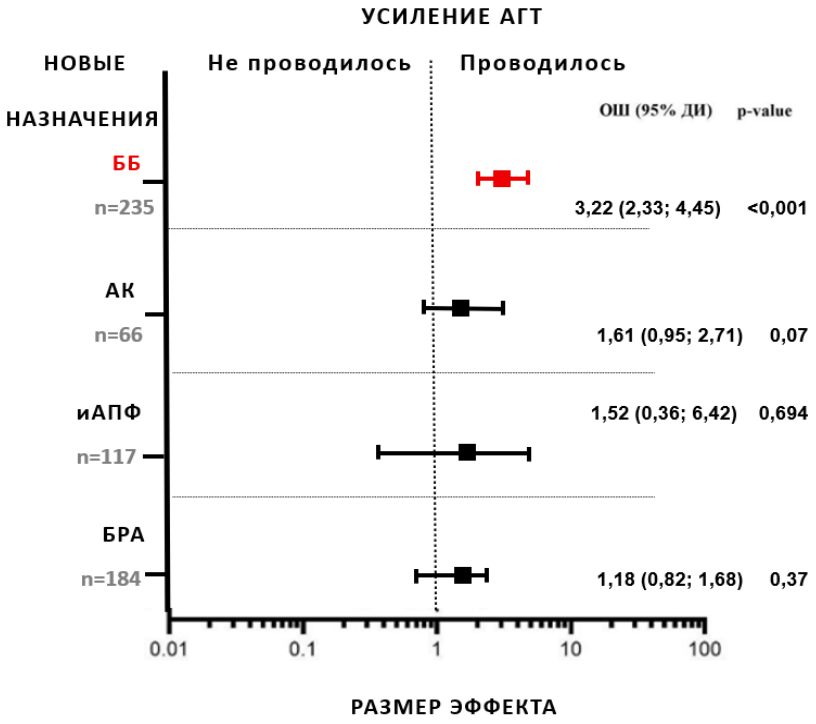


Рисунок 25 – Ассоциация новых назначений изучаемых кардиологических препаратов с усилением имеющейся АГТ в группе АГ с ИБС, НРС, ХСН

В группе больных АГ с ИБС, НРС, ХСН 202 пациента имели сопутствующие БОЗ, 612 пациентов не имели сопутствующих БОЗ. Между ними также были обнаружены статистически значимые различия по показателям СМАД. Так внутри группы АГ с ИБС, НРС ХСН среднесуточные показатели САД и ДАД были достоверно выше у больных без БОЗ, чем с наличием БОЗ. Среднесуточное САД у больных без БОЗ составило 124,5 [119,5; 131] против 122,7 [116; 129,4], p <0,001; среднесуточное ДАД 79,5 [76; 83,5] против 78 [74; 82,8], p <0,001; показатель среднесуточного ЧСС достоверно не отличался, p=0,238. В то же время, доли пациентов АГ с ИБС, НРС, ХСН с наличием и без БОЗ, которым требовалось усиление антигипертензивной терапии достоверно не отличались: у больных без БОЗ 181 (30%) и 50 (25%) у больных с БОЗ, p=0,691 — Таблица 12.

Таблица 12 – Сравнение результатов СМАД у больных АГ с ИБС, НРС, ХСН с наличием и без БОЗ

	АГ с ИБС, НРС, ХСН без БОЗ (n=612)	АГ с ИБС, НРС, ХСН с БОЗ (n=202)	p-значение
Среднесуточное САД, мм рт ст	124,5 [119,5; 131]	122,7 [116 ; 129,4]	< 0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт ст	79,5 [76; 83,5]	78 [74 ; 82,8]	< 0,001
Среднесуточное ЧСС, уд/мин	74 [69; 77]	74 [69 ; 80]	0,238
Требовалось усиление АГТ, абс., %	181 (30%)	50 (25%)	0,691
Сокращения: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, АГТ – антигипертензивная терапия.			

Внутри группы АГ с ИБС, НРС, ХСН также оценивалась связь новых назначений кардиоселективных ББ, БКК, иАПФ и БРА с необходимостью усиления

имеющейся АГТ у больных с наличием и без БОЗ. Были обнаружены значимые ассоциации между новыми назначениями кардиоселективных ББ и необходимостью усиления АГТ как у больных с БОЗ (ОШ = 2,83 (1,423 – 5,615), p=0,002), так и без БОЗ (ОШ = 3,31 (2,29 – 4,79), p<0,001). Аналогичный анализ по новым назначениям БКК, иАПФ и БРА не показал наличия значимых связей (p>0,05).

3.9. Оценка динамики спирометрических показателей и результатов опросников CAT, mMRC, ACT у кардиологических больных с наличием и без БОЗ

При поступлении, выписке и через 3 месяца наблюдения результаты по опроснику CAT и шкале mMRC у больных с БОЗ оставались достоверно выше, чем у больных ССЗ без БОЗ (p<0,001). Во всех группах наблюдалось статистически значимое снижение баллов по CAT и mMRC в динамике к третьему месяцу наблюдения (p<0,001). Наиболее активное снижение баллов наблюдалось для группы ССЗ с впервые выявленными БОЗ. К 3 месяцу суммарный балл в данной группе по CAT и mMRC достоверно не отличался от одноименных показателей у больных с установленными ранее БОЗ. По опроснику CAT на этапе поступления в отделения средний балл в группе ССЗ без БОЗ составил 6,1±3,9, в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ составил 11,6±3,0 баллов, в группе ССЗ с установленными ранее БОЗ составил 9,6±6,1 баллов. На этапе выписки в группе ССЗ без БОЗ составил 3,3±2,4, в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ составил 6,9±2,2 баллов, в группе ССЗ с установленными ранее БОЗ составил 5,7±2,9 баллов. Через 3 месяца телемедицинского контроля в группе ССЗ без БОЗ составил 2,3±2,2, в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ составил 4,8±1,8 баллов, в группе ССЗ с установленными ранее БОЗ составил 4,2±2,2 баллов (Рисунок 26).

На этапе поступления в отделения средний балл mMRC в группе ССЗ без БОЗ составил 1,1±0,7, в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ 2,1±0,5 баллов, в группе ССЗ с установленными ранее БОЗ 1,6±0,9 баллов. На этапе выписки из

отделения средний балл mMRC в группе ССЗ без БОЗ составил 0,8±0,6, в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ составил 1,4±0,5 баллов, в группе ССЗ с БОЗ установленными ранее 1,3±0,6 баллов. Через 3 месяца средний балл mMRC в группе ССЗ без БОЗ составил 0,6±0,6, в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ 1,1±0,4 баллов, в группе ССЗ с установленными ранее БОЗ 1,1±0,5 баллов (Рисунок 27).

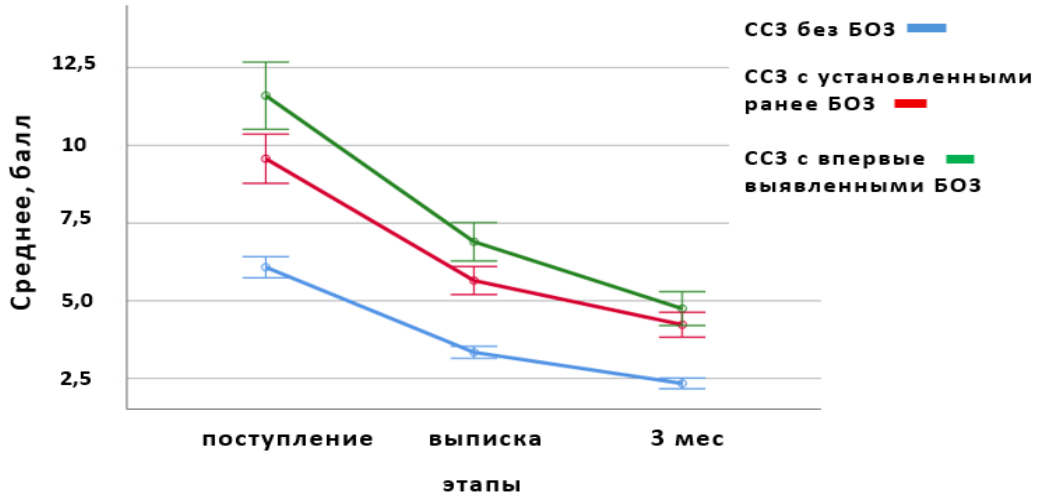


Рисунок 26 – Динамика САТ по группам больных ССЗ с наличием и без БОЗ

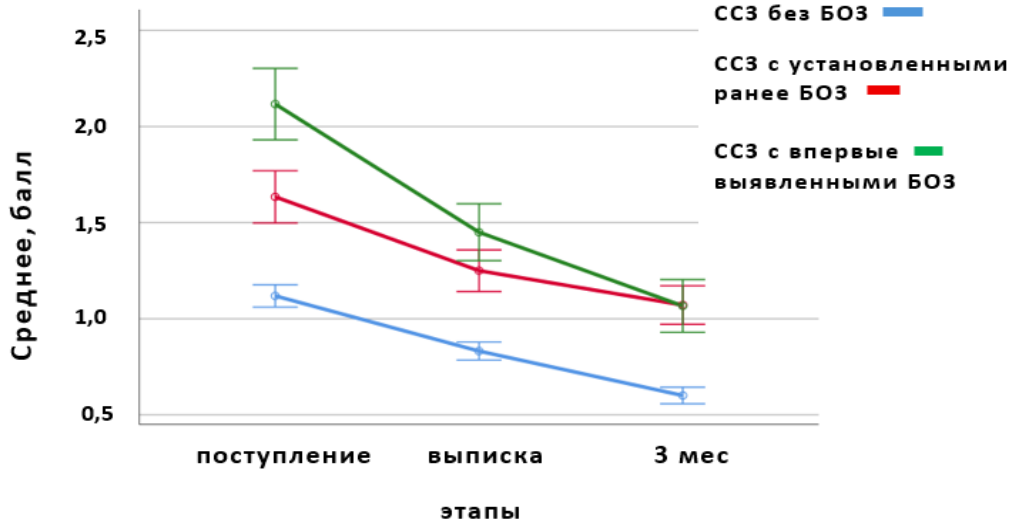


Рисунок 27 – Динамика mMRC по группам больных ССЗ с наличие и без БОЗ

Аналогично изучалась динамика по опроснику АСТ. Как в случае с САТ и mMRC, результаты по опроснику АСТ также достоверно различались между группами (p<0,001). Наблюдалось статистически значимое увеличение средних баллов во всех группах (p<0,001), что обусловлено особенностью данного опросника: чем выше балл, тем менее выражена симптоматика. Так на этапе поступления в отделения средний балл АСТ в группе ССЗ без БОЗ составил 23,7±1,3, в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ 22,8±0,4 баллов, в группе ССЗ с установленными ранее БОЗ 20,4±3,7 баллов. При выписке в группе ССЗ без БОЗ 24,3±0,6, в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ 23,2±0,4 балла, в группе ССЗ с установленными ранее БОЗ 22,8±1,7 балла. Через 3 месяца средний балл АСТ в группе ССЗ без БОЗ 24,6±0,5, в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ 24,8±0,4 баллов, в группе ССЗ с установленными ранее БОЗ 23,6±1,5 баллов (Рисунок 28). По всем трем группам мы наблюдаем статистически значимое увеличение баллов по опроснику АСТ в динамике. Для группы ССЗ с впервые выявленными БОЗ наблюдается лучший эффект от лечения к 3 месяцу наблюдения (p<0,001).

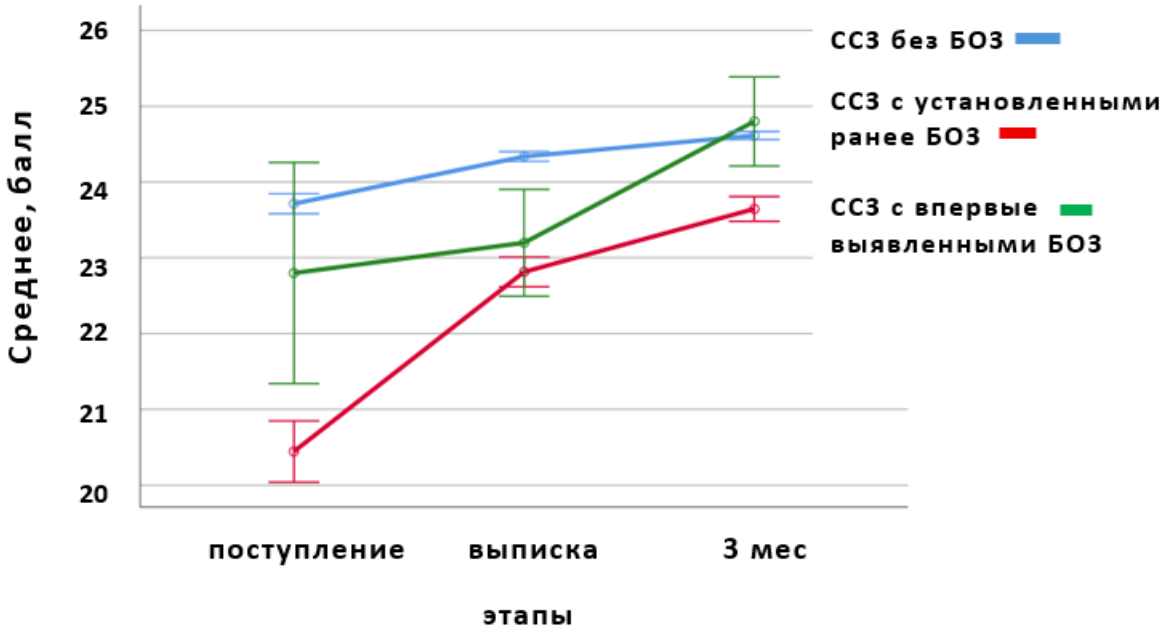


Рисунок 28 – Динамика АСТ по группам больных ССЗ с наличием и без БОЗ

Спирометрические показатели ОФВ1 (%) и индекс Генслера (%) при поступлении и выписке статистически значимо различались между группами ССЗ с установленными ранее БОЗ, ССЗ с впервые выявленными БОЗ и ССЗ без БОЗ ($p<0,001$). В группах ССЗ с БОЗ наблюдается статистически значимое увеличение показателей ($p<0,05$), а в группе ССЗ без БОЗ статистически значимой динамики не наблюдается ($p>0,05$). Так среднее значение ОФВ1(%) в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ увеличилось с 71,9±14,0 до 75,3±15,3 баллов, в группе ССЗ с установленными ранее БОЗ с 83,1±17,9 до 86,6±16,8 баллов (Рисунок 29).

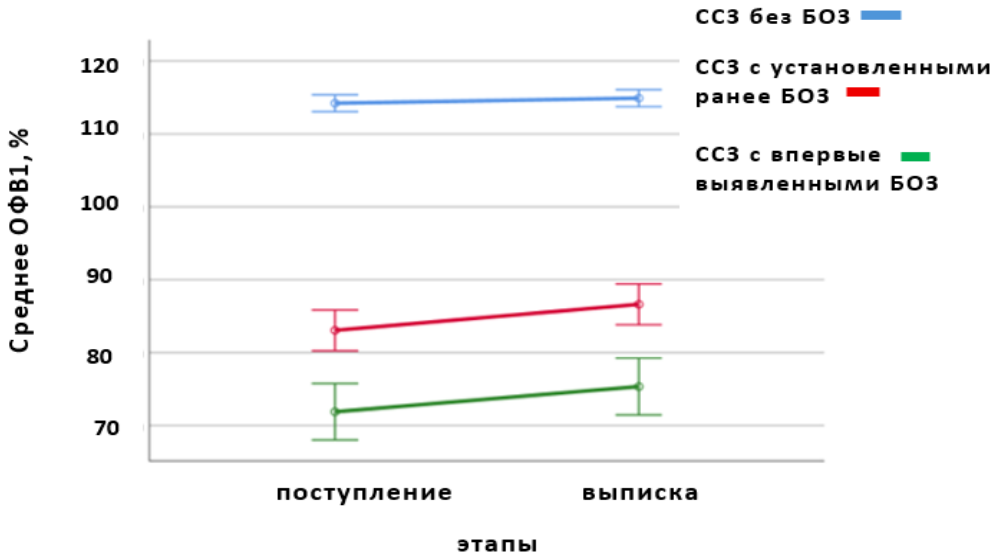


Рисунок 29 – Динамика ОФВ1 (%) по группам ССЗ с наличием и без БОЗ

Среднее значение индекса Генслера в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ увеличилось с 60,1±6,9 до 61,5±7,2 баллов, в группе ССЗ с установленными ранее БОЗ с 65,7±8,7 до 66,8±8,5 баллов (Рисунок 30). Различая между группами видны и доказаны с высокой степенью достоверности ($p<0,001$).

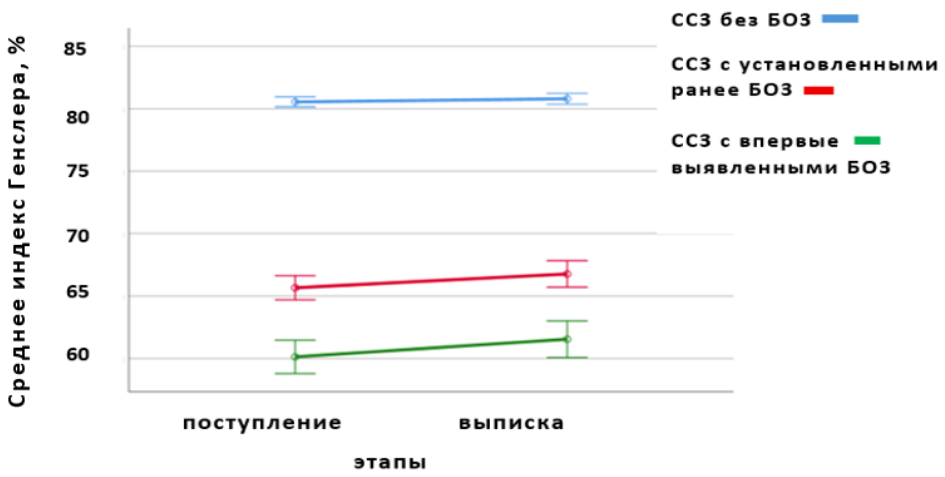


Рисунок 30 – Динамика индекса Генслера по группам ССЗ с наличием и без БОЗ

Отдельно были проанализированы результаты респираторных опросников CAT, mMRC и спирометрический показатель ОФВ1% при поступлении и выписке у 47 пациентов с ХОБЛ, которым в ходе исследования инициировалась терапия кардиоселективными ББ – Таблица 13. В результате выявлено статистически значимое снижение баллов CAT и mMRC ($p < 0,05$), однако среднее снижение для mMRC составило 0,28 балла, а для CAT 1 балл, что ниже порога клинической значимости (0,5–1,0 балл для mMRC, 2 балла для CAT). На фоне лечения также выявлено увеличение ОФВ1, % ($p < 0,05$), однако средний прирост составил 1,09%, что также ниже общепринятого порога клинической значимости (5% или 100 мл).

Таблица 13 – Динамика ОФВ1% и результатов респираторных опросников у пациентов ССЗ с БОЗ, которым была инициирована терапия бета-блокаторами в ходе исследования.

Показатель	При поступлении	При выписке	p-значение
ОФВ1, %	83,5 [73;89]	84 [74,5;90]	<0,05
Опросник CAT, балл	6 [4;10]	5 [4;6]	<0,05
Опросник mMRC, балл	1 [1;2]	1 [1; 1]	<0,05
Данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q, 25-ый и 75-ый процентили)			

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность проблемы коморбидности бронхообструктивных заболеваний у пациентов с сердечно-сосудистой патологией находит все большее подтверждение в научных публикациях и клинических руководствах последних лет. Артериальная гипертония признана одним из основных модифицируемых факторов риска развития ССЗ, таких как ИБС, НРС и ХСН, которые нередко сочетаются у одного и того же пациента и являются ведущей причиной смерти во всем мире. Еще один значительный вклад в структуру заболеваемости и смертности вносят бронхообструктивные заболевания, такие как ХОБЛ и БА [36]. Одним из наиболее частых коморбидных состояний у лиц старше 40 лет является сочетание АГ с ХОБЛ [34]. ХОБЛ также ассоциирована с повышенным риском развития ИБС и ХСН. Систематические обзоры указывают, что у пациентов с ХОБЛ вероятность данных ССЗ как минимум вдвое превышает таковую в общей популяции без заболеваний легких [48]. Для коморбидности ССЗ и БОЗ характерна не только высокая частота встречаемости, но и значительная доля недиагностированных случаев БОЗ среди пациентов кардиологического профиля, что объясняется сходством клинической симптоматики данных нозологий [73, 80]. Одними из основных проявлений БОЗ зачастую выступают симптомы одышки, хронического кашля (с продукцией мокроты или без нее) и рецидивирующие инфекции дыхательных путей в анамнезе. Ввиду сходства респираторных симптомов и общности факторов риска выявление ХОБЛ и БА у кардиологических больных сопряжено со значительными сложностями. Так, ХОБЛ может быть длительно не диагностирована у пациентов, проходящих обследование в кардиологическом стационаре по поводу ССЗ [15]. В частности, сопутствующая ХСН у больных АГ может существенно затруднять выявление коморбидной ХОБЛ или БА. Сложности дифференциальной диагностики возникают из-за перекрестной симптоматики**:** одышка, снижение толерантности к нагрузке и эпизоды ночного кашля являются общими для обоих состояний. В результате легочная симптоматика может быть ошибочно отнесена к проявлениям сердечной

дисфункции [100]. Очевидно, что гиподиагностика ХОБЛ и БА у пациентов с ССЗ представляет собой упущенную возможность улучшить течение обоих заболеваний с помощью управления факторами риска и своевременного лечения, что потенциально улучшило бы прогноз и течение обоих коморбидных состояний [103]. Несмотря на клиническую значимость, в настоящее время недостаточно крупных исследований, которые бы достоверно оценивали реальную частоту и гиподиагностику ХОБЛ и БА в популяции пациентов, госпитализируемых в кардиологические стационары.

В нашем исследовании продемонстрирована высокая частота БОЗ среди больных с АГ, в т. ч. с ИБС, НРС, ХСН, госпитализированных в специализированные кардиологические отделения. По итогам данной работы частота выявления сопутствующих БОЗ возросла с 13,7% до 20,8%. У 71 кардиологического пациента диагноз БОЗ был верифицирован впервые, 137 больных имели установленные ранее БОЗ и 792 больных не имели сопутствующих БОЗ по результатам пульмонологического обследования [15]. В результате, гиподиагностика ХОБЛ составила 57%, сочетания БА с ХОБЛ 74,3%, БА 10,2%. Также была выявлена гипердиагностика БА, которая составила 4,2%. Отдельно следует отметить, что увеличение частоты БОЗ после пульмонологического обследования происходило в большей степени за счет выявления новых случаев БОЗ у больных АГ с сопутствующими ИБС, НРС, ХСН, в то время как в случае АГ изолированной, частота сопутствующих БОЗ достоверно не изменилась и оставалась самой низкой (3,2%). А наиболее высокая частота БОЗ отмечалась при сочетании АГ с ХСН - 40,3%, в частности гиподиагностика ХОБЛ достигала 74%, а сочетания БА с ХОБЛ 100%, что вероятно обусловлено схожестью респираторной симптоматики и трудностями дифференциальной диагностики сердечной и дыхательной недостаточности. Полученные результаты также соотносятся с данными зарубежных исследований, свидетельствующих о гиподиагностике ХОБЛ у больных ХСН. По некоторым данным у больных кардиологического стационара ХОБЛ регистрировалась врачами у 10% пациентов с СНнФВ и у 10% пациентов с

СНсФВ на основании данных медицинских карт, в то время как после спирометрического обследования ХОБЛ была подтверждена в 49% и 51% случаев соответственно [56]. Имеющиеся данные подтверждает необходимость внедрения активного диагностического поиска БОЗ в практику кардиологических отделений. Однако, согласно последним данным популяционных регистров, спирометрия недостаточно используется для диагностики сопутствующей ХОБЛ у пациентов с ХСН [46]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по сердечной недостаточности говорится о том, что скрининг «может быть рассмотрен у пациентов с подозрением на ХОБЛ» [93], а в качестве основного метода скрининга предлагается использовать спирометрию, однако четких рекомендаций о том, как и у каких категорий больных кардиологического профиля можно заподозрить ХОБЛ, чтобы своевременно направить на спирометрию, в настоящее время не достаточно.

В соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (GOLD), диагноз следует рассматривать у любого пациента, который испытывает следующие симптомы: кашель, выделение мокроты, одышку и имеет историю воздействия факторов риска развития этого заболевания (курение, загрязнение окружающего воздуха парами, пылью и т.д) [135]. В соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества и Глобальной инициативой по диагностике и лечению БА (GINA), одышка, кашель и сдавленность в груди являются одними из основных симптомов БА, которые могут изменяться по времени и выраженности и не сопровождаются постоянной обструкцией дыхательных путей [134]. В медицинской практике широко распространены различные скрининговые опросники, их диагностическая ценность различна и обусловливает необходимость их выбора с учётом целевой популяции и конкретных клинических задач, поскольку все они обладают определёнными ограничениями в чувствительности и специфичности [70, 92]. Актуальной задачей является разработка и внедрение простого и доступного скринингового опросника в рутинную практику кардиологического отделения, с

целью отбора пациентов для специализированного пульмонологического обследования**.** В связи с этим нами был разработан и апробирован модифицированный опросник (ОККИ), предназначенный для раннего выявления факторов риска и симптомов бронхообструктивной патологии у больных с ССЗ, поступающих в кардиологический стационар. Анализ его применения показал, что результат менее 2 баллов с высокой точностью исключает наличие БОЗ (специфичность 100%), а при результате ≥2 баллов (чувствительность 100%) вероятность БОЗ высока, и требуется стандартное дообследование. Детальный анализ данных пациентов, имеющих ≥2 баллов выявил, что при сумме 4 балла не только достоверно чаще выявлялись новые случаи БОЗ (62%), но и реже всего попадали случаи ССЗ без БОЗ (8%), $p<0,05$. Показатель в 4 балла по опроснику ОККИ с наибольшей вероятностью указывает на ранее недиагностированные случаи БОЗ у пациентов, госпитализированных с АГ в т.ч. с ИБС, НРС, ХСН. Таким образом, пациентам, имеющим ≥2 баллов по опроснику ОККИ рекомендовано проведение компьютерной спирометрии для своевременной диагностики БОЗ. Интерпретация баллов по опроснику представлена в Таблице 14.

Таблица 14 – Интерпретация итоговых баллов опросника ОККИ у больных ССЗ поступающих в кардиологический стационар

0-1 балл	БОЗ отсутствует
2-3 балла	Диагноз БОЗ вероятный, рекомендовано проведение компьютерной спирометрии.
4 балла	Диагноз БОЗ высоковероятный, требуется своевременное направление на компьютерную спирометрию.

Исследования свидетельствуют о том, что пациенты с БОЗ обычно обращаются за медицинской помощью при появлении респираторных симптомов, в первую очередь стойкой и прогрессирующей одышки, а также то, что более

высокая вероятность недостаточной диагностики ХОБЛ связана с мужским полом, более низким уровнем образования и отсутствием спирометрии в анамнезе [84]. В нашем исследовании среди пациентов с недиагностированными ранее БОЗ также преобладали мужчины, а уровень образования был достоверно ниже, чем у пациентов с установленными ранее БОЗ. В еще одном крупном систематическом обзоре сравнивались характеристики пациентов с недиагностированной и диагностированными ранее БОЗ в общей популяции. У недиагностированных пациентов наблюдалось более легкое течение ХОБЛ, менее тяжелая обструкция дыхательных путей и менее выраженные респираторные симптомы, чем у пациентов с установленной ранее ХОБЛ [77]. Исследователи связывают это с тем, что многим пациентам диагноз БОЗ устанавливается либо в случаях с более тяжелым течением заболевания, либо в период обострения, требующего госпитализации. В то же время, менее выраженная респираторная симптоматика у лиц, у которых заболевание ранее не было выявлено, способна существенно задерживать его верификацию в общей популяции [41].

В данном исследовании мы впервые провели сравнение основных спирометрических показателей (ОФВ1%, ФЖЕЛ%, индекс Генслера) между группами кардиологических пациентов с установленными ранее и с впервые выявленными БОЗ в ходе исследования. Так, у больных ССЗ с впервые выявленными БОЗ указанные спирометрические показатели оказались значимо ниже по сравнению с группой больных ССЗ, у которых диагноз БОЗ был установлен ранее [16]. Полученные результаты не согласуются с данными, представленными в литературных источниках и, вероятно, данное расхождение объясняется характеристиками исследуемой когорты: в нашей выборке пациенты отличались более высокой частотой курения и наличием респираторных инфекций в анамнезе, также у них достоверно чаще регистрировались сопутствующие кардиологические заболевания, такие как ИБС, НРС, ХСН. Следовательно, группа кардиологических больных с впервые выявленными БОЗ характеризовалась большей распространенностью факторов риска и ассоциированных клинических

состояний. Помимо этого, нельзя исключать, что больные ССЗ с ранее установленными БОЗ уже получали соответствующую терапию и имели более эффективный контроль за течением бронхообструктивной патологии. При проведении сравнительного анализа между подгруппами пациентов с ССЗ без БОЗ, выделенными на основании опросника ОККИ, было продемонстрировано, что спирометрические показатели (ОФВ1%, ФЖЕЛ%, индекс Генслера) у кардиологических больных, набравших ≥2 баллов по опроснику ОККИ, были достоверно ниже, чем у пациентов с результатом <2 баллов. Выявленные различия обусловлены тем, что такие респираторные проявления, как одышка и кашель, а также факторы риска, в частности курение, не обладают высокой специфичностью в отношении БОЗ и нередко интерпретируются в рамках сердечно-сосудистой патологии, особенно у лиц, состояние которых требует госпитализации в кардиологический стационар. Таким образом, уже на этапе первичного осмотра и обследования в кардиологическом стационаре с помощью опросника ОККИ возможно не только исключить наличие БОЗ у больных ССЗ, но и идентифицировать кардиологических больных с потенциально более тяжелым течением БОЗ, клиническая картина которого может маскироваться симптомами основного ССЗ, с последующим своевременным направлением на пульмонологическое обследование для решения вопроса о необходимости назначения базисной терапии БОЗ [16].

Согласно действующим клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ХОБЛ (GOLD), оценка клинического статуса и подбор лечения проводятся с обязательным использованием стандартизированных респираторных опросников CAT и mMRC, а у больных БА (GINA) — с применением опросника ACT. В сочетании со спирометрическими показателями и ежегодным количеством обострений, опросники CAT и mMRC составляют основу клинической классификации ХОБЛ на группы — A, B, E, которая служит основой для назначения базисной терапии ХОБЛ и оценки ее эффективности. Это указывает на то, что традиционная оценка тяжести ХОБЛ на основе параметров функции легких

недостаточна, и что ОФВ1 не может быть единственным параметром. Необходимо также учитывать симптомы пациентов и анамнез заболевания. Плохое состояние здоровья пациентов с ХОБЛ обусловлено множеством клинических и психопатологических факторов, включая выраженную одышку, снижение толерантности к физическим нагрузкам, тревожно-депрессивные проявления, а также высокую частоту обострений. Дополнительным фактором ухудшения состояния здоровья при данной патологии выступает наличие сопутствующей патологии, которая может оказать влияние на результаты этих тестов и быть объяснением возникающих противоречий при отнесении пациентов в группы GOLD на основании их результатов [29]. В частности, у пациентов с кардиореспираторной патологией, использование стандартизированных респираторных опросников имеет определенные ограничения, на что указывают некоторые работы, демонстрирующие снижение их диагностической ценности в данной популяции [68]. Авторы исследований подчеркивают, что на результаты опросника CAT в большей степени влияют сердечно-сосудистые заболевания [119]. Таким образом, два пациента с одним и тем же респираторным заболеванием могут быть классифицированы как контролируемые или неконтролируемые в зависимости от наличия сопутствующих ССЗ [37]. Применение этих инструментов без учета кардиального статуса может способствовать принятию неоптимальных и потенциально небезопасных терапевтических решений, таких как увеличение доз ингаляционных бета-агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС).

В рамках данного исследования впервые на большой выборке кардиологических больных было проведено сопоставление результатов стандартизированных респираторных опросников (CAT, mMRC, ACT) у пациентов с ССЗ, имеющих сопутствующую БОЗ, и у лиц с ССЗ без БОЗ. Детальный анализ шкал CAT и mMRC показал, что итоговые баллы у пациентов с ССЗ и ХОБЛ были сопоставимы с таковыми у пациентов с ССЗ без БОЗ при наличии у последних ИБС или ХСН. При этом специфические симптомы из опросника CAT, такие как кашель и продукция мокроты, достоверно преобладали в группе с ХОБЛ, тогда как

ощущение стеснения в груди чаще встречалось в группе ИБС, а одышка при физической нагрузке — в группе ХСН. Баллы по неспецифическим вопросам (сон, уровень энергии, уверенность вне дома) достоверно не различались между группами. Вместе с тем следует отметить, что у пациентов с изолированной АГ суммарный балл по CAT был достоверно ниже, чем во всех остальных группах ($p<0.05$). Вероятно, повышение балла у больных АГ без БОЗ обусловлено в большей степени наличием сопутствующих ИБС и ХСН, а не самой АГ. Выводы настоящего исследования находят подтверждение в работах, опубликованных в зарубежной научной литературе. В частности, в одном из предшествующих исследований было показано, что четыре из восьми пунктов опросника CAT (а именно: одышка, ограничение повседневной активности, неуверенность в своих силах и энергичность) не имели статистически значимых различий при сравнении групп пациентов с изолированной ХОБЛ и с изолированной ХСН [104]. Тем самым было продемонстрировано, что ряд симптомов, регистрируемых с помощью опросника CAT (в первую очередь одышка и снижение физической активности), не обладают специфичностью в отношении ХОБЛ. Данный факт приводит к искажению оценки тяжести состояния пациента в тех случаях, когда CAT интерпретируется исключительно как инструмент, предназначенный для оценки респираторных проявлений.

Кроме того, в нашем исследовании было выявлено, что опросник CAT утрачивал информативность в диапазоне от 2 до 15 баллов, поскольку в этом интервале наблюдалось перекрытие между случаями ССЗ с ХОБЛ (2–22 балла) и ССЗ без БОЗ (0–15 баллов). Вероятно, достаточная диагностическая ценность сохранялась лишь при значении ≥16 баллов. В то же время в зарубежной литературе представлены некоторые исследования, в ходе которых рассматривается увеличение порогового балла CAT >18 как более точный индикатор клинически значимого ухудшения статуса больного ХОБЛ по сравнению со стандартным порогом 10 баллов [113, 114]. Однако, данное предположение требует дальнейшего изучения.

Шкала mMRC предназначена для субъективной оценки одышки самим пациентом. Одышка - распространенный симптом и прогностический маркер как сердечно-сосудистых, так и бронхообструктивных заболеваний. В нашем исследовании шкала mMRC не обладала достаточной информативностью при значениях 1 и выше, поскольку такая оценка была характерна как для кардиологических больных с БОЗ, так и без БОЗ. Таким образом, снижение толерантности к нагрузке может быть связано как с бронхообструкцией, так и с декомпенсацией сердечной недостаточности или ишемией. Это создает сложности в определении ведущей причины симптома: одинаковые баллы по mMRC могут отражать преобладание ХОБЛ у одного пациента и сердечной патологии — у другого. Таким образом, при сочетании ХОБЛ с ИБС или ХСН данная шкала становится менее информативной для оценки респираторного статуса без учета вклада сердечно-сосудистого компонента. Полученные данные согласуются с результатами зарубежного исследования, в котором оценивалась информативности шкалы mMRC у пациентов с коморбидной патологией. Было продемонстрировано, что наличие сердечной недостаточности и стенокардии, независимо от возраста, пола и статуса курения, достоверно повышает вероятность возникновения одышки (mMRC ≥1) [106].

В данном исследовании мы впервые провели сравнение результатов по опроснику АСТ на выборке кардиологических больных с наличием и без сопутствующей БА. Опросник АСТ, отличающийся от САТ и mMRC обратной интерпретацией баллов (чем ниже балл, тем более выражена симптоматика), также продемонстрировал снижение информативности в диапазоне 21–25 баллов. Наиболее низкие показатели были зафиксированы у пациентов без БОЗ при наличии сопутствующей ХСН, а также у пациентов с ССЗ и БА, причем достоверных различий между этими группами выявлено не было. Это свидетельствует о том, что низкий балл по АСТ может отражать не только недостаточный контроль БА у больных АГ, но и влияние тяжелой кардиальной патологии на качество жизни. В связи с этим при интерпретации симптоматики по

опроснику АСТ у больных БА важно учитывать наличие сопутствующих ССЗ, прежде всего ХСН. Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения.

В то же время многочисленные исследования в общей популяции свидетельствуют, что респираторный опросник CAT является эффективным инструментом для динамической оценки состояния пациентов с ХОБЛ. Так, мониторинг баллов CAT дает возможность как оценивать ответ на терапию, так и отслеживать ухудшение статуса здоровья, прогнозирующее риск последующих обострений и госпитализаций [54, 78]. В одном из крупных систематических обзоров опросник CAT демонстрировал снижение на 2–3 балла после легочной реабилитации и рост на 4–5 баллов при обострениях [69]. Респираторный опросник mMRC также изучался в нескольких исследованиях на предмет информативности при использовании в динамике у пациентов с ХОБЛ, включая изменения тяжести обструкции и при оценке эффективности лечения, достигая наибольшей информативности у больных имеющих исходно 3-4 балла [110]. В исследовании на общей популяции опросник АСТ также оказался чувствительным к изменениям при динамическом контроле над астмой, а пороговый балл 19 или ниже указывал на пациентов с плохо контролируемой астмой [108].

В настоящем исследовании впервые был проведен анализ результатов респираторных опросников CAT, mMRC и АСТ в трех временных точках (госпитализация, выписка, через 3 месяца телемедицинского наблюдения) у кардиологических больных с наличием и без сопутствующих БОЗ. Во всех группах кардиологических больных независимо от наличия сопутствующей ХОБЛ было зарегистрировано статистически значимое снижение баллов по CAT и mMRC в динамике. Наиболее выраженная динамика отмечалась среди больных ХОБЛ из группы ССЗ с впервые выявленными БОЗ, что свидетельствует о высокой эффективности инициальной терапии БОЗ. Таким образом, уже через 3 месяца различия в баллах CAT и mMRC между кардиологическими больными с ХОБЛ из групп с впервые выявленной и ранее установленной БОЗ нивелировались, однако

по прежнему оставались достоверно выше, чем в группе ССЗ без БОЗ. По опроснику АСТ также наблюдалась выраженная динамика по всем трем группам. Однако, через 3 месяца телемедицинского контроля у больных БА из группы ССЗ с впервые выявленными БОЗ мы наблюдали достоверно более высокие показатели (улучшение контроля), чем у больных с установленными ранее БОЗ, что вероятно обусловлено исходно лучшими показателями по АСТ в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ при госпитализации в кардиологический стационар. Отдельно следует отметить, что спустя 3 месяца наблюдения динамика снижения баллов САТ во всех группах, независимо от наличия БОЗ, была не только статистически значимой, но и превышала порог минимального клинически важного различия для ХОБЛ в 2 балла [82], что свидетельствует о клинически значимом улучшении состояния пациентов. Несмотря на статистически значимое снижение баллов во всех кардиологических группах по опроснику mMRC, снижение на 1 балл и более, которые многие авторы используют в качестве порога клинически значимого улучшения одышки [55] был преодолен лишь в группе ССЗ с впервые выявленными БОЗ. По опроснику АСТ клинически значимое улучшение в 3 балла (стандартный порог, используемый в международных исследованиях для взрослых пациентов [109]) наблюдалось лишь в группе кардиологических больных с установленными ранее БОЗ. Вероятно это обусловлено тем, что шкала mMRC представляет собой менее детализированный инструмент оценки одышки по сравнению с САТ, который учитывает более широкий круг симптомов и их влияние на жизнь пациента. В то же время, опросник АСТ обладал наибольшей специфичностью в отношении пациентов с бронхиальной астмой, вероятно благодаря включению таких специфических пунктов, как влияние астмы на повседневную жизнь и частота применения ингаляционных препаратов. Таким образом, в нашем исследовании стандартизированные респираторные опросники САТ, mMRC и АСТ продемонстрировали ограниченную диагностическую ценность при однократном использовании у больных АГ с БОЗ, имеющих сопутствующие ИБС, ХСН или НРС, вероятно ввиду существенного вклада

кардиальной симптоматики. Вместе с тем данные опросники были информативны для динамической оценки эффективности терапии и мониторинга состояния пациентов с БОЗ, особенно при впервые назначенном лечении у больных ХОБЛ.

Наличие сопутствующих бронхообструктивных заболеваний (БОЗ) сказывается и на выборе фармакотерапии основного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). В частности, несмотря на доказанную значимость кардиоселективных бета-адреноблокаторов (ББ) в лечении ССЗ, их применение у лиц с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) нередко подвергается ограничениям. Так, в одном из недавних исследований, охватившем 1084 пациента с ХОБЛ, перенёсших острый коронарный синдром (ОКС), кардиоселективные ББ были назначены лишь в 49,8% случаев, хотя раннее введение этих препаратов ассоциировалось с лучшими результатами терапии ОКС в стационарных условиях [129]. Ещё более низкая частота назначения ББ зафиксирована у больных с сочетанием сердечной недостаточности (СН) и ХОБЛ, включённых в итальянский регистр REPOSI: из 942 пациентов с СН только 47,1% получали бета-блокаторы; при этом сам факт госпитализации не привёл к коррекции терапии (при поступлении ББ принимали 36,9% против 51,3% при выписке, а после лечения — 38,0% против 51,7%) [40]. Основной причиной таких ограничений служат опасения развития бронхоспазма и ослабления эффекта базисной бронходилатирующей терапии [87]. Вместе с тем, современные данные, полученные у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью, подтверждают, что применение селективных бета-блокаторов (ББ) не сопряжено с повышением риска обострений бронхообструктивной патологии. Напротив, на фоне сопутствующей ХСН такие препараты способствуют росту выживаемости после перенесенного инфаркта миокарда, а при фибрилляции предсердий ассоциируются с более благоприятным прогнозом по сравнению с терапией антагонистами кальция (АК) [126]. В рамках проведенного нами исследования изначально высокая частота назначения кардиоселективных ББ больным ССЗ с впервые диагностированными БОЗ объясняется, по всей видимости, двумя основными причинами: наиболее

выраженной коморбидностью по ИБС, аритмиям и сердечной недостаточности в данной группе, а также тем, что препараты назначались до момента верификации БОЗ [17]. Стабильность высоких показателей использования кардиоселективных ББ и замена недигидропиридиновых АК на бета-блокаторы после дополнительного обследования в этой же группе связаны с преобладанием среди пациентов ХОБЛ, наличие которой не служит противопоказанием к терапии кардиоселективными ББ при условии проведения базисной терапии ХОБЛ [34]. Основную долю больных в группе ССЗ с ранее верифицированными БОЗ составляли лица с бронхиальной астмой (в том числе ее сочетанием с ХОБЛ). В свою очередь, это обстоятельство накладывало более жесткие рамки на старт терапии ББ, что обусловливает низкую частоту их назначения после дообследования, поскольку клинические руководства по-прежнему ограничивают широкое применение бета-блокаторов у данной категории пациентов [134]. Данным обстоятельством можно объяснить отсутствие изменений в частоте назначения антагонистов кальция в подгруппах пациентов с изолированной бронхиальной астмой и с сочетанной патологией (БА + ХОБЛ), поскольку врачи отдавали предпочтение препаратам недигидропиридинового ряда, чей профиль безопасности при БА доказан [34]. Вторыми по частоте ограничений к применению у больных с коморбидностью ССЗ и БОЗ выступают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Причина заключается в возможных нежелательных эффектах, таких как сухой кашель и отек слизистой, связанных с накоплением брадикинина в тканях дыхательных путей, что представляет особую опасность на фоне уже имеющейся бронхообструктивной патологии [20]. Ввиду указанных рисков предпочтение при лечении ССЗ чаще отдаётся блокаторам рецепторов ангиотензина. Указанная тенденция подтвердилась и в ходе нашего исследования: несмотря на то, что на этапе госпитализации частота назначения БРА в группе пациентов с ССЗ без БОЗ была ниже, чем в группах с БОЗ, после завершения дообследования во всех трёх группах данный показатель превысил 50%, и в итоге блокаторы РААС (иАПФ и БРА) стали наиболее часто назначаемым классом изучаемых кардиологических препаратов. Проведённый нами анализ

свидетельствует о том, что старт терапии кардиоселективными ББ у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью не сопровождается клинически значимым ухудшением бронхиальной проходимости. Так, стартовое назначение кардиоселективных ББ 47 кардиологическим пациентам с ХОБЛ не привело к статистически значимому уменьшению ОФВ1% [17]. Полученные данные согласуются с метаанализами и крупными исследованиями, подтверждающими безопасность этой группы препаратов для таких больных [65, 76, 91]. Выраженное преобладание аффинности к β1-адренорецепторам над β2-адренорецепторами обусловливает минимальное влияние на спирометрические показатели, что позволяет нивелировать традиционные опасения клиницистов относительно вероятности развития бронхоспазма. Примечательно, что в нашем исследовании выявлена положительная динамика качества жизни с помощью респираторных опросников CAT и mMRC. Зафиксированное достоверное снижение итогового балла CAT с 6 [4;10] до 5 [4;6] ($p<0,05$) и mMRC с 1 [1;2] до 1[1;1] ($p<0,05$) интерпретируется как уменьшение выраженности влияния симптомов ХОБЛ на повседневную жизнедеятельность больных. Несмотря на то, что абсолютная величина изменений может восприниматься как незначительная, поскольку она не превышает минимально значимую клиническую разницу, тем не менее она отражает статистически значимое улучшение с учётом исходно низких баллов. Кроме того, положительная динамика по опроснику CAT может быть обусловлена не только инициальной терапией ХОБЛ, но и с положительным действием бета-блокаторов на симпатическую регуляцию и системное воспаление [60, 65, 76]. В то же время, динамика по модифицированной шкале одышки (mMRC) была статистически не значима, что, по-видимому, объясняется изначально не столь выраженным характером одышки у пациентов. На основании полученных данных нами был сделан вывод о том, что присутствие ранее диагностированной ХОБЛ у больных ССЗ сопровождалось неоправданно низкой частотой назначения кардиоселективных ББ при поступлении в кардиологический стационар. Проведённое дополнительное обследование позволило устранить

данную тенденцию и применять кардиоселективные ББ по рекомендациям. Стартовая терапия данными препаратами не вызывала усугубления симптоматики по респираторным опросникам и не сопровождалась ухудшением функциональных спирометрических показателей, что обосновывает допустимость назначений кардиоселективных ББ кардиологическим больным с сопутствующей ХОБЛ.

Отдельного внимания в нашем исследовании заслуживали больные АГ изолированной. Так, в связи с более высокими показателями СМАД (среднесуточное САД, среднесуточное ДАД, среднесуточное ЧСС), усиление АГТ у больных АГ изолированной проводилось вдвое чаще чем у больных АГ с ИБС, НРС, ХСН. Такие значимые различия вероятно обусловлены тем, что выраженное поражение миокарда у больных АГ с сопутствующими ИБС и ХСН приводит к систолической дисфункции левого желудочка, вызывающей снижение АД. Это проявляется сначала "нормализацией" АД, затем артериальной гипотензией (так называемая "обезглавленная гипертензия"). Синдрома АГ уже нет, препараты с антигипертензивным действием назначены не по поводу АГ, а в режиме лечения ХСН, здесь их способность снижать АД — не прямой фармакологический эффект, а побочный [6]. Наконец, особенности формирования выборки в условиях кардиологического стационара также могли оказать влияние на полученные результаты. Пациенты с изолированной АГ (без ИБС, НРС, ХСН) госпитализируются преимущественно по причине неэффективности амбулаторной антигипертензивной терапии, у которых, несмотря на проводимое лечение, сохраняются высокие цифры АД, объективно подтвержденные данными СМАД [112]. В противоположность этому, пациенты с осложненной АГ, зачастую, госпитализируются для лечения ишемии миокарда, нарушений ритма или сердечной недостаточности.

Кардиоселективные ББ рекомендованы в составе антигипертензивной терапии при наличии особых клинических ситуаций: например, стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и для контроля ЧСС при ФП [18]. В рамках настоящего исследования впервые изучалась связь

новых назначений кардиоселективных ББ с усилением имеющейся АГТ у больных АГ изолированной и АГ в сочетании с ИБС, НРС, ХСН. Была обнаружена значимая ассоциация в группе АГ с ИБС, НРС, ХСН между новыми назначениями кардиоселективных ББ и усилением АГТ. Среди больных АГ изолированной аналогичный анализ по новым назначениям кардиоселективных ББ не выявил значимых связей, в то же время усиление антигипертензивной терапии ассоциировалось с увеличением частоты назначений антагонистов кальция. Таким образом, полученные результаты могут способствовать более активному изучению данной взаимосвязи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую частоту ХОБЛ и/или БА среди пациентов с АГ, госпитализированных в кардиологические стационары, при этом у значительной части больных (в том числе с ИБС, аритмиями и ХСН) выявлена гиподиагностика сопутствующих бронхообструктивных заболеваний. Наиболее вероятными предикторами бронхиальной обструкции у пациентов с АГ служат респираторные симптомы (одышка, кашель), курение и рецидивирующие инфекции дыхательных путей в анамнезе и могут указывать на необходимость оценки функции внешнего дыхания. На основании полученных данных разработанный опросник ОККИ, предназначенный для скрининга факторов риска и симптомов бронхообструктивной патологии у кардиологических больных, продемонстриовал эффективность как для исключения бронхообструктивных заболеваний, так и для выявления ранее недиагностированных случаев. Результаты опросника указывают на вероятное наличие патологии и служат основанием для проведения плановой компьютерной спирометрии.

В ходе исследования, у кардиологических больных с впервые выявленными БОЗ регистрировались худшие спирометрические показатели (ОФВ1%, ФЖЕЛ%, индекс Генслера) по сравнению с пациентами, имеющими ранее установленный диагноз, а также с больными без БОЗ. Таким образом, применение модифицированного опросника ОККИ в условиях кардиологического стационара позволяет не только исключить бронхообструктивную патологию, но и идентифицировать случаи с более выраженной обструкцией дыхательных путей, требующие своевременного лечения.

Полученные нами данные свидетельствуют об ограниченной диагностической ценности стандартизированных респираторных опросников (CAT, mMRC, ACT) при однократном применении у пациентов с АГ и БОЗ на фоне сопутствующих ИБС и ХСН, поскольку кардиальная симптоматика вносит

существенный вклад в формирование итоговых баллов. Вместе с тем данные инструменты демонстрируют высокую информативность при динамическом использовании для оценки эффективности терапии и мониторинга состояния пациентов с БОЗ, особенно в случаях впервые назначенной базисной терапии, позволяя объективно оценивать ответ на терапию и предупреждать ухудшение состояния.

Определенную ценность представляет кардиореспираторный скрининг проведенный в ходе исследования, который способствовал не только своевременной диагностике БОЗ, но и оптимизации лечения сочетанной кардиореспираторной патологии. Так, блокаторы РААС (иАПФ и БРА) стали наиболее назначаемым классом среди изучаемых препаратов во всех группах. Полученные данные позволяют заключить, что первоначально регистрировавшаяся субоптимальная терапия ББ у коморбидных пациентов с ССЗ и ранее диагностированной ХОБЛ после дообследования нивелируется, не вызывая отрицательной динамики со стороны функции внешнего дыхания и респираторной симптоматики. Это обосновывает допустимость описываемой лечебной стратегии и диктует необходимость преодоления терапевтической инертности в отношении кардиоселективных ББ у кардиологических больных с ХОБЛ в реальной клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поступающих в специализированные кардиологические отделения, частота бронхообструктивных заболеваний — 20,8%, в том числе с ХОБЛ — 11,4%, с бронхиальной астмой — 5,9%, с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ — 3,5%. При этом гиподиагностика ХОБЛ составила 57%, бронхиальной астмы — 10,2%, сочетания бронхиальной астмы и ХОБЛ — 74,3%; отмечена гипердиагностика бронхиальной астмы — 4,2%.
2. Модифицированный опросник для скрининга факторов риска и симптомов бронхообструктивной патологии (опросник ОККИ) позволяет исключить сопутствующие бронхообструктивные заболевания при < 2 баллах, обладая отрицательной прогностической ценностью 100%, и предположить их наличие при ≥ 2 баллах со 100% чувствительностью при специфичности 41% у больных артериальной гипертонией, в т. ч. с ишемической болезнью сердца, нарушениями ритма сердца, хронической сердечной недостаточностью, поступающих в кардиологические отделения. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и впервые диагностированными бронхообструктивными заболеваниями имели значимо более тяжелую степень обструкции по данным спирометрии ($p < 0,05$) и максимальные баллы по опроснику ОККИ ($p < 0,05$).
3. Стандартизированные респираторные опросники (mMRC, CAT, ACT) не позволяют объективно оценить симптоматику, связанную с бронхообструктивной патологией, и имеют ограниченное значение у больных артериальной гипертонией при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях (ишемической болезни сердца, нарушениях ритма сердца, хронической сердечной недостаточности), однако информативны для динамической оценки состояния пациента.
4. Наличие в анамнезе ХОБЛ было ассоциировано с недостаточным назначением кардиоселективных бета-блокаторов на догоспитальном этапе, последующее их назначение во время стационарного лечения не приводило к

ухудшению клинической симптоматики и снижению функциональных показателей спирометрии.

5. Усиление антигипертензивной терапии на госпитальном этапе у больных с недостигнутым целевым артериальным давлением ассоциировано с увеличением частоты назначений кардиоселективных бета-блокаторов у больных артериальной гипертонией с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и увеличением назначений блокаторов кальциевых каналов у больных изолированной артериальной гипертонией. Наличие ХОБЛ и бронхиальной астмы не влияло на частоту назначений блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Модифицированный опросник для скрининга факторов риска и симптомов бронхообструктивной патологии (ОККИ) может быть рекомендован для больных артериальной гипертонией, в т. ч. с ишемической болезнью сердца, нарушениями ритма сердца, хронической сердечной недостаточностью, поступающих в кардиологический стационар: при < 2 баллах он исключает ХОБЛ или бронхиальную астму, обладая отрицательным прогностическим значением 100%.
2. Использование стандартизированных респираторных опросников (CAT, mMRC, ACT) для объективной оценки симптоматики бронхообструктивных заболеваний ограничено при наличии коморбидной сердечно-сосудистой патологии, однако их использование может быть рекомендовано у кардиологических больных для динамической оценки на фоне лечения.
3. Назначение кардиоселективных бета-блокаторов пациентам с артериальной гипертонией и сопутствующей ХОБЛ возможно на фоне базисной терапии ХОБЛ ввиду отсутствия снижения спирометрических показателей и ухудшения клинической симптоматики.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление

АК – антагонисты кальция

БА – бронхиальная астма

ББ – бета-адреноблокаторы

БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II

БОЗ – бронхообструктивные заболевания

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДДБА –длительного действия бета-агонист

ДДМХ –длительного действия М-холинолитик

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИКЧ – индекс курящего человека

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

КДР – конечно-диастолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛПНП – липопротеид низкой плотности

Мод. индекс Тиффно – модифицированный индекс Тиффно (индекс Генслера)

НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия

НРС – нарушение ритма сердца

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ОФВ1/ФЖЕЛ – модифицированный индекс Тиффно

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПЖ – правый желудочек

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РРО – Российское Респираторное Общество

РМОАГ – Российское Медицинское Общество Артериальной Гипертонии

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СН – сердечная недостаточность

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

СНнФВ– сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистая система

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ФВ – фракция выброса

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХМЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭССЕ-РФ – Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации

ЭхоКГ – эхокардиография

ACT– Asthma Control Test

CAT – Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test

ESC – Европейское общество кардиологов

GINA – Global Initiative for Asthma

GARD – Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

MRC – Medical Research Council Scale

NYHA – Нью-йоркская ассоциация сердца

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева, Л.И. Здравоохранение в России. 2017 : стат. сб. / Л.И. Агеева, Г.А. Александрова, Н.М. Зайченко [и др.]. – М. : Росстат, 2017. – 170 с.

2. Асанов, А.Ю. Генетические основы бронхиальной астмы / А.Ю. Асанов, Л.С. Намазова, В.Г. Пинелис [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 4. – С. 31–37.

3. Архипов, В.В. Применение иАПФ при бронхообструктивных заболеваниях: безопасность и нежелательные лекарственные реакции / В.В. Архипов // Качественная клиническая практика. – 2003. – № 2. – С. 101–107.

4. Баланова, Ю.А. Артериальная гипертония в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности / Ю.А. Баланова, О.М. Драпкина, В.А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 8S. – С. 105–120.

5. Баланова, Ю.А. Экономический ущерб от артериальной гипертонии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации / Ю.А. Баланова, А.В. Концевая, А.О. Мырзаматова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 415–423.

6. Бойцов, С.А. Формулировка диагноза гипертонической болезни в случае «обезглавленной гипертензии»: мнение по проблеме / С.А. Бойцов, С.С. Якушин, Н.Н. Никулина // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 2. – 6234.

7. Гайнитдинова, В.В. Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией / В.В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2015. – № 1. – С. 50–57.

8. Демко, И.В. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с патологией сердечно-сосудистой системы / И.В. Демко, Н.В. Гордеева, М.М. Петрова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 90–97.

9. Ермакова, М.А. Генетические аспекты артериальной гипертензии / М.А. Ермакова, О.В. Портнова, Е.В. Портнова [и др.] // Молодой ученый. – 2021. – № 4 (346). – С. 109–114.

10. Зыков, К.А. Влияние селективного β-блокатора на показатели спирометрии в 4-часовой бронхопровокационной пробе у пациентов с бронхообструктивной патологией / К.А. Зыков, О.Ю. Агапова, Б.М. Назаров [и др.] // Медицинский совет. – 2014. – № 17. – С. 28–32.

11. Иванова, Ю.В. Особенности иммунного ответа и жесткость сосудистой стенки у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей / Ю.В. Иванова, М.Ю. Милютина, Е.В. Макарова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 10. – С. 850–854.

12. Каменева, М.Ю. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов / М.Ю. Каменева, А.В. Черняк, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 3. – С. 307–340.

13. Камнева, Н.В. ХОБЛ и сердечная недостаточность в условиях воздействия промышленных аэрозолей или курения табака : автореф. дис. … канд. мед. наук : 3.1.18.; 3.2.4. / Н.В. Камнева. – Новосибирск, 2021. – 22 с.

14. Кароли, Н.А. Сравнительная оценка субъективных ощущений одышки у больных с различными заболеваниями / Н.А. Кароли, А.В. Цыбулина, А.П. Ребров // Клиническая медицина. – 2013. – № 12. – С. 40–45.

15. Климова А.А. Частота выявления сочетанной бронхообструктивной патологии у пациентов с артериальной гипертонией, поступающих в специализированный кардиологический стационар / А.А. Климова, Л.Г. Амбатьелло, Е.В. Смолякова, К.А. Зыков, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2023. – Т. 20. – № 1. – С. 35–43.

16. Климова А.А. Возможности применения модифицированного опросника у пациентов с бронхообструктивной патологией, поступающих в специализированный кардиологический стационар / А.А. Климова, Л.Г.

Амбатьелло, Е.В. Смолякова, И.Е. Чазова, К.А. Зыков // Системные гипертензии. – 2025. – Т. 22. – № 1. – С. 35–42.

17. Климова А.А. Безопасность и динамика назначения кардиоселективных β-адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и обструктивными заболеваниями легких: результаты проспективного кардиореспираторного скрининга / А.А. Климова, Е.В. Смолякова, Л.Г. Амбатьелло, И.Е. Чазова, К.А. Зыков // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2026. – Т. 10. – № 1. – С. 17–25.

18. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – 6117.

19. Кольцов, А.В. Распространенность сердечной недостаточности в условиях мегаполиса / А.В. Кольцов, Е.В. Гракова, М.П. Сидорова [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 12. – С. 50–56.

20. Леонова, М.В. Характеристика нежелательных лекарственных реакций ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с артериальной гипертонией / М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов, А.А. Галицкий [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 412–417.

21. Мареев, Ю.В. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации / Ю.В. Мареев, Д.С. Поляков, Н.Г. Виноградова [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 4. – С. 12–19.

22. Милютина, М.Ю. Раннее сосудистое старение у лиц, работающих в условиях воздействия промышленного аэрозоля / М.Ю. Милютина, Е.В. Макарова, Ю.В. Иванова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 10. – С. 855–859.

23. Морбидное ожирение / под ред. И.И. Дедова. – М. : МИА, 2014. – 608 с.

24. Овчаренко, С.И. Ведение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертонией / С.И. Овчаренко, З.Н. Нерсесян // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15, № 11. – С. 33–37.

25. Овчаренко, С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертонией: оценка лечебного эффекта индапамида пролонгированного действия / С.И. Овчаренко, Т.Е. Морозова, З.Н. Нерсесян // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 8. – С. 44–50.

26. Остроумова, О.Д. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания / О.Д. Остроумова, И.В. Голобородова, Н.Ю. Воеводина [и др.] // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 8–16.

27. Остроумова, О.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков // Consilium Medicum. – 2018. – № 1. – С. 54–61.

28. Поляков, Д.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, А.Р. Вайсберг [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4–14.

29. Пунин, Д.А. Информативность вопросников CAT и mMRC у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии сердечно-сосудистой патологии / Д.А. Пунин // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – № 3. – С. 99–106.

30. Рагино, Ю.И. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25–45 лет Новосибирска / Ю.И. Рагино, Н.А. Кузьминых, Л.В. Щербакова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 6. – С. 78–84.

31. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – 4076.

32. Урясьев, О.М. Бронхиальная астма и коморбидная кардиальная патология: частота и клинико-функциональные особенности / О.М. Урясьев // Земский врач. – 2012. – № 3 (20). – С. 22–27.

33. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации / Рос. респиратор. об-во, Рос. науч. мед. об-во терапевтов, Ассоц. врачей и специалистов медицины труда. – М., 2024. – 99 с.

34. Чазова, И.Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких / И.Е. Чазова, В.А. Невзорова, Л.Г. Амбатьелло [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 7–34.

35. Школьникова, М.А. Сердечные аритмии у лиц пожилого возраста и их ассоциация с характеристиками здоровья и смертности / М.А. Школьникова, Ю.В. Шубик, В.М. Шальнова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2007. – № 49. – С. 5–13.

36. Adeloye, D. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis / D. Adeloye, P. Song, Y. Zhu [et al.] // Lancet Respir Med. – 2022. – Vol. 10, № 5. – P. 447–458.

37. Almagro, P. Impact of comorbidities in COPD clinical control criteria. The CLAVE study / P. Almagro, J.J. Soler-Cataluña, A. Huerta, D. González-Segura, B.G. Cosío // BMC Pulmonary Medicine. – 2024. – Vol. 24, № 6. – P. 1–10. – DOI 10.1186/s12890-023-02758-0.

38. Andersén, H. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD / H. Andersén, P. Lampela, A. Nevanlinna [et al.] // Clin Respir J. – 2013. – Vol. 7. – P. 342–346.

39. Anthonisen, N.R. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / N.R. Anthonisen, J.E. Connett, P.L. Enright [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol. 166, № 3. – P. 333–339.

40. Arcoraci, V. Beta-blocker use in older hospitalized patients affected by heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an Italian survey from the REPOSI register / V. Arcoraci, F. Squadrito, M. Rottura [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – 876693.

41. Balcells, E. Characterisation and prognosis of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease patients at their first hospitalisation / E. Balcells, E. Gimeno-Santos, J. de Batlle [et al.] // BMC Pulm Med. – 2015. – Vol. 15. – № 4.

42. Barbera, J.A. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management / J.A. Barbera, I. Blanco // Drugs. – 2009. – Vol. 69. – P. 1153–1171.

43. Benjamin, E.J. Heart disease and stroke statistics — 2019 update: a report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139, № 10. – e56–e528.

44. Bhatt, S.P. Low lung function is associated with high population attributable fraction for cardiovascular mortality / S.P. Bhatt, C. Wu, Y. Sun [et al.] // Ann Am Thorac Soc. – 2025. – Vol. 22, № 3. – P. 359–366.

45. Camafort, M. Diagnosis and management of resistant hypertension / M. Camafort [et al.] // Heart. – 2024. – Vol. 110, № 22. – P. 1336–1342.

46. Canepa, M. Diagnostic and therapeutic gaps in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease / M. Canepa, F.M.E. Franssen, H. Olschewski [et al.] // JACC Heart Fail. – 2019. – Vol. 7, № 10. – P. 823–833.

47. Cazzola, M. Cardiovascular disease in asthma and COPD: a population-based retrospective cross-sectional study / M. Cazzola, L. Calzetta, G. Bettoncelli [et al.] // Respir Med. – 2012. – Vol. 106. – P. 249–256.

48. Chen, W. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / W. Chen [et al.] // Lancet Respir Med. – 2015. – Vol. 3. – P. 631–639.

49. Chuchalin, A.G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltaev, N.S. Antonov [et al.] // Int J COPD. – 2014. – Vol. 12. – P. 963–974.

50. Chugh, S.S. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study / S.S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129, № 8. – P. 837–847.

51. Cleland, J.G. The EuroHeart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis / J.G. Cleland, K. Swedberg, F. Follath [et al.] // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24, № 5. – P. 442–463.

52. Colilla, S. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population / S. Colilla, A. Crow, W. Petkun [et al.] // Am J Cardiol. – 2013. – Vol. 112, № 8. – P. 1142–1147.

53. Conen, D. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors / D. Conen, M. Adam, F. Roche [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 2302–2308.

54. Correa-Gutiérrez, C.A. COPD Assessment Test score deterioration as a predictor of long-term outcomes in patients hospitalised for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation / C.A. Correa-Gutiérrez, Z. Ji, I.M. Domínguez-Zabaleta [et al.] // J Clin Med. – 2025. – Vol. 14, № 4. – 1269.

55. Costi, S. Baseline exercise tolerance and perceived dyspnea to identify the ideal candidate to pulmonary rehabilitation: a risk chart in COPD patients / S. Costi, E. Crisafulli, L. Trianni [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2019. – Vol. 14. – P. 3017–3023.

56. Cuthbert, J.J. The impact of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease on mortality in patients presenting with breathlessness / J.J. Cuthbert, J.W. Kearsley, S. Kazmi [et al.] // Clin Res Cardiol. – 2019. – Vol. 108, № 2. – P. 185–193.

57. Dalsgaard, M. Prevalence of airflow obstruction in patients with stable systolic heart failure / M. Dalsgaard, L. Plesner, M. Schou [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2017. – Vol. 17.

58. Davi, G. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress / G. Davi, M.T. Guagnano, G. Ciabattoni [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2008–2014.

59. Dos Santos, N.C. Effects of the use of beta-blockers on chronic obstructive pulmonary disease associated with cardiovascular comorbidities: systematic review and

meta-analysis / N.C. Dos Santos, A.A. Camelier, A.K. Menezes [et al.] // Tuberc Respir Dis (Seoul). – 2024. – Vol. 87, № 3. – P. 261–281.

60. Drygała, S. β-blockers and metabolic modulation: unraveling the complex interplay with glucose metabolism, inflammation and oxidative stress / S. Drygała, M. Radzikowski, M. Maciejczyk // Front Pharmacol. – 2024. – Vol. 15. – 1489657.

61. Ekström, M.P. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease / M.P. Ekström, A.B. Hermansson, K.E. Ström // Am J Respir Crit Care Med. – 2013. – Vol. 187, № 7. – P. 715–720.

62. Eriksson, B. Association of heart diseases with COPD and restrictive lung function — results from a population survey / B. Eriksson, A. Lindberg, H. Müllerova [et al.] // Respir Med. – 2013. – Vol. 107, № 1. – P. 98–106.

63. Ettehad, D. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C.A. Emdin, A. Kiran [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 957–967.

64. Faruque, M.O. Airborne occupational exposures and the risk of developing respiratory symptoms and airway obstruction in the Lifelines Cohort Study / M.O. Faruque, H.M. Boezen, H. Kromhout [et al.] // Thorax. – 2021. – Vol. 76, № 8. – P. 790–797.

65. Feng, Z. Efficacy and safety of bisoprolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / Z. Feng, L. Zhang, Y. Wang [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2023. – Vol. 18. – P. 3067–3083.

66. Finkelstein, J. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity / J. Finkelstein, E. Cha, S.M. Scharf // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2009. – Vol. 4. – P. 337–349.

67. Ford, E.S. Trends in the prevalence of obstructive and restrictive lung function among adults in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination surveys from 1988-1994 to 2007-2010 / E.S. Ford, D.M. Mannino, A.G. Wheaton [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 143, № 5. – P. 1395–1406.

68. Giezeman, M. Influence of comorbid heart disease on dyspnea and health status in patients with COPD: a cohort study / M. Giezeman, M. Hasselgren, K. Lisspers [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2018. – Vol. 13. – P. 3857–3865.

69. Gupta, N. The COPD assessment test: a systematic review / N. Gupta, L.M. Pinto, A. Morogan, J. Bourbeau // Eur Respir J. – 2014. – Vol. 44, № 4. – P. 873–884.

70. Haroon, S. Predicting risk of COPD in primary care: development and validation of a clinical risk score / S. Haroon, P. Adab, R.D. Riley [et al.] // BMJ Open Respir Res. – 2015. – Vol. 2, № 1. – e000060.

71. Heijnen, B.F. Irreversible renal damage after transient renin-angiotensin system stimulation: involvement of an AT1-receptor mediated immune response / B.F. Heijnen, J. Nelissen, H. van Essen [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 2. – e57815.

72. Hingorani, P. Morphological abnormalities in baseline ECGs in healthy normal volunteers participating in phase I studies / P. Hingorani, M. Natekar, S. Deshmukh [et al.] // Indian J Med Res. – 2012. – Vol. 135. – P. 322–330.

73. Ho, T. Under- and over-diagnosis of COPD: a global perspective / T. Ho, R.P. Cusack, N. Chaudhary [et al.] // Breathe (Sheff). – 2019. – Vol. 15, № 1. – P. 24–35.

74. Iribarren, C. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts / C. Iribarren, I.V. Tolstykh, M.K. Miller [et al.] // Am J Epidemiol. – 2012. – Vol. 176, № 11. – P. 1014–1024.

75. Israili, Z.H. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy / Z.H. Israili, W.D. Hall // Ann Intern Med. – 1992. – Vol. 117. – P. 234–242.

76. Jenkins, C.R. Bisoprolol to prevent adverse cardiac events (PACE) in COPD: a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial / C.R. Jenkins, A. Martin, C.L. Chang [et al.] // Lancet Respir Med. – 2026. – Vol. 14, № 3. – P. 203–214.

77. Johnson, K.M. Characterizing undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / K.M. Johnson, S. Bryan, S. Ghanbarian [et al.] // Respir Res. – 2018. – Vol. 19, № 1. – № 26.

78. Jones, P. Health status progression measured using weekly telemonitoring of COPD Assessment Test scores over 1 year and its association with COPD exacerbations / P. Jones, T. Soutome, T. Matsuki [et al.] // Chronic Obstr Pulm Dis. – 2024. – Vol. 11, № 2. – P. 144–154.

79. Jordan, R.E. Passive smoking and chronic obstructive pulmonary disease: cross-sectional analysis of data from the Health Survey for England / R.E. Jordan, K.K. Cheng, M.R. Miller [et al.] // BMJ Open. – 2011. – Vol. 1, № 2. – e000153.

80. Kavanagh, J. Over- and under-diagnosis in asthma / J. Kavanagh, D.J. Jackson, B.D. Kent // Breathe. – 2019. – Vol. 15. – P. e20–e27.

81. Kim, S.H. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: a survey design analysis using nationwide survey data / S.H. Kim, J.H. Park, J.K. Lee [et al.] // Medicine. – 2017. – Vol. 96, № 19. – e6826.

82. Kon, S.S.C. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis / S.S.C. Kon, J.L. Canavan, S.E. Jones [et al.] // Lancet Respir Med. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 195–203.

83. Krijthe, B.P. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B.P. Krijthe, A. Kunst, E.J. Benjamin [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 35. – P. 2746–2751.

84. Lamprecht, B. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys / B. Lamprecht, J.B. Soriano, M. Studnicka [et al.] // Chest. – 2015. – Vol. 148, № 4. – P. 971–985.

85. Laratta, C.R. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: cardiovascular links / C.R. Laratta, S. van Eeden // Biomed Res Int. – 2014. – 528789.

86. Lin, C.H. Influence of chronic obstructive pulmonary disease on long-term hospitalization and mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction / C.H. Lin, J.K. Yeh, T.Y. Lin [et al.] // BMC Pulm Med. – 2023. – Vol. 23. – № 67.

87. Lipworth, B. Underuse of β-blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease / B. Lipworth, D. Skinner, G. Devereux [et al.] // Heart. – 2016. – Vol. 102, № 23. – P. 1909–1914.

88. Lunde, H. Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors / H. Lunde, T. Hedner, O. Samuelsson [et al.] // Br Med J. – 1994. – Vol. 308. – P. 18.

89. Lytras, T. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey / T. Lytras, M. Kogevinas, H. Kromhout [et al.] // Thorax. – 2018. – Vol. 73, № 11. – P. 1008–1015.

90. Mancini, G.B. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease / G.B. Mancini, M. Etminan, B. Zhang [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 47, № 12. – P. 2554–2560.

91. Marko, M. An updated insight into the effect of β-adrenergic receptor antagonists (β-blockers) on respiratory function in asthma patients: a systematic review and meta-analysis / M. Marko, R. Pawliczak // Front Physiol. – 2025. – Vol. 16. – 1582740.

92. Martinez, F.J. Screening for COPD: the case for and against / F.J. Martinez, M.K. Han, G.J. Criner // Am J Respir Crit Care Med. – 2024. – Vol. 209, № 3. – P. 251–253.

93. McDonagh, T.A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, et al. // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599–3726.

94. McEvoy, J.W. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension / J.W. McEvoy [et al.] // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45, № 38. – P. 3912–4018.

95. Mensah, G.A. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022 / G.A. Mensah, V. Fuster, C.J.L. Murray [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2023. – Vol. 82, № 25. – P. 2350–2473.

96. Mitchell, E.A. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from phase three of the ISAAC programme / E.A. Mitchell, R. Beasley, U. Keil [et al.] // Thorax. – 2012. – Vol. 67. – P. 941–949.

97. Morales, D.R. Adverse respiratory effect of acute β-blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / D.R. Morales, C. Jackson, B.J. Lipworth [et al.] // Chest. – 2014. – Vol. 145, № 4. – P. 779–786.

98. Morales, D.R. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study / D.R. Morales, B.J. Lipworth, P.T. Donnan [et al.] // BMC Med. – 2017. – Vol. 15. – № 18.

99. Paulin, L.M. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L.M. Paulin, G.B. Diette, P.D. Blanc [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2015. – Vol. 191, № 5. – P. 557–565.

100. Polman, R. Cardiovascular disease and risk in COPD: a state of the art review / R. Polman, J.R. Hurst, O.F. Uysal [et al.] // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2024. – Vol. 22, № 4-5. – P. 177–191.

101. Prineas, R.J. United States national prevalence of electrocardiographic abnormalities in black and white middle-age (45- to 64-year) and older (≥65-year) adults / R.J. Prineas, A. Le, E.Z. Soliman [et al.] // Am J Cardiol. – 2012. – Vol. 109. – P. 1223–1228.

102. Quint, J.K. Effect of β blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records / J.K. Quint, E. Herrett, K. Bhaskaran [et al.] // BMJ. – 2013. – Vol. 347. – f6650.

103. Rabe, K.F. Chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Rabe, H. Watz // Lancet. – 2017. – Vol. 389, № 10082. – P. 1931–1940.

104. Roversi, S. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases. An urgent need for integrated care / S. Roversi, L.M. Fabbri, D.D. Sin [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2016. – Vol. 194, № 11. – P. 1319–1336.

105. Sana, A. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis / A. Sana, S.M.A. Somda, N. Meda, C. Bouland // BMJ Open Respir Res. – 2018. – Vol. 5, № 1. – e000246.

106. Sandberg, J. Underlying contributing conditions to breathlessness among middle-aged individuals in the general population: a cross-sectional study / J. Sandberg, M. Ekström, M. Börjesson [et al.] // BMJ Open Respir Res. – 2020. – Vol. 7, № 1. – e000643.

107. Savarese, G. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, L.H. Lund // Cardiovascular Research. – 2022. – Vol. 118, № 17. – P. 3272–3287.

108. Schatz, M. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists / M. Schatz, C.A. Sorkness, J.T. Li [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2006. – Vol. 117, № 3. – P. 549–556.

109. Schatz, M. The minimally important difference of the Asthma Control Test / M. Schatz, M. Kosinski, A.S. Yarlas [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2009. – Vol. 124, № 4. – P. 719–723.

110. Sciriha, A. Health status of COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation: a comparative responsiveness of the CAT and SGRQ / A. Sciriha, S. Lungaro-Mifsud, J. Scerri [et al.] // Chron Respir Dis. – 2017. – Vol. 14, № 4. – P. 352–359.

111. Sebastian, J.L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: prevalence in an outpatient medical clinic population / J.L. Sebastian, W.P. McKinney, J. Kaufman, M.J. Young // Chest. – 1991. – Vol. 99. – P. 36–39.

112. Seo, J. Discrepancies between home blood pressure and ambulatory blood pressure monitoring in apparent treatment-resistant hypertension: analysis from the Korean resistant hypertension cohort / J. Seo, C.J. Lee, D.H. Kim [et al.] // Hypertens Res. – 2025. – Vol. 48, № 1. – P. 37–48.

113. Smid, D.E. How to determine an impaired health status in COPD: results from a population-based study / D.E. Smid, M.A. Spruit, D.J.H. Deeg [et al.] // Neth J Med. – 2017. – Vol. 75, № 4. – P. 151–157.

114. Smid, D.E. Redefining cut-points for high symptom burden of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification in 18,577 patients with chronic obstructive pulmonary disease / D.E. Smid, F.M.E. Franssen, M. Gonik [et al.] // J Am Med Dir Assoc. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 1097.e11–1097.e24.

115. Soriano, J.B. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease / J.B. Soriano, J. Zielinski, D. Price // Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P. 721–732.

116. Staerk, L. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes / L. Staerk, J.A. Sherer, D. Ko [et al.] // Circulation Research. – 2017. – Vol. 120, № 9. – P. 1501–1517.

117. Stoller, J.K. A review of α1-antitrypsin deficiency / J.K. Stoller, L.S. Aboussouan // Am J Respir Crit Care Med. – 2012. – Vol. 185, № 3. – P. 246–259.

118. Su, V.Y. Cardiovascular medication use and risk of acute exacerbation in patients with asthma-COPD overlap (CVACO Study) / V.Y. Su, S.W. Ko, Y.L. Chang [et al.] // Allergy Asthma Immunol Res. – 2022. – Vol. 14, № 3. – P. 314–327.

119. Sundh, J. Comparison of the COPD Assessment Test (CAT) and the Clinical COPD Questionnaire (CCQ) in a clinical population / J. Sundh, B. Ställberg, K. Lisspers [et al.] // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 57–65.

120. Thomopoulos, C. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // J Hypertens. – 2015. – Vol. 33. – P. 1321–1341.

121. To, T. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey / T. To, S. Stanojevic, G. Moores [et al.] // BMC Public Health. – 2012. – № 12. – P. 204.

122. Wang, J.J. Risk of coronary heart disease in people with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / J.J. Wang // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2021. – Vol. 16. – P. 2939–2944.

123. Warnier, M.J. Cardiac arrhythmias in adult patients with asthma / M.J. Warnier, F.H. Rutten, J.A. Kors [et al.] // J Asthma. – 2012. – Vol. 49, № 9. – P. 942–946.

124. Wood, A.M. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease / A.M. Wood, R.A. Stockley // Respiratory Research. – 2006. – Vol. 7. – № 130.

125. Woodruff, P.G. American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Workshop Report / P.G. Woodruff, M. van den Berge, R.C. Boucher [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2017. – Vol. 196. – P. 375.

126. Xue, R. Appraisal of β-blocker use in patients with cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease / R. Xue, C. Liu, Q. Yu [et al.] // Am J Cardiovasc Drugs. – 2025. – Vol. 25, № 5. – P. 577–592.

127. Yang, I.A. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment / I.A. Yang, C.R. Jenkins, S.S. Salvi // Lancet Respir Med. – 2022. – Vol. 10, № 5. – P. 497–511.

128. Zhang, J. Rapid FEV1 decline and the effects of both FEV1 and FVC on cardiovascular disease: a UK biobank cohort analysis / J. Zhang, J. Wang, X. Ma [et al.] // BMC Public Health. – 2024. – Vol. 24. – № 3214.

129. Zhang, T. Early β-blocker use and in-hospital outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease hospitalized with acute coronary syndrome: findings from the CCC-ACS project / T. Zhang, X. Wang, Y. Zhang [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2024. – Vol. 11. – 1385943.

130. Zheng, Y. Global insights into chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of 6,400,000 patients / Y. Zheng, Z. Hu, S. Seery [et al.] // Rev Cardiovasc Med. – 2024. – Vol. 25, № 1. – 25.

131. Zhou, Y. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study / Y. Zhou, Y. Zou, X. Li [et al.] // PLoS Med. – 2014. – Vol. 11, № 3. – e1001621.

132. Asthma Control Test (ACT). – URL: https://www.asthmacontroltest.com/ru-ru/quiz/adult-quiz (дата обращения: 20.12.2025). – Текст : электронный.

133. COPD Assessment Test (CAT). – URL: https://www.catestonline.org (дата обращения: 20.12.2025). – Текст : электронный.

134. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. – URL: www.ginasthma.org (дата обращения: 24.07.2026). – Текст : электронный.

135. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – URL: https://goldcopd.org (дата обращения: 10.03.2026). – Текст : электронный.

136. mMRC (Modified Medical Research Council) Dyspnea Scale. – URL: https://www.mdcalc.com/calc/4006/mmrc-modified-medical-research-council-dyspnea-scale (дата обращения: 24.07.2026). – Текст : электронный.