

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Н.А. Кароли, А.П. Ребров
Кафедра госпитальной терапии
лечебного факультета ГОУ ВПО
Саратовский ГМУ Росздрава

Контакты: Кароли Нина Анатольевна rebrov@sgu.ru

Полиморбидность является одной из особенностей современной клиники внутренних болезней, а ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остаются наиболее распространенными заболеваниями взрослого населения развитых стран. В настоящее время проблему взаимосвязи ХОБЛ и кардиоваскулярной патологии можно обсуждать как с позиции простого сочетания различных нозологических форм, так и с точки зрения формирования при ХОБЛ условий, способствующих развитию артериальной гипертензии, атеросклероза и ИБС. При ХОБЛ создаются благоприятные условия для формирования кардиоваскулярной патологии. Это свидетельствует не только о сочетании ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии, но и о существовании сердечно-респираторного континуума, в котором ХОБЛ является непосредственным участником формирования артериальной гипертензии, атеросклероза и ИБС. В основе их развития лежит комплекс патогенетических механизмов, которые действуют непосредственно на органы-мишени или опосредованно через развитие повреждения сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции. К таким факторам относят гипоксемию в покое или при физической нагрузке, курение, оксидативный стресс, системное воспаление низкой градации.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, воспаление, эндотелиальная дисфункция, курение

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

N.A. Karoli, A.P. Rebrov

Department of Hospital Therapy, Therapeutic Faculty, Saratov State Medical University, Russian Ministry of Health

Comorbidity is one of the specific features of modern internal medicine; coronary heart disease (CHD), arterial hypertension, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remain the commonest diseases in the adult population of developed countries. At present the relationship of COPD to cardiovascular diseases can be discussed both in the context of a mere concomitance of various nosological entities and from the view point of the conditions created in COPD, which contribute to the development of arterial hypertension, atherosclerosis, and CHD.

The data available in the literature suggest that there are favorable conditions for the development of cardiovascular diseases. This is indicative of not only the concomitance of COPD and cardiovascular diseases, but also the presence of cardiorespiratory continuum, in which COPD is not merely a witness, but also a direct participant in the development of arterial hypertension, atherosclerosis, and CHD. The basis for their development is a complex of pathogenetic mechanisms that affect target organs directly or indirectly through the development of vascular wall damage and endothelial dysfunction. These factors include resting or exercise-induced hypoxemia, smoking, oxidative stress, and low-grade systemic inflammation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, coronary heart disease, inflammation, endothelial dysfunction, smoking

Введение

Полиморбидность является одной из особенностей современной клиники внутренних болезней, а ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остаются наиболее распространенными заболеваниями взрослого населения развитых стран. ХОБЛ сегодня определяется как заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушно-

го потока, которое носит, как правило, неуклонно прогрессирующий характер и связано с воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными агентами и газами. В данном определении основное внимание сосредоточено на бронхолегочных проявлениях ХОБЛ. В то же время в последние годы все шире обсуждаются экстрапульмональные проявления ХОБЛ, из которых наиболее изученными являются метаболические и мышечно-скелетные нарушения:

дисфункция скелетных мышц, снижение массы тела, остеопороз и др. [1]. Показано, что развитие внелегочных эффектов ХОБЛ имеет важное клиническое и прогностическое значение [2]. В качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются кардиоваскулярные эффекты — АГ, атеросклероз с развитием ИБС [1, 3]. Таким образом, в настоящее время проблему взаимосвязи ХОБЛ и кардиоваскулярной патологии можно обсуждать как с позиции простого сочетания различных нозологических форм, так и с точки зрения создания при ХОБЛ условий, способствующих формированию АГ, атеросклероза и ИБС.

АГ и ХОБЛ

В литературе нет единого мнения о направленности изменений системного артериального давления (АД) у больных ХОБЛ. Ряд исследователей указывают на доминирующую при хронических обструктивных заболеваниях легких тенденцию к системной АГ. Частота ее возникновения у хронических пульмонологических больных варьирует от 0,4 до 28% [4–7]. На взаимосвязи между бронхообструкцией и развитием системной АГ указывают некоторые авторы [8]. В 1966 г. Н.М. Мухарлямов и соавт., а позднее и другие исследователи отметили, что у 20–25% больных хроническими обструктивными заболеваниями легких диагностируется АГ, связь которой с состоянием бронхиальной проходимости позволяет выделить ее в качестве самостоятельной симптоматической «пульмоногенной» гипертонии [9–11].

До настоящего времени нет единой точки зрения на характер системной АГ, возникающей у больных ХОБЛ. Одни авторы объясняют нарушения в системе кровообращения вторичной, симптоматической гипертонией — пульмоногенной [9–11], другие — проявлениями первичной, эссенциальной АГ [12]. До сих пор сложным представляется разделение эссенциальной и симптоматической АГ, протекающей на фоне хронического легочного заболевания. К пульмоногенной гипертонии следует относить случаи повышения АД на фоне обострения легочного процесса, сопровождающиеся значительными изменениями функции внешнего дыхания и снижением парциального давления кислорода крови. Системная гипертония возникает через 3–5 лет от начала заболевания и характеризуется гиперкинетическим типом кровообращения. Различают две фазы пульмоногенной гипертонии — лабильную и стабильную, а также бронхообструктивный и бронхонагноительный ее типы [5].

Повышение системного АД при хронических обструктивных заболеваниях легких носит вначале лабильный характер и возникает чаще в мо-

мент бронхоспазма, однако со временем гипертония приобретает стабильный характер, и колебания АД уже в меньшей степени зависят от течения легочного процесса [5, 9]. Необходимо отметить, что при прогрессировании легочного заболевания и формировании хронического легочного сердца (ХЛС), особенно декомпенсированного, показатели системного АД не достигают высокого уровня, а в ряде случаев наблюдается гипотония, особенно в ночные часы.

По данным суточного мониторирования АД, у больных ХОБЛ отмечается нарушение суточного профиля АД. Рядом авторов установлено, что тип «dipper» (снижение АД ночью более чем на 10% по отношению к дневному уровню) сохранен лишь у трети больных ХОБЛ, а преобладающим становится тип «non-dipper» (недостаточное снижение АД ночью) [10, 13, 14]. Число пациентов, имеющих тип суточного профиля «over dippers» (чрезмерное ночное снижение АД), увеличивается среди больных с ХЛС, особенно при его декомпенсации. По мнению некоторых авторов, повышение вариабельности АД, выявленное у больных ХОБЛ с декомпенсированным ХЛС, не только указывает на возможный риск поражения органов-мишеней, но, в основном, отражает уже имеющиеся серьезные нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы, в том числе нарушение систолической функции сердца и дисбаланс в регулировании сосудистого тонуса [14].

Наличие АГ приводит к более раннему развитию изменений правого и левого желудочков, утяжеляя течение и прогноз, приводя со временем к развитию сердечной недостаточности и ее более тяжелому течению.

В то же время Н.Р. Палеев и соавт. [15] считают, что однотипность изменений центральной и периферической гемодинамики, гипотензивных механизмов регуляции АД у больных эссенциальной АГ и у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ не дает оснований для выделения пульмоногенной гипертонии в качестве симптоматической гипертонии [15].

ХОБЛ и ИБС

В 1950–60-х годах сложилось мнение о том, что хронические заболевания легких, в том числе ХОБЛ, оказывают определенное «сдерживающее» влияние на развитие и прогрессирование ИБС. Тогда же была разработана концепция так называемой дистропии болезней — закономерно редкого их сочетания; длительное время ИБС и хронические обструктивные заболевания легких традиционно рассматривались в качестве одной из ярких иллюстраций подобного взаимоотношения. Особые взаимосвязи хронических заболева-

ний легких и атеросклероза, которые некоторые исследователи называли «антиатеросклеротическим синдромом», включали в себя гипохолестеринемия, гипо- β - и триглицеридемию, повышение активности антисвертывающей системы. Все это, по мнению авторов, замедляло развитие атеросклероза, в том числе коронарного. Однако последующие наблюдения, свидетельствующие о нередком сочетании хронических obstructивных заболеваний легких и ИБС, опровергли это заключение. Данные о взаимосвязи ХОБЛ и ИБС противоречивы. С одной стороны, имеются указания на то, что у больных ХОБЛ с ХЛС атеросклероз сосудов большого круга, особенно венечных, встречается редко и слабо выражен. Так, М.Н. Бережницкий и соавт. [16] при анализе историй болезни 60 умерших больных ХОБЛ выявили признаки атеросклероза коронарных артерий у 28 (46,7%) пациентов, причем лишь у 13 (21,7%) эти изменения были выражены [16]. С другой стороны, установлено, что ИБС является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний, сопутствующих ХОБЛ, наряду с АГ и сахарным диабетом [7, 17, 18]. Заметно увеличивается количество больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС в старших возрастных группах. По данным некоторых авторов, сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИБС, являются одной из основных причин первичных и повторных госпитализаций пациентов с ХОБЛ [19—22], а также одной из основных причин смерти больных с ХОБЛ [19, 20, 22—24]. Крупные популяционные исследования свидетельствуют, что у пациентов с ХОБЛ в 2—3 раза выше риск сердечно-сосудистой смертности, чем в общей популяции [20, 24, 25].

Взаимосвязь ХОБЛ, АГ и ИБС

Что касается патогенеза АГ, ИБС при ХОБЛ и их взаимоотношений, то далеко не все механизмы достаточно изучены. Есть точка зрения, согласно которой АГ у больных с заболеваниями легких является результатом гипоксии и гиперкапнии [5, 11]. Значительная роль в механизмах повышения АД принадлежит также нарушениям обмена адреналина, дофамина, серотонина, простагландинов, кинина и др., связанных с изменениями так называемой нереспираторной функции легких при хронических легочных заболеваниях [5, 9, 11]. Увеличение частоты возникновения системной АГ у больных ХОБЛ коррелирует с нарастанием легочной гипертензии [9, 10, 11]; это позволяет предположить, что развитие системной и легочной гипертензии при ХОБЛ имеет общие патогенетические механизмы.

Обсуждая вопрос о сочетании ИБС и ХОБЛ, необходимо отметить, что оба эти заболевания имеют одинаковый фактор риска — курение. Хо-

рошо известна роль курения в патогенезе атеросклероза, системной АГ [26—29]. Большинство авторов связывают ее с влиянием на функцию эндотелия, дисфункция которого признана ключевым звеном в развитии этих заболеваний. В настоящее время имеется ограниченное количество исследований, посвященных изучению эндотелиальной дисфункции (ЭД) при ХОБЛ. Продемонстрировано развитие повреждения сосудистой стенки и развитие ЭД в периоды обострения и ремиссии заболевания у больных ХОБЛ без АГ и ИБС [30, 31]. В литературе в основном обсуждается роль ЭД в патогенезе легочной гипертензии при ХОБЛ [32—35]. В работе В.В. Christman и соавт. [36] выявлено повышение уровня тромбоксана B_2 (метаболита тромбоксана A_2) и снижение уровня простагландина $F_{2\alpha}$ (метаболит простациклина) у больных ХОБЛ с легочной гипертензией, в то время как у пациентов без легочной гипертензии уровень метаболитов не был изменен. А. Giaid и соавт. [33] продемонстрировали снижение иммунореактивности eNOS у больных ХОБЛ с легочной гипертензией. В работе А. Dinh-Xuan и соавт. [37] показана взаимосвязь нарушения эндотелийзависимой вазодилатации легочных артерий *in vitro* с нарушением синтеза и/или высвобождения NO у больных терминальной ХОБЛ с явлениями гипоксемии. В ряде работ продемонстрирована взаимосвязь нарушения продукции NO с морфологическими проявлениями легочной гипертензии [33, 37].

Одними из основных патогенетических факторов, приводящими к развитию повреждения и дисфункции эндотелия при ХОБЛ, принято считать гипоксию и артериальную гипоксемию.

Влияние гипоксии на функциональную активность эндотелия. Сосудистый ответ на гипоксию включает комплекс межклеточных взаимоотношений, которые определяются рядом факторов, в том числе цитокинами, факторами роста, биологическими мессенджерами [38]. Гипоксия вызывает утолщение интимы за счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелиальных слоев [38]. Структурные изменения эндотелиальных клеток не могут не сопровождаться нарушением его функциональной активности. На нарушение эндотелиальных функций релаксации у больных ХОБЛ и их взаимосвязи с гипоксией указывали ряд авторов [33, 37, 39, 40].

Гипоксия также влияет на синтез эндотелинов, стимулируя экспрессию гена эндотелина-1, продукцию эндотелина-1 и его рецепторов типа А в эндотелиальных и гладкомышечных клетках [41—43]. У больных ХОБЛ с гипоксемией уровень эндотелина-1 в артериальной крови выше, чем у больных ХОБЛ без гипоксемии [44].

Гипоксия приводит к усилению агрегации тромбоцитов, повышает синтез тромбоксана A_2 , снижает выработку простаглицина, влияя на антитромбогенную активность эндотелия [38, 45]. Установлена взаимосвязь между выраженностью гипоксемии у больных ХОБЛ и повышением уровня тромбоксана B_2 (метаболит тромбоксана A_2), что свидетельствует о повышении риска тромбообразования у этой категории больных [46]. С точки зрения авторов, это может быть связано как с влиянием гипоксемии на метаболическую активность мембраны тромбоцитов (активизация метаболизма арахидоновой кислоты), так и с влиянием гипоксии на функциональную активность эндотелия. Гипоксия также стимулирует прокоагулянтную и ингибирует антикоагулянтную активности эндотелия [47, 48].

Влияние курения на функциональную активность эндотелия. Хорошо известно, что курение — основной фактор риска развития ХОБЛ. Показано, что около 90% пациентов с ХОБЛ являются активными курильщиками [29, 49, 50]. Установлено снижение эндотелийзависимой вазодилатации у курильщиков, причем выявлена дозозависимая связь между ухудшением функции эндотелия и курением [28, 51]. Снижение эндотелийзависимой дилатации авторы связывали с нарушением синтеза NO. Это подтверждается исследованиями R. Вага и соавт. [52], которые изучали эндотелийзависимую дилатацию *in vivo* и продукцию NO, экспрессию и активность NO-синтазы *in vitro*. Авторы установили, что курение приводит к снижению эндотелийзависимой вазодилатации, уменьшению образования NO и активности eNOS, однако экспрессия eNOS повышается. При этом выявлена взаимосвязь между снижением эндотелийзависимой вазодилатации *in vivo* и продукцией NO *in vitro* [52]. Даже недлительная экспозиция сигаретного дыма приводит к увеличению количества циркулирующих эндотелиальных клеток [51].

ЭД выявлена и у пассивных курильщиков, причем ее выраженность связана с длительностью пассивного курения [51]. Дилатация плечевых артерий при пробе с реактивной гиперемией у бывших курильщиков выше, чем у лиц, продолжающих курить, но все же меньше, чем у некурящих [51]. Пассивное вдыхание табачного дыма приводит к повышению содержания циркулирующих эндотелиальных клеток, активности тромбоцитов и снижению их чувствительности к простаглицину [53].

Модифицирующее влияние курения на функцию эндотелия связывают с содержащимися в табачном дыме токсичными веществами, такими как монооксид углерода и бензопирен.

В табачном дыме присутствует также более 4000 соединений, включая свободные радикалы кислорода и разнообразные оксиданты (H_2O_2 , цианид водорода, NO, NO_2 , пероксинитрит, акролеин и др.), которые могут непосредственно повреждать артериальную стенку [28, 51]. Некоторые авторы связывают влияние курения на функциональное состояние эндотелия со стимуляцией сигаретным дымом перекисного окисления липидов [28], активацией процессов воспаления [54, 55].

Общность патогенеза ХОБЛ и атеросклероза, лежащего в основе ИБС, также определяется проблемой оксидативного стресса и воспаления.

Влияние воспаления на функциональную активность эндотелия. Воспаление играет основную роль в патогенезе ХОБЛ. Воспалительный процесс в легких при ХОБЛ характеризуется увеличением числа нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов, особенно $CD8^+$; повышением концентрации провоспалительных медиаторов и цитокинов, таких как лейкотриен B_4 , интерлейкин-8 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Экспрессия различных молекул адгезии на поверхности нейтрофилов (LFA-1- $CD11a/CD18$, Mac1- $CD11b/CD18$, L-селектин) и на эндотелии (ICAM-1) является одним из значимых этапов патогенеза ХОБЛ [56, 57]. Ряд авторов признают, что воспаление при ХОБЛ носит не только местный, но и системный характер [1, 50, 54—57]. Так, установлено повышение концентрации циркулирующих $CD8^+$, интерлейкинов 6, 8, 1β , ФНО- α , лейкоцитарных молекул адгезии (сICAM-1), E-селектина и острофазовых белков, включая C-реактивный белок, у больных ХОБЛ не только в период обострения, но и в стабильном состоянии [1, 50, 58, 59]. Воспаление низкой градации является хорошо известным фактором риска атеросклероза, снижения мышечной массы, кахексии [59]. Выявлена взаимосвязь между снижением массы тела у больных ХОБЛ и концентрацией ФНО- α [50, 56, 60]. Причины развития системного воспаления на сегодняшний день не вполне ясны.

Наличие в системной циркуляции клеток воспаления и провоспалительных медиаторов у больных ХОБЛ не может не приводить к повреждению внутреннего слоя сосудистой стенки — эндотелия. Экспрессию нейтрофилов к эндотелиальной стенке обеспечивают эндотелиальные молекулы адгезии. В работе A. Noguera и соавт. [57] у больных ХОБЛ выявлено нарушение экспрессии некоторых адгезивных молекул, в том числе sICAM-1, что, по мнению авторов, связано с развитием ЭД (в легочной и/или системной циркуляции). Обращает на себя внимание тот факт, что

эти изменения сохраняются у больных ХОБЛ вне обострения.

Значение оксидантного повреждения в патогенезе ИБС известно достаточно давно, а роль оксидативного стресса в патогенезе ХОБЛ привлекает все большее внимание исследователей последние десять лет.

Влияние оксидативного стресса на функциональную активность эндотелия. Оксидативный стресс играет одну из основных ролей в патогенезе ХОБЛ [49, 50, 61]. Продукты окисления липидов стимулируют активность протеинкиназы C, высвобождение кальция, нарушают репликацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, индуцируют апоптоз. В то же время указывается, что антиоксиданты защищают эндотелиальные клетки, препятствуя развитию ЭД. Показана тесная взаимосвязь развития оксидативного стресса и воздействия на легкие табачного дыма [28, 49, 50].

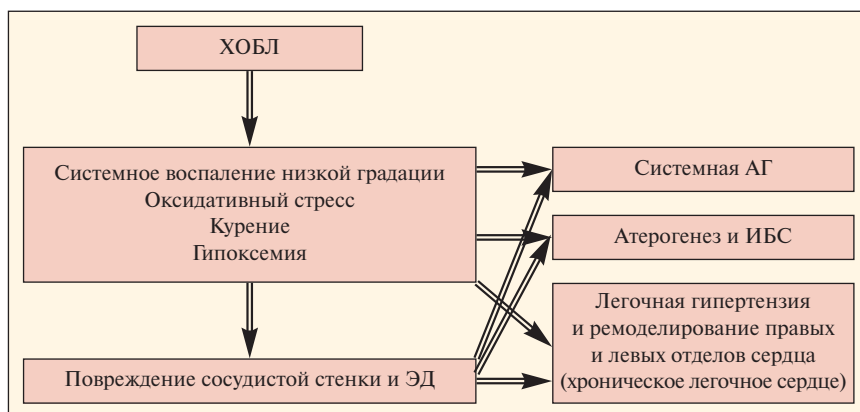
Оксидативный стресс при ХОБЛ носит не только местный, но и системный характер, о чем свидетельствует нарушение системы оксидант/антиоксидант в периферической крови и моче у больных с заболеваниями легких [49, 50, 57, 61]. Как проявление системного прямого и непрямого (через высвобождение цитокинов, снижение деформируемости нейтрофилов) характера оксидативного стресса рассматривается секвестрация нейтрофилов в легочное микроциркуляторное русло у курильщиков и у пациентов с ХОБЛ [61]. Все это свидетельствует о развитии поражения не только дыхательных путей, но легочной и системной циркуляции, что может приводить к повреждению эндотелия и формированию ЭД. В работе J. Crasowski и соавт. [62] продемонстрировано повышение уровня изопростагландина PF_{2α}-III (продукт пероксидации липидов) у пациентов с легочной гипертензией, что, по мнению авторов, поддерживает гипотезу об участии оксидативного стресса в патогенезе легочной гипертензии.

Таким образом, можно предположить, что при ХОБЛ развитие ИБС в определенной степени закономерно, особенно при наличии других факторов риска ИБС. В ряде работ установлено, что наличие хронического обструктивного бронхита/ХОБЛ является независимым фактором риска ИБС наряду с возрастом, курением, уровнем холестерина, систолическим АД [24, 25, 63, 64]. Даже небольшое снижение объема

форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) увеличивает риск ИБС, инсульта, внезапной смерти в 2-3 раза независимо от наличия других факторов риска [65—67]. Результаты нескольких проспективных исследований (Honolulu Heart Program, CARDIA, Whitehall Study, Cardiovascular Health Study, Buffalo Health Study, Busselton Health Study и др.) свидетельствуют, что ОФВ₁ является независимым предиктором заболеваемости и смертности от коронарных заболеваний, в том числе и независимо от наличия симптомов ХОБЛ [64, 68—72]. В работе D. Sin и соавт. [24] показано, что в сравнении со здоровыми лицами, у которых ОФВ₁ было в границах значений верхнего квартиля (определялся из общего массива данных обследованных лиц), у здоровых лиц с ОФВ₁ нижнего квартиля риск сердечно-сосудистой смертности выше примерно на 75% у мужчин и женщин [24]. Наличие симптомов хронического бронхита увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности приблизительно на 50%. Снижение ОФВ₁ на каждые 10% повышает общую смертность на 14%, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний — на 28%, риск нефатальных коронарных событий — на 20%.

Заключение

При ХОБЛ создаются благоприятные условия для формирования кардиоваскулярной патологии: системной АГ, атеросклероза и ИБС. Это свидетельствует не только о сочетании ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии, но и о существовании сердечно-респираторного континуума, в котором ХОБЛ является непосредственным участником формирования АГ, атеросклероза и ИБС. В основе их развития лежит комплекс патогенетических механизмов, которые действуют непосредственно на органы-мишени или опосредованно через развитие повреждения сосудистой стенки и ЭД. К таким факторам относят гипоксемию в покое или при физической нагрузке, курение, оксидативный стресс, системное воспаление низкой градации (см. рисунок).



Возможные пути взаимоотношения ХОБЛ и кардиоваскулярной патологии

ЛИТЕРАТУРА

1. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347—60.
2. Andreassen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. *Eur Respir J Suppl* 2003;46:2s—4s.
3. Pistelli R., Lange P., Miller D.L. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity. *Eur Respir J Suppl* 2003;40:10s—14s.
4. Задионченко В.С., Волкова Н.В., Копалова С.М. Системная и легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. *РМЖ* 1996;4(12):28—37.
5. Кубышкин В.Ф., Солдатченко С.С., Коновалов В.И. Особенности течения хронических obstructивных заболеваний легких в сочетании с системной артериальной гипертензией. *Тер арх* 1985;57(2): 114—6.
6. Dart R.A., Gollub S., Lazar J. et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease. *Chest* 2003;123:222—43.
7. Incalzi A.R., Fuso L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2794—800.
8. Sparrow D., Weiss S.T., Vokonas P.S. et al. Forced vital capacity and the risk of hypertension. *The Normative Aging Study. Am J Epidemiol* 1988;127:734—41.
9. Бобров В.А., Фуштей И.М., Поливода С.Н. Состояние регионарной гемодинамики при хроническом obstructивном бронхите с артериальной гипертензией. *Тер арх* 1986;58(12): 20—4.
10. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Погонченкова И.В. и др. Артериальная гипертензия у больных хроническими obstructивными болезнями легких: клинико-функциональные особенности, выбор терапии. *Кардиоваск тер профилактика* 2004;(3):33—42.
11. Мухарьямов Н.М. Легочное сердце. В кн.: *Руководство по кардиологии. Т. 3: Болезни сердца. Е.И. Чазов (ред.). М., Медицина; 1992. с. 230—80.*
12. Жданов В.Ф., Амосов В.И., Синицина Т.М., Ярцева Е.Э. Особенности легочной микроциркуляции и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией. *Тер арх* 1991;63(10):144—6.
13. Ольбинская Л.И., Белов А.А. Динамика суточного профиля артериального давления при хронических obstructивных заболеваниях легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне лечения эналаприлом. *Тер арх* 2002;74(3):59—62.
14. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Кузмичева Н.В. и др. Особенности суточного профиля артериального давления и ЭКГ у больных ХОЗЛ. *Росс кардиол журн* 1999;(3):4—7.
15. Палеев Н.Р., Растопина Н.А., Шуганов Е.Г. Существует ли пульмогенная артериальная гипертензия? *Тер арх* 2002;74(9):78—81.
16. Бережницкий М.Н., Киселева А.Ф., Бигарь А.В. и др. Хроническое легочное сердце. Киев, Здоровье; 1991.
17. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245—57.
18. Лазебник Л.Б., Доница А.С., Лесняк Е.А., Терешенко С.Н. Инфаркт миокарда при хроническом obstructивном бронхите — особенности клиники и лечения. *Клин мед* 1992;70(9-10):36—9.
19. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333—9.
20. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005;128(4):2640—6.
21. Rosenberg A.L., Watts C. Patients readmitted to ICUs: a systematic review of risk factors and outcomes. *Chest* 2000;118:492—502.
22. Almagro P., Calbo E., Ochoa de Echaguen A. et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002;121: 1441—8.
23. Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis. *Eur Respir J* 2003;22:809—14.
24. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:8—11.
25. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996;348:567—72.
26. Howard G., Burke G.L., Szklo M. et al. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. The atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 1994;154: 1277—82.
27. Glantz S.A., Parmley W.W. Passive and active smoking. A problem for adults. *Circulation* 1996;94:596—8.
28. Heitzer T., Yla-Herttuala S., Luoma J. et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1996;93:1346—53.
29. Iribarren C., Tekawa I.S., Sidney S., Friedman G.D. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med* 1999;340:1773—80.
30. Кароли Н.А., Ребров А.П., Юдакова Ю.Н. Дисфункция эндотелия у больных хроническими obstructивными болезнями легких. *Пробл туберк болезн легк* 2004;(4):19—23.
31. Кароли Н.А., Ребров А.П. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ. *Пульмонология* 2004;(2):70—8.
32. Cline E., Cremona G., Campana M. et al. Production of endogenous nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and patients with cor pulmonale. Correlates with echo-Doppler assessment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:446—50.
33. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214—21.
34. Hart C.M. Nitric oxide in adult lung disease. *Chest* 1999;115:1407—17.
35. Cella G., Bellotto F., Tona F. et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1226—30.
36. Christman B.W., McPherson C.D., Newman J.H. et al. An imbalance between the excretion of thromboxan and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70—5.
37. Dinh-Xuan A.T., Higenbottam T.W., Clelland C.A. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991;324:1539—47.
38. Durmowicz A.G., Stenmark K.R. Mechanisms of structural remodeling in chronic pulmonary hypertension. *Pediatr Rev* 1999;20:e91—e102.
39. Волкова Л.И., Штейнгард Ю.Н. Легочная гипертензия при хроническом бронхите (патофизиология, диагностика, лечение и профилактика). Томск, Издательство Томского университета; 1992.
40. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. В кн.: *Хронические obstructивные болезни легких. М.,*

- ЗАО «Издательство БИНОМ»; СПб., Невский Диалект; 1998. с. 192—216.
41. Goerre S., Wenk M., Bartsch P. et al. Endothelin-1 in pulmonary hypertension associated with high-altitude exposure. *Circulation* 1995;91:359—64.
 42. Blumberg F.C., Wolf K., Sandner P. et al. The NO donor molsidomine reduces endothelin-1 gene expression in chronic hypoxic rat lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;280: L258—63.
 43. Earley S., Nelin L.D., Chicoine G., Walker B.R. Hypoxia-induced pulmonary endothelin-1 expression is unaltered by nitric oxide. *J Appl Physiol* 2002;92: 1152—8.
 44. Faller M., Kessler R., Sapin R. et al. Regulation of endothelin-1 at rest and during a short steady-state exercises in 21 COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 1998;11:155—7.
 45. Ponicke K., Sternitzky R., Mest H.J. Stimulation of aggregation and thromboxane A2 formation of human platelets by hypoxia. *Prostaglandins Leukot Med* 1987;29:49—59.
 46. Davi G., Basili S., Vieri M. et al. Enhanced thromboxane biosynthesis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1794—9.
 47. Gertler J.P., Weibe D.A., Ocasio V.H., Abbott W.M. Hypoxia induces procoagulant activity in cultured human venous endothelium. *J Vasc Surg* 1991;13:428—33.
 48. Ogawa S., Shreeniwas R., Brett J. et al. The effect of hypoxia on capillary endothelial cell function: modulation of barrier and coagulant function. *Br J Haematol* 1990;75:517—24.
 49. Repine J.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:341—57.
 50. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269—80.
 51. Celermajer D.S., Adams M.R., Clarkson P. et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996;334:150—4.
 52. Barua R.S., Ambrose J.A., Eales-Reynolds L.-J. et al. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001;104:1905—10.
 53. Davis J.W., Shelton L., Eigenberg D.A. et al. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:529—33.
 54. Peinado V.I., Barbera J.A., Abate P. et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 1605—11.
 55. Saetta M., Baraldo S., Corbino L. et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:711—7.
 56. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2001;34:50s—59s.
 57. Noguera A., Busquets X., Sauleda J. et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1664—8.
 58. Riise G.C., Larsson S., Lofdahl C.G., Andersson B.A. Circulating cell adhesion molecules in bronchial lavage and serum in COPD patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1994;7(9):1673—7.
 59. Gan W.Q., Man S.F., Sin D.D. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005;127:558—64.
 60. Di Francia M., Barbier D., Mege J.L., Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1453—5.
 61. MacNee W., Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: S58—S65.
 62. Cracowski J., Cracowski C., Bessrd G. et al. Increased lipid peroxidation in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 1038—42.
 63. Friedman G.R., Klatsky A.L., Siegelau A.B. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1976;294:1071—5.
 64. Higgins M., Keller J.B., Wagenknecht L.E. et al. Pulmonary function and cardiovascular risk factor relationship in black and in white young men and women. The CARDIA Study. *Chest* 1991;99:315—22.
 65. Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996;313:711—5.
 66. Schroeder E.B., Welch V.L., Couper D. et al. Lung function and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2003;158:1171—81.
 67. Truelsen T., Prescott E., Lange P. et al. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Health Study. *Int J Epidemiol* 2001;30:145—51.
 68. Apostol G.G., Jacobs D.R., Tsai A.W. et al. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:166—72.
 69. Ebi Kryston K.L. Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10-year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all causes in the Whitehall Study. *J Clin Epidemiol* 1988;41:251—60.
 70. Enright P.L., Kronmal R.A., Smith V.E. et al. Reduced vital capacity in elderly persons with hypertension, coronary heart disease, or left ventricular hypertrophy. The Cardiovascular Health Study. *Chest* 1995;107:28—35.
 71. Gunnell D., Whitley E., Upton M.N. et al. Associations of height, leg length, and lung function with cardiovascular risk factors in the Midspan Family Study. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:141—6.
 72. Knuiiman M.W., James A.L., Divitini M.L. et al. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann Epidemiol* 1999;9:297—306.

У в а ж а е м ы е к о л л е г и !

**Подписку на журнал «КЛИНИЦИСТ» на 2007 г.
можно оформить в любом отделении связи.**

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12294.