*Лукомскому Павлу Евгеньевичу
посвящается в честь 110-летия
со дня рождения Учителя*

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Задонченко В.С.^{}, Адашева Т.В., Федорова И.В., Нестеренко О.И., Миронова М.А.*

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии и семейной медицины; Городская клиническая больница №11, Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека, что обусловлено, прежде всего, загрязнением окружающей среды, высокой распространенностью табакокурения и ростом числа инфекционных заболеваний респираторной системы. В настоящее время около 600 миллионов человек в мире страдают ХОБЛ, а в 2002 году это заболевание стало причиной смерти 2 млн. 740 тыс. больных. По прогнозам ВОЗ, к 2020 году ХОБЛ будет занимать 5 место среди всех причин смерти после ИБС, депрессии, дорожных происшествий и цереброваскулярных заболеваний [1,2].

Изучение причин летальности пациентов с ХОБЛ дает основание говорить и о “внелегочных” причинах, на долю которых приходится около 50% случаев. Mannino et al. проанализировали тенденции летальности среди пациентов, умерших с диагнозом ХОБЛ с 1979 по 1993 гг. [3]. Меньше, чем в половине случаев (43,3%), ХОБЛ являлась основной причиной смерти. В остальных случаях летальный исход был результатом болезней сердечно-сосудистой системы, опухолей и необструктивных болезней дыхательной системы. Обычными причинами были острый инфаркт миокарда, другие осложнения ИБС и рак легкого.

В эпидемиологических исследованиях показано, что ухудшение функции легких является столь же сильным предиктором сердечной летальности, как и основные факторы сердечно-сосудистого риска (гиперхолестеринемия, артериальная гипертония и т. д.). В исследование The Lung Health Study было включено около 6000 курильщиков с умеренной степенью бронхиальной обструкции [4]. В ходе анализа этого исследования было продемонстрировано, что 10%-е уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) увеличивало общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую — на 28%, риск развития ишемической болезни сердца — на 20%.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что высокая частота сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний является не просто результатом всё чаще диагностируемой поливалентной патологии, а отражением существования вза-

имосвязей между этими заболеваниями с общими факторами риска и звеньями патогенеза, требующими детального изучения и неоднозначного подхода к терапии. Частота АГ при ХОБЛ варьирует в широких пределах, достигая, по данным отдельных публикаций, 76,3% и составляет, в среднем, 34,3% [5].

В работах Sin и Map показано, что персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ с умеренной и тяжелой степенью бронхиальной обструкции связано с прогрессированием атеросклероза и вовлечено в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ [6]. С учетом большой распространенности коморбидных состояний, большой интерес вызывает изучение влияния ХОБЛ на патогенез, течение и лечение таких ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний как ИБС, АГ, атеросклероз.

АГ у пациентов с ХОБЛ:

симптоматическая или эссенциальная

Впервые Н.М. Мухарлямов в 1966 году отметил, что у 20-25% больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) диагностируется артериальная гипертония, связь которой с состоянием бронхиальной проходимости позволяет выделить ее в качестве самостоятельной симптоматической “пульмогенной” гипертонии. В генезе этой формы артериальной гипертонии предполагается участие гипоксии и гиперкапнии, нарушение функции легких в метаболизме биологически активных веществ (катехоламинов, серотонина, гистамина, кининов, ангиотензина II), которые являются вазоактивными агентами [7]. В свою очередь, В.Ф. Жданов и соавт. отмечали связь развития системной артериальной гипертонии с бронхообструкцией при участии гипоксии, гиперкапнии, нарушений легочного газообмена и гемодинамики малого круга кровообращения у больных ХНЗЛ, что подтверждается и более поздними исследованиями [8].

С другой стороны, в работах Ольбинской Л.И. и Н.Р.Палеева не получено достоверных различий по данным СМАД между группами больных с эссенциальной артериальной гипертензией и пациентами с сочетанием артериальной гипертензии и бронхооб-

структивными заболеваниями [9,10]. По мнению авторов, вопросы ведения и прогноза данной категории больных более правильно рассматривать с точки зрения сочетания двух заболеваний — бронхолегочной патологии и артериальной гипертензии.

Современные аспекты патогенеза АГ при ХОБЛ

По мнению большинства исследователей, и мы поддерживаем эту точку зрения, основным механизмом артериальной гипертензии на фоне ХОБЛ, как системной, так и легочной, является гипоксия. По мере усиления степени вентиляционных нарушений увеличивается процент больных со стойким повышением АД. Гипоксия может разными путями привести к развитию АГ, в том числе повышая симпатическую вазомоторную активность [11,12,13].

Установлено нарушение деятельности гипофиза и глюкокортикоидной функции надпочечников у больных ХОБЛ. Предположительно, это обусловлено гипоксемией, которая изменяет чувствительность коры надпочечников к действию адренкортикотропина. Глюкокортикоидная функция надпочечников активизируется по мере усиления степени тяжести бронхиальной обструкции. Сочетание бронхиальной обструкции с артериальной гипертензией приводит, с одной стороны, к компенсаторному усилению выработки глюкокортикоидов, а с другой — повышение глюкокортикоидной функции надпочечников при нарушении бронхиальной проходимости способствует стабилизации АГ. Находясь под модулирующим влиянием центральной адренергической активности, глюкокортикоидная функция надпочечников является, по существу, ключевым звеном в нарушении гомеостаза и способствует прогрессированию АГ при бронхиальной обструкции [14,15].

Один из патогенетических механизмов гипоксической вазоконстрикции связан с хронической гипоксией головного мозга. Снижение оксигенации нервных центров и коры головного мозга ведет к возникновению застойных очагов возбуждения в подкорковых структурах, ответственных за формирование вазоконстрикторной доминанты с активацией САС. Увеличение выработки катехоламинов приводит к включению в патогенез почечного звена формирование гипертензии, к повышению активности юкстагломерулярного аппарата, гиперпродукции ренина и ангиотензина II, и почечный механизм формирование артериальной гипертензии при ХОБЛ быстро становится доминирующим [15].

Имеются немногочисленные работы как экспериментального, так и клинического характера, в которых сообщается о существенной роли компонентов РААС в патогенезе сердечно-сосудистых изменений у больных ХОБЛ. В условиях гипоксии повышается содержание АПФ в сосудах легких, увеличивается его активность, что, возможно, играет роль в развитии гипоксической системной артериальной гипертензии [16,17].

Увеличение частоты возникновения системной артериальной гипертензии у больных ХОБЛ коррелирует с нарастанием легочной гипертензии, в основе которой лежит механизм регуляции соотношения перфузии и вентиляции легких, направленный на компенсацию артериальной гипоксемии. В основе развития системной и легочной гипертензии при ХОБЛ лежат общие патогенетические механизмы [11].

Имеется ограниченное количество работ, посвященных изучению системной *эндотелиальной дисфункции* при ХОБЛ. В основном обсуждается ее роль в патогенезе легочной гипертензии [18]. Отмечается наличие повреждения сосудистой стенки с развитием системной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ, в том числе вне обострения [19]. Одним из факторов сосудистого повреждения при ХОБЛ принято считать гипоксию. Сосудистый ответ на гипоксию включает комплекс межклеточных взаимодействий с участием цитокинов и факторов роста. Гипоксия вызывает утолщение интимы за счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелиальных слоев с нарушением эндотелиальных функций релаксации [20,21]. Гипоксия также влияет на синтез эндотелинов, стимулируя экспрессию гена эндотелина-1, продукцию эндотелина-1 и его рецепторов типа А в эндотелиальных и гладкомышечных клетках [22]. У больных ХОБЛ с гипоксемией уровень эндотелина-1 в артериальной крови выше, чем у больных ХОБЛ без гипоксемии [23]. Установлено повышение агрегации тромбоцитов, синтеза тромбосана А2 и снижение выработки простаглицлина на фоне гипоксии у больных ХОБЛ, что нарушает антитромбогенную активность эндотелия и может быть связано как с влиянием гипоксемии на метаболическую активность мембраны тромбоцитов, так и с нарушением функциональной активности эндотелия [24,20]. Гипоксия является одной из причин активизации процессов *свободнорадикального и перекисного окисления с формированием оксидативного стресса*, что служит связывающим звеном между ХОБЛ и АГ наряду с дисфункцией эндотелия.

Оксидативный стресс играет одну из основных ролей в патофизиологии ХОБЛ, приводя как к прогрессированию бронхиального повреждения, легочной гемодинамики, так и к системным расстройствам [25,26]. Ткань легких содержит в большом количестве субстрат перекисного окисления липидов — ненасыщенные жирные кислоты, продукты окисления которых стимулируют активность протеинкиназы-С, высвобождение кальция, снижают синтез NO, уменьшают эндотелий-зависимую вазодилатацию, нарушают репликацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, индуцируют апоптоз [27].

В настоящее время установлено, что оксидативный стресс при ХОБЛ носит не только локальный, но и системный характер, о чем свидетельствует нару-

шение баланса антиоксидантов и прооксидантов в периферической крови, что приводит к повреждению сосудистой стенки и формированию эндотелиальной дисфункции [28,29,30].

При ХОБЛ наблюдается не только активация оксидантных механизмов, но и изменение в системе антиоксидантов, при этом сведения об изменении антиоксидантных механизмов у больных ХОБЛ разноречивы. Существуют доказательства снижения содержания в плазме аскорбата, β-каротина, витамина С. С другой стороны, некоторые авторы отмечают повышение антиоксидантной активности у пациентов с ХОБЛ [28,30].

Оксидативный стресс и *воспаление* – взаимосвязанные процессы, играющие ключевую роль в развитии и прогрессировании как ХОБЛ, так и АГ.

Воспаление играет основную роль в патогенезе ХОБЛ. Является общепризнанным и тот факт, что курение – основная причина воспалительного процесса в центральных и периферических бронхах и легочной паренхиме. Воспаление при ХОБЛ носит не только местный, но и системный характер. Так, установлено повышение концентрации циркулирующих CD8+, интерлейкинов 6, 8, 1β, ФНО-α, лейкоцитарных молекул адгезии (ICAM-1), E-селектина и острофазовых белков, включая C-реактивный белок, у больных ХОБЛ не только в период обострения, но и в ремиссии [31]. Системный воспалительный процесс при ХОБЛ приводит к повреждению эндотелия. Экспрессия различных молекул адгезии на поверхности нейтрофилов и на эндотелиоцитах является одним из значимых этапов патогенеза ХОБЛ, что связано с развитием эндотелиальной дисфункции [29].

C-реактивный белок (СРБ) является как маркером воспаления, так и фактором развития атеросклероза, частично активизируя эндотелиальные и гладкомышечные клетки, может оказывать негативные эффекты на синтез NO, усиливая дисфункцию эндотелия. СРБ признается суррогатным маркером дисфункции эндотелия при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации [32]. Повышение уровня СРБ при субклинических проявлениях васкулярной патологии является маркером развития не только сосудистых катастроф, но и артериальной гипертензии. Существуют предположения, что увеличение уровня СРБ может играть важную роль в прогрессировании атеросклероза у больных ХОБЛ. Системное воспаление низкой градации присутствует у больных с умеренной и тяжелой степенью бронхиальной обструкции и ассоциировано с повышенным риском развития кардиальной патологии [6].

Таким образом, не вызывает сомнения наличие общих патогенетических механизмов при ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии – таких, как системное воспаление, эндотелиальное повреждение,

нарушение баланса оксидативных и антиоксидантных систем. Необходимо продолжение углубленных исследований с выявлением возможных механизмов формирования АГ и увеличения сердечно-сосудистого риска при ХОБЛ. Кроме того, представляется целесообразным изучение патогенетических и клинико-функциональных особенностей АГ при ХОБЛ для оптимизации терапии в данной клинической группе.

Клинико-функциональные и патогенетические характеристики АГ у больных ХОБЛ

В нашей клинике в течение многих лет проводилось изучение этой коморбидной патологии с разработкой клинико-функциональных и клинико-патогенетических особенностей артериальной гипертензии у больных ХОБЛ и тактики ведения с определением дополнительных критериев эффективности антигипертензивной терапии. В общей сложности обследовано 320 больных с АГ и ХОБЛ.

В результате проведения этих исследований установлено наличие ряда *клинико-функциональных особенностей* у больных АГ и ХОБЛ в сравнении с изолированной АГ [33,34,35,36,37,38]:

1. *Более частые нарушения суточного профиля АД с преобладанием пациентов с повышением АД в ночном периоде (non dippers, night peakers), высокие показатели вариабельности АД, особенно в ночное время; значительное увеличение скорости утреннего подъема АД.*

Этот факт согласуется с данными литературы о прогрессировании бронхообструктивных нарушений с усугублением гипоксии в ночной период и утренние часы и активизацией нейро-гуморальных систем, регулирующих АД (САС, РААС) [14,15,16].

Следует отметить, что зачастую в утренний период времени медикаментозный контроль повышенного АД у пациентов с АГ осуществляется неэффективно и остается вне зоны воздействия антигипертензивной терапии. Таким образом, предупреждение повышения АД в утренние часы путем применения пролонгированных форм антигипертензивных препаратов будет способствовать профилактике серьезных сосудистых осложнений [39,40].

2. *Увеличение степени диастолической дисфункции ЛЖ.*

При анализе морфо-функциональных параметров сердца, наряду с закономерным нарушением функции правых отделов у больных АГ и ХОБЛ, в сравнении с изолированной АГ, обнаружено более выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ с преобладанием патологических типов геометрии ЛЖ (концентрическая гипертрофия), что свидетельствует о большем ремоделировании ЛЖ при сопоставимом уровне АД. Это может быть связано с выраженной активацией тканевых РААС на фоне гипоксии и системного воспаления у больных ХОБЛ [37,38].

Во Фрамингемском исследовании был проанализирован прогноз больных с различными типами геометрии ЛЖ и выявлено, что концентрическая гипертрофия имеет худший прогноз по сравнению с эксцентрической и концентрическим ремоделированием [41].

Высокий процент пациентов с исходной концентрической гипертрофией миокарда ЛЖ свидетельствует о высоком сердечно-сосудистом риске у больных с ХОБЛ и АГ.

3. Выраженные изменения в системе тромбоцитарного гемостаза и реологии крови.

Еще одной функциональной характеристикой АГ при ХОБЛ является большая степень реологических и агрегационных нарушений, что отражает влияние гипоксии и гиперкапнии на мембрану клеток крови с уменьшением деформируемости эритроцитов и увеличением количества активирующихся тромбоцитов. Это, в свою очередь, приводит к нарушению кислород-транспортной функции крови и замыканию порочного круга гипоксических изменений. С патологией тромбоцитарного гемостаза и реологии крови тесно связаны изменения тканевой перфузии [35,42,43,44].

4. Изменения в системе микроциркуляции с преобладанием гиперемических и застойных явлений.

Для изолированной артериальной гипертензии характерно возрастание нейрогенного компонента в регуляции микрососудов и повышение их тонуса, что отражается в превалировании спастического типа и отсутствии застойных явлений в микроциркуляторном русле. Для больных АГ в сочетании с ХОБЛ характерны изменения в системе микроциркуляции с преобладанием гиперемических и застойных явлений в венолярном звене с подавлением механизмов активной модуляции тканевого кровотока. Эти процессы тесно связаны с вентиляционно-перфузионными нарушениями, с воздействием гипоксии, гиперкапнии на микрокровоток. При АГ в сочетании с ХОБЛ преобладают патологические спастико-гиперемический и гиперемический гемодинамические типы микроциркуляции и также присутствуют наиболее неблагоприятные спастико-стазический и стазический типы. Исходя из этого, лечебные вмешательства, применяемые при АГ и ХОБЛ, не должны усугублять имеющихся застойно-гиперемических нарушений в микроциркуляторном русле [35,43,45,46].

5. Высокая степень системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса.

Наши данные свидетельствуют о том, что степень повышения СРБ у больных с АГ и ХОБЛ более значима, нежели у пациентов с изолированной АГ ($p < 0,002$). СРБ-белок активной фазы, который усиливает продукцию других цитокинов и адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием, активирует систему комплемента, что ведет к активации воспалительного каска-

да. По данным Фрамингемского исследования, уровни СРБ менее 1, от 1 до 3 и более 3 мг/л соответствовали низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых событий [47].

Баланс системы воспалительных цитокинов, молекул адгезии, факторов роста определяет тяжесть течения ХОБЛ [29]. В наших исследованиях было обнаружено высокое значение уровня молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1) у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения и низкое значение у больных ХОБЛ легкого течения ($p < 0,001$), что подтверждает влияние вентиляционных нарушений на степень эндотелиального повреждения [36,38,48].

Одно из основных мест в развитии эндотелиальной дисфункции при АГ и ХОБЛ принадлежит оксидативному стрессу, который подразумевает сдвиг баланса системы оксиданты-антиоксиданты в сторону увеличения концентрации оксидантов – активных форм кислорода и органических перекисей [30,49]. До настоящего времени не проводилось комплексных исследований, описывающих состоянию системы оксиданты-антиоксиданты у пациентов с ХОБЛ и АГ. Мы проследили динамику содержания ацилгидроперекисей (АГП) – первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови. У пациентов с тяжелой ХОБЛ содержание первичных продуктов ПОЛ было достоверно большим по сравнению с группой лиц с ОФВ₁ более 50% ($p < 0,0001$). Таким образом, уровень АГП может быть использован в качестве прогностического фактора прогрессирования симптомов ХОБЛ и перехода деструктивных процессов в необратимую фазу [36,38].

Защиту от повреждающего действия активных форм кислорода (АФК) в условиях интенсивного оксидативного стресса обеспечивают специальные антиоксидантные ферменты, (глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза), высокие концентрации которых обнаружены в различных тканях, в том числе и в сосудистом эндотелии. Нами выявлены исходно более высокие концентрации ГПО у больных с сочетанной патологией, по сравнению с группой здоровых добровольцев и группой с изолированной АГ, что свидетельствует о самостоятельной инициации выработки защитных механизмов при сочетании АГ и ХОБЛ ($p < 0,0001$) [36,38,50].

Таким образом, установлено увеличение содержания антиоксидантов в крови больных с ХОБЛ и АГ, что являлось следствием активации защитных механизмов в условиях усиления оксидативного стресса у этих пациентов. Микроциркуляторные изменения, степень эндотелиального повреждения, состояние оксидативного статуса и антиоксидантной защиты тесно коррелируют с выраженностью вентиляционных нарушений у больных АГ и ХОБЛ. Своевременная коррекция макро- и микрогемодинамических нарушений на ран-

них стадиях ХОБЛ, вероятно, будет способствовать снижению темпов прогрессирования этих двух заболеваний, улучшая качество жизни и прогноз.

Таким образом, при сочетании АГ и ХОБЛ наблюдается высокая степень сосудистого и органного повреждения, что увеличивает сердечно-сосудистый риск и диктует необходимость индивидуализации схем терапии с подбором антигипертензивных препаратов с выраженными органопротективными, антиоксидативными и эндотелий-регулирующими эффектами.

Проблемы терапии АГ при ХОБЛ

Лечение системной и легочной гипертонии при ХОБЛ является сложной и далеко не решенной проблемой. С одной стороны, связь системной артериальной гипертонии с функциональным состоянием системы внешнего дыхания позволяет корригировать уровень АГ в процессе лечения бронхообструктивного синдрома. С другой стороны, лечение хронических легочных больных с системной гипертонией и повышенным давлением в легочной артерии невозможно без антигипертензивных средств. Кроме того, отсутствует доказательная база в виде результатов рандомизированных клинических исследований в этой группе пациентов.

В практической работе мы сталкиваемся с некоторыми ограничениями при применении ряда лекарственных средств. Это относится, в первую очередь, к β -адреноблокаторам. Использование кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов, хотя теоретически и допускается у таких больных, однако практически их назначение требует осторожности, так как селективность не является абсолютной [51]. Проведенное в США исследование The Cooperative Cardiovascular Project показало, что применение β_1 -адреноблокаторов у больных ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией снижает кардиоваскулярный риск смерти, не увеличивая смертность от легочной патологии [52]. Особого внимания заслуживают данные двух систематических обзоров The Cochrane Library, которые на основании анализа 48 рандомизированных, слепых контролируемых исследований выявили, что селективные препараты не вызывают статистически значимого снижения ОФВ₁ и ухудшения клинического течения бронхообструктивных заболеваний [53]. В ряде исследований показано, что применение небиволола — суперселективного β_1 -адреноблокатора — в средних терапевтических дозах не вызывает ухудшения бронхиальной проходимости у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным синдромом [54].

Применение *диуретических препаратов* у больных с хроническим бронхообструктивным синдромом возможно, так как они не оказывают непосредственного воздействия на бронхиальную мускулатуру и проходимость бронхов. Однако эти препараты спо-

собны вызывать сухость слизистой бронхов, снижая мукозный индекс легких и ухудшая реологические свойства крови [55]. До настоящего времени нет доказательных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность диуретиков при лечении пациентов с ХОБЛ и АГ.

Антагонисты медленных кальциевых каналов часто являются препаратами выбора при лечении артериальной гипертонии у хронических легочных больных. Являясь периферическими вазодилататорами, они более эффективны при наличии гипоксической периферической вазоконстрикции, как правило, имеющейся у больных ХОБЛ [56]. Перспективным оказалось применение антагонистов кальция в коррекции нарушений малого круга кровообращения у больных ХОБЛ, так как эти препараты являются легочными вазодилататорами. Они могут благоприятно воздействовать на такие патологические звенья бронхиальной обструкции как бронхоспазм, гиперсекреция слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов [57,58]. Некоторые липофильные АК дигидропиридинового ряда — такие, как амлодипин, лацидипин и нисолдипин, обладают антиоксидантными свойствами, ингибируют ПОЛ в клеточных мембранах путем биофизического взаимодействия с липофильным бислоем клеточных мембран. Амлодипин улучшает функцию эндотелия за счет увеличения продолжительности полураспада NO, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращая цитокинопосредованный апоптоз [59,60]. Наконец, липофильные АК уменьшают экспрессию молекул адгезии — ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин [61,62].

Ингибиторы АПФ в последнее время стали находить применение в лечении системной и легочной гипертонии у больных ХОБЛ [63]. Одно из наиболее частых побочных явлений при их применении — сухой кашель, не связанный с бронхоконстрикцией, не может быть препятствием для назначения этим больным ИАПФ [64]. Данные о влиянии ИАПФ на легочную гемодинамику у больных ХОБЛ противоречивы. Описано снижение срДЛА при отсутствии влияния на ФВД у больных ХОБЛ как при однократном, так и при курсовом лечении каптоприлом и эналаприлом [55]. Вазопротективные, антипролиферативные и антисклеротические свойства и, кроме того, острые вазодилаторные эффекты ИАПФ можно объяснить эндотелий-зависимыми реакциями, связанными со свойством ИАПФ предотвращать расщепленными брадикинина Другим механизмом действия ИАПФ является блокада образования АП, который рассматривается как индуктор оксидантного стресса, снижающий активность NO. АП во многом обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается его антагонистом. Ингибирование АПФ может восстанавливать баланс между этими двумя

вазоактивными системами [65,66]. ИАПФ представляют огромный интерес при их использовании у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, учитывая такие их фармакологические эффекты, как уменьшение образования АП, секреции альдостерона и снижение активности симпатно-адреналовой системы.

Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов (БАР), в отличие от ИАПФ, не влияют на активность других нейрогуморальных систем, с которыми связывают такие характерные для ИАПФ побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек. У пациентов с нарушенной бронхиальной проходимостью не было отмечено препарат-индуцированного кашля, что дает основания рассматривать БАР как препараты выбора в данной группе [67].

Учитывая вовлеченность в патогенез АГ у больных ХОБЛ активации САС, представляется перспективным использование *агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов*. Механизм действия этих препаратов сле-

дует рассматривать как результат активации I₁-имидазолиновых рецепторов в ЦНС, периферических рецепторов в мозговом веществе надпочечников и пресинаптических окончаниях симпатических нейронов, а также за счет угнетения выделения ренина. На фоне применения этой группы препаратов каких-либо изменений в легочной артерии или сосудистого сопротивления малого круга не зафиксировано. Не выявлено отрицательного действия на рО₂ и величину потока форсированного выдоха (ОФВ1) [68].

Все вышеупомянутые классы антигипертензивных препаратов были изучены в нашей клинике [33-37,40,43-46,48,50,58].

Таким образом, является несомненным, что у больных ХОБЛ имеются четкие клинико-функциональные и клинико-патогенетические особенности развития, патогенеза, течения и лечения артериальной гипертензии.

Литература

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ООО "Колор Ит Студио", 2004. — 64с.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Пер с англ. под ред. Чучалина А.Г. — М.: Издательство "Атмосфера", 2003. — 96с.
3. Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data // *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:814-8.
4. Anthonisen N. R., Connett J. E., Enright P. L. et al. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*— 2002; 166: 333–339.
5. Катюхин В.Н., Синицина Т.М. Влияние адекватной терапии на показатели функции внешнего дыхания у больных артериальной гипертензией в сочетании с обструктивными заболеваниями легких // *Терапевтический архив*. — 1990. — №3(62). — С. 75-78.
6. Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Circulation* 2003;107:1514–1519.
7. Мухарьямов Н.М. Легочное сердце. В кн.: Руководство по кардиологии. Т.3: Болезни сердца / Е.И. Чазов (ред.). М., Медицина; 1992. — С. 230-80.
8. Жданов В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией. Сб. научных тр. Актуальные проблемы пульмонологии. Л. — 1991. — С. 89-93.
9. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленов Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при их сочетании с артериальной гипертензией. // *Российский кардиологический журнал*. — 2000. — №2. — С. 20-25.
10. Палеев Н.Р., Растипина Н.А., Федорова С.И. и соавт. Существует ли "пульмогенная гипертензия"? // *Кардиология*. — 2002. — №6. — С. 51-53.
11. Александров А.И. Легочная гемодинамика и функциональное состояние сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких. Автореф. дис... д. м. н. — СПб., 1992.
12. Мухарьямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // *Кардиология*. — 1974. — №12(34). — С. 55-61.
13. Жданов В.Ф. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой. Автореф. дис... д.м.н., СПб., 1993.
14. Гаврилова Е.А. Изучение уровня серотонина у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с артериальной гипертензией. Проблемы совершенствования медицинской помощи населению города Ленинграда: Тезисы. — Л., 1988. С. 94.
15. Серебрякова В.И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений. Автореф. дис... д.м.н. — СПб., 1998.
16. Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Ройтман А.П. и др. К вопросу о состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хроническими обструктивными болезнями легких с легочным сердцем. // *Московский медицинский журнал*. — 2001. — №1. — С. 23-25.
17. Кубышкин В.Ф., Солдатченко С.С., Бельский А.И. Гуморальные механизмы пульмонологической гипертензии. Труды Крымского медицинского института. — 1985. — Т.108. — С. 50-52).
18. Clini E., Cremona G., Campana M. et al. Production of endogenous nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and patients with cor pulmonale. Cirrelates with echo-Doppler assessment // *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:446-50.
19. Кароли Н.А., Ребров А.П., Юдакова Ю.Н. Дисфункция эндотелия у больных хроническими обструктивными болезнями легких. // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. — 2004. — №4. — С. 19-23.
20. Durmowicz A.G., Stenmark K.R. Mechanisms of structural remodeling in chronic pulmonary hypertension // *Pediatr Rev* 1999;20: c91–c102.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. // *Атмосфера*. — 2002. — №2. — С. 24-25.
26. Kanazawa H., Shraishi S., Hirata K. et al. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxynitrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax* 2003; 58: 106-109.
27. Henning B., Diana J.N., Toborek M. et al. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism // *J. Am. Coll. Nutr.* 1994; 13: 224-231.

28. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease//N Engl J Med 2000;343:269-80.
 29. 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.
 30. Repine J.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997;156:341-357.
 31. 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;160:711-1.
 32. Ridker P., Cannon C., Morrow D. et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-hrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy// N Engl J Med.2005;352:20-28.
 33. Кузьмичева Н.В. Антагонисты кальция в лечение артериальной гипертензии у больных с хроническим бронхообструктивным синдромом. Дис... к.м.н. – М. – 1999.
 34. Шилова Е.В. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Дис...к.м.н. – М. – 2003.
 35. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. “Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких”. Москва, 2005.
 36. Мациевич М.В. Эндотелиальная дисфункция, оксидантная и антиоксидантные системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии. Дис... к.м.н.- М. – 2008.
 37. Адашева Т.В. Клинические варианты течения и медицинская коррекция артериальной гипертензии. Дис... д.м.н. – М. – 2008.
 38. Федорова И.В. Клинико-патогенетические особенности артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. Дис... к.м.н. – М. – 2008.
 39. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких // Русский медицинский журнал, 2003, том 11, №9, С.535-539.
 40. Задионченко В.С., Адашева Т.В. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких. В кн. Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой – М.; Медиа Медика, 2005. С.454-471.
- С остальными источниками литературы (41-68) можно ознакомиться в редакции.*

Поступила 11/09-2009