

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, д.м.н., профессор, В.В. ЛИ, Т.В. АДАШЕВА, д.м.н., Е.И. ЖЕРДЕВА, Ю.В. МАЛИНИЧЕВА, О.И. НЕСТЕРЕНКО, ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздравсоцразвития России

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ (20-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ)

В современных условиях коморбидность признается неотъемлемой чертой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Одним из наиболее распространенных заболеваний у больных ХОБЛ является артериальная гипертония (АГ). В статье представлены данные длительного изучения клинико-функциональных и патогенетических характеристик АГ и особенностей антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ. Полученные результаты свидетельствуют о наличии определенного клинического варианта АГ на фоне ХОБЛ и перспективах воздействия традиционных антигипертензивных препаратов на патогенетические звенья ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертония, коморбидность

Стратегия активной профилактики и терапии различных хронических заболеваний на ранних стадиях, проводимая в течение последних 20—30 лет, привела к значительному росту лиц пожилого и старческого возраста в развитых странах. Данная категория является наиболее динамично растущей частью населения в современных условиях: в начале прошлого века отношение людей старше 65 лет к остальным возрастным группам составляло 1:20, в настоящее время 1:6, к 2050 г. данный показатель достигнет уровня 1:4 [1]. Процесс глобального старения населения неизбежно сопровождается широким распространением ко- или мультиморбидности. В течение последних 20 лет количество пожилых пациентов старше 65 лет, страдающих двумя и более заболеваниями, увеличилось с 55 до 80% [2]. В связи с этим проблема коморбидных состояний является одной из центральных в современной медицине и требует активной разработки новых и совершенствования существующих терапевтических стратегий.

■ АГ И ХОБЛ — КОМОРБИДНОСТЬ ИЛИ МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬ?

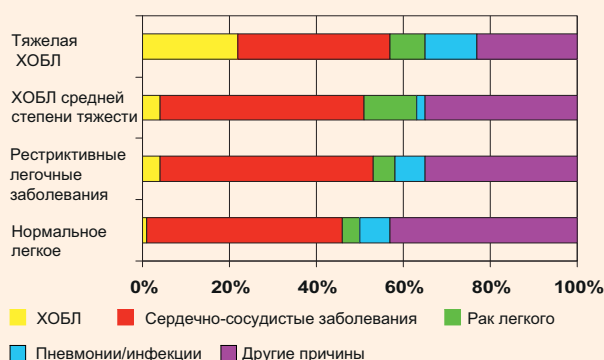
Сочетание АГ и ХОБЛ является частой клинической ситуацией в терапевтической практике, оба заболевания относятся к значимым болезням второй половины жизни, при этом АГ является наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией у больных ХОБЛ. Распространенность АГ у больных ХОБЛ, по данным разных авторов, составляет от 35,2 до 51,1%. Результаты ряда исследований продемонстрировали как влияние АГ на частоту госпитализаций и риск смерти больных ХОБЛ, так и увеличение распространенности АГ по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ [3, 4].

Приоритеты в изучении коморбидной сердечно-сосудистой и легочной патологии принадлежат отечественной терапевтической школе. Так, в 1954 г. российский терапевт академик А.Л. Мясников выявил наклонность к повышению АД у больных эмфиземой легких и предположил ведущую роль гипоксии головного мозга в развитии гипертензивных реакций. Он писал: «В подобных условиях легче возникают при действии психоэмоциональных факторов

■ Сочетание АГ и ХОБЛ является частой клинической ситуацией в терапевтической практике, оба заболевания относятся к значимым болезням второй половины жизни, при этом АГ является наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией у больных ХОБЛ.

соответствующие нарушения высшей нервной деятельности, которые ведут в ряде случаев к развитию гипертонии». Н.М. Мухарлямов в 1966 г. отметил, что у 20—25% больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) диагностируется АГ, связь которой с состоянием бронхиальной проходимости позволяет выделить ее в качестве самостоятельной симптоматической пульмогенной гипертонии. В генезе этой формы АГ Н.М. Мухарлямов предполагал участие гипоксии и гиперкапнии, нарушение роли легких в метаболизме вазоактивных веществ (катехоламинов, серотонина, гистамина, кининов, ангиотензина II) [5]. В свою очередь В.Ф. Жданов и соавт. отмечали связь развития АГ с бронхиальной обструкцией при участии гипоксии, гиперкапнии, нарушений легочного газообмена и гемодинамики малого круга кровообращения у больных ХНЗЛ, что подтверждается и более поздними исследованиями [6].

Рисунок 1. Летальность при ХОБЛ



На рубеже веков наши представления о взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ стали стремительно меняться, это связано с получением новых данных о структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с коморбидной патологией. По данным эпидемиологических исследований установлено, что прогрессирующее снижение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные кардиоваскулярные факторы риска. В исследование The Lung Health Study было включено 5 887 курильщиков в возрасте 35–60 лет с умеренной степенью бронхиальной обструкции. Для каждого из них 10%-ное уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) увеличивало общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую — на 28%, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) — на 20% [7].

По данным отечественных авторов, частота АГ при ХОБЛ варьирует в широких пределах, достигая, по данным отдельных публикаций, 76,3%, и составляет в среднем 34,3% [8]. В поперечном исследовании Echave J.M. et al. изучалась частота сопутствующей патологии у 977 больных ХОБЛ (средний возраст — 70,1 ± 9,8 года; 87,4% мужчин). При использовании индекса Charlson у 65,7% исследуемых выявлены коморбидные состояния, из которых 57,7% составила АГ [9].

Mannini D.M. et al. изучили распространенность и влияние сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и АГ на частоту госпитализаций и риск смерти у больных ХОБЛ с различными стадиями по GOLD [3]. В исследовании приняли участие 20 296 пациентов — 15 341 участник в возрасте от 45 до 64 лет, 4 955 старше 65 лет. У 10 009 участников выявлены различные стадии ХОБЛ (от 0 до 4 по GOLD), что составило 49,3% от общего количества обследованных лиц, при этом распространенность АГ варьировала от 40,4 до 51,1% и превышала аналогичные показатели сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета (рис. 1).

Таким образом, в свете последних эпидемиологических данных проблемы наличия причинно-следственных взаимоотношений АГ и ХОБЛ или автономного характера их сосуществования являются сложными, не имеют однозначной трактовки и определяют необходимость дальнейшего изучения.

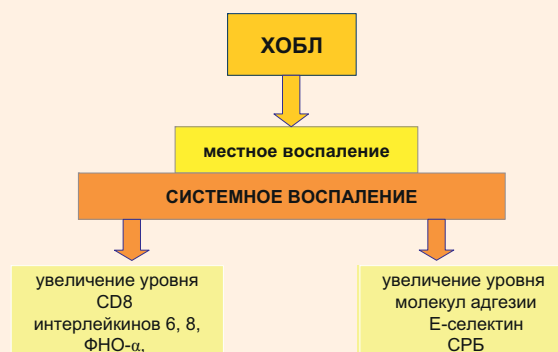
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АГ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

По мнению ряда исследователей, основным триггером, стимулирующим развитие АГ на фоне ХОБЛ, как системной, так и легочной, является гипоксия. По мере усиления степени вентилиационных нарушений увеличивается процент больных со стойким повышением артериального давления (АД). На фоне интермиттирующей или хронической гипоксии со снижением оксигенации головного мозга происходит формирование застойных очагов возбуждения в подкорковых структурах с вазоконстрикторной доминантой и активацией симпатoadреналовой системы (САС). Развивающаяся гиперкатехоламинемия, повышение симпатической стимуляции почек вызывают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с прогрессированием патологической вазоконстрикторной реакции, приводящей к подъему АД [5].

Гипоксия, наряду с курением, является одной из причин активизации процессов свободнорадикального и перекисного окисления, что служит связующим звеном между ХОБЛ и АГ, формируя дисфункцию эндотелия. Окислительный стресс играет одну из основных ролей в патофизиологии ХОБЛ, приводя к прогрессированию бронхиального повреждения и легочной гемодинамики, системным расстройствам [10, 11]. В настоящее время установлено, что оксидативный стресс при ХОБЛ носит не только локальный, но и системный характер, о чем свидетельствует нарушение баланса антиоксидантов и прооксидантов в периферической крови, что приводит к повреждению сосудистой стенки и формированию эндотелиальной дисфункции [12, 13]. Ткань легких содержит в большом количестве субстрат перекисного окисления липидов (ПОЛ) — 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 (рис. 2) [14].

В проведенных нами исследованиях выявлено увеличение продуктов ПОЛ у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ — ацилгидроперекисей (АЦП) на 50% ($p < 0,0001$) в сравнении с контрольной группой здоровых курильщиков, что отражает высокий уровень оксидативных повреждений. При ана-

Рисунок 2. ССЗ и ХОБЛ: патогенетические параллели



лизе состояния оксидативного статуса у больных изолированной АГ была выявлена аналогичная направленность изменений — повышение уровня АЦП у больных АГ в сравнении с контрольной группой составило 31,3% ($p < 0,004$).

■ По мнению ряда исследователей, основным триггером, стимулирующим развитие АГ на фоне ХОБЛ, как системной, так и легочной, является гипоксия.

Сравнительная оценка концентрации АГП у пациентов с АГ и ХОБЛ с группой изолированной АГ выявила повышение данного показателя в группе с сочетанной патологией на 14,3%. При разделении группы больных АГ и ХОБЛ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ зарегистрирована более выраженная активность ПОЛ у больных 3-й стадией, у которых уровень АЦП был выше на 25,4% ($p < 0,0001$) в сравнении с больными, страдающими 2-й стадией ХОБЛ, что также подтверждает значение вентиляционных нарушений в прогрессировании оксидативного стресса при ХОБЛ (рис. 3) [14–19].

Интенсификация процессов ПОЛ может влиять на структуру и барьерные свойства клеточных мембран, вызывая нарушение их нормального функционирования и приводя к формированию сосудистого повреждения. Нами было установлено, что поражение сосудистой стенки при изолированной АГ и ее сочетании с ХОБЛ характеризуется высоким уровнем растворимой формы молекулы межклеточной адгезии — VCAM-1. У пациентов обеих групп выявлены высокие значения VCAM-1 по сравнению с группой здоровых курильщиков ($p < 0,0001$). Ее уровень в группах АГ и сочетанной патологии статистически значимо не различался. При разделении группы больных АГ и ХОБЛ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ были получены достоверные отличия. В группе больных тяжелой стадией ХОБЛ уровень экспрессии молекулы адгезии был на 23% выше, чем у больных средне-

тяжелым течением ХОБЛ ($p < 0,05$), и превышал показатели группы пациентов с изолированной АГ ($p < 0,01$). Выявленные изменения отражают патологическое влияние патогенетических механизмов ХОБЛ на процессы эндотелиального повреждения и свидетельствуют о наличии у больных АГ и ХОБЛ цитокин-опосредованного механизма воспаления, в котором VCAM-1 модулирует реакции иммунного воспаления как на клеточном, так и на гуморальном уровне. Повышение сосудисто-клеточной молекулы адгезии, а также С-реактивного белка (СРБ) является признаком эндотелиальной дисфункции, которая во многом определяет прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ (рис. 4) [14–19].

Одну из первых линий защиты клеток от агрессивного действия свободных радикалов обеспечивают антиоксидантные ферменты — супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионзависимые пероксидазы (ГПО), удаляющие органические перекиси. Ответной реакцией на усиление ПОЛ является активация антиперекисной системы клетки, в т. ч. глутатионпероксидазы. В наших исследованиях установлено увеличение активности ГПО в группе АГ и ХОБЛ в сравнении с АГ на 70% ($p < 0,0001$) при отсутствии различий с группой контроля. При анализе сывороточной концентрации СОД и ее эритроцитарной активности в изучаемых группах значимых изменений не выявлено. Отсутствие увеличения этого антиоксидантного фермента в условиях активации оксидативного стресса у больных ХОБЛ свидетельствует о нарушении антиоксидантных механизмов и прогрессировании сосудистого повреждения [14–19].

В наших работах выявлено повышение общей антиоксидантной активности (емкости) сыворотки крови (ОААС) в обеих группах в сравнении с контролем ($p < 0,0001$), что свидетельствует о закономерной активизации антиоксидантных механизмов защиты на фоне усиления оксидативного стресса. Показатель ОААС в группе АГ и ХОБЛ был ниже на 28,6% ($p < 0,0001$) в сравнении с группой АГ, что может отражать более выраженные нарушения антиоксидантных протекторных механизмов на фоне присутствия ХОБЛ с активацией ПОЛ [14–19].

Рисунок 3. Показатели оксидативного стресса и антиоксидантной защиты

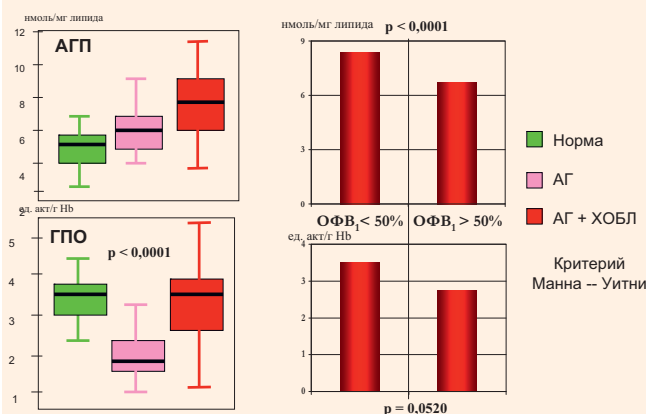


Рисунок 4. Показатели системного воспаления и эндотелиальной дисфункции

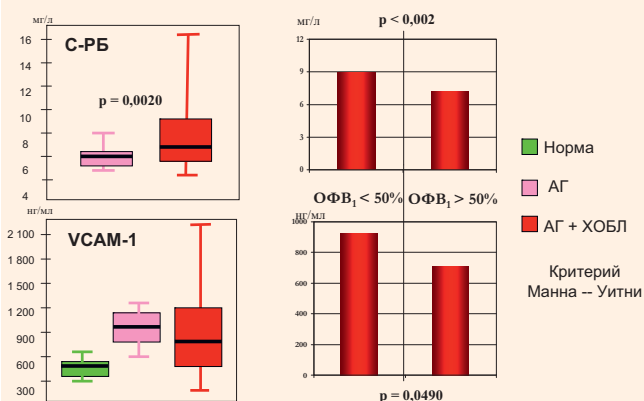
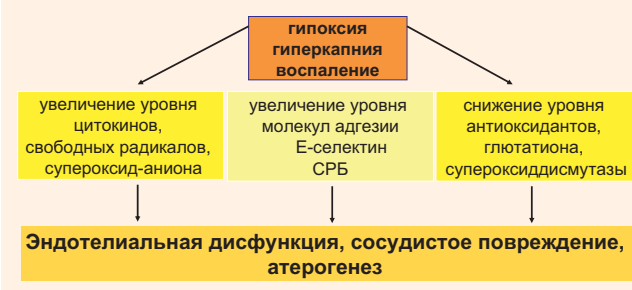


Рисунок 5. ССЗ и ХОБЛ: патогенетические параллели



Ключевая роль в патогенезе ХОБЛ принадлежит системному воспалению низкой градации, одной из главных причин которого является курение. Воспаление при ХОБЛ носит не только местный, но и системный характер, в пользу которого свидетельствует повышение концентрации

Важной функциональной характеристикой АГ при ХОБЛ является выраженная степень реологических и агрегационных нарушений под влиянием гипоксии и гиперкапнии на мембрану клеток крови с уменьшением деформируемости эритроцитов и увеличением количества активирующихся тромбоцитов.

циркулирующих CD8+, интерлейкинов 6, 8, 1β, ФНО-α, лейкоцитарных молекул адгезии (сICAM-1), Е-селектина и острофазовых белков, включая С-реактивный белок, у больных ХОБЛ не только в период обострения, но и в ремиссии. Повышение уровня СРБ при субклинических проявлениях васкулярной патологии является маркером развития не только сосудистых катастроф, но и АГ. Также 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. В наших исследованиях зафиксировано достоверное повышение данного показателя в группах изолированной АГ и сочетанной патологии, при этом у больных АГ и ХОБЛ значения СРБ были выше ($p < 0,002$) (рис. 4) [14–19].

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. Степень эндотелиального повреждения, состояние оксидативного статуса и антиоксидантной защиты тесно связаны со степенью тяжести вентилиационных нарушений у больных АГ и ХОБЛ (рис. 5).

В нашей клинике с середины 90-х гг. прошлого столетия проводится комплексное изучение клинической группы больных АГ и ХОБЛ, в результате которого выявлены опреде-

ленные клинико-функциональные и патогенетические особенности АГ у больных ХОБЛ, разработаны терапевтические стратегии у данной группы пациентов с учетом коморбидности [14–25].

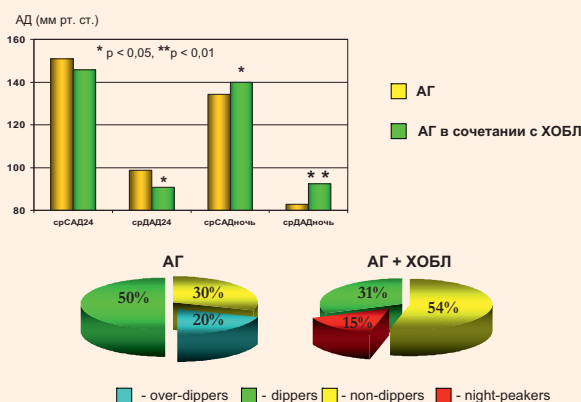
КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АГ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

В результате проведения большого количества комплексных исследовательских работ в нашей клинике в течение последних 20 лет установлено наличие следующих **клинико-функциональных особенностей** АГ у больных АГ и ХОБЛ.

Нарушения суточного профиля АД с преобладанием повышения АД в ночном периоде (non-dippers, night-peakers), высокие показатели вариабельности АД, особенно в ночное время [14–21].

Это связано с увеличением степени бронхиальной обструкции во время сна у больных ХОБЛ и возникновением значительной гипоксемии и гиперкапнии с активацией нейрогуморальных систем, регулирующих АД. Помимо гипоксии, причиной повышения АД могут служить резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов затруднения дыхания, которые приводят к значительной активации симпатической нервной системы, развитию вазоконстрикции и, как следствие, к повышению АД. Эти же механизмы, вероятнее всего, лежат в основе повышения вариабельности АД в группе сочетания АГ и ХОБЛ (рис. 6).

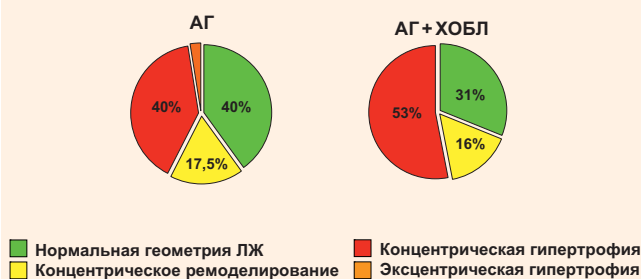
Рисунок 6. Особенности показателей СМАД



Увеличение степени диастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка [14–21].

При анализе морфофункциональных 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 левого желудочка (ЛЖ) с преобладанием патологических типов геометрии ЛЖ (концентрическая гипертрофия), что свидетельствует о большем ремоделировании при сопоставимом уровне АД (рис. 7). Не было выявлено стати-

Рисунок 7. Морфофункциональные характеристики левого желудочка



стически значимых отличий в объемных показателях и контрактильной функции желудочков.

При изучении диастолической функции желудочков получена статистически значимая разница между значениями VE/VA как левого желудочка, так и правого желудочка (ПЖ) у больных группы сочетанной патологии и пациентов с изолированной АГ ($p = 0,0260$ и $p < 0,0001$ соответственно). У 51% больных с сочетанием АГ и ХОБЛ выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ, что превышает количество пациентов с подобными изменениями в группе с изолированной АГ (40%). Более выраженное ремоделирование ЛЖ у больных АГ и ХОБЛ, вероятнее всего, связано с влиянием гипоксических и воспалительных стимулов с активацией САС и тканевой РААС и свидетельствует о прогрессировании органических повреждений и повышении сердечно-сосудистого риска (рис. 8).

■ Значимые изменения в системе тромбоцитарного гемостаза, реология крови и микроциркуляторные нарушения [19—23].

Важной функциональной характеристикой АГ при ХОБЛ является выраженная степень реологических и агрегационных нарушений под влиянием гипоксии и гиперкапнии на мембрану клеток крови с уменьшением деформируемости эритроцитов и увеличением количества активирующихся тромбоцитов. Данные изменения приводят к нарушению кислородтранспортной функции крови и замыкают порочный круг патологических гипоксических реакций. Показана зависимость эластичности эритроцита от происходящих в нем процессах диффузии газов (O_2 , CO_2), что отражается на реологических свойствах крови.

У больных АГ в сочетании с ХОБЛ выявлено увеличение среднего радиуса агрегатов по сравнению с изолированной АГ на 14,4% ($p < 0,05$) при спонтанной агрегации, на 41,6% ($p < 0,05$) при 0,5 μM АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и на 20,2% ($p < 0,05$) при 5,0 μM АДФ-индуцированной агрегации. Индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) и индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ), которые оставались нормальными у больных АГ, претерпевали изменения у больных АГ и ХОБЛ: ИАЭ был выше на 9,4% ($p < 0,01$), ИДЭ ниже на 15,7% ($p < 0,01$).

Тромбоцитарный гемостаз и реология крови влияют на состояние тканевой перфузии. Нами установлено, что при АГ в сочетании с ХОБЛ преобладают патологические спастико-

гиперемический (45%) и гиперемический (30%) гемодинамические типы микроциркуляции, а также присутствуют наиболее неблагоприятные спастико-стазический и стазический типы. При изолированной АГ превалирует спастический тип (50%) и отсутствуют застойные явления в микроциркуляторном русле.

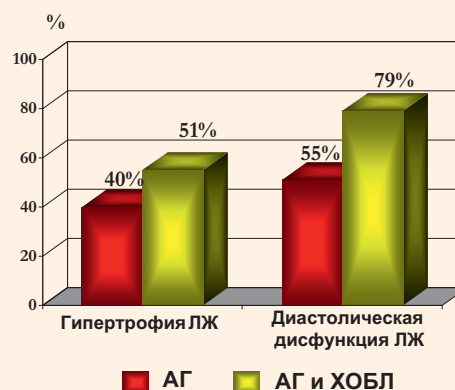
Таким образом, для больных АГ в сочетании с ХОБЛ характерны патофизиологические изменения в системе микроциркуляции с преобладанием гиперемических и застойных явлений в веноулярном звене, к которым присоединяются реологические расстройства, связанные с внутрисосудистой агрегацией эритроцитов, нарушением функции тромбоцитов и локальным стазом в микрососудах. Эти процессы тесно связаны с вентиляционно-перфузионными нарушениями, с воздействием гипоксии, гиперкапнии на микрокровооток.

■ Нарушение функционального состояния почек.

При сравнении пациентов с изолированной АГ и группы сочетанной патологии были выявлены статистически значимые различия по скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В группе АГ больных с повышенным уровнем СКФ было 60%, в группе АГ и ХОБЛ — 85% ($p = 0,027$). По уровню микроальбуминурии (МАУ) также были выявлены статистически значимые различия между группой АГ и группой с АГ + ХОБЛ ($p = 0,017$). Количество пациентов с повышенными значениями альбумина в моче в первой группе составило 46,7%, во второй группе — 77,5%. Также наблюдалась статистически значимая разница между группами по соотношению альбумин/креатинин ($p = 0,010$). Количество пациентов с повышенными значениями отношения альбумин/креатинин в моче в группе АГ составило 36,7%, во второй группе — 65,0% ($p = 0,029$) (Задионченко В.С., Павлов С.В., Адашева Т.В., Ли В.В. и др., 2012, неопубликовано).

Таким образом, было показано более выраженное почечное повреждение у больных АГ и ХОБЛ, что, наверное, связано с высоким уровнем воспаления и оксидативного повреждения с активацией нейрогуморальных систем у этой категории пациентов.

Рисунок 8. Морфофункциональные характеристики левого желудочка



■ Высокая степень системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса (описано выше).

Механизмы сосудистого повреждения при ХОБЛ реализуются прежде всего через активацию хронического воспаления, интенсификацию процессов свободнорадикального окисления на фоне бронхиального воспалительного повреждения и гипоксии.

■ ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

Проведенные нами комплексные исследования свидетельствуют о более высокой степени сосудистого и органного повреждения у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ, что увеличивает сердечно-сосудистый риск и диктует необходимость индивидуализации схем терапии с подбором антигипертензивных препаратов с выраженными органопротективными, антиоксидантными и эндотелий-регулирующими эффектами в сочетании с базисной терапией ХОБЛ.

Не вызывает сомнения, что в лечении АГ при ХОБЛ оправданно назначение препаратов, не только эффективно снижающих АД, но и отвечающих ряду требований:

- адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние часы;
- совместимость препаратов с базисными средствами лечения ХОБЛ;
- отсутствие эффектов, ухудшающих бронхиальную проходимость, усугубляющих гипоксию;
- положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения;
- выраженные кардио- и вазопротективные эффекты;
- отсутствие влияния на фармакодинамику антигипертензивных препаратов в условиях гипоксии.

Желательным эффектом антигипертензивного препарата при наличии сопутствующей ХОБЛ является его воздействие на патогенетические звенья АГ при ХОБЛ — регресс системного воспаления и уменьшение влияний провоспалительных стимулов, антиоксидантная защита и положительное влияние на эндотелиальную функцию.

В нашей клинике изучена эффективность и безопасность основных групп антигипертензивных лекарственных средств у больных ХОБЛ — ингибиторы АПФ, агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, антагонисты Са, блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов (БАР) и β -блокаторы. Результаты проведенных исследований позволяют констатировать положительный терапевтический эффект и отсутствие значимых нежелательных явлений данных фармакологических групп [15, 18, 22, 23—25].

Особый интерес представляют БАР, несомненные достоинства которых в отношении лечения АГ являются давно и убедительно доказанными, частота развития респираторных симптомов в виде кашля и бронхоконстрикторных реакций значительно ниже по сравнению с ингибиторами АПФ. Тем не менее данные о комплексном влиянии БАР на клинико-функциональные параметры АГ на фоне имею-

щейся ХОБЛ, а также на функциональные легочные показатели представлены недостаточно. Кроме того, учитывая активное участие САС и РААС в патогенезе ХОБЛ, развитии системных проявлений заболевания, применение антагонистов рецепторов к ангиотензину II представляется весьма перспективным не только в связи с их прямым антигипертензивным эффектом, но и с возможным плеотропным влиянием на системные проявления ХОБЛ [26]. Таким образом, теоретические предпосылки благоприятного действия блокады негативных влияний АПГ дают основание для дальнейших исследований этой группы препаратов не только при изолированной АГ, но и ее сочетании с другими патологиями, в т. ч. ХОБЛ.

В нашей клинике проведено исследование эффективности и безопасности эпросартана у 40 больных ХОБЛ II—III стадии (GOLD 2011) в период ремиссии, страдающих АГ I-й и 2-й степени, определяемой в соответствии с общепринятой классификацией уровней АД (ВНОК 2010). Дизайн исследования — местное открытое несравнительное исследование. В него вошли 6 женщин и 34 мужчины, средний возраст составил $59,6 \pm 5,7$ года [15, 24].

■ Желательным эффектом антигипертензивного препарата при наличии сопутствующей ХОБЛ является его воздействие на патогенетические звенья АГ при ХОБЛ — регресс системного воспаления и уменьшение влияний провоспалительных стимулов, антиоксидантная защита и положительное влияние на эндотелиальную функцию.

Эпросартан назначался в суточной дозе 600 мг, длительность терапии составляла 16 недель. Эффективность терапии контролировалась с помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД). В работе использован набор общепринятых клинических и лабораторных методов, ряд специальных методов, позволяющих оценить суточный профиль АД, функцию внешнего дыхания. Дополнительно проведено исследование динамики маркеров системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и показателей оксидативного стресса и антиоксидантной защиты исходно и после проведенной терапии.

В результате терапии эпросартаном у 30 пациентов (80%) достигнута нормализация АД по данным СМАД, у 10 больных отмечалось снижение уровня СрСАД и СрДАД не менее чем на 10% от исходного. Все пациенты закончили исследование, побочных эффектов и прекращения приема препарата не отмечалось. На фоне приема эпросартана отмечалось достоверное снижение среднесуточных, дневных и ночных значений САД и ДАД ($p < 0,0001$) при отсутствии значимых изменений ЧСС. Терапия эпросартаном оказала влияние на суточную профильность АД: частота наиболее

Таблица 1. Влияние эпросартана на показатели системного воспаления, функцию эндотелия, систему «оксиданты/антиоксиданты» у больных АГ и ХОБЛ

Показатель	Норма	До лечения	После лечения	Δ (%)	P_1	P_2	P_3
	1	2	3		1—2	1—3	2—3
СРБ, мг/л	< 5	7,9 ± 2,8 7,0 (5,0; 17,0)	6,0 ± 1,6 5,0 (5,0; 11,0)	-19,3 ± 8,8	-	-	< 0,0001
VCAM-1, нг/мл	465,5 ± 73,4 461,0 (348,0; 560)	827,4 ± 452,2 715,0 (135,0; 2500,0)	583,3 ± 335,7 615,0 (65,0; 1545,0)	-29,9 ± 24,3	< 0,0001	= 0,0160	< 0,0001
АГП, нмоль/мг липида	4,8 ± 1,3 5,0 (2,3; 6,7)	7,4 ± 1,4 7,4 (5,1; 9,8)	5,8 ± 1,0 5,9 (4,3; 8,7)	-19,1 ± 16,5	< 0,0001	= 0,0180	< 0,0001
Сывороточная СОД, нг/мл	47,3 ± 11,1 51,5 (30,0; 62)	52,4 ± 19,2 52,0 (12,0; 84,0)	79,8 ± 27,8 80,0 (32,0; 132,0)	79,3 ± 145,6	= 0,2710	< 0,0001	< 0,0001
Эритроцитарная СОД, ед. акт/мг Нb	32,6 ± 6,3 31,7 (22,1; 44,8)	38,6 ± 8,2 38,8 (25,4; 55,1)	49,6 ± 11,1 48,0 (32,9; 76,3)	30,2 ± 22,0	= 0,0370	< 0,0001	< 0,0001
ОААС, отн. ед.	0,9 ± 0,4 0,9 (0,4; 1,8)	1,4 ± 0,3 1,4 (0,9; 2,2)	1,7 ± 0,3 1,7 (1,1; 2,4)	17,6 ± 26,0	< 0,0001	< 0,0001	= 0,0020

Примечание. Значения представлены в виде среднего и стандартного отклонения — $M \pm SD$, медианы и крайних выборочных значений — Me (Min; Max). Различия на фоне терапии указаны в абсолютных единицах. Для расчета межгрупповой достоверности использован критерий Манна — Уитни: P_1 — достоверность между нормой и исходными значениями по группе, P_2 — между нормой и значениями после лечения, P_3 — достоверность значений до и после проведенной терапии.

благоприятного суточного профиля АД типа *dippers* увеличилась с 41,0 до 56,4%, тип *non-dippers* стал выявляться у 43,6% больных по сравнению с 51,3% исходно, а тип *night-peakers* после лечения отсутствовал.

В процессе исследования эффективности эпросартана у больных, страдающих АГ в сочетании с ХОБЛ, не выявлено усиления кашля и ухудшения спирометрических показателей, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности данного препарата у этой категории пациентов.

■ В группе АГ и ХОБЛ наблюдается высокая степень сосудистого и органного повреждения, что увеличивает сердечно-сосудистый риск и требует в перспективе рассмотрения вопроса о включении ХОБЛ в шкалы стратификации сердечно-сосудистого риска, диктует необходимость индивидуализации схем терапии с выбором антигипертензивных препаратов с выраженными органопротективными, антиоксидантными и эндотелий-регулирующими эффектами.

Нами изучено влияние препарата на маркеры системного воспаления, эндотелиальную дисфункцию, систему «оксиданты/антиоксиданты» у пациентов с АГ и ХОБЛ (табл. 1).

В результате лечения эпросартаном отмечено достоверное снижение СРБ на 19,3% ($p < 0,0001$), уровня VCAM-1 на 29,9% ($p < 0,0001$), который тем не менее не достигал нормальных значений. Данные результаты демонстрируют возможности препарата в отношении влияния на системное воспаление и функцию эндотелия, что является важным с точки зрения воздействия на общие патогенетические звенья АГ и ХОБЛ.

На фоне антигипертензивной терапии отмечено существенное снижение содержания АГП на 19,1% ($p < 0,0001$). Уровень антиоксидантной защиты у больных АГ и ХОБЛ оценивался на основании изучения сывороточной концентрации СОД и активности эритроцитарной СОД, а также изучался интегральный показатель ОААС. В результате лечения эпросартаном показатели сывороточной и эритроцитарной СОД увеличились на 79,3 и 30,2% ($p < 0,0001$), значение ОААС — на 17,6% ($p = 0,0020$), что, вероятно, обусловлено стимуляцией выработки низкомолекулярных и ферментативных антиоксидантов. Таким образом, увеличение ОААС, активности и концентрации СОД на фоне проводимой терапии свидетельствует об определенном косвенном антиоксидантном эффекте исследуемого препарата.

Таким образом, эпросартан продемонстрировал высокую эффективность и безопасность у больных АГ 1—2-й степени в сочетании с ХОБЛ II—III стадии. Выявлена статистически и клинически значимая нормализация показателей СМАД с коррекцией патологических типов суточных кривых за счет уменьшения количества пациентов с повышением или отсутствием снижения АД в ночной период. Выявлено позитивное влияние терапии на степень системного воспаления в виде уменьшения концентрации СРБ, снижение интенсивности оксидативного стресса с активацией антиоксидантной защиты у пациентов с АГ и ХОБЛ. Полученные данные представляют большой интерес для дальнейшего изучения потенциальных возможностей влияния антигипертензивных препаратов на общие патогенетические звенья ХОБЛ и АГ, свидетельствуют о наличии плеотропных эффектов исследуемого препарата и могут служить дополнительными критериями эффективности антигипертензивной терапии в исследуемой клинической группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных нами исследований выявлен ряд отличительных особенностей АГ, существующей на фоне ХОБЛ, что является основанием для выделения данной патологии в отдельный клинический вариант. В группе АГ и ХОБЛ наблюдается высокая степень сосудистого и органического повреждения, что увеличивает сердечно-сосудистый риск и требует в перспективе рассмотрения вопроса о включении ХОБЛ в шкалы стратификации сердечно-сосудистого риска, диктует необходимость индивидуализации схем терапии с выбором антигипертензивных препаратов с выраженными

органопротективными, антиоксидантными и эндотелий-регулирующими эффектами.

Однако вопросы причинно-следственных связей АГ и ХОБЛ являются достаточно сложными и неоднозначными. Наиболее вероятным представляется наличие тесных, динамичных, диалектических взаимосвязей, которые не носят однонаправленного характера, а центральное, определяющее положение одного из этих заболеваний не является постоянной величиной. С этой точки зрения необходимы длительные проспективные исследования у больных коморбидной патологией с разработкой новых терапевтических стратегий.



ЛИТЕРАТУРА

1. Nobili A., Garattini S., Mannucci P. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *Journal of Comorbidity* 2011; 1: 28–44.
2. Caughey G., Ramsay E., Vitry A. et al. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in the elderly: a 14 year longitudinal population study. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64: 1036–42.
3. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(4):962–969.
4. Crisafulli E., Gorgone P., Vagaggini B. et al. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities. *Eur Respir J* 2010; 36: 1042–1048.
5. Мухарлямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Кардиология*. 1974; №12(34). С. 55–61.
6. Жданов В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией. «Актуальные проблемы пульмонологии», сб. науч. тр., Л. 1991; 89–93.
7. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Lung Health St. Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–339.
8. Бобров В.А., Фустейн И.М., Боброва В.И. Системная артериальная гипертензия при хроническом обструктивном бронхите: современные взгляды и новые понимания. *Клиническая медицина*. 1995; 3:24.
9. Echave J. et al. Comorbidity in COPD in Spain. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: A1462.
10. Kanazawa H., Shraishi S., Hirata K., Yoshikawa J. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxynitrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 106–109.
11. Noguera A., Busquets X., Saulea 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.
12. Repine J.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997; 156:341–357.
13. Henning B., Diana J.N., Toborek M., McClain C.J. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism. *J. Am. Coll. Nutr.* 1994; 13: 224–231.
14. Адашева Т.В. Клинические варианты течения и медикаментозная коррекция артериальной гипертонии. Дис. докт. мед. наук. М., 2008; 324.
15. Мациевич М.В. Эндотелиальная дисфункция, оксидантная и антиоксидантная системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертонией на фоне антигипертензивной терапии. Дис. канд. мед. наук. М., 2008; 232.
16. Федорова И.В. Клинико-патогенетические особенности артериальной гипертонии при хронической обструктивной болезни легких. Дис. канд. мед. наук. М., 2008; 148.
17. Адашева Т.В., Федорова И.В., Задонченко В.С., Мациевич М.В., Павлов С.В., Ли В.В., Гринева З.О. Клинико-функциональные характеристики артериальной гипертонии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сердце*. 2009; 6: 345–351.
18. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В., Нестеренко О.И., Миронова М.А. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких — клинико-патогенетические параллели и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2009; 6: 62–69.
19. Адашева Т.В., Задонченко В.С., Федорова И.В., Павлов С.В., Ли В.В., Нестеренко О.И. Артериальная гипертония и ХОБЛ: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности. *Кардиосоматика*. 2010; 2: 32–37.
20. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Свиридов А.А., Шилова Е.В. Артериальная гипертония при хронических обструктивных болезнях легких. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2003; №4: 34–38.
21. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В., Погонченкова И.В., Заседателева Л.В., Ли В.В. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Русский медицинский журнал*. 2003; том 11; №9: 535–539.
22. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В., Погонченкова И.В., Ли В.В. Эффективность квинаприла при артериальной гипертонии у больных ХОБЛ. *Клиническая фармакология и терапия* 2003; №5: 23–29.
23. Задонченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. Артериальная гипертония при хронической обструктивной болезни легких. Монография. М.: «Анахарсис», 2005: 243.
24. Мациевич М.В., Федорова И.В., Адашева Т.В., Задонченко В.С., Ли В.В. Применение эпросартана у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с ХОБЛ. *Клиническая фармакология и терапия*. 2007; №16 (4): 32–35.
25. Адашева Т.В., Федорова И.В., Задонченко В.С., Мациевич М.В., Ли В.В., Павлов С.В. Антигипертензивная терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких — преимущества антагонистов кальция. *Медицинский совет*. 2009; 253–60.
26. Andreas S., Herrmann-Lingen C., Raupach T. et al. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 2006; 27: 972–979.