

Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности

В.С.Задюченко, Т.В.Адашева, И.В.Федорова, С.В.Павлов, В.В.Ли, О.И.Нестеренко
 ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава

Резюме. Большая распространенность таких коморбидных состояний, как артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), диктует необходимость изучения влияния ХОБЛ на патогенез, течение и клинику ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний.

Статья посвящена анализу данных литературы, освещающих патогенез, особенности течения АГ у больных с ХОБЛ. Также в статье представлены данные собственных исследований по изучению клинико-функциональных и патофизиологических особенностей АГ у больных с ХОБЛ.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии в изучаемой группе клинически значимого сосудистого и органного повреждения, которое может играть роль как в патогенезе АГ на фоне ХОБЛ, так и предопределять высокий сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких.

Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: pathogenetic parallels and clinicofunctional features

V.S. Zadionchenko, T.V. Adasheva, I.V. Fedorova, S.V. Pavlov, V.V. Li, O.I. Nesterenko
 Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Agency for Health Care

Summary. The great prevalence of comorbidities, such as arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), generates a need to study the impact of COPD on the pathogenesis, course, and clinical picture of associated cardiovascular diseases.

The paper analyzes the data available in the literature on the pathogenesis and course of arterial hypertension in patients with COPD. The paper also gives the authors' data on the clinicofunctional and pathophysiological features of AH in patients with COPD.

The findings suggest that the study group has clinical vascular and organ dysfunction that may both play a role in the pathogenesis of AH in the presence of COPD and prevent a high cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease.

Сведения об авторах:

Задюченко В.С. – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, зав. каф. терапии и семейной медицины МГМСУ

Адашева Т.В. – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и семейной медицины МГМСУ, (adashtv@mail.ru)

Федорова И.В. – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и семейной медицины МГМСУ

Павлов С.В. – ст. лаборант каф. терапии и семейной медицины МГМСУ

Ли В.В. – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и семейной медицины МГМСУ

Нестеренко О.И. – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением ГКБ №11

На рубеже веков наши представления о взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) стали стремительно меняться, это было связано с получением данных о структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с коморбидной патологией. По данным отечественных авторов, частота артериальной гипертензии (АГ) при ХОБЛ варьирует в широких пределах, достигая, по данным отдельных публикаций, 76,3%, и составляет в среднем 34,3% [1, 2].

В эпидемиологических исследованиях показано, что ухудшение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные кардиоваскулярные факторы

риска. В исследовании The Lung Health Study были включены около 6000 курящих с умеренной степенью бронхиальной обструкции. В ходе анализа этого исследования было продемонстрировано, что 10% 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% [3, 4].

С учетом большой распространенности коморбидных состояний, большой интерес вызывает изучение влияния ХОБЛ на патогенез, течение и клинику таких ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, как ИБС, АГ, развитие атеросклероза.

Впервые Н.М.Мухарлямов в 1966 г. отметил, что у 20–25% больных с хроническими неспецифически-

ми 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 биологически активных веществ (катехоламинов, серотонина, гистамина, кининов, ангиотензина II), которые являются вазоактивными агентами [5]. В свою очередь В.Ф.Жданов и соавт. отмечали связь развития системной АГ с бронхообструкцией при участии гипоксии, гиперкапнии, нарушений легочного газообмена и гемодинамики малого круга кровообращения у больных с ХНЗЛ, что подтверждается и более поздними исследованиями [6].

Современные аспекты патогенеза АГ при ХОБЛ

По мнению большинства исследователей, основным звеном патогенеза АГ 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 [7–9].

Установлено нарушение деятельности гипофиза и глюкокортикоидной функции надпочечников у больных с ХОБЛ. Предположительно, это обусловлено гипоксемией, снижающей чувствительность коры надпочечников к действию адренокортикотропина. Глюкокортикоидная функция надпочечников активизируется по мере усиления степени тяжести бронхиальной обструкции и является по существу ключевым звеном в нарушении гомеостаза, способствует прогрессированию АГ при бронхиальной обструкции [10, 11].

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 симпатoadреналовой системы (САС). Наряду с гипоксией увеличение выработки катехоламинов приводит к включению в патогенез почечного звена формирования гипертонии, повышению активности юктагломерулярного аппарата, гиперпродукции ренина и ангиотензина II, и почечный механизм формирования АГ при ХОБЛ быстро становится доминирующим [11].

Ведущая роль гипоксии в формировании АГ подтверждается в многочисленных исследованиях, посвященных синдрому обструктивного апноэ во сне (СОАС). СОАС – состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и дневной сонливости.

Среди хронических последствий СОАС на первом месте стоит системная АГ, которая в основном и определяет прогноз пациентов с СОАС. Другими хроническими сердечно-сосудистыми осложнениями СОАС могут явиться легочная гипертензия, гипер-

трофия и дилатация полостей сердца, изменения в свертывающей системе крови, раннее развитие атеросклероза, инсульта, инфаркта миокарда.

АГ встречается более чем у половины пациентов с СОАС и наблюдается в этой группе в 2 раза чаще, чем в популяции в целом. По данным эпидемиологических исследований, до 30% больных АГ имеют данную патологию той или иной степени выраженности. Обусловленная СОАС типичная «утренняя» АГ, преимущественно диастолическая, плохо поддается коррекции обычными гипотензивными препаратами [12, 13].

В основе формирования АГ у больных с СОАС лежат прежде всего такие физиологические механизмы, как развитие гипоксии, резкие колебания интра-торакального давления, возникающие во время эпизодов апноэ, приводящие к активации симпатической нервной системы, и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС, локальный ацидоз сосудистой стенки с развитием эндотелиальной дисфункции и усилением вазоконстрикции. Колебания интра-торакального давления могут изменить не только активность симпатической системы, но и других гормонов (простагландины, предсердный натрийуретический пептид). Конечно, нельзя полностью отождествлять развитие АГ при ХОБЛ и СОАС, однако следует признать некоторые сходства патогенеза этих патологических состояний [14, 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 с ХОБЛ. В условиях гипоксии повышается содержание ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сосудах легких, увеличивается его активность, что, возможно, играет роль в развитии гипоксической системной АГ [16, 17].

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 [18, 19]. У больных с ХОБЛ с гипоксемией уровень эндотелина-1 в артериальной крови выше, чем у больных с ХОБЛ без гипоксемии. Установлено повышение агрегации тромбоцитов, синтеза тромбосана A_2 и снижение выработки простагличина на фоне гипоксии у больных с 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 [18–21].

Известно, что гипоксия является одной из причин активизации процессов свободнорадикального и перекисного окисления, что служит связывающим звеном между ХОБЛ и АГ наряду с дисфункцией эндотелия.

Окислительный стресс играет одну из основных ролей в патофизиологии ХОБЛ, приводя как к прогрессированию бронхиального повреждения, легочной гемодинамики, так и к системным расстройствам [22, 23].

Ткань легких содержит в большом количестве субстрат перекисного окисления липидов – ненасы-

ценные жирные кислоты, продукты окисления которых стимулируют активность протеинкиназы-С, высвобождение кальция, снижают синтез NO, уменьшают эндотелийзависимую вазодилатацию, нарушают репликацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, индуцируют апоптоз [24].

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 [25, 26].

При ХОБЛ наблюдается не только активация оксидантных механизмов, но и изменение в системе антиоксидантов, при этом сведения об изменении антиоксидантных механизмов у больных с 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 [25, 26].

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

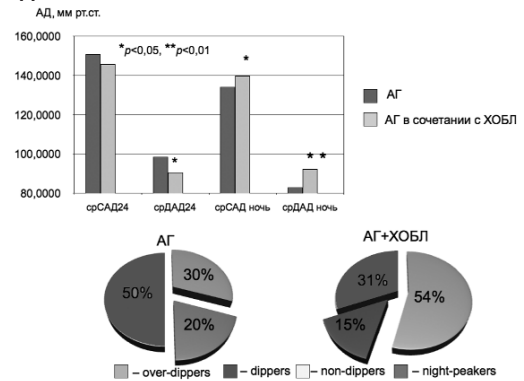
Воспаление играет основную роль в патогенезе ХОБЛ. Является общепризнанным и тот факт, что курение – основная причина воспалительного процесса в центральных и периферических бронхах и легочной паренхиме. Воспаление при ХОБЛ носит не только местный, но и системный характер. Так, установлено повышение концентрации циркулирующих CD8+, интерлейкинов-6, -8, -1 β , ФНО- α , лейкоцитарных молекул адгезии (ICAM-1), Е-селектина и острофазовых белков, включая С-реактивный белок (СРБ), у больных с ХОБЛ не только в период обострения, но и ремиссии [27]. Системный воспалительный процесс при ХОБЛ приводит к повреждению эндотелия. Экспрессия различных молекул адгезии на поверхности нейтрофилов и эндотелиоцитах является одним из значимых этапов патогенеза ХОБЛ [26].

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 [28].

Повышение уровня СРБ при субклинических проявлениях васкулярной патологии является маркером развития не только сосудистых катастроф, но и АГ. Также существует предположение, что увеличение уровня СРБ может играть важную роль в прогрессировании атеросклероза у больных с ХОБЛ. Системное воспаление низкой градации присутствует у больных с умеренной и тяжелой степенью бронхиальной обструкции и ассоциировано с повышенным риском развития кардиальной патологии [29].

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 фор-

Рис. 1. Особенности показателей суточного мониторирования АД.



В.С.Задионченко, Т.В.Адашева, 2010.

мирования 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 с ХОБЛ

В результате проведения большого количества исследований работ в нашей клинике установлено наличие следующих **клинико-функциональных особенностей АГ** у больных АГ и ХОБЛ [30–39].

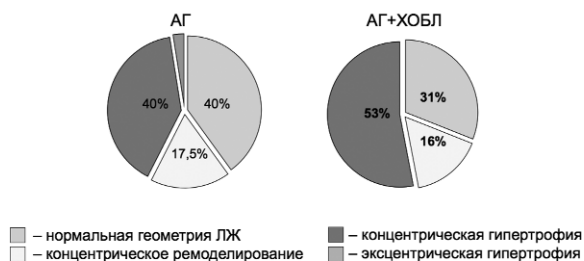
- *Нарушения суточного профиля артериального давления (АД) с преобладанием пациентов с повышением АД в ночном периоде (non-dippers, night-peakers), высокие показатели вариабельности АД, особенно в ночное время.*

При исследовании суточного профиля АД было выявлено, что в группе пациентов с АГ и ХОБЛ преобладали типы суточного профиля АД с отсутствием снижения или повышением АД в пассивном периоде – non-dippers и night-peakers. Тип «dippers» отмечен только у 31% больных. У лиц с изолированной АГ преобладал тип dippers (50%), у 30% пациентов зарегистрирован тип non dippers при отсутствии типа night-peakers (рис. 1).

Среднесуточные и дневные показатели систолического АД (САД) были сопоставимы в группах АГ и сочетанной патологии (ср.САД24 – 147,3 $\pm$ 13,3 и 144,7 $\pm$ 8,0 мм рт. ст. соответственно). У больных АГ среднесуточные и дневные показатели диастолического АД (ДАД) были выше, чем у пациентов с АГ и ХОБЛ. Ночные значения САД и ДАД в группе больных АГ и ХОБЛ превышали таковые в группе больных с изолированной АГ (ср.САД – 139,9 $\pm$ 4,4 и 134,3 $\pm$ 3,1; $p < 0,05$). Обращает на себя внимание повышение показателей вариабельности САД и ДАД (на 8–29%) в группе пациентов с сочетанной патологией, достоверности различия достигли в ночной период для САД и ДАД и за сутки для ДАД $p < 0,05$ (см. рис. 1).

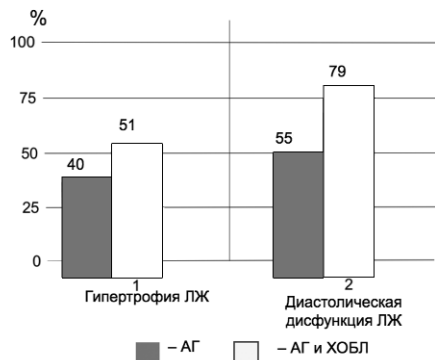
Таким образом, в группе больных АГ и ХОБЛ выявлено преобладание патологических типов суточной кривой АД (non-dippers, night-peakers), характеризующихся недостаточной степенью ночного снижения АД. По-видимому, это связано с увеличением степени бронхиальной обструкции во время сна у больных с ХОБЛ и возникновением значительной

Рис. 2. Морфофункциональные характеристики ЛЖ.



В.С.Задионченко, Т.В.Адашева, 2010.

Рис. 3. Морфофункциональные характеристики ЛЖ.



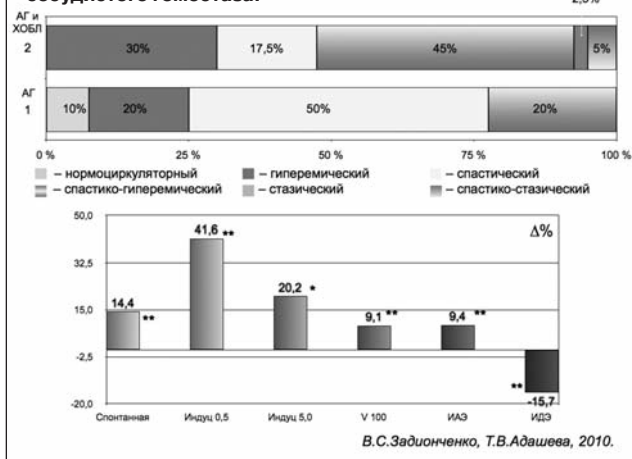
В.С.Задионченко, Т.В.Адашева, 2010.

гипоксемии и гиперкапнии с активацией нейрогуморальных систем, регулирующих АД. Наряду с гипоксией 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 [7, 8]. Эти же механизмы, вероятнее всего, лежат в основе повышения вариабельности АД в группе пациентов с сочетанной патологией.

- Увеличение степени диастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ).

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 ЛЖ с преобладанием патологических типов геометрии ЛЖ (концентрическая гипертрофия), что свидетельствует о большем ремоделировании при сопоставимом уровне АД (рис. 2). Не было выявлено статистически значимых отличий в объемных показателях и контрактильной функции желудочков. При изучении диастолической функции желудочков получена статистически значимая разница между значениями индекса VE/VA как ЛЖ, так и правого желудочка (ПЖ) у группы больных с сочетанной патологией и пациентов с изолированной АГ ($p=0,0260$ и $p<0,0001$ соответственно). При этом значения индекса VE/VA ЛЖ и ПЖ в группе АГ были в пределах нормальных значений и составили $1,0\pm0,3$ и $1,1\pm0,3$ ед соответственно. В группе пациентов с сочетанной патологией значения изучаемого показателя ЛЖ $0,8\pm0,2$ ед и ПЖ $0,9\pm0,2$ ед оказались ниже нормальных значений в

Рис. 4. Особенности микроциркуляции и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.



В.С.Задионченко, Т.В.Адашева, 2010.

Гемодинамические типы микроциркуляции (в %)

Тип	АГ	АГ и ХОБЛ
Спастический	50	17,5
Гиперемический	20	30
Спастико-гиперемический	20	45
Спастико-стазический	0	5
Стазический	0	2,5
Нормоциркуляторный	10	0

связи с преобладанием пациентов с диастолической дисфункцией как ПЖ, так и ЛЖ (79 и 71% соответственно). Более чем у половины (51%) больных с сочетанием АГ и ХОБЛ выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ, что превышает число пациентов с подобными изменениями в группе с изолированной АГ – 40% (рис. 3). Более выраженное ремоделирование ЛЖ у больных АГ и ХОБЛ, вероятнее всего, связано с влиянием гипоксических и воспалительных стимулов с активацией САС и тканевой РААС [9–11].

Таким образом, при сочетании АГ и ХОБЛ в отличие от изолированной АГ наблюдается больший процент лиц с гипертрофией миокарда ЛЖ, диастолической дисфункцией как ЛЖ, так и ПЖ, что свидетельствует о прогрессировании органических повреждений и повышении сердечно-сосудистого риска.

- Выраженные изменения в системе тромбоцитарного гемостаза, реологии крови и микроциркуляторные нарушения.

У больных АГ в сочетании с ХОБЛ выявлено увеличение среднего радиуса агрегатов по сравнению с больными с изолированной АГ: на 14,4% ($p<0,01$) при спонтанной агрегации, на 41,6% ($p<0,01$) при 0,5 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и на 20,2% ($p<0,01$) при 5,0 мкМ АДФ-индуцированной агрегации. В обеих группах показатели вязкости крови и плазмы находились в пределах нормы. В то же время индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) и индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ), которые оставались нормальными у больных АГ, претерпевали изменения у больных АГ и ХОБЛ. Так, ИАЭ был выше на 9,4% ($p<0,01$), а ИДЭ ниже на 15,7%; $p<0,01$ (рис. 4).

Следовательно, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и реологический статус у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ характеризуются более выраженными на-

Рис. 5. Показатели системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

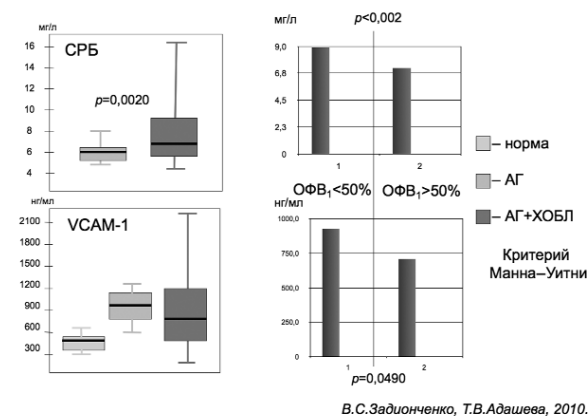
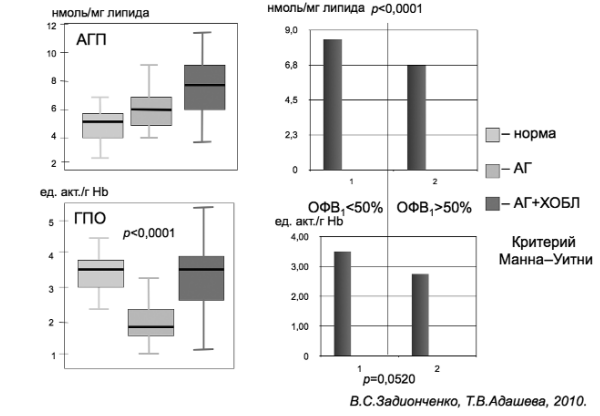


Рис. 6. Показатели оксидативного стресса и антиоксидантной защиты.



рушениями. Усиление агрегации эритроцитов, уменьшение их способности к деформированию в потоке усиливают имеющиеся нарушения кислород-транспортной функции крови, в результате чего еще больше усугубляется гипоксия. Показана зависимость эластичности эритроцита от происходящих в нем процессов диффузии газов (O_2 , CO_2), что отражается на реологических свойствах крови [16, 17].

Анализ состояния микрокровотока позволил сделать заключение, что при АГ в сочетании с ХОБЛ преобладают патологические спастико-гиперемический (45% случаев) и гиперемический (30%) гемодинамические типы микроциркуляции и также присутствуют наиболее неблагоприятные спастико-стазический и стазический типы. При изолированной АГ превалирует спастический тип (50%) и отсутствуют застойные явления в микроциркуляторном русле (см. таблицу, рис. 4).

Сосудистые реакции микроциркуляторного русла – результат комплексного взаимодействия между метаболическими, нейрогуморальными, эндотелийзависимыми и физическими факторами, влияющими на сосудистую стенку. Установлено, что характер изменений тканевого микрокровотока зависит от клинического варианта АГ. Для изолированной АГ характерно повышение миогенной активности микрососудов, в качестве компенсаторной реакции наблюдается возрастание нейрогенного компонента в регуляции микрососудов и повышение их тонуса. Для больных АГ в сочетании с ХОБЛ характерны патофизиологические изменения в системе микроциркуляции с преобладанием гиперемических и застойных явлений в венолярном звене, к которым присоединяются реологические расстройства, связанные с внутрисосудистой агрегацией эритроцитов, нарушением функции тромбоцитов и локальным стазом в микрососудах. Подавление механизмов активной модуляции тканевого кровотока сопровождается компенсаторным возрастанием роли пассивной модуляции, которая направлена прежде всего на разгрузку венолярного звена микроциркуляторной системы.

• *Высокая степень системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса.*

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

В настоящее время доказано, что повышение уровня CRP является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии и используется как суррогатный маркер дисфункции эндотелия при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации [28, 29]. Зафиксировано достоверное повышение данного показателя у пациентов с изолированной АГ и сочетанной патологией. При этом у больных АГ и ХОБЛ были получены большие значения CRP ($p<0,002$; рис. 5).

Наиболее ранним этапом эндотелиального повреждения следует считать прилипание моноцитов к активированным клеткам эндотелия вследствие чрезмерной экспрессии на их поверхности молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1). Эндотелиальные молекулы адгезии, специфически и прочно связываясь с моноцитами и лимфоцитами крови, являются основой последующей дифференцированной миграции этих клеток под влиянием специфических факторов в субэндотелиальное пространство сосудов [25].

В нашем исследовании было установлено, что поражение сосудистой стенки при АГ в сочетании с ХОБЛ характеризуется высоким уровнем растворимой формы молекулы межклеточной адгезии – VCAM-1. Наблюдались высокие значения VCAM-1 у пациентов обеих групп по сравнению с группой «здоровых» курящих ($p<0,0001$). Уровень VCAM-1 в группах АГ и сочетанной патологии статистически значимо не различался. Однако при разделении больных АГ и ХОБЛ в зависимости от степени бронхиальной обструкции с OФВ₁ > 50 и < 50% от должного (что соответствует среднетяжелой и тяжелой стадии ХОБЛ, по GOLD 2006) были получены достоверные отличия. Так, в группе больных с выраженной бронхиальной обструкцией уровень экспрессии молекулы адгезии был на 23% выше, чем у больных с OФВ₁ > 50% ($p<0,05$), и статистически значимо превышал показатели группы АГ ($p<0,01$; см. рис. 5). Данный факт свидетельствует о патогенетическом влиянии степени бронхиальной обструкции на процессы эндотелиального повреждения при ХОБЛ [40]. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у больных АГ и ХОБЛ цитокинопосредованного механизма воспаления, в котором VCAM-1 модулирует реакции иммунного воспаления как на клеточном, так и на гуморальном уровнях. Повышение сосудисто-

клеточной молекулы адгезии, а также СРБ являются признаками эндотелиальной дисфункции, которая во многом определяет прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у больных с ХОБЛ.

У пациентов с АГ и ХОБЛ установлено увеличение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – ацилгидроперекисей на 77% ($p<0,001$) в сравнении с контрольной группой здоровых курящих, что отражает высокий уровень оксидативных повреждений в этой группе. Показано, что интенсификация процессов ПОЛ может влиять на структуру и барьерные свойства клеточных мембран, вызывая нарушение их нормального функционирования и приводя к формированию сосудистого повреждения. В механизме развития дисфункции эндотелия при АГ и ХОБЛ лежит гемодинамический и оксидативный стресс, повреждающий эндотелиоциты и разрушающий систему NO.

При анализе состояния оксидативного статуса было выявлено, что направленность изменений в обеих группах была однотипной – наблюдали повышение продуктов ПОЛ ацилгидроперекисей в сравнении с контролем как в группе АГ на 31,3% ($p<0,004$), так и у больных АГ и ХОБЛ на 50% ($p<0,0001$). При сравнении концентрации ацилгидроперекисей у пациентов с АГ и ХОБЛ с таковой в группе пациентов с изолированной АГ было установлено повышение данного показателя в группе больных с сочетанной патологией на 14,3%, но различия были не достоверны. При разделении группы больных АГ и ХОБЛ в зависимости от степени бронхиальной обструкции зарегистрирована большая активность ПОЛ в группе $ОФВ_1<50\%$ на 25,4% ($p<0,0001$) в сравнении с менее выраженной обструкцией, что также подтверждает значение вентиляционных нарушений в прогрессировании оксидативного стресса при ХОБЛ (рис. 6).

Одну из первых линий защиты клеток от агрессивного действия свободных радикалов обеспечивают антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионзависимые пероксидазы (ГПО), удаляющие органические перекиси [40]. Система ПОЛ – антиоксиданты в норме хорошо сбалансирована и работает по принципу обратной связи. Постоянство содержания естественных антиоксидантов служит одним из основных показателей нормального гомеостаза.

Ответной реакцией на усиление ПОЛ является активация антиперекисной системы клетки, в том числе глутатионпероксидазы. Активность ГПО была увеличена у пациентов с АГ и ХОБЛ в сравнении с таковой у больных АГ на 70% ($p<0,0001$) при отсутствии различий с группой контроля. Анализируя значения сывороточной концентрации СОД и активности эритроцитарной СОД у пациентов каждой группы и сравнивая их с значениями в контрольной группе, мы получили статистически незначимую разницу. Отсутствие увеличения этого антиоксидантного фермента в условиях активации оксидативного стресса у больных с ХОБЛ свидетельствует об истощении антиоксидантных механизмов и прогрессировании сосудистого повреждения (см. рис. 6).

Наблюдали повышение общей антиоксидантной активности (емкости) сывотки 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. Было отмечено сниже-

ние ОААС у пациентов с АГ и ХОБЛ в сравнении с больными АГ на 28,6% ($p<0,0001$), что, возможно, является отражением срыва антиоксидантных протекторных механизмов на фоне активации ПОЛ.

Изложенное позволяет сделать вывод, что у больных АГ в сочетании с ХОБЛ имеется более выраженное, чем у больных АГ, нарушение функции эндотелия на фоне активного системного воспаления и нарушения баланса в системе оксидант – антиоксидант. Степень эндотелиального повреждения, состояние оксидативного статуса и антиоксидантной защиты тесно связаны с выраженностью вентиляционных нарушений у больных АГ и ХОБЛ.

Таким образом, установлены следующие клинико-функциональные и патофизиологические особенности АГ у больных с ХОБЛ:

- изменения суточного профиля АД с недостаточным снижением или повышением АД в ночное время, высокие показатели вариабельностью АД;
- структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ и ПЖ – гипертрофия и увеличение степени диастолической дисфункции;
- нарушение тканевой перфузии в виде изменений в системе тромбоцитарного гемостаза и реологии крови, тканевого микрокровотока с преобладанием гиперемических и застойных явлений;
- увеличение экспрессии провоспалительных факторов, высокая степень системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, активация оксидативного стресса с истощением механизмов антиоксидантной защиты.

Таким образом, у пациентов с АГ и ХОБЛ наблюдается более 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 эндотелийрегулирующими эффектами в сочетании с базисной терапией ХОБЛ.

Литература

1. Кубышкин В.Ф., Солдатченко С.С., Коновалов В.И. Особенности течения хронических обструктивных заболеваний легких в сочетании с системной артериальной гипертензией. *Тер. арх.* 1985; 2 (57): 114–6.
2. Бобров В.А., Фуштейн И.М., Боброва В.И. Системная артериальная гипертензия при хроническом обструктивном бронхите: современные взгляды и новые понимания. *Клин. мед.* 1995; 3: 24.
3. Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 814–8.
4. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
5. Мухарлямов Н.М. Легочное сердце. В кн.: *Руководство по кардиологии. Т. 3: Болезни сердца.* Е.И. Чазов (ред.). М.: Медицина, 1992.
6. Жданов В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией. Актуальные проблемы пульмонологии. *Сб. науч. тр.* Л., 1991; с. 89–93.
7. Александров А.И. Легочная гемодинамика и функциональное состояние сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1992.
8. Мухарлямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Кардиология.* 1974; 12 (34): 55–61.
9. Жданов В.Ф. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой. Автореф. дис. ... д-р мед. наук. СПб., 1993.

10. Гаврилова ЕА. Изучение уровня серотонина у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с артериальной гипертензией. Проблемы совершенствования медицинской помощи населению города Ленинграда. Л., 1988; с. 94.
11. Сereбрякова 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-р мед. наук. СПб, 1998.
12. Зелвян П.А., Оценкова Е.В. Проблема взаимосвязи синдрома апноэ во сне и артериальной гипертензии. Практикующий врач. 2002; 2: 28–30.
13. Зелвян П.А., Оценкова Е.В., Буниатян М.С. и др. Особенности суточного профиля артериального давления у больных мягкими и умеренными формами артериальной гипертензией с синдромом апноэ/гипопноэ во сне. Тер. арх. 2001; 9: 8–13.
14. Калинин А.Л. Синдром обструктивного апноэ сна – фактор риска артериальной гипертензии. Артериал. гипертензия. 2003; 9 (2): 37–42.
15. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Нарушения сна у больных с артериальной гипертензией – возможный фактор риска и предиктор сердечно-сосудистых и церебральных осложнений. Кардиология. 1999; 6: 18–22.
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. Моск. мед. журн. 2001; 1: 23–5.
17. Кубышкин В.Ф., Солдатченко С.С., Бельный А.И. Гуморальные механизмы пульмонологической гипертензии. Труды Крымского медицинского института. 1985; 108: 50–2.
18. Dittmowicz AG, Stenmark KR. Mechanisms of structural remodeling in chronic pulmonary hypertension. *Pediatr Rev* 1999; 20: e91–102.
19. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
20. Earley S, Nelin LD, Chicoine G, Walker BR. Hypoxia-induced pulmonary endothelin-1 expression is unaltered by nitric oxide. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1152–8.
21. 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.
22. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. Атмосфера. 2002; 2: 24–5.
23. Kanazawa H, Shiraishi S, Hirata K, Yoshikawa J. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxynitrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 106–9.
24. Henning B, Diana JN, Toborek M, McClain CJ. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 224–31.
25. 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.
26. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341–57.
27. 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.
28. Ridker P, Cannon C, Morrow D et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-brombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20–8.
29. 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: 1514–9.
30. Кузьмичева Н.В. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии у больных с хроническим бронхообструктивным синдромом. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
31. Шилова Е.В. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
32. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. Монография «Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких». М., 2005.
33. Мацевич М.В. Эндотелиальная дисфункция, оксидантная и антиоксидантные системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
34. Адашева Т.В. Клинические варианты течения и медицинская коррекция артериальной гипертензии. Дис. ... д-р мед. наук. М., 2008.
35. Федорова И.В. Клинико-патогенетические особенности артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
36. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рус. мед. журн. 2003; 11 (9): 535–9.
37. Задионченко В.С., Адашева Т.В. Глава «Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких». Руководство по артериальной гипертензии под редакцией акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005.
38. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рус. мед. журн. 2003; 11 (9): 535–9.
39. Адашева Т.В., Федорова И.В., Задионченко В.С. и др. Клинико-функциональные характеристики артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Сердце. 2009; 6: 23–9.
40. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341–57.