

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ПУЛЬМОГЕННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Артериальная гипертензия (АГ) является самым частым сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Контроль АГ у пациентов с ХОБЛ является общей проблемой в связи с высоким уровнем распространенности каждого состояния среди взрослого населения. По разным данным АГ имеют до 80 % и более пациентов, страдающих ХОБЛ. Частота встречаемости АГ при ХОБЛ предполагает наличие связи между патофизиологическими механизмами этих заболеваний. ХОБЛ – заболевание, характеризующееся периодами обострений. Течение заболевания и прогноз во многом определяется характером обострений. Существует патогенетическая связь между ХОБЛ и гипертонией. Так гипоксия может усиливать обра-

зование свободных радикалов и способствовать дисфункции эндотелия, что в дальнейшем приводит к гипертензии и ее сердечно-сосудистым осложнениям. В представленном литературном обзоре освещены общие вопросы взаимосвязи АГ и ХОБЛ. Описана роль гипоксии и системного воспаления в развитии и прогрессировании пульмогенной АГ при ХОБЛ. Представлены принципы подбора лекарственных препаратов для лечения таких больных с учетом их возможных взаимодействий, влияния на бронхиальную проходимость, кардио- и вазопротективных эффектов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пульмогенная артериальная гипертензия, гипоксия, воспаление, гипотензивная терапия.

V. P. Tsarev, A. V. Sushkevich

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND PULMOGENIC ARTERIAL HYPERTENSION

Arterial hypertension (AG) is often associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). According to various sources 80 % of patients with COPD have AG. The incidence of hypertension in COPD suggests a link between the pathophysiological mechanisms of these diseases. The management of hypertension in a patient with chronic obstructive pulmonary disease is a common problem owing to the high prevalence of each condition in the adult population. Chronic obstructive pulmonary disease is airway diseases with acute exacerbations. Natural course of disease is affected by exacerbations. The article review presents how hypertension relates with COPD. There is a pathogenetic link between COPD and hypertension, as hypoxia may enhance the production of free radicals and endothelial dysfunction, leading to hypertension and its cardiovascular complications. Described the role of hypoxia and systemic inflammation in the development and progress of hypertension in patients with COPD. The principles of selection of drugs for the treatment of these patients with regard to their possible interactions, influence on bronchial patency, cardio and vasoprotective effects. principles of choosing/proportioning of remedies for such patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, pulmogenic hypertension, hypoxia, inflammation, antihypertensive therapy.

В современной пульмонологии большое внимание уделяется возрастающей смертности пациентов страдающих ХОБЛ. Согласно GOLD-2011 к 2020 году ХОБЛ займет 3-е место среди причин смерти от заболеваний [9]. В то же время, показаниями для госпитализаций при ХОБЛ (согласно эпидемиологическому исследованию Lung Health Study) в 42 % являются сердечно-сосудистые заболевания и только в 14 % – респираторные осложнения. Основными причинами госпитальной смертности являются пневмония, АГ, сердечная недостаточность и злокачественные новообразования, в основном рак легких [5, 34]. Среди больных ХОБЛ с признаками сердечной недостаточности две трети умирает в течение 5 лет, при этом АГ как причина смерти занимает второе место, уступая лишь ишемической болезни сердца [19, 35]. Многие эксперты полагают, что ХОБЛ невозможно рассматривать иначе как полиморбидное заболевание [34]. Ретроспективный анализ патологоанатомических вскрытий больных ХОБЛ (общее число умерших 3239, средний возраст – 72,2 ± 5,7 года) показал наличие в 85 % случаев гипертонической болезни с поражением органов-мишеней; в 64 % – выраженного коронарного атеросклероза; в 19 % – перенесенного ишемического инсульта; в 21 % – тромбозов легочной артерии; у 39 % пациентов – избыточного развития жировой клетчатки и у 67 % – снижения минеральной плотности костной ткани [9]. В то же

время, А. Е. Березин, ссылаясь на ряд исследований, считает, что «факторы риска возникновения ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний не являются взаимоспецифичными, но способны оказывать синергичное влияние на клинические исходы» [5].

Наиболее часто встречающимся сопутствующим состоянием при ХОБЛ остается АГ [16]. Следует подчеркнуть, что только в 25 % случаев ХОБЛ выявляется на ранних стадиях, поэтому давность развития АГ сложно сопоставлять с манифестацией этого заболевания. Поздняя диагностика ХОБЛ связана с недостаточной специфичностью симптомов в начале болезни и поздним обращением пациентов за медицинской помощью [32]. Вероятность развития АГ у пациентов с ХОБЛ определяется как наличием факторов риска ее развития, так и тяжестью основного заболевания. По данным Сергеевой В. А. накопление традиционных факторов риска развития АГ увеличивает частоту встречаемости повышенного АД при любой стадии ХОБЛ. В проведенном исследовании показано, что существует зависимость АГ от степени тяжести ХОБЛ. Так у пациентов с ХОБЛ 3–4 ст. манифестация АГ приходится на более ранний возраст, чем у больных с ХОБЛ 2 ст. При высокой степени риска АГ в группе больных ХОБЛ 2 ст АГ выявлена в 52,2 % случаев, а при ХОБЛ 3–4 ст. – в 78,6 % [20].

В структуре сочетанной АГ при ХОБЛ выделяют эссенциальную, ятрогенную и пульмогенную. Еще

в 1966 г. советский ученый Н. М. Мухарьямов считал, что у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких отмечается повышение артериального давления (АД), связанное с состоянием бронхиальной проходимости. Было предложено выделить этот вариант АД как самостоятельную симптоматическую «пульмогенную» гипертонию. В патогенезе АД обсуждалось участие гипоксии и гиперкапнии, роль легких в метаболизме биологически активных веществ (ангиотензина-2, катехоламинов, гистамина, серотонина, кининов) [16]. Появление пульмогенной АД связывалось с прогрессированием поражения легких. Предполагались две фазы развития пульмогенной АД: лабильная (обратимая) и стабильная (необратимая). Для лабильной фазы считалось характерным повышение АД через 4–7 лет после манифестации хронической легочной патологии, повышение АД в период обострения заболевания легких, снижение или нормализация АД во время ремиссии и по мере разрешения бронхообструкции (даже на фоне применения симпатомиметиков и глюкокортикостероидов). Стабильная фаза пульмогенной АД характеризовалась связью колебаний АД с периодами обострения и ремиссии патологического процесса в легких, однако повышенные цифры АД сохранялись и вне обострения заболевания [32].

По данным Задиченко В. С. [14] особенностями пульмогенной АД являются:

- 1) значительное повышение среднего диастолического АД;
- 2) превалирование типов non-dipper и night picker;
- 3) повышенная вариабельность систолического и диастолического АД;
- 4) недостаточная степень ночного снижения АД
- 5) наличие изменений показателей ФВД и газового состава крови;
- 6) ухудшение реологических свойств крови (повышенная агрегация тромбоцитов и эритроцитов).

Взаимоотношения ХОБЛ и АД продолжают интенсивно изучаться. А. В. Барсуков в своей статье, ссылаясь на популяционное исследование, выполненное E. Schnabel и соавт. в 2011 г., отмечает, что «высокое артериальное давление ассоциируется с меньшими величинами жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха». Представляют интерес и приведенные данные об увеличении АД в большей степени среди пациентов с исходно сниженной жизненной емкостью легких, которая регистрировалась 13-ю годами ранее [3]. Несмотря на вероятную взаимосвязь между ХОБЛ и АД, до настоящего времени остается спорным вопрос выделения пульмогенной АД как симптоматической [22].

Среди причин развития пульмогенной АД у пациентов с ХОБЛ в литературе обсуждаются: системное воспаление, артериальная гипоксемия и гиперкапния, повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпато-адреналовой (САС) систем, полицитемия, микроциркуляторные и гемореологические нарушения, колебания внутригрудного

давления, нарушения легочной гемодинамики и легочная гипертензия.

Показано, что дыхательная недостаточность (ДН) при ХОБЛ утяжеляет течение АД через эндотелиальную дисфункцию, обусловленную циркуляторной и тканевой гипоксией, которая возникает после истощения компенсаторных механизмов адаптации к гипоксемии. Респираторная гипоксия у таких пациентов сопровождается одышкой, другими клиническими, лабораторными и функциональными симптомами ДН [3, 6].

Воспаление дыхательных путей и их обструкция при ХОБЛ происходят с повреждением паренхимы легких и формированием центрилобулярной или панацинарной эмфиземы. Отмечаются изменения в сосудах легких, утолщение их стенок и деструкция эндотелия. Поражение эпителия и подслизистого слоя, гиперплазия гладкой мускулатуры приводят к обструкции преимущественно на уровне мелких бронхов, что определяет тяжесть течения ХОБЛ. Легочная гиперинфляция и бронхиальная обструкция приводят к снижению альвеолярной вентиляции и жизненной емкости легких. Вследствие необратимых изменений уменьшается диффузная поверхность легких, развивается слабость дыхательных мышц [2]. Прогрессирование ХОБЛ приводит к нарушениям функции внешнего дыхания (ФВД), что в свою очередь сопровождается артериальной гипоксемией. Одновременно развивается гиперкапния как результат гиповентиляции. В результате адаптации организма к гипоксии отмечаются тахипноэ, тахикардия, вазоконстрикция (как артериальная, так и венозная), увеличение сердечного выброса и минутного объема крови, ускорение процессов связывания гемоглобина с кислородом и их диссоциации. Увеличение минутного объема крови сопровождается повышением общего периферического сопротивления сосудов, что приводит к росту артериального давления.

Снижение парциального давления кислорода в крови путем стимуляции хеморецепторов в артериальных и венозных сосудах активизирует центральные вегетативные нейроны, и усиливается симпатическая вазоконстрикция на периферии. Вследствие активации симпато-адреналовой системы развивается гиперкатехоламинемия, усиливается адренергическое влияние адретокортикотропного гормона на функцию надпочечников, что повышает секрецию альдостерона. По мере усугубления бронхиальной обструкции и прогрессирования АД усиливается центральная α -адренергическая и дофаминергическая активность, которой способствуют даже относительно короткие периоды гипоксии [21]. Спазм артериол и последующая ишемия паренхимы почек увеличивает выработку ренина юкстагломерулярным аппаратом и активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), что в дальнейшем приводит к стойкому повышению артериального давления. К долгосрочным механизмам адаптации относят приспособительные реакции со стороны иммунной системы, нейроэндокринной системы и системы крови [25]. Для повышения уровня ангиотензина-2 и степени

системной АГ имеет значение увеличение активности ангиотензин-превращающего фермента в условиях гипоксии [15]. Повышенная активность РААС через стимуляцию продукции альдостерона может стать причиной гипокалиемии у пациентов с ХОБЛ. Это, в свою очередь, приводит к прогрессированию дыхательной недостаточности из-за снижения силы дыхательных мышц [7].

В патогенезе ХОБЛ значимым фактором является воспалительное поражение дыхательных путей с привлечением нейтрофилов, макрофагов и иммунокомпетентных клеток, индуцирующих протеолиз и оксидативный стресс, а также продуцирующих цитокины, хемокины, белки острой фазы воспаления, активные формы кислорода и другие биологически активные продукты. Система взаимодействия иммунокомпетентных клеток способствует персистенции воспалительного процесса и регулируется совокупностью медиаторов воспаления, среди которых важную роль играют цитокины. Часто встречающиеся сопутствующие сердечно-сосудистые болезни при ХОБЛ предполагают связь между патофизиологическими механизмами этих заболеваний. Среди возможных причин обсуждается повышение провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления. Воспаление дыхательных путей сопровождается дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α при ХОБЛ прямо коррелируют с тяжестью заболевания [36]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови определяет системность патологического процесса и обуславливает возможность внелегочных проявлений ХОБЛ. Провоспалительные цитокины (ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО α) во время и вне обострения ХОБЛ опосредуют нарушение функции эндотелия, способствуют ремоделированию сосудистого русла и повышению сосудистого тонуса. Эндотелиальная дисфункция и взаимосвязанная с ней ригидность артерий влияют на такие клинико-функциональные параметры, как степень тяжести одышки, частота дыхания, ОФВ1, ЧСС [21, 39]. Нарушение податливости артериальных стенок приводит к повышению центрального систолического и пульсового давления [19]. Такие изменения способствуют формированию и прогрессированию АГ, а эндотелиальная дисфункция является фактором риска развития артериальной гипертензии. Также, при изучении гипертонической болезни, определена патогенетическая роль тех же провоспалительных цитокинов, что и при ХОБЛ – ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО α [8, 37]. Получены данные о том, что провоспалительные и противовоспалительные цитокины оказывают существенное влияние на уровень АД у больных ХОБЛ. При оценке данных суточного мониторирования АД у больных ХОБЛ в зависимости от степени заболевания и с учетом иммунологических показателей определено, что максимальное диастолическое связано положительной корреляционной связью с концентрацией провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО α) и обратной корреляционной связью с концентрацией противовоспалительных ци-

токинов ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-5; циркулирующие в кровотоке провоспалительные цитокины связаны с повышением цифр диастолического АД, а противовоспалительные связаны с более низкими показателями диастолического АД [29].

Опосредованная гипоксией симпатическая гиперактивация и повышение функции РААС приводят к увеличению вязкости крови и полицитемии, что также способствует стабилизации артериальной гипертензии. При ХОБЛ вследствие хронической артериальной гипоксемии еще одним механизмом повышения артериального давления является ингибиторное влияние полицитемии на эндотелийзависимую релаксацию сосудов в ответ на ацетилхолин. Установлена способность гемоглобина в высоких концентрациях связывать оксид азота в легочном русле. В результате чего усиливается гипоксическая вазоконстрикция. Ухудшаются эндотелийзависимые вазодилатирующие механизмы [13]. Повреждение эндотелия сопровождается повышением в крови уровней фактора Виллебранда, эндотелина-1 и снижением содержания простоциклина и оксида азота. Увеличение в крови эндотелина-1 приводит к вазоспазму, гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов и, как следствие – к АГ и ишемии внутренних органов, прежде всего почек. Гипоксия к тому же является одной из основных причин повышенного образования эндотелина-1 и, таким образом, порочный круг замыкается.

Известно, что при гипоксии активируются процессы свободнорадикального и перекисного окисления, развивается оксидативный стресс, нарушаются вазодилатирующие механизмы эндотелия – снижается синтез оксида азота, повышается концентрация эндотелина-1 и тромбксана [28]. Изменения сосудистой стенки у пациентов с ХОБЛ и АГ касаются и структурного и функционального компонентов и проявляются в повышении жесткости сосудов и утолщении их стенок. Отмечается раннее формирование эндотелиальной дисфункции в малом и большом кругах кровообращения, изменение коллаген-эластинового обмена в стенках сосудов. Известно, что снижение брахеального индекса аугментации при ХОБЛ прогрессирует с нарастанием тяжести заболевания независимо от пульсового давления (по сравнению с таковым при эссенциальной АГ), а выраженность этих изменений увеличивается [18]. Одной из причин, обуславливающих повышение АД у больных ХОБЛ, является возникающая при кашле и одышке во время обострения заболевания широкая амплитуда отрицательного инспираторного внутригрудного давления. Изменения внутригрудного давления сопровождаются активацией симпатической нервной системы и повышением сосудистого тонуса, а также увеличением объема циркулирующей крови в результате повышенного синтеза простагландинов и предсердного натрийуретического гормона.

Состояние гемодинамики в малом круге кровообращения считается одним из важнейших прогностических факторов при ХОБЛ. Значимыми факторами риска прогрессирования заболевания являются

показатели дисфункции правого желудочка, легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) и давление в легочной артерии (Ppa). Было показано что ЛСС является важным предиктором выживаемости больных, а летальность при ХОБЛ тесно связана со степенью легочной гипертензии (так при Ppa 30–50 мм рт. ст. выживаемость пациентов в течение 5 лет составила 30 %) [1]. Легочная гипертензия (ЛГ), критериям диагностики которой является повышение среднего давления в легочной артерии в условиях покоя более 20 мм рт. ст. (в норме: 9–16 мм рт. ст.), приводит к формированию легочного сердца, гипертрофии и дилатации правого желудочка с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности. ЛГ является также одной из частых причин госпитализации пациентов страдающих ХОБЛ и часто сочетается с артериальной гипертензией. Общими факторами риска артериальной и легочной гипертензии при ХОБЛ являются курение, избыточная масса тела, низкая физическая активность, увеличение эритроцитов в крови, вторичный гиперальдостеронизм, обструктивное апноэ сна, применение препаратов улучшающих бронхиальную проходимость (симпатомиметиков и системных глюкокортикостероидов).

До настоящего времени не существует доказательной базы эффективности антигипертензивной терапии и ее влияния на конечные точки у больных с пульмогенной артериальной гипертензией. Современные международные рандомизированные исследования медикаментозной терапии АГ в основном решают вопросы сравнения эффективности различных классов препаратов или их комбинаций. Возможность использования результатов данных исследований в реальной клинической практике зачастую ограничены. С другой стороны, пульмонологические протоколы ведения больных с ХОБЛ не учитывают сочетанную кардиологическую патологию. Так, в европейских рекомендациях по ведению АГ ESC/ESH не выделяется клинического варианта АГ в сочетании с ХОБЛ [40]. Согласно рекомендации ГОЛД-2014 лечение артериальной гипертензии при ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что АГ следует лечить иначе при наличии ХОБЛ.

Для исключения ятрогенной артериальной гипертензии врачу необходимо рассмотреть возможность влияния используемых в терапии ХОБЛ препаратов на уровень артериального давления. Антибиотики, муколитические и большинство отхаркивающих средств не оказывают гипертензивного действия. Несколько иначе обстоит дело с препаратами, улучшающими бронхиальную проходимость. Ингаляции β -адреномиметиков в больших дозах способны вызывать у больных тахикардию и спровоцировать повышение артериального давления. Назначаемые при ХОБЛ ингаляции стероидных средств влияния на уровень артериального давления практически не оказывают. Когда требуется длительный прием стероидных гормональных препаратов внутрь, вероятно задержка жидкости, увеличение веса и по-

вышение артериального давления в рамках развития лекарственного синдрома Кушинга.

Также необходимо учитывать влияние гипотензивных препаратов на бронхиальную проходимость. Требования, предъявляемые к препаратам для лечения кардиоваскулярных осложнений у больных ХОБЛ должны включать [34]:

- 1) отсутствие негативного влияния на бронхиальную проходимость;
- 2) отсутствие клинически значимого гипокалиемического эффекта;
- 3) отсутствие провоспалительных эффектов;
- 4) отсутствие прокашлевого эффекта;
- 5) отсутствие взаимодействия с бронхолитическими препаратами;
- 6) снижение легочной гипертензии, положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения;
- 7) адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние часы;
- 8) снижение агрегации тромбоцитов;
- 9) нормализацию функции эндотелия;
- 10) кардио- и вазопротективные эффекты;
- 11) отсутствие эффектов, повышающих бронхореактивность и усугубляющих гипоксемию;
- 12) эффективность в условиях хронической гипоксии.

Нежелательно взаимодействие гипотензивных препаратов с бронхолитиками: β -агонистами (фенотерол, сальбутамол и др.), м-холинолитиками (ипратропий бромид, тиотропиум), метилксантинами. Известно, что блокаторы кальциевых каналов группы верапамила повышают концентрацию теофиллина в крови и увеличивают риск токсичности теофиллиновых препаратов [31].

При назначении диуретиков больным, применяющим бета-адреномиметики следует иметь в виду усиление риска развития гипокалиемии. Гипокалиемия негативно влияет на работу дыхательной мускулатуры, что усугубляет дыхательную недостаточность. Риск развития гипокалиемии наблюдается при применении как тиазидовых, так и петлевых диуретиков. У больных с наличием дыхательной недостаточности предпочтительнее назначать индапамидное производное индапамид [12].

Литература

1. Авдеев, С. Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2009. – № 1. – С. 90–101.
2. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: карманное руководство для практических врачей / С. Н. Авдеев. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. – 160 с., ил.
3. Барсуков, А. В., Таланцева М. С., Коровин А. Е., Казанцев В. А. Проблема сочетанного течения эссенциальной гипертензии и хронической обструктивной патологии легких / А. В. Барсуков, М. С. Таланцева, А. Е. Коровин, В. А. Казанцев // Кардиосоматика. – 2012. – № 4. – С. 12–17.

4. Беловол, А. Е. Антигипертензивная терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких / А. Е. Беловол // Лики Украины. – 2013. – № 9. – С. 51–53.
5. Березин, А. Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск. Часть 2. Клиническое значение и перспективы модификации / А. Е. Березин // Украинский медицинский журнал. – 2009. – № 5. – С. 18–22.
6. Бова, А. А. Современные подходы к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких / А. А. Бова // Медицинские новости. – 2010. – № 1. – С. 15–17.
7. Борукаева, И. Х. Особенности респираторной гипоксии у больных хронической обструктивной болезнью легких / И. Х. Борукаева // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 1. – С. 54–56.
8. Бочарова, К. А. Эндотелиальная дисфункция и показатели цитокинового статуса у больных гипертонической болезнью / К. А. Бочарова // Научные ведомости. – 2010. – № 4(75). – С. 36–39.
9. Верткин, А. Л., Скотников А. С., Тихоновская Е. Ю., Оралбекова Ж. М., Губжокова О. М. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления / А. Л. Верткин, А. С. Скотников, Е. Ю. Тихоновская [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 11. – С. 811.
10. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2014. – 92 с., ил.
11. Голошубина, В. В. Клинико-анатомические параллели артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких / В. В. Голошубина, В. П. Колев // Омский научный вестник. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 7–10.
12. Дворецкий, Л. И. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ / Л. И. Дворецкий // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 28. – С. 1576.
13. Задиоченко, В. С., Ли В. В., Адашева Т. В. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких (20-тилетний опыт изучения) / В. С. Задиоченко, В. В. Ли, Т. В. Адашева // Медицинский совет. – 2012. – № 10. – С. 10–17.
14. Задиоченко, В. С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хронической обструктивной болезнью легких / В. С. Задиоченко, Т. В. Адашева, Е. В. Шилова [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 9. – С. 535.
15. Задиоченко, В. С. Системная и легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких / В. С. Задиоченко, Н. В. Волкова, С. М. Копалова // Российский медицинский журнал. – 1996. – № 12. – С. 2.
16. Задиоченко, В. С., Адашева Т. В., Ли В. В., Жердева Е. И., Малиничева Ю. В., Нестеренко О. И., Павлов С. В. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких – проблемы выбора терапии / В. С. Задиоченко, Т. В. Адашева, В. В. Ли, Е. И. Жердева, О. И. Малиничева, Нестеренко, С. В. Павлов // Лечащий врач. – 2012. – № 7.
17. Задиоченко, В. С., Адашева Т. В., Федорова И. В., Нестеренко О. И., Миронова М. А. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких – кликопатологические параллели и возможности терапии / В. С. Задиоченко, Т. В. Адашева, И. В. Федорова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 6. – С. 62–69.
18. Кароли, Н. А., Ребров А. П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 4. – С. 9–16.
19. Кароли, Н. А. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, Г. Р. Долишняя, А. П. Ребров // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 9. – С. 38–42.
20. Кароли, Н. А., Сергеева В. А. Суточное мониторирование артериального давления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, В. А. Сергеева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 64–67.
21. Карпов, Ю. А., Сорокин Е. В. Особенности лечения артериальной гипертонии при хронических обструктивных заболеваниях легких / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 19. – С. 1048.
22. Кравчун, П. Г. Взаимосвязь бронхообструкции с диастолической дисфункцией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / П. Г. Кравчун, В. Ю. Делевская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 48–53.
23. Кубышкин, В. Ф. Особенности течения хронических обструктивных заболеваний легких в сочетании с системной артериальной гипертензией / В. Ф. Кубышкин, С. С. Солдатченко, В. И. Коновалов // Терапевтический архив. – 2005. – № 2. – С. 114–116.
24. Макарова, М. А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? / М. А. Макарова, С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 73–79.
25. Малыш, Е. Ю., Дробышева Е. С., Чернов А. В. Хроническая обструктивная болезнь легких и поражение сердечно-сосудистой системы / Е. Ю. Малыш, Е. С. Дробышева, А. В. Чернов // Молодой ученый. – 2014. – № 5. – С. 145–148.
26. Ольбинская, Л. И., Белов А. А., Опаленов Ф. В. Суточный профиль артериального давления при хронической обструктивной болезни легких и при их сочетании с артериальной гипертензией / Л. И. Ольбинская, А. А. Белов, Ф. В. Опаленов // Российский медицинский журнал. – 2000. – № 2. – С. 20–25.
27. Палеев, Н. Р., Растопина Н. А., Федорова С. Н. Существует ли пульмогенная гипертензия? / Н. Р. Палеев, Н. А. Растопина, С. Н. Федорова // Кардиология. – 2002. – № 6. – С. 51–53.
28. Покровский, В. М. Физиология человека: учебник для мед. вузов / В. М. Покровский, Г. Ф. Коротько; под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 2003. – 656 с.
29. Попкова, А. С., Сметнева Н. С., Игонина Н. П., Голобородова И. В., Серегин А. А., Малышев И. Ю., Попкова А. М. Особенности показателей артериального давления по данным суточного мониторирования у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. С. Попкова, Н. С. Сметнева, Н. П. Игонина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 1–6.
30. Сергеева, В. А. Кароли Н. А. Суточное мониторирование артериального давления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / В. А. Сергеева, Н. А. Кароли // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 64–67.
31. Справочник «Кардиология. Ревматология». – М.: ВидальРус, 2016. – 736 с.
32. Трисветова, Е. Л. Кардиоваскулярные осложнения хронической обструктивной болезни легких: факторы риска

□ **Обзоры и лекции**

развития и лечение / Е. Л. Трисветова // Медицинские новости. – 2009. – № 9. – С. 44–47.

33. *Трисветова, Е. Л.* Лозартан в лечении артериальной гипертензии и коморбидности: достижение нескольких целей / Е. Л. Трисветова // Международные обзоры (Электронный научно-практический журнал). – 2015. – № 1. – С. 75–85.

34. *Трисветова, Е. Л.* Медикаментозное лечение легочной гипертензии, легочного сердца и артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких / Е. Л. Трисветова; Бел. гос. мед. ун-т, 2-я каф. внутр. болезней. – Минск: Ковчег, 2010. – 24 с.

35. *Трисветова, Е. Л.* Рациональная терапия артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. Л. Трисветова // Медицинские новости. – 2006. – № 12. – С. 55–60.

36. *Царев, В. П.* Клинические особенности цитокиновой регуляции системного воспалительного ответа при внебольничной пневмонии и обострении хронической обструктивной болезни легких / В. П. Царев, В. Л. Крыжановский, К. Н. Грищенко [и др.] // Медицинская панорама. – 2013. – № 2(137). – С. 131–133.

37. *Цветкова, О. А., Абидов А. М.* Роль макрофагов и цитокинов в формировании воспаления и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких // Российские медицинские вести. – 2010. – № 3. – С. 21–25.

38. *Шпагин, И. С., Шабалин А. В., Шпагина Л. А., Герасименко О. Н., Шляхтина Н. В.* Особенности клинико-функциональных параметров сердца, сосудов и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / И. С. Шпагин, А. В. Шабалин, Л. А. Шпагина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 6. – С. 80–87.

39. *Шпагина, Л. А., Герасименко О. Н., Шпагин И. С., Зуева М. А.* Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени / Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 47–52.

40. *European Heart Journal*, doi:10.1093/euroheartj/eh151 *Journal of Hypertension* 2013; 31 (7):1281–1357.

41. *Weitzenblum, E.* Chronic cor pulmonale / E. Weitzenblum // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 225–230.

Поступила 30.12.2016 г.