

Коррекция системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией под влиянием проводимой терапии

С.И.Овчаренко, З.Н.Нерсисян, Т.Е.Морозова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах

Овчаренко Светлана Ивановна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 406-67-78; e-mail: svetftk@mail.ru

Нерсисян Зара Никитична — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (995) 000-76-76, e-mail: zara_nersesyan@mail.ru

Морозова Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 766-46-16; e-mail: temorozova@gmail.com

Резюме

Одним из основных патогенетических механизмов, объединяющих хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и артериальную гипертензию (АГ), является персистирующее системное воспаление, ведущее к формированию эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая служит независимым предиктором неблагоприятного прогноза большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); при этом в схему терапии больных ХОБЛ в сочетании с АГ требуется включение препаратов, оказывающих благоприятное воздействие при указанных патологических состояниях. Индапамид пролонгированного действия обладает рядом плейотропных эффектов, однако большинство исследований по изучению его влияния на состояние эндотелия и интенсивность системного воспаления проводились у больных с АГ без сопутствующих бронхообструктивных заболеваний. Работ, проведенных в условиях коморбидности с ХОБЛ и по данным которых оценивалось бы влияние диуретических препаратов на маркеры системного воспаления и ЭД у больных, не обнаружено, в связи с чем инициировано и выполнено настоящее исследование. **Целью** исследования явилась оценка динамики маркеров системного воспаления и ЭД при включении диуретических препаратов в комплексную терапию больных ХОБЛ в сочетании с АГ. **Материалы и методы.** В исследование включены больные ($n = 65$: 50 мужчин и 15 женщин) ХОБЛ I–IV стадии, страдающих АГ I–III степени, с исходно повышенными уровнями маркеров системного воспаления и ЭД, у которых проводимая антигипертензивная терапия оказалась недостаточно эффективной. **Результаты.** Представлены результаты исследования по оценке динамики маркеров системного воспаления — высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (sICAM-1) и ЭД — эндотелина-1, sP-селектина при включении диуретических препаратов в терапию больных ХОБЛ с АГ. При анализе динамики изучаемых маркеров отмечено снижение их уровня, однако статистически значимые изменения получены только у больных на фоне лечения индапамидом пролонгированного действия. Показаны также дополнительные плейотропные эффекты индапамида, заключающиеся в снижении активности маркеров системного воспаления и ЭД. Продemonстрирована его высокая эффективность в достижении и поддержании целевых уровней АД по сравнению с гидрохлортиазидом. **Заключение.** Продemonстрирована целесообразность включения индапамида пролонгированного действия в комплексную терапию больных ХОБЛ в сочетании с АГ на первой линии антигипертензивной терапии благодаря его дополнительным плейотропным свойствам, заключающимся во влиянии на общие патогенетические звенья формирования и прогрессирования АГ при ХОБЛ и его высокой антигипертензивной эффективности по сравнению с гидрохлортиазидом.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, диуретические препараты, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, С-реактивный белок, эндотелин-1, плейотропные эффекты.

Для цитирования: Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н., Морозова Т.Е. Коррекция системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией под влиянием проводимой терапии. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 278–284. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-278-284

Correction of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension under the influence of the therapy

Svetlana I. Ovcharenko, Zara N. Nersesyan, Tat'yana E. Morozova

I.M. Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Author information

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Faculty Therapy Department No.1, N.V.Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (916) 406-67-78; e-mail: svetftk@mail.ru

Zara N. Nersesyan, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Faculty Therapy Department No.1, N.V.Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (995) 000-76-76; e-mail: zara_nersesyan@mail.ru

Tatyana E. Morozova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General Medical Practice, Institute of Professional Education, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 766-46-16; e-mail: temorozova@gmail.com

Abstract

One of the main pathogenetic mechanisms combining chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and arterial hypertension (AH) is a persistence systemic inflammation leading to the formation of endothelial dysfunction (ED), which serves as an independent predictor of the adverse prognosis of most cardiovascular diseases (CVD), while the treatment of patients with COPD in combination with AH requires the inclusion of drugs that have a beneficial effect on these pathological conditions. Prolonged-release indapamide has a number of pleiotropic effects, but most studies to study its effect on the state of endothelium and the intensity of systemic inflammation were conducted in patients with AH without associated bronchial obstructive diseases. The works carried out in conditions of comorbidity with COPD and according to the data of which the influence of diuretic drugs on the markers of systemic inflammation and ET in patients would be evaluated, were not found out, in this connection the present research was initiated and carried out. The aim of the study was to evaluate the dynamics of markers of systemic inflammation and ET in the inclusion of diuretics in the complex therapy of patients with COPD in combination with BA. **Methods.** Patients ($n = 65$: 50 men and 15 women) with stage I – IV COPD suffering from arterial hypertension (AH) I – III with initially elevated levels of systemic inflammation markers and ET, in whom the antihypertensive therapy performed was not effective enough, were included in the study. **Results.** The results of the research on estimation of dynamics of markers of system inflammation – highly sensitive C-reactive protein (hsCRP), an intercellular adhesion molecule of type 1 (sICAM-1) and ET – endothelin-1, sP-selectin at the inclusion of diuretics in the therapy of patients with COPD with AH are presented. When analyzing the dynamics of the studied markers, a decrease in their level was noted, but statistically significant changes were obtained only in patients against the background of prolonged-release indapamide treatment. Additional pleiotropic effects of indapamide, consisting in reduction of activity of markers of systemic inflammation and ET, are also shown. Its high efficiency in achieving and maintaining the target AH levels compared to hydrochlorothiazide has been demonstrated. **Conclusion.** The expediency of the inclusion of prolonged-release indapamide in the complex therapy of patients with COPD in combination with AH on the first line of antihypertensive therapy has been demonstrated due to its additional pleiotropic properties, which consist in the influence on the general pathogenetic links of the formation and progression of AH in COPD and its high antihypertensive efficiency in comparison with hydrochlorothiazide.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, antihypertensive therapy, diuretics, endothelial dysfunction, systemic inflammation, C-reactive protein, endothelin-1, pleiotropic effects.

For citation: Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N., Morozova T.E. Correction of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension under the influence of the therapy. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 278–284 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-278-284

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению доли пациентов с сочетанной патологией, в т. ч. больных сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями. Одним из наиболее частых коморбидных состояний у лиц старше 40 лет является артериальная гипертензия (АГ) и ее комбинация с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Частота АГ у больных ХОБЛ составляет 6,8–76,3 (в среднем 34,3 %) случаев [1–4]. При сочетании АГ и ХОБЛ значительно увеличивается суммарный сердечно-сосудистый риск и ухудшается прогноз течения каждого из этих заболеваний [5, 6]. В ряде проспективных исследований (CARDIA, Honolulu Heart Program, White hall Study, Busselton Health Study, Buffalo Health Study и др.) показана взаимосвязь между снижением легочных функций, кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью. Установлено, что при снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 10 % общая смертность увеличивается на 14 %, сердечно-сосудистая – на 28 % [7–9].

Одним из основных патогенетических механизмов, объединяющих ХОБЛ и АГ, является персистирующее системное воспаление, ведущее к формированию эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая служит независимым предиктором неблагоприятного прогноза большинства сердечно-сосудистых заболеваний, что делает эндотелий идеальной мишенью для терапии [10–12].

В условиях системного воспаления при ХОБЛ создается благоприятная ситуация для индукции процессов атерогенеза [13, 14]. Вследствие повреждения эндотелиальной выстилки сосудов и стен-

ки бронхиального дерева синтезируются факторы, способные модифицировать состав липидов [14]. Результатом может быть раннее поражение атеросклерозом каротидных артерий, которое связано со степенью редукции ОФВ₁ [15], способствующее развитию и прогрессированию ЭД.

Наиболее значимым объединяющим патогенетическим механизмом между АГ и ХОБЛ служит дисфункция сосудистого эндотелия. Развитие ЭД в виде клинически обозначенных нарушений эндотелиозависимых вазомоторных реакций на местном и системном уровнях, связанных в свою очередь с воспалением различного генеза, следует рассматривать в качестве центрального звена кардиореспираторного континуума [14]. Последовательность событий, приводящих к изменению функциональных свойств эндотелия и сосудистому старению в результате воздействия повреждающих факторов, инициируется избыточной активацией эндотелиозависимых субстанций с постепенным истощением компенсаторных возможностей эндотелия и его аномально искаженным ответом даже на обычные стимулы.

По результатам исследования [16] по оценке исходного уровня маркеров системного воспаления (hsCRP, sICAM-1) и ЭД (эндотелин-1, sP-селектин) у больных ХОБЛ в сочетании с АГ определены высокие уровни изучаемых маркеров (табл. 1).

По данным корреляционного анализа установлены статистически значимые взаимосвязи показателей маркеров воспалительного статуса и ЭД между собой и различными характеристиками, отражающими состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у обследуемых больных данной катего-

Таблица 1
Активность маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией (n = 40)

Table 1
Activity of markers for systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension (n = 40)

Маркеры	Исходный уровень маркеров, Ме [25, 75 перцентиль]	Референсные значения
Воспалительного статуса:		
• hsCRP, мг / л	6,30 [4,55; 8,15]	0–1,1
• sICAM-1, нг / мл	875,4 [763,2; 984,7]	102–825
ЭД:		
• эндотелин-1, фмоль / мл	3,97 [0,70; 7,03]	0,26 (Ме)
• sP-селектин, нг / мл	195,89 [115,59; 262,69]	67–193

Примечание: Ме – медиана; ЭД – эндотелиальная дисфункция.

рии. Выявленные статистически значимые линейные корреляционные связи между уровнем hsCRP, эндотелина-1 с ОФВ₁ и уровнем систолического артериального давления (САД) подтверждают роль бронхиальной обструкции в становлении и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, свидетельствуют о наличии общих патогенетических процессов у больных ХОБЛ и АГ. В процессе обследования больных следует учитывать тот факт, что по мере повышения САД и ухудшения бронхиальной проходимости (снижения показателя ОФВ₁) возрастает степень нарушений маркеров воспалительного статуса и ЭД.

На основании изложенного продемонстрированы необходимость фармакологической коррекции данных патологических состояний и включение в терапию больных ХОБЛ в сочетании с АГ препаратов, благоприятно воздействующих на ЭД и системное воспаление при отсутствии у них негативных воздействий на дыхательную систему.

При широком выборе лекарственных средств со схожим антигипертензивным эффектом предпочтение следует отдавать препаратам с доказанным положительным влиянием на специфические биохимические маркеры, активность которых нарушена у больных ХОБЛ в сочетании с АГ [17, 18].

Проблема медикаментозной терапии АГ у больных ХОБЛ связана также с тем, что ряд препаратов у этих больных ограничен к применению. Так, при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и неселективных β-адреноблокаторов, применяемых для лечения АГ и / или ишемической болезни сердца, может ухудшиться течение ХОБЛ (появление и / или усиление кашля, одышки, бронхиальной обструкции).

В клинической практике при лечении АГ широко применяются диуретические препараты. Согласно современным клиническим рекомендациям, они входят в число 5 основных классов лекарственных препара-

тов, используемых для лечения АГ. Диуретические препараты оказывают выраженный антигипертензивный эффект, сопоставимый с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами ангиотензиновых рецепторов, антагонистами кальция и неселективными β-адреноблокаторами. Тиазидные диуретические препараты напрямую не оказывают отрицательного влияния на бронхиальную проходимость и могут использоваться у пациентов с ХОБЛ [19]. Однако следует отметить, что в целом при приеме диуретических препаратов может снизиться уровень калия в плазме крови, что, в свою очередь, может привести к серьезной гипокалиемии на фоне назначения агонистов β₂-рецепторов и пероральных глюкокортикостероидов при лечении ХОБЛ [20]. Этих побочных проявлений лишен тиазидоподобный диуретический препарат индапамид пролонгированного действия, клиническая эффективность и органопротективные свойства которого при лечении АГ показаны по данным крупномасштабных многоцентровых исследований [21–23].

Индапамид пролонгированного действия, помимо доказанного гипотензивного действия, обладает рядом плейотропных эффектов, однако большинство исследований [24–26] по изучению его влияния на состояние эндотелия и интенсивность системного воспаления проводилось у больных с АГ без сопутствующих бронхообструктивных заболеваний. Подобных исследований в условиях коморбидности с ХОБЛ не обнаружено, как и исследований по оценке влияния тиазидных / тиазидоподобных диуретических препаратов на маркеры системного воспаления и ЭД у больных этой категории.

С учетом изложенных положений проведено исследование, целью которого явилась оценка динамики маркеров системного воспаления и ЭД при включении диуретических препаратов в комплексную терапию больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

Материалы и методы

В исследование включены больные (n = 65: 50 мужчин, 15 женщин; средний возраст – 65,5 ± 8,5 года, индекс курения – 44,6 ± 19,9 пачко-лет; ОФВ₁ – 56,6 ± 18,2 %) ХОБЛ I–IV стадии стабильного течения, страдающих также АГ I–III степени, у которых проводимая ранее в амбулаторных условиях антигипертензивная терапия была недостаточно эффективной (без достижения целевого уровня АД). Основная характеристика обследованных представлена в табл. 2.

Продолжительность ХОБЛ с момента установления диагноза составляла 5,5 ± 4,1 года, АГ – 11,1 ± 8,7 года. У всех обследованных отмечалась эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь), становление которой существенно опережало развитие ХОБЛ. В представленной выборке преобладали больные со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ и гипертонической болезнью II стадии. При анализе распределения больных по степени повышения АД чаще отмечались показатели, соответствующие

Таблица 2
Характеристика больных хронической обструктивной болезнью легких ($n = 65$) в сочетании с артериальной гипертензией
Table 2
Characterization of patients with chronic obstructive pulmonary disease ($n = 65$) in combination with arterial hypertension

Характеристика	Значение
Пол, n (%):	
• мужской	50 (76,9)
• женский	15 (23,1)
Средний возраст, годы	$65,5 \pm 8,5$
ИМТ, $\text{кг} / \text{м}^2$	$27,2 \pm 3,9$
ИК, пачко-лет	$44,6 \pm 19,9$
Продолжительность заболевания, годы:	
• ХОБЛ	$5,5 \pm 4,1$
• АГ	$11,1 \pm 8,7$
Постбронходилатационный ОФВ ₁ , % _{доп.}	$56,6 \pm 18,2$
Стадия ХОБЛ (GOLD, 2008) или степень ограничения бронхиальной проходимости (GOLD, 2011), n (%):	
• I (легкая)	5 (7,7)
• II (среднетяжелая)	34 (52,3)
• III (тяжелая)	18 (27,7)
• IV (крайне тяжелая)	8 (12,3)
Степень повышения АГ, n (%):	
• I	4 (6,2)
• II	32 (49,2)
• III	29 (44,6)
Степень сердечно-сосудистого риска, n (%):	
• 1-я (низкий)	0
• 2-я (средний)	4 (6,2)
• 3-я (высокий)	33 (50,7)
• 4-я (очень высокий)	28 (43,1)
Исходная антигипертензивная терапия, n (%):	
• монотерапия иАПФ	31 (47,7)
• монотерапия БРА	3 (4,6)
• монотерапия БАБ	9 (13,8)
• монотерапия АК	12 (18,5)
• комбинация 2 антигипертензивных препаратов	10 (15,4)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ИК – индекс курения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов; БАБ – β -адреноблокаторы; АК – антагонисты кальция.

II и III степени, преобладал высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

В зависимости от назначаемой терапии все больные были разделены на 2 группы: основную (1-ю; $n = 42$) группу составили лица, которым к исходной антигипертензивной терапии был добавлен тиазидоподобный диуретический препарат индапамид пролонгированного действия (Арифон ретард, Servier, Франция) в дозе 1,5 мг в сутки; группу сравнения (2-ю; $n = 23$) – пациенты, которым для коррекции АД к исходной антигипертензивной терапии добавлен тиазидный диуретический препарат гидрохлортиазид (Гипотиазид, Sanofi, Франция) в дозе 25 мг в сутки. Длительность терапии исследуемыми препаратами составила 12 нед. Больные обеих групп были

сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам, включая наличие и характер сопутствующей патологии. Базисная терапия ХОБЛ не менялась в течение всего периода наблюдения.

Исходно и через 12 нед. включения в терапию диуретических препаратов проводилось суточное мониторирование АД, оценка активности маркеров системного воспаления и ЭД. При исследовании уровней hsCRP, sICAM-1, эндотелина-1 и sP-селектина оценена возможность их фармакологической коррекции диуретическими препаратами. Всем больным в те же сроки выполнялась спирометрия.

Все участники исследования подписали информированное согласие. Протокол исследования № 01-12 от 02.12.12 одобрен локальным комитетом по этике Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Результаты и обсуждение

При анализе динамики маркеров системного воспаления (hsCRP, sICAM-1) и ЭД (эндотелин-1 и sP-селектин) в целом отмечено снижение уровня изучаемых маркеров, однако во 2-й группе (получающие гидрохлортиазид) эти значения оказались минимальными или не изменились. В группе больных, получающих индапамид пролонгированного действия (1-я), получены существенные статистически значимые изменения (рис. 1). Для оценки достоверности (p) 2 зависимых количественных переменных непараметрическими методами использовался критерий Колмогорова–Уилкоксона.

Так, в процессе лечения индапамидом пролонгированного действия уровень hsCRP значительно снизился (с 6,3 до 5,45 мг / л) на 10,4 %. Изменения оказались статистически достоверными ($p = 0,007$). Вместе с тем целевого значения (< 5 мг / л) этого показателя не достигнуто, что подчеркивает существенный вклад выраженности системного воспаления в становлении и прогрессировании АГ у больных ХОБЛ. Под влиянием терапии гидрохлортиазидом концентрация hsCRP в сыворотке крови снизилась незначительно (с 6,2 до 6,0 мг / л; $p = 0,544$) (см. рис. 1А).

Аналогичная ситуация отмечена при исследовании второго маркера системного воспаления – sICAM-1. Терапия индапамидом пролонгированного действия в большей степени способствовала уменьшению экспрессии адгезивной молекулы sICAM-1, снизив его значения на 11,2 % – с 881,5 до 786,1 нг / мл ($p = 0,001$). При лечении гидрохлортиазидом значение маркера понизилось лишь на 0,3 % ($p = 0,955$) – с 897,5 до 894,2 нг / мл (см. рис. 1В). Торможение экспрессии молекул адгезии, в частности ICAM-1, предотвращает накопление воспалительных агентов в сосудистой стенке, таким образом

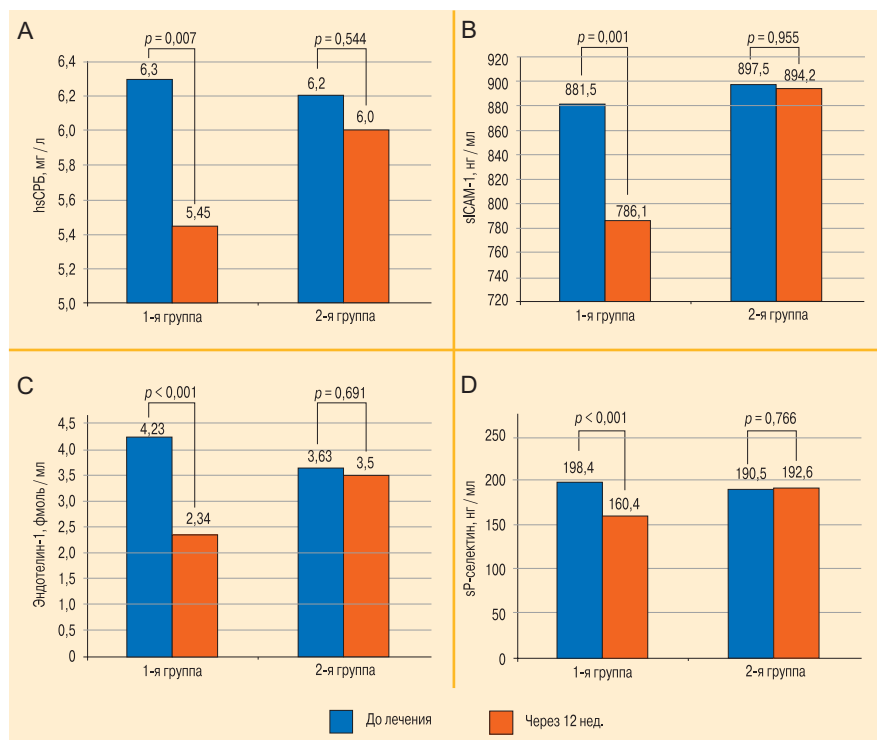


Рис. 1 Динамика активности маркеров воспалительного статуса и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне включения в терапию индапамида (1-я группа) и гидрохлортиазида (2-я группа) в течение 12 нед.: А – hsCRP; В – sICAM-1; С – эндотелин-1; D – sP-селектина
Примечание: СРБ – С-реактивный белок.
Figure 1. Dynamics of activity of inflammatory status markers and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension against the background of indapamide inclusion in therapy (group A) and hydrochlorothiazide (group B) during 12 weeks: A, hsCRP; B, sICAM-1; C, endothelin-1; D, sP-selectin

снижается их способность к эндотелиальному повреждению.

Что касается динамики маркеров ЭД (эндотелин-1 и sP-селектин), то в данном случае прослеживается похожая ситуация.

До лечения показатели концентрации эндотелина-1 превышали нормальные значения в каждой группе терапии. Медиана уровня эндотелина-1 в 1-й группе составила 4,23 фмоль / мл и в процессе лечения индапамидом пролонгированного действия статистически значимо снизилась на 31,2 % ($p < 0,001$), приблизившись к нормальным значениям, составив 2,34 фмоль / мл (см. рис. 1С). Во 2-й группе (применение гидрохлортиазида) уровень эндотелина-1 изменился незначительно (с 3,63 до 3,5 фмоль / мл; $p = 0,691$).

Также отмечено достоверное снижение уровня sP-селектина (с 198,4 до 160,4 нг / мл) в сыворотке крови у больных 1-й группы на 14,0 % ($p < 0,001$). Во 2-й группе значения sP-селектина остались практически неизменными (незначительное снижение уровня с 190,5 до 192,6 нг / мл; $p = 0,766$) (см. рис. 1D).

При оценке антигипертензивной эффективности диуретических препаратов целевой уровень АД достигнут у 76,2 % больных 1-й группы (на фоне включения в терапию индапамида пролонгированного действия) и 52,2 % пациентов 2-й группы (на фоне лечения гидрохлортиазидом) (рис. 2).

Закключение

У больных ХОБЛ в сочетании с АГ на фоне включения в терапию диуретических препаратов отмечено снижение уровня маркеров системного воспаления (hsCRP, sICAM-1) и ЭД (эндотелин-1, sP-селектин). Эти изменения оказались неравноценными в 1-й и 2-й группах. Так, в группе лечения индапамидом пролонгированного действия (1-я группа) отмечена существенная статистически значимая динамика изучаемых маркеров. Во 2-й группе данные изменения оказались незначительными, не достигнув статистической значимости. Наряду с этим включение в терапию индапамида пролонгированного действия приводит к эффективной коррекции уровня АД (достижение и поддержание целевых уровней АД) по сравнению с добавлением в терапию гидрохлортиазида.

Дополнительные плейотропные свойства индапамида пролонгированного действия, заключающиеся во влиянии на общие патогенетические звенья формирования и прогрессирования АГ при ХОБЛ, и его высокая антигипертензивная эффективность по

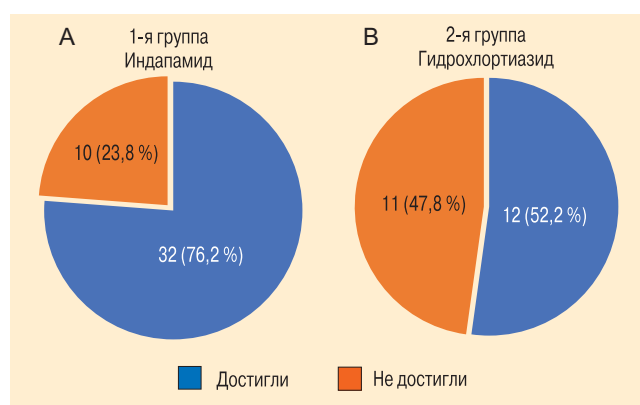


Рис. 2. Достижение целевого уровня систолического и диастолического артериального давления у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией при включении в терапию: А – индапамида, В – гидрохлортиазида в течение 12 нед.

Figure 2. Achieve the target level of systolic and diastolic blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension when included in therapy: A, indapamide; B, hydrochlorothiazide for 12 weeks.

сравнению с гидрохлортиазидом показывают целесообразность включения индапамида пролонгированного действия в комплексную терапию больных ХОБЛ в сочетании с АГ на первой линии антигипертензивной терапии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

1. Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2019; 91 (3): 4–10. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.001010.
2. Rabahi M.F., Alves Pereira S., Silva Júnior J.L. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 1525–1529. DOI: 10.2147/COPD.S85588.
3. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В. и др. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клинико-патогенетические параллели и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2009; 6 (80): 62–68.
4. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (3): 333–339. DOI: 10.1164/rccm.2110093.
5. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (2): 155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
6. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 204–212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
7. Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000; 118 (3): 656–664. DOI: 10.1378/chest.118.3.656.
8. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The Relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005; 127 (6): 1952–1959. DOI: 10.1378/chest.127.6.1952.
9. Sin D.D., Man S.F. 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 (11): 1514–1519. DOI: 10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3.
10. van Suylen R.I., Smits J.F., Daemen M.J. Pulmonary artery remodeling difference in hypoxia and monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (5, Pt 1): 1423–1428. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9709050.
11. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001; 104 (22): 2673–2678. DOI: 10.1161/hc4601.099485.
12. Lucher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis*. 1995; 118 (Suppl.): 81–90.
13. Dugac A.V., Ruzic A., Samarzija M. et al. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Med. Hypotheses*. 2015; 84 (2): 155–158. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.11.017.
14. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulm. Circ.* 2018; 8 (1): 204589401875852. DOI: 10.1177/2045894018758528.
15. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Бродская Т.А. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска при хронической обструктивной болезни легких с использованием показателя спирометрии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018; (2): 18–24. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-18-24.
16. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н., Морозова Т.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. *Пульмонология*. 2015; 25 (5): 561–565. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-561-565.
17. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Русский медицинский журнал*. 2003; (9): 535–538.
18. Адашева Т.В., Задонченко В.С., Мациевич М.В. и др. Артериальная гипертензия и ХОБЛ – рациональный выбор терапии. *Русский медицинский журнал*. 2006; (10): 795–800.
19. Light R.W., Chetty K.G., Stansbury D.W. Comparison of the effects of labetalol and hydrochlorothiazide on the ventilatory function of hypertensive patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1983; 75 (4): 109–114. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90143-2.
20. Lipworth B.J., McDevitt D.G., Struthers A.D. Prior treatment with diuretic augments the hypokalemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. *Am. J. Med.* 1989; 86 (6): 653–657. DOI: 10.1016/0002-9343(89)90438-5.
21. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J. Hypertens.* 2000; 18 (10): 1465–1475. DOI: 10.1097/00004872-200018100-00015.
22. Marre M., Puig J.G., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type2 diabetes: the NESTOR study. *J. Hypertens.* 2004; 22 (8): 1613–1622. DOI: 10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
23. Peters R., Beckett N., Fagard R. et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial – HYVET. *J. Hypertens.* 2013; 31 (9): 1868–1875. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283622cc6.
24. Juaqueto D.C., Schini V.B., Vanhoutte P.M. Indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinin in the canine femoral artery. *Am. Heart J.* 1991; 122 (4, Pt 2): 1204–1209. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90940-J.
25. Некрутченко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. *Артериальная гипертензия*. 2004; 10 (1): 53–56. DOI: 10.18705/1607-419X-2004-10-1-53-56.

26. Schini V.B., Dewey J., Vanhoutte P.M. Effects of indapamide on endothelium-dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65 (17): 6H–10H. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90336-Y.

Поступила 21.03.20

References

1. Chazova I.E., Lazareva N.V., Oshchepkova E.V. [Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national register of arterial hypertension)]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019; 91 (3): 4–10. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000110 (in Russian).
2. Rabahi M.F., Alves Pereira S., Silva Júnior J.L. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 1525–1529. DOI: 10.2147/COPD.S85588.
3. Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Fedorova I.V. et al. [Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical and pathogenetic parallels and therapy options]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2009; 6 (80): 62–68 (in Russian).
4. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (3): 333–339. DOI: 10.1164/rccm.2110093.
5. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (2): 155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
6. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 204–212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
7. Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest.* 2000; 118 (3): 656–664. DOI: 10.1378/chest.118.3.656.
8. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The Relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest.* 2005; 127 (6): 1952–1959. DOI: 10.1378/chest.127.6.1952.
9. Sin D.D., Man S.F. 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 (11): 1514–1519. DOI: 10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3.
10. van Suylen R.I., Smits J.F., Daemen M.J. Pulmonary artery remodeling difference in hypoxia and monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (5, Pt 1): 1423–1428. DOI: 10.1164/ajrcrm.157.5.9709050.
11. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104 (22): 2673–2678. DOI: 10.1161/hc4601.099485.
12. Lucher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis.* 1995; 118 (Suppl.): 81–90.
13. Dugac A.V., Ruzic A., Samarzija M. et al. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Med. Hypotheses.* 2015; 84 (2): 155–158. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.11.017.
14. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulm. Circ.* 2018; 8 (1): 204589401875852. DOI: 10.1177/2045894018758528.
15. Nevzorova V.A., Zakharchuk N.V., Brodskaya T.A. et al. [Evaluation of cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease using spirometry indices]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2018; (2): 18–24. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-18-24 (in Russian).
16. Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N., Morozova T.E. [Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid hypertension: assessment of systemic inflammation and endothelial dysfunction]. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (5): 561–565. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-561-565 (in Russian).
17. Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Shilova E.V. et al. [Clinical and functional features of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2003; (9): 535–538 (in Russian).
18. Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Matsievich M.V. et al. [Arterial hypertension and COPD – a rational choice of therapy]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2006; (10): 795–800 (in Russian).
19. Light R.W., Chetty K.G., Stansbury D.W. Comparison of the effects of labetalol and hydrochlorothiazide on the ventilatory function of hypertensive patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1983; 75 (4): 109–114. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90143-2.
20. Lipworth B.J., McDavitt D.G., Struthers A.D. Prior treatment with diuretic augments the hypokalemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. *Am. J. Med.* 1989; 86 (6): 653–657. DOI: 10.1016/0002-9343(89)90438-5.
21. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J. Hypertens.* 2000; 18 (10): 1465–1475. DOI: 10.1097/00004872-200018100-00015.
22. Marre M., Puig J.G., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type2 diabetes: the NESTOR study. *J. Hypertens.* 2004; 22 (8): 1613–1622. DOI: 10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
23. Peters R., Beckett N., Fagard R. et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial – HYVET. *J. Hypertens.* 2013; 31 (9): 1868–1875. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283622cc6.
24. Juaquerto D.C., Schini V.B., Vanhoutte P.M. Indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinin in the canine femoral artery. *Am. Heart J.* 1991; 122 (4, Pt 2): 1204–1209. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90940-J.
25. Nekrutchenko L.A., Agafonov A.V., Lykova D.A. [Endothelial dysfunction and opportunities of its correction by indapamid retard in elder hypertensives]. *Arterial'naya gipertenziya.* 2004; 10 (1): 53–56. DOI: 10.18705/1607-419X-2004-10-1-53-56 (in Russian).
26. Schini V.B., Dewey J., Vanhoutte P.M. Effects of indapamide on endothelium-dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65 (17): 6H–10H. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90336-Y.

Received: March 21, 2020