

А. О. Гаврилов, Г. П. Победьонна, В. М. Рудіченко СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МЕХАНІЗМИ ПОЄДНАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Луганський державний медичний університет

Бронхіальна астма (БА) є однією із важливих проблем сучасної медицини [33]. Чисельність хворих із БА невинно зростає, причому збільшується і кількість хворих, що мають сполучену патологію [38, 40, 41]. Наявність супутніх захворювань — закономірність, яку треба враховувати при роботі з цим контингентом хворих. Супутні захворювання помітно впливають на стан хворих, обтяжуючи перебіг БА. Коморбідність не можна розглядати як просте співіснування двох захворювань, тому що вони можуть впливати на виживаємість пацієнтів. Недооцінка супутньої патології — одна із причин, які визначають неможливість досягнення контролю БА [38]. Значну розповсюдженість має поєднання БА і захворювань серцево-судинної системи, які сприяють зростанню тяжкості основного захворювання [21, 40]. Деякі ланки патогенезу при ураженнях легень подібні таким при захворюваннях серцево-судинної системи, що обумовлює появу при БА ускладнень з боку серця та робить проблему даного захворювання кардіо-пульмонологічною. Найчастіше зустрічається поєднання БА і артеріальної гіпертонії (АГ). У вітчизняній науці цю проблему розробляв Мухарлямов Н. М. [40]. На даному етапі ретельно вивчається проблема поєднання БА і АГ. Найчастіше предметом вивчення є профілі артеріального тиску у хворих на БА [27], ехокардіоскопічні показники [14], особливості впливу різних методів лікування на перебіг обох захворювань [22]. Значний інтерес на сучасному етапі представляє погляд на суттєвий вплив неспецифічних медіаторів запалення у розвитку гіпертонічної хвороби [36]. Ці медіатори обумовлюють прогресування хронічного запалення при БА, сприяючи обтяженню її клінічного перебігу [15, 49]. Проте, особливості виникнення АГ при БА, патогенетичні механізми поєднання обох захворювань, які, можливо, зумовлюють виникнення АГ при БА або сприяють обтяженню перебігу обох захворювань при їх співіснуванні, залишаються поза увагою дослідників.

Лікування АГ при БА має свої особливості з урахуванням обмеження або неможливості застосування основних класів лікарських препаратів у пацієнтів із бронхообструктивним синдромом [38]. Неадекватне лікування АГ провокує прогресування порушень гемодинаміки у малому колі кровообігу, що сприяє погіршенню бронхіальної прохідності [19], змінює внутрішньо-серцеву гемодинаміку та геометрію міокарду, що призводить до розвитку хронічної серцевої недостатності [14]. Тому вивчення особливостей виникнення АГ при БА, клінічний перебіг БА за наявності АГ, патогенетичні механізми, що сприяють поєднанню обох захворювань, є актуальною проблемою внутрішньої медицини.

Метою роботи є проаналізувати розповсюдженість, особливості клінічної симптоматики та патогенетичні погляди на поєднання бронхіальної астми і артеріальної гіпертензії. Дослідження виконувалось у відповідності із основним планом науково-дослідних робіт Луганського державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи "Клініко-патогенетична характеристика захворювань внутрішніх органів, їх корекція" (№ держ. реєстрації 0104U002193).

Не зважаючи на вказівки про часте поєднання БА і АГ, дані щодо частоти їх поєднання достатньо суперечні. За даними В. К. Гаврисяка (2000) [6], системна АГ має місце приблизно у 12 % хворих на БА. Є повідомлення, що серед 5104 досліджених пацієнтів із БА супутня АГ спостерігалась у 73,5 % хворих, причому частота наявності АГ II стадії була найбільшою [26]. На поєднання БА і АГ у 57,5 % хворих вказують і інші дослідники

[38]. При вивченні стану серцево-судинної системи у хворих на БА різного ступеня тяжкості гіпертонічна хвороба зустрічалась у 27 % досліджених [37]. За даними Кириллова М. М. і др., (2000) [5] частота виявлення АГ у осіб із бронхіальною обструкцією складала приблизно 35 %, причому у 36,6 % хворих АГ розцінювали як есенціальну, у 63,4 % — як симптоматичні форми артеріальної гіпертензії [26]. Подібні результати отримані і іншими дослідниками [30].

У багатьох дослідженнях відмічалось, що у 20–25 % хворих на БА АГ починалась на декілька років пізніше легеневого захворювання, а в деяких випадках — передувала йому [26].

При вивченні клінічного перебігу поєднання БА із АГ більша увага в багатьох дослідженнях приділялась характеристиці та динаміці АТ [13], стану ехокардіоскопічних показників [13, 14] або особливостям дії різних варіантів терапії [22, 36]. Поєднання БА із АГ зумовлювало більш тяжкий перебіг БА, причому поява АГ найчастіше супроводжувала середньотяжкий і тяжкий перебіг захворювання. Проте, дані щодо особливостей клінічного перебігу БА у поєднанні із АГ нечисленні. Серед клінічних особливостей БА у поєднанні із АГ відмічалась поява частой задишки, погана переносимість фізичного навантаження, скоріший розвиток легеневої недостатності, відсутність досягнення повного контролю над захворюванням у пацієнтів, що мали супутню АГ [22], значна варіабельність пікової об'ємної швидкості видиху [20]. У пацієнтів із бронхообструктивним синдромом при поєднанні з АГ також частіше відзначались продуктивний нападоподібний кашель, більш акцентуований астено-невротичний синдром. Хворі скаржилися на слабкість, підвишену втомлюваність, зниження працездатності, поверхневий сон, дратівливість та головний біль. У них відзначалися більш суттєві порушення функції зовнішнього дихання при порівнянні із пацієнтами без АГ [30].

Підвищення АТ було зареєстровано у 58,6 % хворих, причому це було на 32 % вище, ніж за даними анамнезу. Частота виявлення АГ при БА була вищою за таку, як при хронічному обструктивному захворюванні легень. Нормалізація АТ наступала на тлі стабілізації клінічного стану хворих із БА теж частіше, ніж у хворих із ХОЗЛ. При тяжкому перебігу БА високий АТ, що потребував медикаментозної корекції, зустрічався при БА у 2 рази частіше, ніж при ХОЗЛ [41]. БА при її поєднанні із АГ найчастіше впливала на добові ритми АТ у вигляді типів non-dipper і night-peaker для систолічного АТ і non-dipper для діастолічного АТ. У хворих на БА з ознаками АГ легенева гіпертензія I ступеня реєструвалася значно частіше, ніж у пацієнтів без ознак АГ [13]. Акцент II тону на аорті виявлявся у 60 % хворих на БА, акцент II тону над легеневою артерією — у 10 %. Серед інших кардіальних симптомів у хворих із БА, що мали АГ, відмічалися тахікардія, періодичне серцебиття, змішаний характер задишки, у кожного п'ятого спостерігалися ознаки серцевої недостатності [37].

При доплерокардіографії у хворих із другим ступенем АГ у порівнянні з I ступенем були достовірно вищими показники індексу маси міокарда лівого шлуночка та частіше виявлялося порушення його діастолічної функції, що супроводжувалося порушеннями ритму у вигляді шлуночкової екстрасистолії [13], що потребувало ретельного нагляду за пацієнтами, застосування додаткових методів їх динамічного спостереження, збільшення обсягу лікування [22]. Супутня кардіальна патологія у 3 рази підвищувала питому вагу інвалідності серед пацієнтів із БА [26]. Проте, АТ, вимірний на плечовій артерії, не завжди пропорціональний центральному АТ. У період загострення БА середньотяжкого і тяжкого перебігу спостерігалась диспропорція співвідношень центрального та периферичного АТ. У період ре-

місії всі досліджені показники не відрізнялись від контрольних значень, що вказувало на транзиторийний характер порушень гемодинаміки у період загострення БА. Виразність підвищення систолічного АТ при загостренні БА була тісно пов'язана з порушенням механічних властивостей артеріального русла, про що свідчили вірогідні кореляції центрального АТ з показниками жорсткості аорти. У ході кореляційного аналізу були виявлені вірогідні взаємозв'язки між показниками аортального систолічного АТ та рівнями гіпоксемії, системного запалення, оксидативного стресу і гіпонітрооксидемії, що може свідчити про важливу роль усіх перерахованих факторів у патогенезі підвищення аортального систолічного АТ у хворих на БА [27].

Відомо, що у хворих на БА при прогресуванні захворювання відбувається зростання тонуусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи [4]. Саме підвищенням тонуусом функціонування симпатоадреналової нейрогуморальної системи можна пояснити більш високий рівень частоти серцевих скорочень та більш значну швидкість підвищення систолічного АТ у хворих на БА у сполученні із АГ, що пов'язано з більшою реактивністю серцево-судинної системи [3]. Системною симпатикотонією пояснювали також порушення розслаблення лівого шлуночка у хворих на БА [2]. На користь цього твердження вказували зростання концентрацій цАМФ і цГМФ, їх співвідношення при епізодичному підвищенні АТ у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Гіпоксія та гіперкапнія зумовлювали також пульсове зниження кровообігу у регіонарних тканинах, у тому числі нирковій, і сприяли активізації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [50], що на наш погляд може бути фактором ризику виникнення АГ у хворих із БА.

Погляди на зв'язок АГ з порушеннями газового складу крові внаслідок розвитку легеневої недостатності неоднотипні та часто суперечливі. Навіть у здорових чоловіків із гіпертонічним типом реакції на фізичне навантаження при порівнянні з нормотонічним типом відзначались вірогідні відмінності показників газового обміну, що проявлялось більш високим об'ємом легеневої вентиляції, більш високим кисневим пульсом у поєднанні із більшою потребою у кисні та виділенні двоокису вуглецю як маркерів порушень метаболічних змін на ранніх етапах формування АГ [34].

Цей факт підтверджує думку, що системна артеріальна гіпертензія у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень обумовлена порушеннями газового складу крові, як наслідок легеневої недостатності (ЛН) [35]. Однією з можливих причин розвитку АГ в останній час розглядається синдром обструктивного апное під час сну — стан, що характеризується наявністю храпу, періодично повторюваним частковим або повним припиненням дихання під час сну, що може привести до зниження насичення крові киснем, та сприяє грубій фрагментації сну та надлишковій денній сонливості. Частота виявлення АГ (за критерієм систолічного АТ, що перевищує 160 мм рт. ст.) зростала не тільки із віком, але і у зв'язку із "звичним" храпом [39]. Проте, теорія порушень газового складу, як причина виникнення АГ, не знайшла доказу в інших дослідженнях.

Доведеною у патогенезі бронхообструктивних захворювань є важлива роль метаболічних порушень, зокрема, оксидативного стресу [36]. Оксидативний стрес відіграє значну роль і у формуванні АГ. Метаболічні перебудови, які ініціюються порушенням динамічного гомеостазу: активація ліполізу, мобілізація вільних жирних кислот, інтенсифікація ліпопероокислення з утворенням його продуктів приводять до порушення регуляції процесів вазодилатації та вазоконстрикції, до підвищення АТ — і у кінцевому результаті — до АГ. У більшості випадків зустрічалось поєднання АГ із легеневою гіпертензією [36]. Таким чином, можна припустити формування "порочного" кола, коли існування обох захворювань може негативно впливати на гемодинаміку кожного із них, причому метаболічні зміни при БА будуть погіршувати стан центральної гемодинаміки і сприяти підвищенню АТ.

Отже, взаємне обтяження і прогресування БА і АГ базується на поєднанні деяких ланок патогенезу. Під час загострення БА різко зростає кардіоваскулярний ризик у зв'язку із такими

проявами захворювання, як гіпоксемія, нейрогуморальна активація, системне запалення, оксидативний стрес, порушення функції ендотелію, кардіотоксичні ефекти симпатоміметиків [27]. Оксидативний стрес внаслідок посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [10, 12], приводив до зниження кислоторезистентності еритроцитів [28], погіршення еластичності і деформованості мембран еритроцитів. Саме погіршенням в'язкості і деформованості мембран еритроцитів [11, 18] пояснюється механізм розвитку агрегації еритроцитів. Із агрегацією еритроцитів у хворих на БА пов'язане порушення мікроциркуляції. Значення агрегації еритроцитів посилюється при формуванні хронічного легеневого серця. Негативні мікроциркуляторні зсуви погіршували реологічні властивості та газотранспортну функцію крові [7]. Зсуви мікроциркуляції спостерігались при АГ, на венозній ділянці мікроваскулярного русла також виникає феномен агрегації еритроцитів [8]. Порушення мікроциркуляції посилюються внаслідок агрегаційної активності тромбоцитів: підвищується їх здатність до агрегації за рахунок скорочення часу агрегації, уповільнення процесу дезагрегації [17]. Агрегати еритроцитів та адгезія тромбоцитів погіршують нутритивний та транскapілярний обмін та приводять до закупорки капілярів. За функціональними порушеннями мікроциркуляції ідуть органічні, які при гіпертонічній хворобі характеризуються значною розповсюдженістю та охоплюють периферичне і в'язцеральне судинне русло [8]. Зміни реологічних властивостей крові у бік розвитку синдрому гіперкоагуляції приводить до порушень легеневої мікроциркуляції [32]. Порушення реактивності мікроциркуляторного русла у дітей із БА позитивно корелювали із ступенем важкості хвороби та активністю запального процесу [9]. В умовах базисної терапії у хворих спостерігалась позитивна динаміка показників мікрогемодинаміки, проте динаміка їх відновлення при супутній АГ була більш повільною [30].

За іншими даними (В. К. Гаврисюк, 2000) [6], механізми розвитку АГ у хворих на БА, з одного боку, пов'язані з порушенням метаболізму арахідонової кислоти та із гіперпродукцією тромбоксана A_2 , сульфідолейкотриєнів у відповідь на гіпоксію, з іншого боку — з тривалим застосуванням симпатоміметиків та глюкокортикостероїдів. Тромбоксан A_2 , сульфідолейкотриєни є важливими вазоконстрикторними агентами ендотеліального походження [1]. Проте, ендотелій регулює не тільки коронарний судинний тонуус шляхом продукції та вивільнення оксиду азоту [52], але і мікроциркуляторне русло. При дослідженні показника мікроциркуляції у відповідь на іонофорез ендотелій-незалежного вазодилатора у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень виявлено його вірогідне підвищення. Це свідчило про суттєве підвищення чутливості міогенних компонентів судин до оксиду азоту і розглядалось як адаптивний механізм судинної систем і периферичного кровоплину до комплексної дії гіпоксії та підвищення рівнів прозапальних цитокінів у сироватці крові — інтерлейкіну (IL)-1 β , туморнекротизуючого фактору (TNF)- α , інтерферону (INF)- γ , а також зростання концентрації С-реактивного білку (СРБ) при загостренні захворювання. У стадії ремісії рівні вказаних цитокінів, СРБ та кількість десквамованих ендотеліоцитів знижувались [15]. Окремі автори повідомляють про підвищення рівня СРБ при гіпертонічній хворобі [45], але не у всіх дослідженнях було виявлено підвищення рівня СРБ при гіпертонічній хворобі [51]. Проте, було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між підвищенням систолічного і діастолічного АТ та вторинними маркерами запалення — IL-6 і TNF- α [44].

При гіпертонічній хворобі також виявлялись підвищеними рівні прозапального цитокіну та СРБ. Позитивна кореляція СРБ, прозапального цитокіну з рівнем АТ може вказувати на участь процесів неспецифічного запалення у перебігу гіпертонічної хвороби. Гіпотензивні препарати сприяли позитивній динаміці неспецифічних маркерів запалення у хворих [29]. Значне підвищення продукції прозапальних цитокінів та інших неспецифічних показників запалення при хронічних бронхообструктивних запальних захворюваннях може обумовлювати патогенетичні передумови для виникнення АГ. Однак, патогенетична роль

інших медіаторів запалення, зокрема метаболітів оксиду азоту, пептидів середньої молекулярної маси, до підвищення концентрації яких приводить оксидативний стрес, при АГ і при її поєднанні із БА, з'ясована недостатньо.

Альвеолярна гіпоксія та гіперкапія приводять до підвищення легеневого судинного опору і стану гіперфункції правого шлуночка (компенсаторне збільшення серцевого викиду, навантаження опором внаслідок розвитку легеневої гіпертензії). У зв'язку із цим, у значній кількості хворих спостерігається гіпертрофія міокарду правого шлуночка. Досить частим ускладненням перебігу тяжкої БА є поява хронічного легеневого серця, причому гіпертрофія і дилатація правого серця на автопсіях виявлялись частіше, ніж діагностувались прижиттєво [5]. Причиною тому служить недостатня чутливість метода ехокардіографії [7, 42].

За даними ехокардіоскопії діастолічна дисфункція правого шлуночка виявлялася у хворих із легкою та середньотяжкою БА. При тяжкому перебігу БА спостерігалась гіпертрофія стінки правого шлуночка із розширенням його порожнини. Одночасно відмічалась і виразна діастолічна дисфункція лівих відділів міокарду, що свідчить про розвиток хронічної серцевої недостатності вже при БА легкого перебігу [41]. На виразні порушення функції лівого та правого шлуночків у період загострення БА вказують і інші дослідники [2]. За їх даними зменшення обструкції бронхів характеризувалось поліпшенням діастолічного кровоплину. Поряд із цим вірогідно збільшувалась фракція раннього та зменшувалась фракція пізнього наповнення лівого шлуночка. Легенева гіпертензія у всіх хворих мала помірний характер [37]. Порушення діастолічної функції правого шлуночка, збільшення товщини стінки правого шлуночка та кінцевого діастолічного розміру правого передсердя у хворих із БА не знайшли однозначного пояснення у дослідженнях Н. А. Кароли, А. П. Реброва, 2003 [16]. З одного боку, вони можуть бути пов'язані із дією системної артеріальної гіпоксії, з іншого — із негативним впливом біологічно активних речовин — цитокінів, лейкотриєнів та ін.

Крім того, у хворих із хронічними запальними захворюваннями легень розвивається первинне ураження міокарду як наслідок дії гіпоксії та інтоксикації, що обумовлює порушення його скорочувальних властивостей [7]. На цьому фоні і незначно виражена легенева гіпертензія є додатковим патогенетичним фактором у виникненні порушень насосної функції серця, що суттєво змінює внутрішньосерцеву гемодинаміку [24]. Приєднання АГ прискорює структурно-геометричну та функціональну перебудову серця, тобто його ремоделювання. Зміни геометрії, порушення систолічної та діастолічної функції міокарду нерідко передують клінічним проявам серцевої недостатності і є передвісниками та одночасно предикторами декомпенсації серцевої діяльності. Нечисленими дослідженнями ехокардіоскопічних показників у хворих на БА у поєднанні із АГ показано, що вже на початкових етапах розвивається порушення діастолічної функції і правого і лівого шлуночків за релаксаційним типом. Зміни параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки у 44,4 % хворих характеризувались формуванням ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка, виявляється гіпертрофія правого шлуночка. Із прогресуванням БА поглиблюються зміни правого та лівого відділів серця — посилюється діастолічна і систолічна дисфункція правого та лівого шлуночків із виснаженням компенсаторних можливостей міокарду в умовах наростаючої гіпоксії. Причому динаміка показників внутрішньосерцевої гемодинаміки при поєднаному перебігу БА та АГ має більш виражену негативну спрямованість, ніж при ізолюваному перебігу БА та АГ, що призводить до раннього формування бівентрикулярної серцевої недостатності [14]. Вірогідно вищими були показники індексу маси міокарду лівого шлуночка [13].

Сучасні підходи до ведення хворих із АГ у поєднанні з БА вимагають ретельного контролю АД і адекватного підбору гіпотензивних засобів. Лікування АГ у хворих на БА має деякі труднощі, оскільки базисні засоби для лікування БА повинні бути сумісними з гіпотензивними препаратами та негативно не впливати на її перебіг. Крім того, системні глюкокортикостероїдні препарати, які у деяких випадках застосовуються для базисно-

го лікування БА, сприяють розвитку побічних ефектів, серед яких — ураження міокарду та АГ та підвищений ризик смертності від основного захворювання [26, 47, 48]. Неоднозначно оцінюється і роль симпатоміметиків при БА. Проте, останніми дослідженнями був доведений їх позитивний вплив на структуру діастолічного наповнення лівого шлуночка [2].

Таким чином, поєднання БА із АГ сприяє обтяженню клінічного перебігу обох захворювань, змінам центральної, внутрішньосерцевої гемодинаміки та мікроциркуляторного русла, створює труднощі при виборі метода адекватної терапії. Однак, слід відзначити, що особливості клінічного перебігу БА у поєднанні із АГ виявляються вивченими недостатньо. Дані щодо змін різних гемодинамічних ланок нечисленні, нерідко суперечливі. Прогресування обох захворювань та гемодинамічні зміни обумовлені деякими спільними патогенетичними механізмами — участю неспецифічних медіаторів запалення. Проте, їх мікроциркуляторні та патофізіологічні основи вивчені не в повному обсязі і потребують деталізації та поглиблення. Важливою проблемою терапії поєднаного перебігу БА із АГ є пошук препаратів, які позитивно впливатимуть на перебіг та основні патогенетичні ланки обох захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Билецкий, С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы [Текст] / С. В. Билецкий, С. С. Билецкий // Внутрішня медицина. — 2008. — № 2(8). — С. 36–41.
2. Бобров, Л. Л. Влияние симпатомиметиков на состояние внутрисердечной гемодинамики у больных бронхиальной астмой [Текст] / Л. Л. Бобров, А. Г. Обрезан, В. П. Середа // Пульмонология. — 2003. — № 2. — С. 48–52.
3. Влияние бронхообструктивного синдрома на показатели суточного мониторинга артериального давления [Текст] / Л. И. Ольбинская, А. А. Белов, О. А. Цветкова, Н. А. Лакшина // Пульмонология. — 2001. — № — С. 20–25.
4. Влияние различных факторов на ВНС у больных бронхиальной астмой [Текст] / И. П. Маркова, К. А. Горкалов, И. К. Казак, С. Т. Темирбаева // В кн.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. — Москва, 1999. — С. 31.
5. Кириллов, Л. М. Внепочечная патология у больных бронхиальной астмой (клинико-морфологические аспекты) [Текст] / Л. М. Кириллов та ін. // Пульмонология. — 2000. — № 3. — С. 50–53.
6. Гаврисюк, В. К. Нарушения сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой [Текст] / В. К. Гаврисюк // Укр. Пульмонолог. журн. — 2000. — № 2 (додаток). — С. 31–32.
7. Гаврисюк, В. К. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких [Текст] / В. К. Гаврисюк // Ліки України. — 2004. — № 11 (88). — С. 29–31.
8. Гогин, Е. Е. Микроциркуляция при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии [Текст] / Е. Е. Гогин // Терапевтический архив. — 2007. — Т. 78, № 4. — С. 5–9.
9. Гончаренко, Н. І. Особливості периферичної мікрогемодинаміки у дітей з бронхіальною астмою [Текст] / Н. І. Гончаренко, Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин // Астма та алергія: Матер. II Нац. Астма-конгресу. — 2008. — № 1–2. — С. 75–76.
10. Гула, Н. М. Порушення ліпідів мембран як основа розвитку патології та мішень для створення нових ліків [Текст] / Н. М. Гула // Лікування та діагностика. — 1998. — № 4. — С. 7–8.
11. Гуменюк, Н. І. Влияние однократной инфузии реосорбилакта на показатели вязкости крови у больных хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / Н. І. Гуменюк, Н. Д. Морская, А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журн. — 2008. — № 3 (додаток). — С. 109.
12. Деякі аспекти дестабілізації мембран еритроцитів у хворих на бронхіальну астму [Текст] / К. Мажак [та ін.] // X Конгрес СФУЛТ: Тез. доп. — Чернівці, Київ, Чикаго, 2004. — С. 256–257.
13. Доля, О. М. Стан серцево-судинної системи у хворих на бронхіальну астму та при її поєднанні з артеріальною гіпертензією і ефективність медикаментозної корекції : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 20.01.2006 [Текст] / Доля Олена Михайлівна; Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського — Симферополь, 2006. — 20 с.
14. Зміни ехокардіографічних параметрів у хворих на бронхіальну астму, поєднану з артеріальною гіпертензією [Текст] / В. Г. Лізогуб, Н. В. Алтунина, О. О. Волошина, О. М. Бондарчук // Лікарська справа. — 2007. — № 8. — С. 20–30.
15. Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / И. В. Тихонова, А. В. Танканан, Н. И. Косякова, Н. К. Чермерис // Пульмонология. — 2008. — № 1. — С. 57–61.
16. Кароли, Н. А. Легочная гипертензия и состояние правых отделов сердца у больных бронхиальной астмой [Текст] / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Пульмонология. — 2003. — № 2. — С. 56–62.
17. Ковалева, О. Н. Показатели тромбозитарного и фибринолитического гемостаза у больных с мягкой артериальной гипертензией [Текст] / О. Н. Ковалева, Т. Н. Амбросова // Укр. кардіол. журн. — 1999. — № 2. — С. 25–27.
18. Коломоєць, М. Ю. Функціональні властивості еритроцитів у хворих на бронхіальну астму [Текст] / М. Ю. Коломоєць, Г. І. Шумко // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 2. — С. 209.

19. Кириллов, М. М. Влияние медикаментозной терапии бронхиальной астмы на систему микроциркуляции и гемостаз [Текст] / М. М. Кириллов, И. В. Присяжнюк, Т. Г. Шаповалова // Пульмонология. — 2002. — Т. 12, № 2. — С. 17–21.
20. Козырев, А. Г. Дневные колебания артериального давления и пиковой объемной скорости выдоха у больных бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью [Текст] / А. Г. Козырев, В. Ф. Жданов // Пульмонология. — 2003. — № 2. — С. 52–55.
21. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н. А. Кароли, Е. Е. Орлова, А. В. Маркова, А. П. Ребров // Тер. архив. — 2008. — Т. 80, № 3. — С. 20–23.
22. Овчаренко, С. И. Использование кардиоселективных β -адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС и сопутствующим бронхообструктивным синдромом [Текст] / С. И. Овчаренко, И. В. Литвинова, В. И. Маколкин // Тер. архив. — 2007. — № 9. — С. 12–18.
23. Оригінальна методика визначення легеневої гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на основі спіральної комп'ютерної томографії / Д. М. Бойко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. — 2008. — № 3 (додаток). — С. 91.
24. Особенности внутрисердечной гемодинамики при заболеваниях органов дыхания и аллергиях [Текст] / О. Н. Борисова, Ю. Л. Веньцова, А. Х. Мельников, А. А. Хадарцев // Пульмонология. — 2001. — № 2. — С. 114–118.
25. Особенности гемодинамики при бронхиальной астме, сочетанной с гипертонической болезнью [Текст] / М. М. Кириллов [и др.] // Тер. архив. — 2002. — № 12. — С. 64–66.
26. Особенности клинической картины и лечения бронхиальной астмы, сочетающейся с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [Текст] / И. В. Демко, Н. В. Гордеева, М. М. Петрова, И. П. Артюхов // Тер. архив. — 2007. — № 9. — С. 60–65.
27. Оценка центрального артериального давления у больных бронхиальной астмой [Текст] / Б. И. Гельцер, Т. А. Бродская, В. А. Невзорова, Е. В. Моткина // Пульмонология. — 2008. — № 3. — С. 15–19.
28. Пашкова, Е. Е. Кислотная резистентность эритроцитов детей, больных бронхиальной астмой, с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / Е. Е. Пашкова // Матеріали наук. праць І з'їзду алергологів України. — К., 2002. — С. 126–127.
29. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью [Текст] / Е. В. Ощепкова [и др.] // Тер. архив. — 2007. — № 12. — С. 18–25.
30. Разумний, Р. В. Клініко-патогенетичні особливості лікування хронічного обструктивного бронхіту, сполученого з артеріальною гіпертензією: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 30.05.2003 [Текст] / Разумний Роман Валерійович; Луганський державний медичний ун-т. — Луганськ, 2003. — 20 с.
31. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца [Текст] / А. А. Козина [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 4. — С. 17–20.
32. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при бронхиальной астме [Текст] / Л. М. Клячкин, М. М. Кириллов, С. А. Чуминский, Ю. И. Ямчук // Тер. архив. — 1984. — № 3. — С. 30–34.
33. Фещенко, Ю. И. Бронхиальная астма — одна из главных проблем современной медицины [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. — 2000. — № 2 (додаток). — С. 19–24.
34. Фомина, И. Г. Изменения спирозрометрических показателей у мужчин старше 30 лет с гипертоническим типом реакции артериального давления при проведении дозированной физической нагрузки [Текст] / И. Г. Фомина, В. В. Матвеев, А. В. Лазарев // Тер. архив. — 2007. — Т. 79, № 9. — С. 9–12.
35. Фуштей, И. М. Состояние центральной и регионарной гемодинамики при хроническом обструктивном бронхите с артериальной гипертензией [Текст] / И. М. Фуштей // Кровообращение. — 1998. — Т. 21, № 1. — С. 49–51.
36. Характеристика метаболических зрушень у хворих з різними типами артеріальної гіпертензії після отримання курсу санаторно-курортного лікування [Текст] / К. Д. Бабов, Т. А. Золотарьова, Б. А. Насибуллін, Т. В. Старчевська // Медичинська реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 2008. — № 2 (54). — С. 13–16.
37. Чичерина, Е. Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести [Текст] / Е. Н. Чичерина, В. В. Шипицына // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 8. — С. 25–28.
38. Шмелев, Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / Е. И. Шмелев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 5–9.
39. Чазова, И. Е. Лечение артериальной гипертензии: современные представления [Текст] / И. Е. Чазова // Тер. архив. — 2007. — № 9. — С. 5–8.
40. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2008. — № 2. — С. 5–14.
41. Чичерина, Е. Н. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой [Текст] / Е. Н. Чичерина, В. В. Шипицына, С. В. Малых // Пульмонология. — 2003. — № 6. — С. 97–102.
42. Ячник, А. І. Значення бронхіальної обструкції в патогенезі недостатності кровообігу у хворих з хронічним легеневим серцем [Текст] / А. І. Ячник, Т. В. Яхниця, Д. Г. Алдакімов // Укр. пульмонол. журн. — 2000. — № 3. — С. 33–34.
43. Echocardiographic assessment of the different left ventricular geometric patterns in hypertensive patients [Text] / D. M. Cunha [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. — 2001. — Vol. 76, № 1. — P. 15–28.
44. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6 and TNF- α) and essential hypertension [Text] / L. E. Bautista [et al.] // J. Hum. Hypertens. — 2005. — Vol. 19, № 2. — P. 149–154.
45. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability [Text] / B. R. Clapp [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 111, № 12. — P. 1530–1536.
46. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans [Text] / T. Soderstrom [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2004. — Vol. 284. — H1638–H1646.
47. International trends in sales of inhaled fenoterol, all inhaled beta-agonists, and asthma mortality, 1970–1992 [Text] / S. F. Lanes [et al.] // J. Clin. Epidemiol. — 1997. — Vol. 50, № 3. — P. 321–328.
48. Giangrosso, T. Potential for tolerance, morbidity, and mortality resulting from regular use of beta 2-adrenergic agonists in asthma [Text] / T. Giangrosso // South. Med. J. — 1997. — Vol. 90, № 2. — P. 173–179.
49. Mediators of asthma: nitric-oxide [Text] / A. Fischer [et al.] // Pulm. Phrmcol. Ther. — 2002. — Vol. 15. — P. 73–81.
50. Sowers, J. R. Treatment of Cardiovascular and Renal Risk Factors in The Diabetic Hypertensive [Text] / J. R. Sowers, S. Haffner // Hypertension. — 2002. — Vol. 40, № 6. — P. 781–788.
51. Systolic and diastolic hypertension: no relationship with lipid and inflammatory markers in Haute-Garonne, France [Text] / P. Marques-Vidal [et al.] // Am. J. Hypertens. — 2003. — № 16. — P. 681–684.
52. Transcellular activation of platelets and endothelial cells by bioactive lipids in platelet microparticles [Text] / O. P. Barry, D. Practic, J. A. Lawson, G. A. Fitzgerald // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 99. — P. 2118–2127.
53. Salpeter, S. R. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis [Text] / S. R. Salpeter, T. M. Ormiston, E. E. Salpeter // Chest. — 2004. — Vol. 125, № 6. — P. 2309–2321.