

# Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией

В.В.Гайнитдинова<sup>1</sup>, С.Н.Авдеев<sup>2</sup>

1 – ГБОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России: 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;  
2 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

## Резюме

При изучении особенностей ремоделирования и упругоэластических свойств крупных периферических (общих сонных – ОСА и бедренных – ОБА) артерий выявлены взаимосвязи с гипоксией, маркерами системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). В исследование были включены пациенты ( $n = 85$ ) с ХОБЛ II–IV степени тяжести по GOLD (2011) ( $n = 60$ ) и ХОБЛ в сочетании с АГ ( $n = 25$ ). Структурно-функциональное состояние периферических сосудов исследовалось путем измерения толщины слоя интима–медиа (ТИМ); рассчитывались индексы артериальной эластичности ОСА и ОБА. У больных ХОБЛ выявлены увеличение ТИМ, снижение эластичности и повышение упругости ОСА и ОБА по сравнению с контролем. АГ у больных ХОБЛ становится предиктором дальнейшего ремоделирования крупных периферических сосудов на фоне гипоксии и системного воспаления.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ремоделирование периферических сосудов, артериальная эластичность, упругость, гипоксия, системное воспаление.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-50-57

## Large peripheral vessel remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in hypertension co-morbidity

V.V.Gaynitdinova<sup>1</sup>, S.N.Avdeev<sup>2</sup>

1 – State Institution "Bashkir State Medical University": 3, Lenina ul., Ufa, 3450000, Republic Bashkortostan, Russia;

2 – Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11<sup>th</sup> Parkovaya ul., Moscow, 105077, Russia

## Summary

The objective of this study was to investigate large peripheral vessel (the common carotid arteries (CAA) and common femoral arteries) remodeling and elastic properties to identify their relationships with hypoxia and markers of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and with co-morbidity of COPD and arterial hypertension (AH). *Methods.* The study involved 60 patients with COPD (stage III–IV, GOLD 2011) including 25 patients with COPD + AH ( $n = 80$ ). Structure and functional status of peripheral vessels were investigated by measuring the intima-media thickness (TIM); artery elasticity indices were calculated for CCA and both CAA and common femoral arteries. *Results.* TIM and artery stiffness increase and the CAA and common femoral arteries elasticity decrease were found in COPD patients compared to controls. *Conclusion.* AH in COPD patients could be a predictor of further remodeling of large peripheral vessels under hypoxia and systemic inflammation.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, peripheral vessel, remodeling, artery elasticity, hypoxia, systemic inflammation.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) часто сочетается с другими заболеваниями, существенно ухудшающими прогноз [1, 2]. По данным экспертов [2, 3], хроническое персистирующее воспаление у больных ХОБЛ играет важную роль в поражении эндотелия сосудов и развитии атеросклероза, что, в свою очередь, способствует возрастанию сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и риска летальности. В последние годы наблюдается повышенный интерес к изучению артериальной ригидности (АР) стенки как показателя, характеризующего сосудистое ремоделирование [4]. Жесткость артерий изучена при артериальной гипертензии (АГ) [5] в сочетании с атеросклерозом [6], сахарном диабе-

те (СД) [7], АГ с сопутствующей ХОБЛ [8, 9], остеопорозе [10], хронических заболеваниях почек, ревматоидном артрите, подагре [11]. Выявлено повышение жесткости центральных артерий [12, 13] и при ХОБЛ. В исследованиях показаны значимое повышение АР, связанное с тяжестью эмфиземы, ассоциации гиперреактивности бронхов и толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) каротидной артерии, увеличения жесткости центральных артерий со снижением соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (модифицированный индекс Тиффно) и интенсивностью процессов ремоделирования легочной артерии [14]. В работе

*J.D.Maclay et al.* сделано предположение, что АР — это независимое системное проявление ХОБЛ, которое является механическим звеном между ХОБЛ и ССЗ [15]. Есть мнение, что центральным фактором, запускающим патогенетический каскад повреждения сосудов и сердца при ХОБЛ, является гипоксия [1, 16–18]. В то же время при оксидативном стрессе и системном воспалении при ХОБЛ эти процессы ускоряются, приводя к нарушению механических свойств артерий, увеличению толщины стенки сосуда и уменьшению просвета [1]. С учетом интереса к теме повышения АР у больных ХОБЛ и отсутствии единого мнения о влиянии различных факторов риска на жесткость артерий, целью настоящего исследования явилось продолжение изучения особенностей ремоделирования и упругоэластических свойств крупных периферических (общих сонных — ОСА и бедренных — ОБА) артерий, выявление взаимосвязи с гипоксией, маркерами системного воспаления у больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ.

## Материалы и методы

Проведено местное открытое сравнительное исследование по изучению структурно-функциональных особенностей ОСА и ОБА у больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ. В исследование ( $n = 85$ ) включены пациенты с ХОБЛ II–IV степени тяжести по GOLD (2011) (1-я группа;  $n = 60$ ) и ХОБЛ в сочетании с эссенциальной АГ I и II степени (2-я группа;  $n = 25$ ). АГ определялась в соответствии с общепринятой классификацией уровней АД (Всероссийское научное общество кардиологов, 2010). Средний возраст больных 1-й и 2-й групп —  $53,3 \pm 5,2$  и  $52,3 \pm 1,6$  года соответственно. Артериальное давление (АД) в группе ХОБЛ + АГ составило 150–166 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и 90–104 мм рт. ст. — для диастолического АД (ДАД).

Критериями исключения из исследования явились клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) — стенокардия напряжения; острый инфаркт миокарда; атеросклероз; постинфарктный кардиосклероз; острые нарушения мозгового кровообращения; заболевания почек, печени; СД; возраст старше 60 лет. Средняя продолжительность ХОБЛ в группах составила  $8,9 \pm 3,9$  и  $9,7 \pm 3,4$  года соответственно. Индекс курения (ИК) и индекс массы тела (ИМТ) в среднем —  $26,17 \pm 3,74$  и  $23,89 \pm 4,04$  в группе больных ХОБЛ, в группе с сочетанной патологией —  $26,54 \pm 2,20$  и  $24,06 \pm 5,03$  соответственно. Контрольную группу составили практически здоровые лица без патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем ( $n = 18$ ; средний возраст —  $50,6 \pm 1,82$  года). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В комплекс обязательного обследования входили общий анализ крови, определение глюкозы крови натощак, общего холестерина, СРБ, фибриногена. Для определения выраженности одышки использовалась шкала оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test* — CAT) и опросник mMRC (*Modified*

*Medical Research Council* — модифицированная шкала одышки). ИК и ИМТ высчитывались по общепринятым формулам. АГ выявлялась на основании как минимум 3-кратной регистрации повышения АД  $\geq 140 / 90$  мм рт. ст. при казуальном измерении АД методом *Н.С.Короткова* либо при употреблении пациентом гипотензивных препаратов. Спирометрия (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, отношение ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ), бодиплетизмография (ООЛ, ОЕЛ, ДСЛ, АВ) проводилась на оборудовании *Master Screen Body* (*Erich Jaeger*, Германия). SaO<sub>2</sub> определялась с помощью пульсоксиметра *MD 300C*, надеваемого на палец. Для оценки структурно-функциональных изменений периферических артерий выполнялось дуплексное сканирование артерий (комбинация доплера и В-режима) с помощью линейного ультразвукового датчика 3–12 MNz на аппарате *Philips EnVizor* (*Philips*, Нидерланды) с оценкой ТИМ ОСА и ОБА по общепринятой методике *P.Pignolli* (1986). За нормальную величину ТИМ принималось значение  $< 0,9$  мм;

**Таблица 1**  
**Клинико-инструментальная характеристика**  
**больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ**  
**Table 1**  
**Clinical characterization of COPD patients**  
**and patients with COPD + AH**

Показатель	ХОБЛ, $n = 60$	ХОБЛ + АГ, $n = 25$
Возраст, годы	$53,3 \pm 5,21$	$52,30 \pm 1,63$
Мужчины / женщины	57 / 3	23 / 2
Продолжительность ХОБЛ, годы	$8,90 \pm 3,90$	$9,70 \pm 3,4$
Степень тяжести ХОБЛ (GOLD), III / IV	41 / 19	17 / 8
ИК, пачко-лет	$26,17 \pm 3,74$	$26,54 \pm 2,20$
Частота обострений в год	$3,21 \pm 0,67$	$3,10 \pm 0,75$
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	$23,89 \pm 4,04$	$24,06 \pm 5,03$
Частота дыхательных движений, в минуту	$24,40 \pm 1,08$	$23,52 \pm 1,26$
ФЖЕЛ, %	$64,20 \pm 4,46$	$63,25 \pm 4,72$
ОФВ <sub>1</sub> , %	$41,97 \pm 3,60$	$41,39 \pm 5,61$
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	$48,71 \pm 2,40$	$50,23 \pm 5,66$
ОЕЛ, л	$9,90 \pm 0,36$	$11,10 \pm 0,52$
ООЛ, л	$5,20 \pm 0,08$	$5,40 \pm 1,13$
ДСЛ, %	$67,60 \pm 0,22$	$65,30 \pm 1,41$
АВ, %	$76,60 \pm 1,72$	$74,70 \pm 1,09$
САД, мм рт. ст.	$119,48 \pm 1,97$	$158,67 \pm 2,70$
ДАД, мм рт. ст.	$79,72 \pm 1,12$	$96,11 \pm 1,09$
САТ, баллы	$28,43 \pm 6,48$	$27,33 \pm 6,85$
mMRC, баллы	$3,09 \pm 0,29$	$3,13 \pm 0,34$
BODE, баллы	$7,36 \pm 1,08$	$7,19 \pm 1,12$
SaO <sub>2</sub> , %	$90,11 \pm 2,43$	$90,24 \pm 3,52$
Лейкоциты крови, $\times 10^9$ / л	$10,41 \pm 0,20$	$10,87 \pm 0,23$
Общий холестерин, моль / л	$5,23 \pm 1,01$	$5,53 \pm 1,02$
СРБ, мг / л	$18,70 \pm 1,36$	$19,10 \pm 0,85$
Фибриноген, г / л	$4,73 \pm 2,03$	$4,78 \pm 0,98$
Глюкоза крови в венозной крови, ммоль / л	$5,55 \pm 1,01$	$5,51 \pm 0,93$

Примечание: ОЕЛ — общая емкость легких; ООЛ — общий объем легких; ДСЛ — диффузионная способность легких; АВ — альвеолярная вентиляция; SaO<sub>2</sub> — сатурация крови кислородом; СРБ — С-реактивный белок; mMRC (Modified Medical Research Council) — модифицированная шкала одышки; САТ (COPD Assessment Test) — оценочный тест по ХОБЛ.

значение ТИМ 1,0–1,2 мм — как утолщение интимы,  $\geq 1,3$  мм — как критерий атеросклеротической бляшки. На основании результатов ультразвукового исследования геометрических параметров артерий и уровня АД были рассчитаны индексы артериальной эластичности для измерения способности артерии изменять свой диаметр в ответ на изменение внутриартериального давления крови: артериальный комплаенс (*arterial compliance* — АС, мм<sup>2</sup> / кПа), отражающий податливость сосуда; индекс упругости (*stiffness index* — Si), с помощью которого оцениваются эластические свойства сосуда; модуль упругости Юнга (*Young's elastic modulus* — YEM, кПа), с помощью которого определяется толщина стенки артерии.

Эти индексы отражают различные аспекты артериальной эластичности: АС выражает буферную емкость артерии и зависит от размера сосуда, эластичности стенки, а величина индекса Si — от эластических свойств сосуда независимо от влияния на него внутрисосудистого артериального давления (АД); YEM — показатель артериальной эластичности, независимый от размера сосудистой стенки. Увеличение YEM является характеристикой более ригидного биоматериала.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica V. 6.0* (Statsoft Inc, США). Получена средняя статистика: среднее арифметическое и ошибка среднего. Использованы ранговый дисперсионный анализ по Фридмену (ANOVA), непараметрический тест Уилкоксона, непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена (*r*). Нулевая гипотеза об отсутствии различий групп отвергалась при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Спирометрические показатели у обследованных соответствовали тяжелой степени ХОБЛ: величина ФЖЕЛ в группе ХОБЛ составила  $64,20 \pm 4,46$  %, в группе ХОБЛ + АГ —  $63,25 \pm 4,72$  %; ОФВ<sub>1</sub> —  $41,97 \pm 3,60$  и  $41,39 \pm 2,66$  % соответственно. У больных ХОБЛ исследуемых групп определялись признаки воздушных ловушек, снижения показателей диффузионной способности легких и альвеолярной вентиляции. Уровень SaO<sub>2</sub> в группах в среднем составил  $90,11 \pm 2,43$  и  $90,24 \pm 3,52$  % соответственно. Тяжесть одышки по шкале mMRC и САТ у больных ХОБЛ составила  $3,09 \pm 0,29$  и  $28,43 \pm 6,48$  балла, ХОБЛ + АГ —  $3,13 \pm 0,34$  и  $27,33 \pm 6,85$  балла соответственно.

В периферической крови у пациентов обеих групп был выявлен умеренный нейтрофильный лейкоцитоз до  $10,41 \pm 0,20 \times 10^9$  / л и  $10,87 \pm 0,23 \times 10^9$  / л соответственно.

При исследовании уровня биомаркеров воспаления в обеих группах наблюдалось увеличение содержания СРБ и фибриногена в плазме крови. У пациентов с ХОБЛ без АГ уровень СРБ и фибриногена в среднем составлял  $18,7 \pm 1,36$  мг / л и  $4,73 \pm 2,03$  г / л, в группе ХОБЛ + АГ —  $19,1 \pm 0,85$  мг / л и  $4,78 \pm 0,98$  г / л соответственно ( $p > 0,05$ ).

При изучении структурно-функционального состояния ОСА показано, что по сравнению с контрольной группой у больных ХОБЛ величина ТИМ ОСА увеличилась на 39,1 % и в среднем составила  $0,96 \pm 0,02$  мм (в контроле —  $0,69 \pm 0,012$  мм;  $p < 0,01$ ); ТИМ ОБА — увеличилась на 21,0 % и в среднем составила  $0,69 \pm 0,01$  мм (в контроле —  $0,57 \pm 0,02$  мм;  $p < 0,05$ ).

В группе ХОБЛ + АГ величина ТИМ ОСА и ОБА была выше, чем у больных без сочетанной патологии, и составила  $1,19 \pm 0,02$  и  $0,930 \pm 0,012$  мм соответственно ( $p < 0,01$ ). Показатель ТИМ ОСА у больных этой группы по сравнению с контролем увеличился на 72,5 %, ТИМ ОБА — на 63,2 % соответственно (рис. 1, 2).

Для изучения эластических свойств сосудистой стенки были рассчитаны АК, Si, YEM (табл. 2). У больных обеих групп наблюдалось снижение эластических свойств ОСА и ОБА по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Это выражалось в уменьшении показателя АС ОСА при ХОБЛ на 17,9 %, при сочетании ХОБЛ + АГ — уже на 31,5 % по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), но без статистически значимых различий между собой ( $1,46 \pm 0,16$  и  $1,22 \pm 0,10$  мм / кПа соответственно).

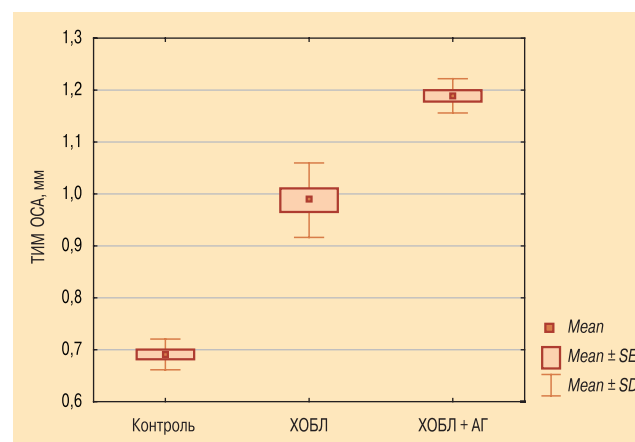


Рис. 1. Величина ТИМ ОСА в группах ХОБЛ и ХОБЛ + АГ  
Fig. 1. Common carotid artery intima-media thickness in COPD patients and patients with COPD + AH

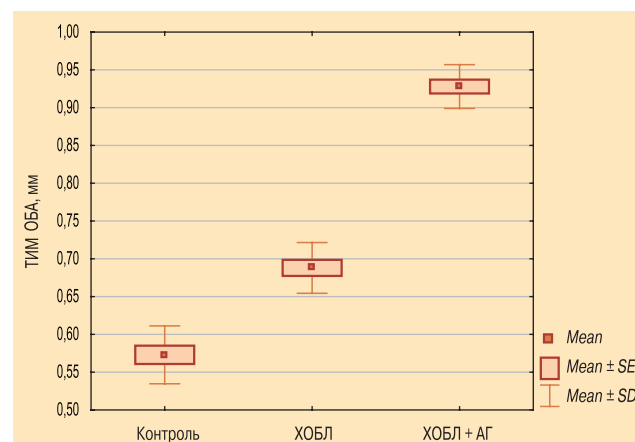


Рис. 2. Величина ТИМ ОБА в группах ХОБЛ и ХОБЛ + АГ  
Fig. 2. Common femoral artery intima-media thickness in COPD patients and patients with COPD + AH

Таблица 2  
Показатели эластичности крупных периферических артерий больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ  
Table 2  
Elasticity indices of large peripheral vessels in COPD patients and patients with COPD + AH

Показатель	Контроль, n = 18	ХОБЛ, n = 60	ХОБЛ + АГ, n = 25	p	
				1–2	1–3
АС ОСА, мм / кПа	1,78 ± 0,25	1,46 ± 0,16	1,22 ± 0,10	< 0,05	< 0,05
АС ОБА, мм / кПа	1,40 ± 0,31	1,30 ± 0,12	1,18 ± 0,16	< 0,05	< 0,01
УЕМ ОСА, кПа	233,69 ± 18,38	394,23 ± 18,6	456,16 ± 22,80	< 0,001	< 0,001
УЕМ ОБА, кПа	795,89 ± 25,11	962,46 ± 38,4	1126,42 ± 26,37	< 0,001	< 0,001
Si ОСА	2,75 ± 0,27	3,43 ± 0,29	3,68 ± 0,24	< 0,05	< 0,05
Si ОБА	3,26 ± 0,53	3,92 ± 0,46	4,08 ± 0,31	< 0,05	< 0,05

Примечание: достоверность статистически значимых различий (по сравнению с контролем) при  $p < 0,05$ .

Снижение эластических свойств ОСА у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой выразилось также и в значимом увеличении УЕМ — на 68,7 %. При наличии АГ этот показатель у больных ХОБЛ увеличился на 95,2 % и составил  $456,16 \pm 22,80$  кПа. Это позволило предположить, что повышение упругости артериальной стенки происходит независимо от увеличения ее толщины.

Параллельно с показателями АС и УЕМ увеличивалось значение Si. У больных ХОБЛ Si повысился на 24,7 % по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) и в среднем составил  $3,43 \pm 0,29$ , в группе ХОБЛ + АГ — на 33,8 %, в среднем —  $3,68 \pm 0,24$ , т. е. при сочетании ХОБЛ + АГ выявлено высокозначимое усиление упругости ОСА по сравнению с контролем.

Тенденция к усилению упругости ОСА в группе ХОБЛ + АГ по сравнению с группой ХОБЛ отразилась в снижении АК на 16,4 % ( $p > 0,05$ ) и нарастании индекса эластичности Si на 6,8 % ( $p > 0,05$ ).

Показатели эластических свойств ОСА в зависимости от длительности заболевания представлены в табл. 3.

С помощью полученных данных выявлены нарушения показателей эластичности артерий в зависимости от длительности заболевания: у больных при длительности заболевания  $> 5$  лет, но  $< 10$  лет АК снизился для пациентов с ХОБЛ на 20,3 %, при длительности  $> 10$  лет — на 30,9 %, а индекс Si в эти же временные промежутки увеличился на 5,8 и 11,9 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Еще большее усиление

упругости ОСА выявлено у больных ХОБЛ + АГ. Так, если у пациентов с ХОБЛ (со стажем заболевания 5–10 лет) без АГ показатель Si по сравнению с контролем увеличился на 11,9 % и составил  $3,12 \pm 0,04$  (в контроле —  $2,75 \pm 0,02$ ), то при ХОБЛ + АГ Si увеличился на 25,3 % ( $p < 0,05$ ). Нарастание Si у больных ХОБЛ, наиболее значимое при сочетании с АГ в ОСА, наблюдается независимо от уровня АД.

При помощи индексов эластичности ОБА также выявлены определенные изменения, которые проявились снижением АК у больных ХОБЛ. Более значимое снижение данного показателя отмечалось при сочетанной ХОБЛ + АГ ( $p < 0,01$ ).

У больных ХОБЛ наблюдалось повышение упругости бедренной артерии, что свидетельствует о поражении преимущественно стенки ОБА. Выявленное значимое снижение эластичности ОБА в этой группе больных демонстрировалось повышением значений Si и показателя модуля УЕМ ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой ( $+0,82$  и  $+530,53$  кПа соответственно). Статистически значимых различий у пациентов обеих групп не отмечалось.

У больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ наблюдалось повышение упругости бедренной артерии, что свидетельствует о поражении преимущественно стенки ОБА. Выявленное значимое снижение эластичности ОБА в обеих группах демонстрировалось повышением значений Si ( $+0,66$  и  $+0,82$  соответственно;  $p < 0,05$ ) и показателя модуля УЕМ ( $+166,6$  и  $+330,53$  кПа соответственно;  $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной

Таблица 3  
Показатели эластических свойств ОСА у больных ХОБЛ в зависимости от длительности заболевания  
Table 3  
Elasticity indices of the common carotid arteries and the common femoral arteries in COPD patients according to the length of the disease

Показатель	Длительность заболевания ХОБЛ					
	< 5 лет		5–10 лет		> 10 лет	
	АС ОСА	Si ОСА	АС ОСА	Si ОСА	АС ОСА	Si ОСА
ХОБЛ	1,48 ± 0,06	2,90 ± 0,02	1,36 ± 0,05	3,12 ± 0,04	1,28 ± 0,06	3,42 ± 0,02
ХОБЛ + АГ	1,40 ± 0,08	3,43 ± 0,03	1,23 ± 0,04	3,68 ± 0,05	0,98 ± 0,04	4,24 ± 0,02
p	0,312	0,192	0,042	0,044	0,024	0,036

Примечание: достоверность статистически значимых различий при  $p_{1-2} < 0,05$  в группе больных ХОБЛ с контролем; при  $p_{1-3} < 0,05$  — в группе больных ХОБЛ + АГ с контролем.



группой. Статистически значимых различий у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ + АГ не отмечалось.

При изучении корреляционных взаимосвязей выявлена обратная связь показателей ТИМ ОСА и АВ ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 3), ФЖЕЛ ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,05$ ), SaO<sub>2</sub> ( $r = -0,25$ ;  $p < 0,05$ ), прямая зависимость с показателями ООЛ ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ), систолического давления в легочной артерии (СДЛА) ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ), уровня СРБ ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,05$ ) и фибриногена ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ). Снижение эластичности ОСА коррелировало с выраженностью одышки по САТ ( $r = -0,63$ ;  $p < 0,05$ ), показателями индекса BODE ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,05$ ) и ООЛ ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ).

Увеличение Si ОСА коррелировало с выраженностью одышки по САТ ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ), ООЛ ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,05$ ), размерами правого предсердия ( $r = 0,22$ ;  $p < 0,05$ ), СДЛА ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ).

Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между YEM ОСА и выраженностью одышки по САТ ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,05$ ), уровнем СДЛА ( $r = 0,22$ ;  $p < 0,05$ ) и ООЛ ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) и значимая обратная корреляционная связь YEM с показателями ФЖЕЛ ( $r = -0,6$ ;  $p < 0,05$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,86$ ;  $p < 0,05$ ), SaO<sub>2</sub> ( $r = -0,25$ ;  $p < 0,05$ ), АВ ( $r = -0,23$ ;  $p < 0,05$ ).

При корреляционном анализе показателей ОСА и структурно-функциональных параметров сердца выявлено наличие умеренных связей между увеличением ТИМ ОСА и показателем Si ОСА с размерами правого предсердия ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,22$ ), правого желудочка ( $r = 0,23$ ), показателями Si ОСА и YEM ОСА с повышением СДЛА ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,22$ ).

При изучении взаимосвязей показателей ОБА выявлена обратная взаимосвязь между увеличением ТИМ ОБА с показателями АВ ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ), ФЖЕЛ ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,05$ ), а также положительная взаимосвязь с показателями ООЛ ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ), уровнем СРБ ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ) и фибриногена ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ). Снижение эластичности ОБА коррелировало с выраженностью одышки по САТ ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ), с показателями ООЛ ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ), уровня

СРБ ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,05$ ) и фибриногена ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,05$ ). Отмечена положительная связь YEM ОБА с выраженностью одышки по САТ ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ), с показателями BODE ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ) и ООЛ ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ); отрицательная взаимосвязь — с показателями ФЖЕЛ ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,05$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,63$ ;  $p < 0,05$ ), SaO<sub>2</sub> ( $r = -0,21$ ;  $p < 0,05$ ) и АВ ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ).

По результатам исследований последних лет доказано, что системное воспаление при ХОБЛ способствует развитию сопутствующих заболеваний [17, 19]. Сопутствующей ХОБЛ патологией в основном являются сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, АГ). При этом увеличивается риск госпитализации и летальности ( $\approx 50$  % общего числа смертельных случаев у этой категории больных) [20]. По данным некоторых исследований показано, что при бронхообструктивных заболеваниях у 34 % пациентов встречается АГ [21], а у 50 % больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких — симптоматическая ("пульмогенная") АГ, обусловленная основным заболеванием. Однако вопрос о том, существует ли "пульмогенная" АГ как самостоятельная форма симптоматической АГ, до сих пор обсуждается [22].

В данной работе рассматривались структурно-функциональное состояние ОСА у больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ, взаимосвязи сосудистого ремоделирования с гипоксией и системным воспалением. АГ рассматривалась как сопутствующее ХОБЛ заболевание, т. к. у большинства обследованных повышение АД наблюдалось до манифестации ХОБЛ и не было связано с тяжестью бронхиальной обструкции, фазой обострения или ремиссии заболевания. У больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ было выявлено увеличение ТИМ, снижение АК (более значимого при длительном стаже заболевания), увеличение Si, YEM ОСА и ОБА по сравнению с контролем. Межгрупповые различия ТИМ у обеих групп составили 19,3 % для ОСА и 25,8 % — для ОБА.

К биомаркерам системного воспаления, которые обычно используются для мониторинга заболевания у пациентов с ХОБЛ, относятся СРБ, фибриноген и лейкоциты. Повышенный уровень любого или всех 3 этих биомаркеров могут быть связаны с повышенным риском развития сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ [23]. При ХОБЛ увеличение уровня фибриногена, активация нейтрофилов и усиление агрегации тромбоцитов оказывают повреждающее действие на эндотелий и способствует развитию атеросклероза и атеротромбоза [2]. Роль дисфункции эндотелия, функциональной активности гладкомышечных клеток, хронического воспаления и оксидативного стресса в увеличении артериальной жесткости, связанной со структурно-анатомическими изменениями в сосудистой стенке, показана и в экспериментальных исследованиях [24].

В настоящем исследовании у больных ХОБЛ выявлены признаки системного воспаления низкой градации: повышение плазменного уровня СРБ, фибриногена и лейкоцитов. Анализ корреляцион-

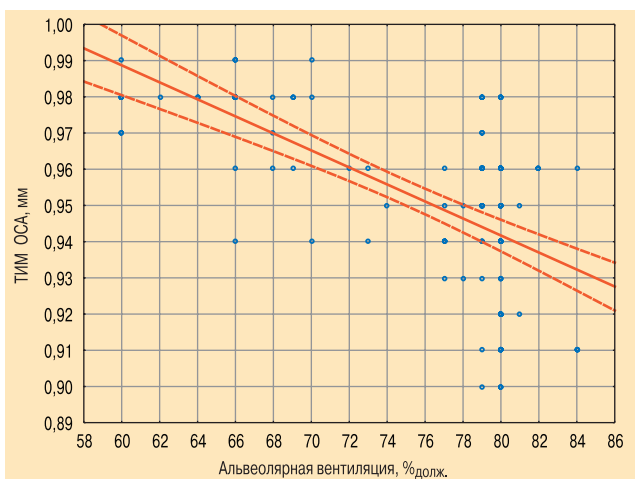


Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь ТИМ ОСА и показателя АВ у больных ХОБЛ

Fig. 3. Relationships between intima-media thickness of the common carotid arteries and alveolar ventilation in COPD patients

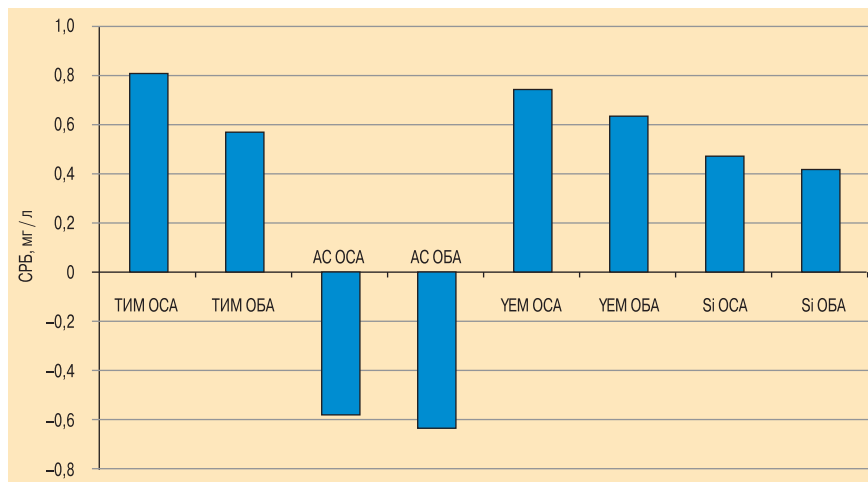


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь структурно-функциональных показателей ОСА и ОБА, а также уровня СРБ у больных ХОБЛ

Fig. 4. Relationships between structure and functional parameters of the common carotid arteries and C-reactive protein level in COPD patients

ных взаимоотношений показал положительную связь между уровнем СРБ, фибриногена с ТИМ ОСА, ОБА, Si и YEM изучаемых артерий и отрицательные связи — с показателями артериальной эластичности ОСА и ОБА (рис. 4).

Гипоксия при ХОБЛ также рассматривается в качестве возможного фактора развития системного воспаления. Согласно литературным данным, индуцируемый гипоксией фактор 1 (HIF1) активирует ряд целевых генов, участвующих в ангиогенезе, эритропоэзе, развитии воспаления, пролиферации клеток, ремоделировании сосудов и вазомоторных реакций [25]. В обзоре *F.Emiel et al.* приводятся результаты исследования *in vitro*, свидетельствующие о том, что у больных ХОБЛ гипоксия вызывает активацию нейтрофилов, макрофагов, усиление продукции цитокинов, а системная гипоксемия способствует активации системы фактора некроза опухоли (TNF). Найдена значительная зависимость между снижением  $\text{SaO}_2$  и уровнем  $\text{TNF-}\alpha$ , которая подчеркивает роль гипоксии тканей в развитии системного воспаления. Также продемонстрировано, что даже умеренная гипоксия приводит к незначительному повреждению легких, активации макрофагов и нейтрофилов. Оказалось, что альвеолярные макрофаги в этих условиях играют важную роль в воспалительной реакции, регуляции медиаторов воспаления [26].

В данном исследовании влияние гипоксии, тяжести заболевания на изучаемые показатели подтверждают отрицательные связи ТИМ, YEM ОСА, ОБА с показателем  $\text{SaO}_2$ , АВ; нарушение упругоэластических свойств (АС, Si, YEM) ОСА, ОБА — с выраженностью одышки по САТ, результатами оценки по комплексной шкале BODE. Обнаружены ассоциации усиления AP ОСА, ОБА (повышения упругости и снижения эластичности) с ООЛ, остаточной емкостью легких, снижением ОФВ<sub>1</sub>. В проведенных ранее исследованиях описаны повышение AP, связанное с тяжестью эмфиземы [14], взаимосвязи гиперреактивности бронхов и ТИМ каротидной артерии, увеличения жесткости центральных артерий и снижения соотношения ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ и интенсивностью процессов ремоделирования легочной артерии [15].

Согласно результатам исследования и выявленным корреляционным взаимосвязям показано, что при увеличении ТИМ, снижении эластичности и повышении упругости ОСА и ОБА у больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ по сравнению с контрольной группой подтверждается единый механизм этих нарушений, где определяющим становятся, вероятно, гипоксия, гипоксемия с последующим повреждением эндотелия [13, 18] и системное воспаление. При этом гипертрофия стенки сосуда может отражать как сосудистое ремоделирование, связанное со сложными нарушениями сосудистой стенки, так и ранним атеротромбозом в интимае, где снижение эластичности крупных сосудов идет за счет усиления упругости стенки артерии и изменением геометрии, связанного с ее утолщением. При АГ выявленные сосудистые изменения усугубляются.

## Заключение

У больных ХОБЛ выявлено увеличение ТИМ ОСА и ОБА, снижение эластичности и повышение упругости ОСА и ОБА по сравнению с контролем. АГ становится предиктором дальнейшего ремоделирования крупных периферических сосудов у пациентов с ХОБЛ на фоне гипоксии, гипоксемии и системного воспаления.

## Литература

1. Barr R.G., Mesia-Vela S., John H.M. et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1200–1207.
2. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1245–1257.
3. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>: the Lung Health Study. *JAMA.* 1994; 272: 1497–1505.
4. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2011; 4: 109–117.

5. Lantelme P., Milon H., Charib C. et al. Cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension*. 1998; 31: 1021–1029.
6. Ваховская Т.В., Балахонова Т.В., Лукьянов М.М. и др. Особенности жесткости артериальных сосудов и уровня конечных продуктов гликирования в крови больных с артериальной гипертензией в сочетании с каротидным атеросклерозом. *Клиническая медицина*. 2013; 5: 4–9.
7. Karamitos T.D., Karvounis H.I., Didandgellos T.P. et al. Usefulness of color tissue Doppler imaging in assessing aortic elastic properties in Type 1 diabetic patients. *Diabet. Med.* 2006; 23 (11): 1201–1206.
8. Аксенов Т.А., Горбунов В.В., Пахоменко Ю.В. и др. Суточное мониторирование центрального аортального давления и показателей артериальной ригидности при сочетании гипертонической болезни с хронической обструктивной болезнью легких. *ЭНИ Забайкальский вестник*. 2012; 2: 9–16.
9. Шпагин И.С., Шагалин А.В., Шпагина Л.А. и др. Структурно-функциональное состояние сердца и периферических артерий при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2010; 5: 61–68.
10. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H. et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 1259–1265.
11. Жирнова О.А., Берестень Н.Ф., Пестовская О.Р., Богданова Е.Я. Неинвазивная диагностика нарушения эластических свойств артериальных сосудов. *Ангиология: электронный журнал*. 2011; 1: 18–25.
12. Кароли Н.А., Ребров А.П. Жесткость артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2012; 3: 12–16.
13. Boussuges A., Rossi P., Gouitaa M., Nussbaum E. Alterations in the peripheral circulation in COPD patients. *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 2007; 27: 284–290.
14. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1208–1214.
15. Maclay J.D., McAllister D.A., Mills N.L. et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease 2009. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 513–520.
16. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2013; 3: 36–40.
17. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 204–212.
18. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А. Артериальная ригидность и болезни органов дыхания (патфизиологические механизмы и клиническое значение). Владивосток: Дальнаука; 2008.
19. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1165–1185.
20. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005; 128: 2640–2646.
21. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: Дисс. ... д-ра мед. наук. Саратов; 2007.
22. Палеев Н.Р., Растопина Н.А., Шуганов Е.Г. Существует ли пульмогенная артериальная гипертензия? *Терапевтический архив*. 2002; 9: 78–84.
23. Thomsen M. et al. Inflammatory biomarkers and concomitant diseases in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir.* 2012; 186 (10): 982–988.
24. Ziemann S.J. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 932–943.
25. Semenza G.L. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1474–1480.
26. Emiel F. M. Wouters. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 26–33.

Поступила 27.09.14

УДК [616.24-036.12-06:616.12-008.331.1]-092

## References

1. Barr R.G., Mesia-Vela S., John H.M. et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1200–1207.
2. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1245–1257.
3. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>: the Lung Health Study. *JAMA*. 1994; 272: 1497–1505.
4. Makarova M.A., Avdeev S.N. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2011; 4: 109–117 (in Russian).
5. Lantelme P., Milon H., Charib C. et al. Cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension*. 1998; 31: 1021–1029.
6. Vakhovskaya T.V., Balakhonova T.V., Luk'yanov M.M. et al. Arterial stiffness and glycation end products in blood of patients with hypertension and carotid sclerosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2013; 5: 4–9 (in Russian).
7. Karamitos T.D., Karvounis H.I., Didandgellos T.P. et al. Usefulness of color tissue Doppler imaging in assessing aortic elastic properties in Type 1 diabetic patients. *Diabet. Med.* 2006; 23 (11): 1201–1206.
8. Aksenov T.A., Gorbunov V.V., Pakhomenko Yu.V. et al. 24H monitoring of the central arterial pressure and arterial stiffness in patients with co-morbidity of hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *ENI Zabaykal'skiy vestnik*. 2012; 2: 9–16 (in Russian).
9. Shpagin I.S., Shagalin A.V., Shpagina L.A. et al. Heart and peripheral artery structure and function in patients with comorbidity of hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2010; 5: 61–68 (in Russian).
10. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H. et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 1259–1265.
11. Zhirnova O.A., Beresten' N.F., Pestovskaya O.R., Bogdanova E.Ya. Non-invasive diagnosis of artery elastic property disorders. *Angiologiya: elektronnyy zhurnal*. 2011; 1: 18–25 (in Russian).
12. Karoli N.A., Rebrov A.P. Arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tерапевтический архив*. 2012; 3: 12–16 (in Russian).
13. Boussuges A., Rossi P., Gouitaa M., Nussbaum E. Alterations in the peripheral circulation in COPD patients. *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 2007; 27: 284–290.

14. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1208–1214.
15. Maclay J.D., McAllister D.A., Mills N.L. et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease 2009. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 513–520.
16. Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Hypoxemia as a potential risk factor of endothelial dysfunction and arterial stiffness development in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; 3: 36–40 (in Russian).
17. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 204–212.
18. Brodskaya T.A., Gel'tser B.I., Nevzorova V.A. Arterial stiffness and respiratory disease (pathophysiological mechanisms and clinical significance). Vladivostok: *Dal'nauka*; 2008 (in Russian).
19. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1165–1185.
20. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005; 128: 2640–2646.
21. Karoli N.A. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease: clinical and functional relationship and prognosis: Diss. Saratov; 2007 (in Russian).
22. Paleev N.R., Rastopina N.A., Shuganov E.G. Does pneumogenic arterial hypertension exist? *Terapevticheskiy arkhiv*. 2002; 9: 78–84 (in Russian).
23. Thomsen M. et al. Inflammatory biomarkers and concomitant diseases in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir.* 2012; 186 (10): 982–988.
24. Ziemann S.J. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 932–943.
25. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1474–1480.
26. Emiel F. M. Wouters. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 26–33.

Received September 27, 2014

UDC [616.24-036.12-06:616.12-008.331.1]-092

**Информация об авторах**

Гайнитдинова Вилия Вилевна – к. м. н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (347) 272-23-85; e-mail: ivv\_08@mail.ru  
 Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Author information**

Gaynitdinova Viliya Vilevna, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy and Clinical Pharmacology, State Institution "Bashkir State Medical University"; tel.: (347) 272-23-85; e-mail: ivv\_08@mail.ru  
 Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Department, Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdeev@list.ru