

На правах рукописи

Шпагин Илья Семёнович

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

14.01.04 — внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск — 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Герасименко Оксана Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

академик РАМН

Сидорова Лидия Дмитриевна

доктор медицинских наук, профессор

Гафаров Валерий Васильевич

Ведущая организация: Федеральное государственное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (г. Новосибирск)

Защита диссертации состоится «01» июня 2011 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 206.062.02 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан « ____ » апреля 2011 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких представляют одно из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней и являются предметом конструктивного взаимодействия интернистов, кардиологов, пульмонологов [Чучалин А. Г., 2008].

Сердечно-сосудистые заболевания обнаруживают не менее чем у 50 % больных хронической обструктивной болезнью легких [Задонченко В. С., Кузьмичева Н. В., Свиридов А. А., 2005]. Наличие ХОБЛ у больного повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2–3 раза [Овчаренко С. И., Капустина В. А., 2006].

Патологические изменения структуры и функции сердца и сосудов у больных ХОБЛ формируются уже на ранних этапах заболевания [Кобалава Ж. Д., Дмитрива Т. Б., 2006]. Взаимное отягощение и прогрессирование при сочетании бронхолегочных заболеваний и сердечно-сосудистой патологии основано на общности некоторых звеньев патогенеза (нарушение легочной и сердечной микроциркуляции, легочная гипертензия), что приводит к раннему развитию кардиореспираторных осложнений [Andreessen H., Vestbo J., 2006; Agustí A., Noguera A., Saadela J., 2006].

По мнению многих исследователей, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление являются связывающими звеньями между ХОБЛ и АГ [Кароли Н. А., Ребров П. А., 2005; Агеев Ф. Т., 2007; Cella G., Bellotto F., 2002; Thuillez C., 2005]. Дополнительным эффектором в цепи сложных взаимодействий как при АГ, так и ХОБЛ является гиперреактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что негативно сказывается на ухудшении гемодинамики малого круга кровообращения и течении ХОБЛ [Стаценко М. Е., 2006].

Не вызывает сомнения, что в лечении АГ при ХОБЛ оправдано назначение антигипертензивных препаратов, которые должны не только эффективно снижать АД, но положительно влиять на функцию эндотелия, уменьшать лёгочную гипертензию, уменьшать степень системной воспалительной реакции при отсутствии негативных воздействий на респираторную систему [Кароли Н. А., 2007; Ram S., 2008; McMurray, 2008; Hamaguchi Y., 2009].

Таким образом, представляется актуальным исследование особенностей клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции, изучение системных механизмов ремоделирования, эндотелиальной дисфункции и воспаления при артериальной гипертензии в сочетании с хронической

обструктивной болезнью легких. Остаются актуальными вопросы разработки дополнительных маркеров сердечно-сосудистого риска, оценки эффективности проводимого лечения, что определяет цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования. Оценить клинико-функциональные особенности сердца, периферических сосудов, микроциркуляции, маркеры эндотелиальной дисфункции и цитокиновый статус у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и эффективность проводимого лечения.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-функциональное состояние сердца у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких по данным эхокардиографии и суточного профиля артериального давления.

2. Определить структурно-функциональное состояние периферических сосудов и гемодинамические типы микроциркуляции у больных АГ в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

3. Изучить показатели эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, NO, фактор Виллебранда) и определить содержание цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) и гомоцистеина, в том числе в зависимости от показателей ремоделирования у пациентов артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

4. Оценить эффективность проводимого лечения телмисартаном и сальметеролом/флутиказоном пропионата в течение 6 месяцев у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

Научная новизна. Впервые проведена комплексная оценка клинико-функционального состояния сердца, периферических сосудов и микроциркуляции с изучением маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления у больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

Выявлена наибольшая выраженность структурно-функциональных изменений левых отделов сердца с развитием диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации у больных АГ в сочетании с ХОБЛ в условиях легочной гипертензии в сравнении с изолированным вариантом артериальной гипертензии. По данным суточного профиля артериального давления выявлен преобладающий неблагоприятный тип гемодинамики — «non-dippers» и нарастание частоты «night-peakers» при сочетанных вариантах АГ и ХОБЛ.

Подробное изучение структурно-функционального состояния перифери-

ческих сосудов выявило у больных ХОБЛ преимущественное ремоделирование по дистальному типу в лучевых и заднеберцовых артериях, в условиях сочетания с артериальной гипертензией по дистально-проксимальному типу с нарастанием выраженности в дистальных артериях и присоединением проксимальных артерий (плечевых и подколенных). Определен наиболее значимый прогностический показатель — соотношение толщины «интимы-медиа» к диаметру сосуда (ТИМ/Д) в лучевых артериях. Показана зависимость ТИМ/Д от уровня систолического давления в легочной артерии.

Наиболее выраженные нарушения базального и резервного кровотока по данным микроциркуляции выявлены у больных АГ в сочетании с ХОБЛ. Определены ведущие гемодинамические типы микроциркуляции: при хронической обструктивной болезни легких — спастический, при сочетанном варианте АГ и ХОБЛ — застойно-спастический, в условиях легочной гипертензии — наиболее неблагоприятный: спастико-стазический.

Изучены показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры системного воспаления при АГ и ХОБЛ в зависимости от показателей ремоделирования сосудов. Доказано, что эндотелиальная дисфункция у больных АГ в сочетании с ХОБЛ сопровождается изменением функционального состояния эндотелия (снижение NO, повышение эндотелина-1 и фактора Виллебранда), с нарастанием степени выраженности в условиях легочной гипертензии. В механизмах эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ показано преимущественное нарушение NO-зависимой вазодилатации, при сочетании с АГ — увеличение эндотелина-1, в условиях легочной гипертензии — нарастание дополнительно фактора Виллебранда в зависимости от показателей ремоделирования ТИМ/Д.

Определена роль провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) и гомоцистеина как независимого кардиоваскулярного фактора в развитии структурно-функциональных нарушений периферических сосудов при АГ в сочетании с ХОБЛ. Выявлены наиболее тесные взаимосвязи между ИЛ-1 β , гомоцистеином и показателем ремоделирования (индекс ТИМ/Д) при сочетанном варианте АГ и ХОБЛ на фоне легочной гипертензии.

Практическая значимость. На основе полученных результатов структурно-функционального состояния сердца, периферических сосудов и кровотока при артериальной гипертензии в сочетании с ХОБЛ разработаны дополнительные диагностические критерии. Для скрининга сердечно-сосудистых изменений у

больных ХОБЛ необходимо оценивать показатели комплекса «интима-медиа» ТИМ/Д в лучевых артериях, при сочетании с АГ-индексы сосудистого сопротивления (PI, RI). У больных АГ в сочетании с ХОБЛ для оценки структурно-функционального состояния сердца и легочной гемодинамики необходимо определять уровень СДЛА, индекс массы миокарда левого желудочка.

Выделены ведущие гемодинамические варианты суточного мониторингирования артериального давления, характерные для АГ в сочетании с ХОБЛ: «non-dippers» и нарастание частоты наиболее неблагоприятного варианта «night-peakers».

Предложены дифференциальные критерии диагностики эндотелиальной дисфункции: при хронической обструктивной болезни легких определение NO; при сочетании АГ с ХОБЛ — эндотелина-1 и фактора Виллебранда.

Разработаны диагностические показатели оценки микроциркуляции у больных ХОБЛ (показатель ПМ в окклюзионной пробе), при сочетании с АГ (показатели базального ПМ и резервного кровотока ПМ в пробе с нагреванием).

Предложена схема лечения продолжительностью не менее 6 месяцев больных АГ в сочетании с ХОБЛ III стадией с использованием препаратов нового поколения телмисартана и сальметерола/флутиказона пропионата у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, которая позволяет улучшить клинико-функциональное состояние сердца, сосудов и кровотока.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинико-функциональное состояние сердца при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких характеризуется преобладанием неблагоприятного типа гемодинамики «non-dippers» и нарастанием частоты «night-peakers», более выраженным нарушением диастолической функции левого желудочка по первому типу с удлинением времени изоволюметрического расслабления и увеличением индекса массы миокарда в сравнении с изолированной формой артериальной гипертензией.

2. При артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких наблюдается ремоделирование периферических сосудов преимущественно по дистально-проксимальному типу с увеличением комплекса «интима медиа» (соотношение ТИМ/Д), пульсаторного и резистивного индексов (RI, PI) в лучевых и заднеберцовых артериях, с нарастанием частоты неблагоприятных типов микроциркуляции (застойно-спастического и спастико-стазического),

с наиболее выраженными изменениями в условиях легочной гипертензии.

3. При сочетанных формах артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких нарушается функциональное состояние эндотелия с преимущественным увеличением NO, эндотелина-1 и фактора Виллебранда, повышением ФНО- α , ИЛ-1 β и гомоцистеина, в том числе в зависимости от показателя ТИМ/Д.

4. Проводимое комбинированное лечение телмисартаном и сальметеролом/флутиказоном пропионата в течение 6 месяцев у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких приводит к клинико-функциональному улучшению в виде: снижения индекса массы миокарда левого желудочка, уровня систолического давления в легочной артерии, улучшения показателей комплекса «интима-медиа» и кровотока (пульсаторный индекс, показатель микроциркуляции), снижения уровня эндотелина-1 и фактора Виллебранда.

Апробация работы. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены: на Европейском респираторном конгрессе, (Стокгольм, Швеция, 2007); на ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна – 2007»; на III Всероссийского съезда врачей-профпатологов (Новосибирск, 2008), на III городской научно-практической конференции врачей «Актуальные проблемы болезней внутренних органов» (Новосибирск, 2009).

Внедрение. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую деятельность ГБУЗ НСО «Государственный Новосибирский областной клинический диагностический центр», ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», МБУЗ «Городская клиническая больница № 2», МБУЗ «Городская клиническая больница № 1» для лечения больных АГ в сочетании с ХОБЛ. Результаты проведенного исследования используются в учебном процессе и научной работе кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме выполняемой диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 7 статей – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций основных результатов исследований.

Объем и структура диссертации. Материалы диссертации изложены на 194 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, об-

зора литературы, характеристики материала и методов, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов и списка литературы, содержит 30 таблиц, 19 рисунков. Список литературы включает 218 источников (117 отечественных и 101 зарубежных авторов).

Личный вклад автора. Соискателем самостоятельно был проведен подбор пациентов по критериям включения, весь материал комплексных исследований по основным разделам диссертационной работы собран, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 29 от 16 декабря 2010 г.) Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993). Всего обследовано 186 человек в условиях терапевтического отделения на базе МБУЗ «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска (рис. 1). С целью верификации диагноза проводился комплекс общих клинических методов исследования. Учитывались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (семейный анамнез, курение, ожирение, липидные нарушения). Из параметров центральной гемодинамики измерялись систолическое АД, диастолическое АД по методу Н. С. Короткова, среднее артериальное давление, число сердечных сокращений.

Из исследования исключались: острые и хронические заболевания в стадии обострения; все варианты ИБС, врожденные и приобретенные пороки сердца; перманентная и персистирующая формы фибрилляции предсердий; сердечная недостаточность III и IV ФК; заболевания периферических сосудов; бронхиальная астма, туберкулез легких, а также больные, получающие пероральную стероидную терапию; эндокринные болезни, прежде всего сахарный диабет и патология щитовидной железы. Критериями включения в исследование были: ХОБЛ II–III стадии по GOLD 2007 в период ремиссии; артериальная гипертензия I–II ст., риск 2–3 (ДАГ, 2001; ESH 2007, ВНОК 2008–2010); индекс курения более 10 пачка-лет; сочетание АГ и ХОБЛ.

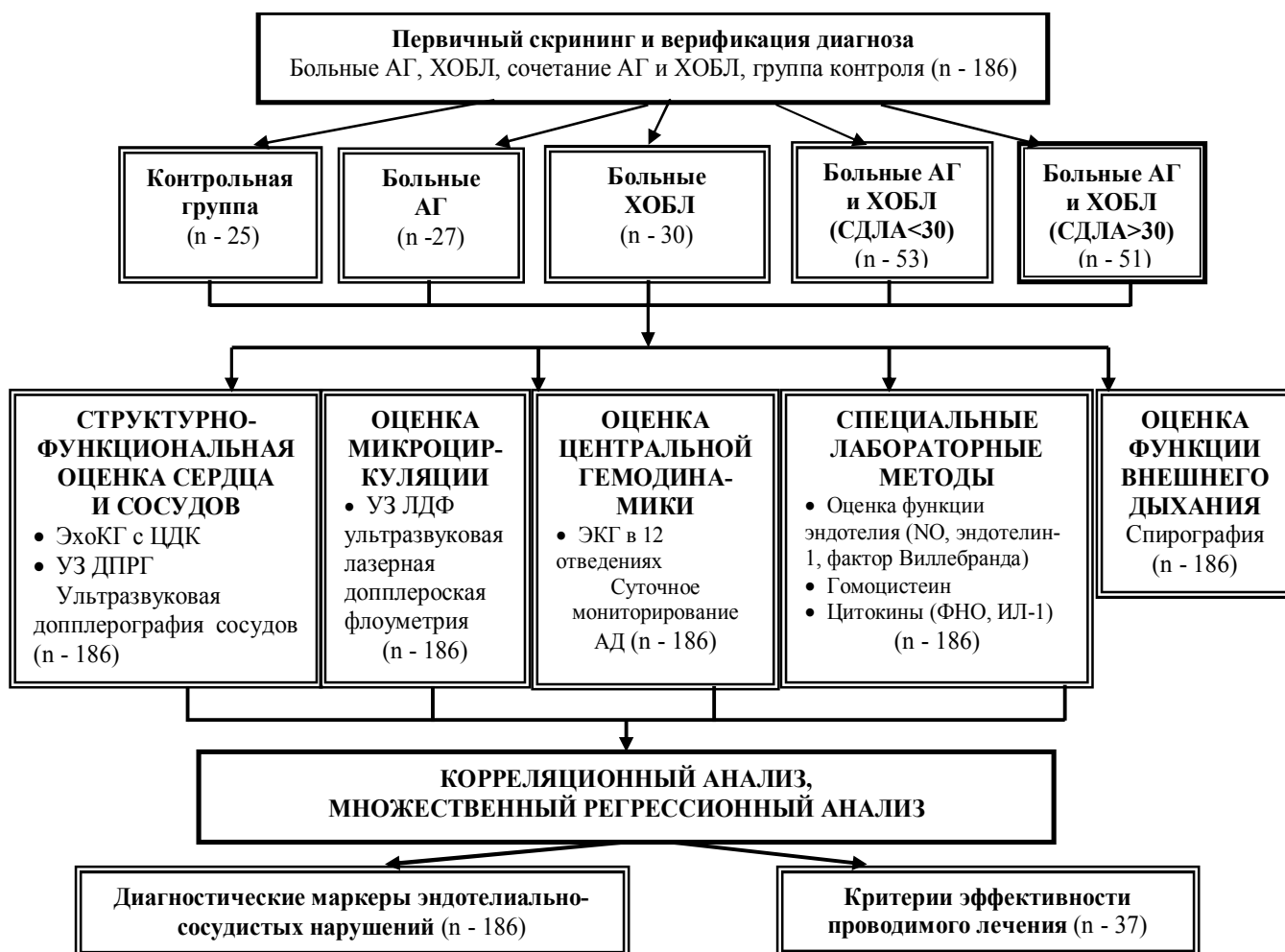


Рис. 1. Дизайн исследования

В зависимости от наличия патологии и наличия легочной гипертензии (уровня максимального давления в легочной артерии давления) все больные были разделены на группы (табл. 1). Все обследованные — мужчины. В качестве контрольной группы были отобраны 25 здоровых курящих пациентов мужского пола.

В третью группу сочетанной патологии вошли 104 человека, они были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия легочной гипертензии. Из представленных данных клинической характеристики больных группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ и ХОБЛ, факторам риска; обращает внимание распространенность общих и специфических жалоб; выявлено снижение показателей функции внешнего дыхания у ХОБЛ и в сочетании с АГ без достоверных различий, что подтверждает сложность дифференциальной диагностики кардиореспираторного синдрома и обосновывает поиск более надежных диагностических критериев.

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных артериальной гипертензией
в сочетании с хронической болезнью легких**

Показатель	АГ (n = 27)	ХОБЛ (n = 30)	АГ и ХОБЛ (n = 104)	
			(СДЛА < 30) (n = 53)	(СДЛА > 30) (n = 51)
Возраст	52,3 ± 6,9	53,0 ± 6,1	51,2 ± 4,3	54,6 ± 5,3
Длительность ХОБЛ, лет	—	6,7 ± 3,6	7,7 ± 6,2	7,3 ± 5,9
Длительность АГ, лет	7,1 ± 5,7	—	6,8 ± 4,6	7,2 ± 6,2
Индекс курения, пачка-лет	13,0 ± 2,9	12,9 ± 2,5	14,8 ± 2,6	10,1 ± 2,9
Индекс массы тела (ИМТ)	24,9 ± 2,5	23,3 ± 2,7	22,9 ± 2,5	23,6 ± 2,1
Индекс атерогенности	2,73 ± 0,24	2,64 ± 0,51	2,59 ± 0,32	2,60 ± 0,24
Средняя частота жалоб общих жалоб $m = \Sigma n_1/n_2$	26,9 ± 1,5	27,3 ± 1,4	33,9 ± 1,9	37,8 ± 2,2*
Средняя частота специфических жалоб $m = \Sigma n_1/n_2$	31,64 ± 1,5	49,4 ± 2,4	48,4 ± 1,9	50,4 ± 2,2*

Примечание: * обозначены величины, достоверно отличающиеся от группы АГ ($p < 0,05$).

Также были проведены специальные методы исследования.

1. Суточное мониторирование артериального давления с использованием портативных мониторов системы АВРМ-02 (Венгрия).
2. Эхокардиографическое исследование в двухмерном и М-модальном режимах на универсальном эхокардиографе Vivid 3 Expert фирмы GE Medical Systems (Германия), при частоте сканирования 3,5–4 МГц.
3. Исследование вентиляционной функции легких осуществлялась в покое, в положении сидя на спирографе MICROLAB (Германия).
4. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) для оценки микроциркуляции, [Маколкин В. И., 1999; Lau Y. T., 1995]. Исследование выполнено на лазерном анализаторе скорости поверхностного капиллярного кровотока, ЛАКК-01 (Россия).
5. Ультразвуковая доплерография периферических артерий на аппарате LOGIC 400 (США) методом двухмерного сканирования с помощью линейного датчика 7,5 МГц в режиме реального времени.
6. Спектрофотометрический способ определения NO в сыворотке крови с помощью определения нитритов в крови [Ignarro L. G., 1997].
7. Радиоиммунный метод определения эндотелина-1 в сыворотке крови с помощью наборов «Phoenix Pharmaceuticals Inc.», RIA 1217 (ЛКБ, Швеция).

8. Фотоэлектроколориметрический метод количественного определения фактора фон Виллебранда в плазме крови [Баркаган З.С., 1999].

9. Иммуноферментный метод определения гомоцистеина с помощью стандартных наборов «DGR Internarional inc.» (Германия).

10. Электрохемилюминесцентный метод определения в сыворотке крови цитокинов ФНО- α и IL-1 β [Blackburn G. F., Tyagi S. K., Wilkins E., 2000] на анализаторе фирмы IGEN Inc. ORIGIN Analyzer®(USA).

Пациентам АГ в сочетании с ХОБЛ проводилась базисная терапия короткодействующими или пролонгированными ингаляционными М-холинолитиками и β_2 -агонист короткого действия по требованию. В лечении больных АГ в сочетании с ХОБЛ использована схема, включающая блокаторы рецепторов ангиотензина-II первого типа телмисартан в дозе 80 мг в сутки. Кроме того, дополнительно пациентам с ХОБЛ III стадией использовался сальметерол/ФП в дозе 50/500 мкг 2 раза в сутки с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора (25/250 мкг) в течение 6 месяцев.

Статистическая обработка осуществлялась на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ Stat Soft Statistica 6.0, 2000. С помощью метода вариационной статистики определялась средняя арифметическая (M), ее ошибка ($\pm m$), критерий Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p), достоверность при $p < 0,05$. Анализ данных также проводился с помощью статистического пакета программ SPSS 15.0. В случае относительно небольшого объема выборки использовался его непараметрический аналог — критерий Манна-Уитни-Вилкоксона. Корреляционный анализ был проведен с помощью определения коэффициента корреляции по Пирсону. Наличие высокой и средней корреляционной взаимосвязи считали при r от 0,3 до 1,0. Для анализа вида зависимости нескольких признаков использовался метод множественного регрессионного анализа, в результате которого создавалась математическая модель со следующими характеристиками: коэффициент множественной детерминации (R^2), показывающий степень зависимости признаков (при $p < 0,05$ считалось, что полученная модель адекватно описывает взаимосвязь признаков); строились уравнения регрессии следующего вида: $Y = a + b_1X_1 + \dots + b_nX_n$, где X_1, X_n — прогностические признаки, Y — объясняемый признак, a — константа, b (β) — коэффициенты регрессии, показывающие насколько сильно среднее значение зависимого признака варьирует с

каждой единицей измерения независимого признака [Реброва О. Ю., 2003].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гемодинамические варианты суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. При анализе суточного профиля у больных АГ в сочетании с ХОБЛ отмечалось нарастание показателей вариабельности систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), увеличение скорости утреннего подъема САД как в сравнении с больными изолированной артериальной гипертензией, так и при сочетанных вариантах в зависимости от уровня систолического давления в легочной артерии.

Таблица 2

Распределение повышенной вариабельности АД и скорости утреннего подъема САД у больных АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатель	I группа АГ (n = 27)	II группа ХОБЛ (n = 30)	III группа АГ и ХОБЛ (n = 104)	
			СДЛА < 30 (n = 51)	СДЛА > 30 (n = 53)
Повышенная ВарСАД, мм рт. ст.	13 (48,1 %)	3 (10,0 %)	33 (64,7 %)*	40 (75,5 %)*^
Повышенная ВарДАД, мм рт. ст.	14 (51,8 %)	4 (13,3 %)	36 (70,6 %)*	42 (79,3 %)*^
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч	15 (55,6 %)	8 (26,6 %)	36 (70,5 %)*	43 (81,1 %)*^
«dippers»	12 (44,4 %)	22 (73,3 %)	12 (23,5 %) *	7 (13,2 %) *^
«non-dippers»	11 (40,7 %)	8 (26,7 %)	35 (58,9 %)*	42 (79,3 %)* ^
«night-pickers»	1 (3,7 %)	—	5 (9,8 %)*	7 (13,2 %) * ^
«over-dippers»	2 (7,4 %)	—	—	—

Примечания: * обозначены величины, достоверно отличающиеся от группы АГ ($p < 0,05$); ^ обозначены величины, достоверно отличающиеся в группе III.

По результатам анализа СПАД в группе больных АГ и ХОБЛ в условиях легочной гипертензии в отличие от изолированного варианта артериальной гипертензии показано снижение физиологического варианта СПАД — «dippers», преобладание патологического типа «non-dippers» в 79,3 % и нарастание частоты «night-pickers» в 13,2 % случаев.

Структурно-функциональные параметры сердца и периферических сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Структурно-функциональное состояние сердца у больных АГ в сочетании с ХОБЛ (табл. 3) характеризуется ремоделированием как правого, так и левого желудочков (увеличение толщины передней стенки правого желудочка, индекса ИМЛЖ), нарушением диастолической функции как правого, так и левого желудочка по первому типу с удлинением времени изоволюметрического расслабления (IVRT).

Таблица 3

Структурно-функциональные показатели сердца и периферических сосудов у больных АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатель	Контроль (n = 25)	I группа АГ (n = 27)	II группа ХОБЛ (n = 30)	III группа АГ и ХОБЛ (n = 104)	
				СДЛА < 30 (n = 51)	СДЛА > 30 (n = 53)
ИММЛЖ, г/м ²	98,09 ± 2,35	122,91 ± 2,40*	100,12 ± 2,24	139,10 ± 2,20*^	154,90 ± 2,12*^
IVRT ЛЖ, мс	86,78 ± 2,54	122,30 ± 2,87*	87,15 ± 2,25	136,09 ± 2,36*^	150,87 ± 2,67*^
IVRT ПЖ, мс	60,9 ± 3,1	61,8 ± 3,1	95,2 ± 3,1	120,3 ± 3,3*^	133,9 ± 3,1*^
ТИМ/Д в лучевых артериях	0,25 ± 0,03	0,37 ± 0,02*	0,49 ± 0,01*	0,65 ± 0,02*^	0,87 ± 0,02*^
RI в лучевых артериях	0,56 ± 0,004	0,57 ± 0,02	0,59 ± 0,02	0,70 ± 0,01*^	0,82 ± 0,02*^
PI в лучевых артериях	1,29 ± 0,02	1,41 ± 0,2	1,42 ± 0,01	1,67 ± 0,03*^	1,89 ± 0,02*^

Примечания: * обозначены величины, достоверно отличающиеся от показателей контроля, $p < 0,05$; ^ обозначены величины, достоверно отличающиеся от группы АГ, $p < 0,05$.

В сравнении с группой больных изолированной артериальной гипертензией при сочетанном варианте в условиях легочной гипертензии обнаружено более выраженное нарушение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), более выраженное увеличение показателя ИММЛЖ относительно контроля в 1,56 раза, относительно группы АГ – в 1,26 раза, $p < 0,05$.

Показано преимущественное ремоделирование дистальных сосудов верхних и нижних конечностей при изолированном варианте ХОБЛ. При сочетанных вариантах АГ и ХОБЛ определена высокая частота поражения в дистально-проксимальных отделах сосудистого русла верхних и нижних конечностей. Так, в лучевых артериях при сочетании АГ и ХОБЛ в условиях легочной гипертензии ремоделирование регистрируется чаще в 1,49 раза, а в заднеберцовых артериях – в 1,6 раза в сравнении с больными ХОБЛ, $p < 0,05$. В плечевых арте-

риях сосудистое поражение определялось в 1,62 раза, в подколенных артериях – в 1,60 раза больше, чем при изолированном варианте ХОБЛ, $p < 0,05$.

При АГ в сочетании с ХОБЛ в условиях легочной гипертензии величина толщины «интима-медиа» к диаметру сосуда ТИМ/Д в лучевых артериях выше контроля в 3,48 раза, индексы сосудистого сопротивления RI и PI возросли в 1,35 и 1,36 раза; в заднеберцовых артериях: индекс ТИМ/Д вырос в 3,27 раза, а индекс PI возрос в 1,24 раза, RI – в 1,21 раза относительно контроля, $p < 0,05$. При этом, в плечевых артериях показатель ТИМ/Д увеличился в 2,55 раза относительно контроля ($p < 0,05$).

Гемодинамические варианты нарушения микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. При АГ в сочетании с ХОБЛ без легочной гипертензии показатель базальной микроциркуляции отличался от группы ХОБЛ в 1,64 раза, в динамике дыхательной пробы реакция кожного кровотока возросла в 1,80 раза, в окклюзионной пробе — в 1,57 раза, в пробе с нагреванием уменьшение показателя в 2,67 раза, $p < 0,05$.

Таблица 4

Показатели базальной микроциркуляции и функциональных проб у больных АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатель	Группа контроля (n = 25)	I группа АГ (n = 27)	II группа ХОБЛ (n = 30)	III группа АГ и ХОБЛ (n = 104)	
				СДЛА < 30 (n = 51)	СДЛА > 30 (n = 53)
ПМ исходный, перф. ед.	5,10 ± 0,09	4,05 ± 0,13*	3,69 ± 0,24*	2,91 ± 0,21*^	2,25 ± 0,18*^
ДП РКК, %	21,88 ± 0,62	26,15 ± 0,77*	29,28 ± 1,12*	42,8 ± 1,07*^	52,62 ± 1,25*^
ОП РК, %	267,69 ± 4,36	286,22 ± 1,31	295,45 ± 2,15*	315,16 ± 5,64^	465,13 ± 5,69^
ТП ПМ наг. / ПМ исх.	10,20 ± 0,15	8,72 ± 0,01*	7,61 ± 0,04*	5,92 ± 0,10*^	3,82 ± 0,12*^

Примечания: * обозначены величины, достоверно отличающиеся от показателей контроля, $p < 0,05$; ^ обозначены величины, достоверно отличающиеся от группы АГ.

В условиях легочной гипертензии определены достоверные различия в виде снижения исходных и динамических параметров (ПМ базальный – в 1,80 раза, ТП ПМ – в 2,28 раза ниже) в сравнении с изолированным вариантом АГ, $p < 0,05$.

Определен при АГ ведущий гиперемический тип микроциркуляции (63,0 % случаев), у больных ХОБЛ — спастический (66,7 %); в группе АГ в сочетании ХОБЛ преобладающим явился наиболее неблагоприятный вариант: застойно-спастический (54,7 % случаев), при легочной гипертензии — спастико-стазический (68,6 % случаев).

Показатели эндотелиальной дисфункции и системного воспаления при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Выявлено более выраженное нарушение эндотелиальных показателей у больных АГ в сочетании с ХОБЛ в сравнении с изолированными вариантами (табл. 5). Показатель NO при сочетанном варианте АГ и ХОБЛ в условиях легочной гипертензии отличался от контрольного значения в 1,84 раза, уровень эндотелина-1 – в 2,49 раза, а фактора фон Виллебранда в – 1,75 раза, $p < 0,05$.

Таблица 5

Показатели эндотелиальной дисфункции и системного воспаления у больных АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатель	Группа контроля (n = 25)	I группа АГ (n = 27)	II группа ХОБЛ (n = 30)	III группа АГ и ХОБЛ (n = 104)	
				СДЛА < 30 (n = 51)	СДЛА > 30 (n = 53)
NO, мкг/мл	107,3 ± 1,5	74,4 ± 1,4*	70,3 ± 1,5*	66,1 ± 1,3*	58,3 ± 1,2*^
Эндотелин-1, пг/мл	5,3 ± 0,06	8,3 ± 0,01	7,9 ± 0,03*	10,6 ± 0,03*^	13,2 ± 0,02*^
Фактор фон Виллебранда, %	90,8 ± 1,5	118,6 ± 1,6*	124,3 ± 1,4*	142,1 ± 1,7*^	159,2 ± 1,5*^
ФНО-α, пг/мл	30,22 ± 1,23	41,23 ± 1,23*	48,51 ± 1,23*	49,32 ± 1,23 *^	56,34 ± 1,23 *^
ИЛ-1β, пг/мл	13,81 ± 1,12	19,46 ± 1,40*	23,54 ± 1,37*	28,27 ± 1,62*^	34,21 ± 1,49*^
Гомоцистеин, мкмоль/л	7,9 ± 0,13	12,43 ± 0,21*	13,82 ± 0,20*	16,41 ± 0,19*^	18,62 ± 0,31*^

Примечания: * обозначены величины, достоверно отличающиеся от показателей контроля, $p < 0,05$; ^ обозначены величины, достоверно отличающиеся от группы АГ, $p < 0,05$.

Определены наиболее тесные корреляционные взаимосвязи сосудистого ремоделирования (ТИМ/Д) и эндотелиальных факторов: NO в группе больных при изолированном варианте ХОБЛ ($r = -0,76$); АГ в сочетании с ХОБЛ без легочной гипертензии — эндотелина-1, ($r = 0,72$); фактора Виллебранда ($r = 0,75$) и эндотелина-1 ($r = 0,73$) в условиях сочетания АГ и ХОБЛ на фоне легочной гипертензии ($p < 0,05$).

В группе больных АГ в сочетании с ХОБЛ выявлены наиболее значимые изменения в цитокиновом статусе, особенно в условиях легочной гипертензии: уровень ФНО- α и ИЛ-1 β был выше контроля в 1,86 и 2,48 раза ($p < 0,05$). Определена гипергомоцистеинемия у больных АГ в сочетании с ХОБЛ (табл.5).

Дополнительные маркеры диагностики и оценки эффективности проводимого лечения при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Проведен межсистемный корреляционный анализ с использованием методики множественной (мультипликативной) регрессии. В качестве наиболее значимого показателя выбран индекс толщины «интима-медиа» к диаметру сосуда ТИМ/Д как наиболее информативного, интегрального показателя сосудистого ремоделирования, достоверно отражающего выраженность структурно-функциональных изменений в сосудах. Определены взаимосвязи ТИМ/Д в лучевых артериях с параметрами структурно-функционального состояния сердца (СДЛА, ИММЛЖ), показателями кровотока и микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции и воспаления.

Выделены дополнительные критерии диагностики и эффективности лечения больных АГ в сочетании с ХОБЛ: измерение уровня систолического давления в легочной артерии, индекс массы миокарда левого желудочка, показатель ремоделирования и кровотока (ТИМ/Д, PI в лучевых артериях), показатель базальной микроциркуляции ПМ и резервного кровотока, фактор Виллебранда и эндотелин-1.

Оценка лечения проводилась по общеклиническим методам и критериям межсистемного регрессионного анализа. В динамике лечения показано улучшение в виде снижения средней частоты жалоб в 1,4 раза, в течение первых двух месяцев от начала лечения отмечена нормализация АД, улучшение показателей функции внешнего дыхания (табл. 6).

Величина систолического давления в легочной артерии снизилась относительно исходных данных в 1,28 раза и оставалась выше контрольных параметров в 1,6 раза, $p < 0,05$. В динамике лечения показано улучшение диастоличе-

ской функции правого и левого желудочков в виде увеличения величины IVRT ПЖ и IVRT ЛЖ в 1,32 и 1,20 раза и снижение ИММ ЛЖ в 1,16 раза ($p < 0,05$).

Таблица 6

**Показатели эффективности проводимого лечения (6 месяцев)
у больных АГ в сочетании с ХОБЛ**

Показатель	Контроль	АГ и ХОБЛ (СДЛА >30)	
		до лечения	после лечения
Средняя частота жалоб $m = \Sigma n1/n2$	—	$50,4 \pm 1,9$	$36,1 \pm 2,2^{\wedge}$
ОФВ ₁ , %	$87,6 \pm 7,4$	$56,3 \pm 3,0^*$	$70,1 \pm 2,7^{*\wedge}$
ИММ ЛЖ, г/м ²	$98,09 \pm 2,35$	$146,9 \pm 1,22^*$	$126,3 \pm 1,76^{*\wedge}$
IVRT ПЖ, м/с	$60,9 \pm 4,1$	$133,7 \pm 3,1^*$	$101,28 \pm 3,1^{*\wedge}$
IVRT ЛЖ, м/с	$86,78 \pm 3,54$	$149,87 \pm 3,67^*$	$111,4 \pm 3,41^{*\wedge}$
СДЛА, мм рт. ст.	$19,3 \pm 0,25$	$39,5 \pm 0,15^*$	$30,8 \pm 0,20^{*\wedge}$
ТИМ/Д в лучевых артериях	$0,25 \pm 0,01$	$0,81 \pm 0,02^*$	$0,53 \pm 0,01^{*\wedge}$
PI в лучевых артериях	$1,39 \pm 0,04$	$1,81 \pm 0,03^*$	$1,56 \pm 0,02^{*\wedge}$
ПМ базальный	$5,1 \pm 0,09$	$2,27 \pm 1,07^*$	$3,4 \pm 1,12^{*\wedge}$
Эндотелин-1, пг/мл	$5,3 \pm 0,58$	$12,3 \pm 0,32^*$	$8,2 \pm 0,61^{*\wedge}$
Фактор фон Виллебранда, %	$90,8 \pm 1,8$	$132,7 \pm 1,7^*$	$112,9 \pm 2,1^{*\wedge}$
ИЛ-1b, пкг/мл	$13,8 \pm 1,23$	$32,5 \pm 2,03^*$	$24,6 \pm 2,41^{*\wedge}$

Примечания: * обозначены величины, достоверно отличающиеся от группы контроля ($p < 0,05$); [^] обозначены величины, достоверно отличающиеся от величин до лечения ($p < 0,05$).

Уменьшились показатель комплекса «интима-медиа» ТИМ/Д в лучевых артериях в 1,53 раза, пульсаторный индекс в лучевых артериях – в 1,17 раза, ПМ микроциркуляции – в 1,49 раза относительно исходных данных до лечения, $p < 0,05$. Обращает внимание стойкость сосудистых нарушений, показатели ремоделирования даже после курса лечения оставались выше контрольных параметров. При анализе маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления показано снижение эндотелина-1 и фактора Виллебранда в 1,5 и 1,17 раза и уменьшение уровня ИЛ-1 β в 1,32 раза ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Клинико-функциональное состояние сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких характеризуется увеличением параметров вариабельности систолического и диастолического артериального давления, скорости утреннего подъема САД,

преобладанием неблагоприятного типа гемодинамики — «non-dippers» и нарастанием частоты «night-peakers» при сочетанных вариантах артериальной гипертензии и хронической болезнью легких.

2. Артериальная гипертензия в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких характеризуются более выраженным изменением индекса массы миокарда левого желудочка и диастолической функции левого желудочка по первому типу с удлинением времени изоволюметрического расслабления в сравнении с изолированными вариантами артериальной гипертензии.

3. При артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких определено ремоделирование периферических сосудов преимущественно по дистально-проксимальному типу с высокой частотой поражения лучевых и заднеберцовых артерий, плечевых и подколенных артерий. В условиях легочной гипертензии при сочетанном варианте выявлены наиболее выраженные изменения комплекса «интима-медиа» и нарушения кровотока (показатель ТИМ/Д, индексы сосудистого сопротивления PI, RI).

4. Функциональное состояние микроциркуляции при сочетанных формах артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких характеризуется нарушением базального и резервного кровотока в виде снижения величины исходного ПМ, ПМ в пробе с нагреванием, формированием наиболее неблагоприятных гемодинамических типов: застойно-спастического и спастико-стазического.

5. Для артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких характерно повышение эндотелина-1, в условиях легочной гипертензии — фактора Виллебранда, при изолированных вариантах хронической обструктивной болезни легких — NO, артериальной гипертензии — преимущественно эндотелина-1. Выявлено нарастание уровня ФНО-α, ИЛ-1β и гомоцистеина в условиях легочной гипертензии.

6. При артериальной гипертензии в сочетании с ХОБЛ в условиях легочной гипертензии показатель ТИМ/Д в лучевых артериях тесно взаимосвязан с параметрами кровотока (индексы PI, RI, показатель микроциркуляции ПМ), уровнем систолического давления в легочной артерии, ИММЛЖ, эндотелином-1, фактором Виллебранда, уровнем гомоцистеина и ИЛ-1β.

7. Проводимое лечение телмисартаном и сальметеролом/флутиказоном пропионата продолжительностью 6 месяцев у больных артериальной гипертен-

зией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких нормализует артериальное давление, улучшает функцию внешнего дыхания, снижает индекс массы миокарда левого желудочка, уровень систолического давления в легочной артерии, индекс ТИМ/Д, улучшает периферический кровоток (показатели RI, PI, и ПМ базальный) и функциональное состояние эндотелия в виде снижения эндотелина-1 и фактора Виллебранда.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Клинико-функциональная характеристика различных типов нарушений микроциркуляции у больных ХОБЛ и в сочетании с АГ позволила оптимизировать диагностический алгоритм по разработанным критериям лазерной доплеровской флоуметрии. У больных ХОБЛ следует оценивать ПМ в окклюзионной пробе, при сочетании АГ и ХОБЛ — показатель базального и резервного кровотока (ПМ в пробе с нагреванием).

2. Оценку степени ремоделирования периферических сосудов следует проводить по данным состояния комплекса «интима-медиа» (соотношение ТИМ/Д) и гемодинамическим параметрам кровотока (индексам сосудистого сопротивления RI, PI) при изолированном варианте ХОБЛ, прежде всего, в лучевых артериях, дополнительно при сочетании с АГ — в плечевых артериях.

3. Для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции необходимо у больных ХОБЛ определять NO, при сочетании с артериальной гипертензией — эндотелин-1, а в условиях легочной гипертензии — дополнительно фактор Виллебранда.

4. Больным ХОБЛ в сочетании с АГ рекомендуется включать в схему лечения БРА — телмисартан в дозе 80 мг в сутки и сальметеролом/флутиказоном пропионата в дозе 50/500 мкг 2 раза в сутки с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора (25/250 мкг), что улучшает клиническую симптоматику, эндотелиальные показатели (эндотелин-1 и фактор Виллебранда), структурное состояние сердца, сосудов (СДЛА, ИММЛЖ, ТИМ/Д) и кровотока (PI, ПМ).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Герасименко О. Н., Шпагина Л. А., **Шпагин И. С.**, Чачибая З. К. Системный гемостаз и сосудистые нарушения при сочетанных заболеваниях // **Вестник новых медицинских технологий.** — 2007. — Т. 14, № 2. — С. 189–

191, автора — 0,09 п. л.

2. Шпагина Л. А., Герасименко О. Н., **Шпагин И. С.**, Чачибая З. К., Зуева М. А. Ремоделирование периферических сосудов при кардиоваскулярной патологии: вопросы патогенеза и лечения с использованием телмисартана // **Медицина труда и промышленная экология**. — 2008. — № 11. — С. 4–10, автора — 0,17 п. л.

3. Шпагина Л. А., Герасименко О. Н., **Шпагин И. С.**, Зуева М. А. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени // **Пульмонология**. — 2009. — № 3. — С. 47–52, автора — 0,19 п. л.

4. Шпагина Л. А., **Шпагин И. С.**, Герасименко О. Н., Зуева М. А., Чачибая З. К. Ремоделирование периферических сосудов при артериальной гипертензии в условиях профессионального риска: вопросы патогенеза и лечение с применением телмисартана // **Терапевтический архив**. — 2009. — Т. 81, № 12. — С. 19–23, автора — 0,13 п. л.

5. **Шпагин И. С.**, Шабалин А. В., Шпагина Л. А., Герасименко О. Н., Шляхтина Н. В. Особенности клинико-функциональных параметров сердца, сосудов и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // **Бюллетень сибирской медицины / Bulletin of Siberian medicine**. — 2010. — № 6. — С. 80–86, автора — 0,17 п. л.

6. Шпагина Л. А., **Шпагин И. С.**, Герасименко О. Н., Зуева М. А. Системные механизмы сосудистых нарушений при сочетанных формах патологии // **Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина**. — 2010. — Т. 8, № 1. — С. 86–91, автора — 0,18 п. л.

7. Шабалин А. В., **Шпагин И. С.**, Шпагина Л. А., Герасименко О. Н., Шляхтина Н. В. Морфофункциональная характеристика сердца и периферических сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // **Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук**. — 2011. — Т. 31, № 1. — С. 89–95, автора — 0,18 п. л.

8. **Шпагин И. С.** Гипергомоцистеинемия и ремоделирование сосудистой стенки при ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией // **Авиценна** —

2007 : материалы ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых. — Новосибирск, 2007. — С. 328–329, автора — 0,06 п. л.

9. **Шпагин И. С.**, А. В. Шабалин, О. Н. Герасименко, С. К. Позднякова, В. Д. Коптев. Гипергомоцистеинемия у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией // Актуальные проблемы профилактической медицины : сборник материалов Первой городской научно-практической конференции врачей. — Новосибирск, 2007. — С. 92–93, автора — 0,05 п. л.

Автор выражает искреннюю благодарность за научные идеи при формировании работы Шабалину Алексею Васильевичу, д. м. н., профессору, заведующему кафедрой ФПК и ПП НГМУ, заслуженному врачу РФ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

IVRT	— время изоволюмического расслабления левого желудочка
m	— ошибка средней арифметической величины
M	— средняя арифметическая величина
NO	— оксид азота
p	— различный уровень значимости
PI	— пульсаторный индекс
r	— коэффициент корреляции
R ²	— коэффициент множественной детерминации
RI	— резистентный индекс
АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АТ-II	— ангиотензин-II
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ИЛ-1 β	— интерлейкин-1-бета
ИММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка
ОП РК	— окклюзионная проба, резервный кровоток
ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за 1 с
ПМ	— показатель микроциркуляции
ТП ПМ наг./ПМ исх.	— тепловая проба, показатели микроциркуляции
ДП РКК	— дыхательная проба, реакция кожного кровотока
САД	— систолическое артериальное давление
СДЛА	— систолическое давление в легочной артерии
ТИМ/Д	— соотношение толщины интима-медиа к диаметру сосуда
ФНО- α	— фактор некроза опухоли альфа
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ЧСС	— частота сердечных сокращений