

Поletaева Н.Б.<sup>1</sup>, Теплякова О.В.<sup>1</sup>, Гришина И.Ф.<sup>1</sup>, Леухненко И.Н.<sup>2</sup>

## Артериальный мозговой кровоток у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией

1- ГБОУ ВПО «УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; 2-МО «Новая больница», г. Екатеринбург

*Poletaeva N.B., Teplyakova O.V., Grishina I.F., Leuhnenko I.N.*

### Arterial cerebral blood flow in COPD patients associated with arterial hypertension

#### Резюме

С целью изучения артериального мозгового кровотока обследовано 30 пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией (АГ), 30 пациентов с изолированной ХОБЛ, 30 здоровых добровольцев. Всем участникам проведено ультразвуковое дуплексное сканирование интра- и экстракраниальных артерий, эхокардиография. У пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ выявлено нарушение ауторегуляции на уровне резистивных сосудов.

**Ключевые слова.** ХОБЛ, артериальная гипертензия, мозговой кровоток

#### Summary

In order to study the arterial cerebral blood flow the following patients were examined: 30 patients with COPD associated with arterial hypertension (AH), 30 patients with isolated COPD, 30 healthy volunteers. All participants undergone ultrasound duplex scanning of intra- and extracranial arteries, echocardiography. In patients with COPD associated with hypertension impaired autoregulation in the resistance vessels was discovered.

**Key words.** COPD, arterial hypertension, cerebral blood flow

#### Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и артериальная гипертензия (АГ) являются социально значимыми заболеваниями в связи с высокой распространенностью, непрерывным ростом заболеваемости и высокой степени инвалидизации, связанной с их осложнениями. В настоящее время, по данным ВОЗ, ХОБЛ страдают 250 млн. человек в мире, артериальной гипертензией - около 1 млрд. Совместно ХОБЛ и АГ встречаются у 28- 85% пациентов [1,2,3] и являются одним из самых частых сочетаний в клинической практике.

Известно, что длительно существующая АГ приводит к развитию структурно-функциональных изменений сосудистой системы головного мозга - гипертонической ангиопатии, представленной гипертрофией мышечной оболочки сосудов, гиперэластозом, миоэластофиброзом, а в последующем и пролиферацией соединительнотканых элементов [4,5]. Целый ряд механизмов при АГ приводит к преобладанию констриктивных и снижению дилатационных возможностей резистивных сосудов головного мозга [6]. Однако ауторегуляция мозгового кровообращения, по мнению ряда авторов, при артериальной гипертензии долго остается эффективной, защищая капиллярное русло от высокого артериального давления

(АД) и его резких перепадов [7]. И только при длительном течении АГ резерв ауторегуляции снижается [8], нижний и верхний пределы саморегуляции церебрального кровотока сдвигаются в сторону более высоких значений АД.

В свою очередь, вопрос, касающийся особенностей мозгового кровотока при ХОБЛ, в настоящее время недостаточно изучен. На сегодня имеются лишь единичные сведения о том, что при ХОБЛ развивается эндотелиальная дисфункция сосудов церебрального и магистрального бассейнов [10], характеризующаяся достоверным преобладанием констрикторной активности артерий [11]. Вазоспазм приводит к росту резистентности и последующему ремоделированию сосудистой системы головного мозга, а затем к снижению регионарного и общего мозгового кровотока. Причем эти изменения происходят уже на ранних стадиях ХОБЛ [12].

Известно, что и при ХОБЛ, и при АГ имеются как общие факторы риска (курение, возраст и пр.), так общие патогенетические механизмы - системное воспаление, оксидативный стресс, увеличение артериальной жесткости [13], соответственно, можно предположить существование дополнительного отягощения состояния церебрального кровотока при наличии у пациента ассоциации ХОБЛ и АГ. Недостаточное количество данных,

представленных в современной научной литературе и посвященных данному аспекту знаний, обусловили проведение настоящего исследования.

**Цель исследования:** оценить состояние артериального мозгового кровотока у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ.

### Материалы и методы

Основную группу составили 30 мужчин в возрасте 55(54; 55) лет с ХОБЛ, ассоциированной с АГ (ГИ). Группу сравнения (ГС) – 30 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, индексу курильщика, страдающих ХОБЛ (ср. возраст-54 (53;55)). Диагноз ХОБЛ устанавливался согласно критериям GOLD 2013. Группу контроля (ГК) составили 30 здоровых мужчин, средний возраст которых существенно не отличался от пациентов группы исследования и группы сравнения (средний возраст-54(50;55)).

Критериями исключения из исследования были: другие заболевания легких, кроме ХОБЛ, ИБС, перенесенные ОНМК, сахарный диабет, гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение церебральных сосудов.

Всем участникам исследования наряду с общеклиническим обследованием было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов головы и шеи: внутренних сонных артерий (ВСА), среднемозговых артерий (СМА), позвоночных артерий (ПА).

В горизонтальном положении после 5-минутного отдыха пациентам проводили оценку следующих показателей:

- диаметр артерий (D)
- PSV (max) – пиковая систолическая скорость (см/сек),
- EDV(min) – конечная диастолическая скорость (см/сек),
- TAPV(mean) – усредненная по времени средняя скорость (см/сек).
- RI – индекс резистентности (ед),
- PI – пульсационный индекс (ед),

Для оценки функции сердца всем лицам была проведена эхокардиография с определением фракции выбро-

са левого желудочка по Simpson.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 10.0. Использовались методы непараметрической статистики – определялся критерий Манна-Уитни, достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде Медiana (25%;75%).

### Результаты и обсуждение

Оценка систолической функции сердца показала, что фракция выброса левого желудочка во всех трех группах находилась в пределах нормы (больше 50%), что говорит о сохранной систолической функции сердца и отсутствии влияния сердечной деятельности на снижение мозгового артериального кровотока. Однако в ГИ она была достоверно выше таковой, чем у пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц (табл.1).

При изучении кровотока в бассейне ВСА достоверного различия диаметров между группами выявлено не было (таб.2).

Максимальные (max) и усредненные (mean) скорости кровотока в ВСА между группами не отличались. Минимальные (mean) скорости были одинаково снижены у пациентов с ХОБЛ как в сочетании, так и без АГ в сравнении с контролем. Индекс резистентности и пульсационный индекс в основной группе и группе сравнения между собой не отличались, но были достоверно выше, чем у здоровых лиц.

При оценке показателей артериального мозгового кровотока наибольшие отличия между группами были выявлены в бассейне СМА (табл.3). Максимальная, усредненная и минимальная скорости кровотока у пациентов основной группы, также как и группы сравнения оказались существенно ниже, чем в группе контроля. Также наблюдалась тенденция к более низким показателям максимальной скорости кровотока у лиц с ассоциированной патологией ХОБЛ и АГ по сравнению с группой пациентов с изолированной ХОБЛ.

В то же время обращало внимание, что пульсационный индекс и индекс резистентности были максимальными в группе пациентов с изолированной ХОБЛ, что достоверно отличало эту группу от пациентов основной

Таблица 1. Фракция выброса левого желудочка по Simpson (%)

Пациенты с ХОБЛ и АГ, n=30 (1)	Пациенты с ХОБЛ, n=30 (2)	Группа контроля, n=30 (3)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
65(62;68)	60(56;67)	60(55;62)	0,18	0,036	0,53

Таблица 2. Показатели кровотока во внутренней сонной артерии

	Пациенты с ХОБЛ и АГ, n=30 (1)	Пациенты с ХОБЛ, n=30 (2)	Группа контроля, n=30 (3)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Диаметр, мм	5,9 (5,3;6,0)	5,4 (5,0;5,7)	5,5(5,0;5,8)	0,06	0,05	0,56
Max, см/с	77,5(69,3;83,75)	79,3(66,9;89)	77,6(68,5;89,0)	0,82	0,68	0,83
Mean, см/с	45(37,9;53,3)	46,0(39,5;51,0)	47,45(41,6;52,0)	0,91	0,56	0,66
Min, см/с	27(21;32,55)	27,6(22,0;30,0)	31(25;35)	0,99	0,09	0,02
Ri	0,66(0,58;0,69)	0,64(0,6;0,7)	0,6(0,56;0,6)	0,82	0,006	<0,001
Pi	1,1(0,9;1,3)	1,1(0,9;1,2)	0,9(0,9;1,1)	0,83	0,05	0,009

Таблица 3. Показатели кровотока в среднемозговой артерии

	Пациенты с ХОБЛ и АГ, n=30 (1)	Пациенты с ХОБЛ, n=30 (2)	Группа контроля, n=30 (3)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Max, см/сек	74,5(66,0;81,0)	87,5(73,0;96,0)	92,7(80,0;100,0)	0,061	<0,001	0,07
Mean, см/сек	48,6(45,0;56,0)	56,0(46,8;61,0)	61,5(55,0;69,0)	0,24	<0,001	0,004
Min, см/сек	33,7(29,0;38,0)	32,7(27,4;37,4)	41,9(37,9;47,0)	0,67	<0,001	0,001
Ri (ед)	0,56(0,50;0,58)	0,60(0,55;0,63)	0,5(0,5;0,58)	0,009	0,22	<0,01
Pi (ед)	0,80(0,73;0,90)	0,90(0,80;1,10)	0,8(0,7;0,9)	0,006	0,28	<0,01

Таблица 4. Показатели кровотока в позвоночной артерии

	Пациенты с ХОБЛ и АГ, n=30 (1)	Пациенты с ХОБЛ, n=30 (2)	Группа контроля, n=30 (3)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Диаметр, мм	3,9(3,55;3,9)	3,8(3,6;4,0)	3,9(3,5;4,0)	0,63	0,86	0,86
Max, см/с	44,85(41,0;52,0)	45,25(39,2;57,0)	42,0(37,7;48,0)	0,88	0,11	0,07
Mean, см/с	25,4(21,7;28,0)	25,0(22,0;28,85)	23,0(20,75;25,5)	0,91	0,06	0,05
Min, см/с	14,1(11,0;18,7)	13,7(10,7;16,0)	14,0(11,8;16,5)	0,30	0,55	0,44
Ri	0,64 (0,6;0,7)	0,7(0,64;0,775)	0,64(0,60;0,70)	0,02	0,78	0,002
Pi	1,2(1,1;1,3)	1,3(1,2;1,5)	1,2(1,0;1,4)	0,05	0,97	0,04

группы и группы контроля. В двух последних группах существенных различий между данными показателями не наблюдалось.

Оценка кровотока в бассейне позвоночных артерий позволила отметить некоторый компенсаторный рост скоростных показателей кровотока за счет максимальной и усредненной скорости в основной группе и группе сравнения по сравнению со здоровыми мужчинами. В то же время при оценке индексов резистентности и пульсационного индекса мы наблюдали максимальные показатели у пациентов с изолированной ХОБЛ, тогда как при ассоциации ХОБЛ и АГ данные показатели существенно не отличались от показателей здоровых лиц (табл.4).

При оценке систолической функции сердца, было показано, что у всех испытуемых фракция выброса левого желудочка находилась в пределах нормы (более 50%). Это позволяет исключить непосредственное влияние сердечной деятельности на изменение показателей кровотока. Однако у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, фракция выброса достоверно превышала таковую в группах с изолированной ХОБЛ и здоровых и указывала на гиперкинетический тип кровообращения в группе исследования, связанный, по-видимому, с гиперсимпатикотонией, присущей АГ.

Оценивая показатели артериального кровотока в ВСА, мы также обратили внимание, что при практически одинаковых максимальных и усредненных скоростях во всех группах, в группах с ХОБЛ и АГ и изолированной ХОБЛ в сравнении с группой контроля отмечалось снижение минимальных скоростей, что вероятно указывает на изменение демпфирующей функции артерий, и увеличение резистивных и пульсационных индексов, как следствие измененной реакции резистивных сосудов у данных категорий больных.

Результаты исследования особенностей артериального мозгового кровотока у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ показал снижение скоростных показателей кровотока в среднемозговой артерии у пациентов с ХОБЛ, как изолированной, так и ассоциированной с АГ. Данный феномен объясним тем, что при ХОБЛ в условиях хронической гипоксии, происходит дилатация мозговых артерий [14] и, как следствие, уменьшение скорости кровотока.

В условиях снижения скоростных показателей кровотока при сохранении нормальной ауторегуляции сосудов головного мозга мелкие резистивные сосуды должны реагировать вазоконстрикцией и, следовательно, повышением резистивных и пульсационных индексов. Действительно, в ответ на снижение внутримозгового кровотока у пациентов с изолированной ХОБЛ происходило увеличение соответствующих индексов, что являлось адекватной реакцией, необходимой для поддержания нормальной перфузии тканей головного мозга. В то же время в группе пациентов с ассоциированной патологией ХОБЛ и АГ мы обнаружили парадоксальную реакцию: при низких скоростных показателях кровотока не наблюдалось закономерного увеличения пульсационного индекса и индекса резистентности. Данные изменения могут указывать на нарушение механизма ауторегуляции внутримозговых артерий вследствие ремоделирования сосудистого русла у данной группы лиц, и, как следствие, ухудшение церебрального кровотока и ишемии ткани головного мозга.

Сопоставление показателей кровотока по позвоночным артериям показало более высокие значения скоростей, как в группе с ХОБЛ и АГ, так и в группе с ХОБЛ, в сравнении с группой контроля. Вероятно, это увеличение – компенсаторно в ответ на снижение кровотока по всем остальным церебральным артериям и возникает в связи

с тем, что филогенетически более древние позвоночные артерии являются одновременно более устойчивыми к гипоксии. Принимая во внимание выше приведенные механизмы мозговой саморегуляции, в ответ на увеличение скоростных показателей в ПА, мы должны были бы наблюдать снижение пульсационного и резистивного индексов. В группе с изолированной ХОБЛ это и происходило, тогда как в группе с ХОБЛ и АГ индексы находились на одном уровне с группой контроля, что опять же показало наличие патологической реакции резистивных сосудов у исследуемой категории больных.

Таким образом, полученные нами результаты указывают на снижение демпфирующих свойств артерий мышечно-эластического типа у лиц с ХОБЛ, независимо от сопутствующей патологии. В случае наличия ХОБЛ в ассоциации с АГ на уровне резистивных сосудов можно наблюдать достаточно грубый дефект ауторегуляции церебрального кровотока связанный, по-видимому, с перестройкой сосудистой стенки и последующим нарушением реакции на изменения гомеостаза.

## Выводы

1. У пациентов с ХОБЛ и ассоциированной АГ артериальный мозговой кровоток характеризуется сни-

жением линейных скоростей магистральных мозговых артерий, при нарушенной реакции резистивного сосудистого русла.

2. Возможный вклад в этот процесс вносит ригидность сосудистой стенки, характерная как для ХОБЛ, так и АГ, но вероятно более выраженная при сочетании этих заболеваний. ■

*Полетаева Н.Б., ассистент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург; Теплякова О.В., д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург; Гришина И.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург; Леухненко И.Н., врач ультразвуковой диагностики МО «Новая больница», Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку: Полетаева Нина Борисовна, 620144, г. Екатеринбург, ул. Сурикова 50-121, тел. +79222273806, ninanova@mail.ru*

## Литература:

1. Antonelli-Incalzi R., Fuso L., De Rosa M. et al. Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10: 2794–800.
2. Верткин, А. Л., Скотников А.С., Губжикова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта (Ч.1). *Лечащий врач* 2013; 9: 20–4.
3. Верткин, А. Л., Скотников А.С., Губжикова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта (Ч.2). *Лечащий врач* 2013; 11: 85–8.
4. Vaumbach G.L., Heistad D.D. Cerebral Circulation in Chronic Arterial Hypertension. *Hypertention* 1988; 12(2): 89–95.
5. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997.
6. Stranggaard S., Olesen J., Skinhoj E., Lassen N.A. Autoregulation of Brain Circulation in Severe Arterial Hypertension. *BMJ* 1973;1:507–10.
7. Сикорский А. В. Особенности центральной гемодинамики у детей с первичной артериальной гипотензией. *Белорусский медицинский журнал* 2003; 1: 75–7.
8. Гогин Е. Е. Гипертензивная болезнь. М.: 1997.
9. Harper S. L., Bohlen H. G. Microvascular adaptation in the cerebral cortex of adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1984;6:408–19.
10. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. и соавт. Экспериментальное моделирование хронической обструктивной болезни легких с табакокурением и проявления сосудистой дисфункции. *Бюллетень СО РАМН* 2009; 1(135): 60–5.
11. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Котельников В.Н. Взаимосвязь вазомоторных эффектов эндотелия магистральных и церебральных артерий при обструктивных заболеваниях легких. *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова* 2008; 2(94): 206–11.
12. Квасникова Ю.В. Диагностика ранних признаков ремоделирования экстра- и интракраниальных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2012;44:46–8.
13. Sin D.D., Hogg J. Are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular morbidity and mortality? *CVR&R* 2004;25:168–70.
14. Taguchi H., Heistad D.D., Kitazono T., Faraci F.M. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels mediate dilatation of cerebral arterioles during hypoxia. *Circ Res.* 1994 May;74(5):1005–8.