

## КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ<sup>1</sup>, М.М. ТУСУПБЕКОВА<sup>2</sup>, И.Ю. МУКАТОВА<sup>1</sup>, Г.Т. СМАИЛОВА<sup>1</sup>,  
В.Н. ЗЕЛЕНСКАЯ<sup>1</sup><sup>1</sup>НАО «Медицинский Университет Астана», Нур-Султан, Казахстан<sup>2</sup>«Медицинский Университет Караганды», Караганда, КазахстанСейсембеков Т.З. – <http://orcid.org/0000-0002-2129-7128>Тусупбекова М.М. – <http://orcid.org/0000-0003-3105-4450>Мукатова И.Ю. – <http://orcid.org/0000-0002-5804-8643>; SPIN: 7960-0093Смаилова Г.Т. – <http://orcid.org/0000-0001-9100-918X>Зеленская В.Н. – <http://orcid.org/0000-0003-1383-0217>

## For citing/

библиографиялық сілтеме/  
библиографическая ссылка:

Seisembekov TZ, Tusupbekova MM, Mukatova IY, Smailova GT, Zelenskaya VN. Clinical and functional characteristic of respiratory system at arterial hypertension. West Kazakhstan Medical Journal 2020; 62(1):51–59.

Сейсембеков ТЗ, Тусупбекова ММ, Мукатова ИЮ, Смаилова ГТ, Зеленская ВН. Артериялық гипертензия кезіндегі респираторлық жүйенің клиникалық және функционалды сипаттамалары. West Kazakhstan Medical Journal 2020; 62(1):51–59.

Сейсембеков ТЗ, Тусупбекова ММ, Мукатова ИЮ, Смаилова ГТ, Зеленская ВН. Клинико-функциональная характеристика респираторной системы при артериальной гипертензии. West Kazakhstan Medical Journal 2020; 62(1):51–59.

**Clinical and functional characteristic of respiratory system at arterial hypertension**T.Z. Seisembekov<sup>1</sup>, M.M. Tusupbekova<sup>2</sup>, I.Y. Mukatova<sup>1</sup>, G.T. Smailova<sup>1</sup>, V.N. Zelenskaya<sup>1</sup><sup>1</sup>Astana Medical University, Nur-Sultan, Kazakhstan<sup>2</sup>Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan**Purpose** of the research is to study the morphological and functional features of the respiratory system in case of essential and associated with second type of diabetes mellitus arterial hypertension (AH).

880 patients with essential arterial hypertension (EAH) and arterial hypertension associated with second type of diabetes mellitus (DM2) without Broncho pulmonary disease, severe heart and kidney failure were observed. Spirometry, determination of bronchial resistance (R-occlusion), examination of exhaled breath condensate, Doppler echocardiography with measurement of mean pulmonary artery pressure (MPAP), brachial artery Doppler study with a sample with reactive hyperemia, determination of blood gas composition were performed. In experiment, chronic arterial hypertension was simulated on Wistar rats, including the background of alloxan diabetes.

Respiratory function disorders were detected in  $67.27 \pm 2.81\%$  for EAH and  $72.12 \pm 4.40\%$  for hypertension in combination with second type of diabetes mellitus. The frequency of respiratory disorders increased by the degree of hypertension and the category of cardiovascular risk. Decrease in surface activity was detected surfactant on respiratory system. At arterial hypertension, diastolic dysfunction of the right ventricle develops an increase in MPAP with preserved cardiac output fraction, progressing with an increase in the degree of hypertension and risk category. Signs of endothelial artery dysfunction have been identified. Deterioration of oxygenation is more pronounced in associated diseases, damage to target organs and respiratory disorders.

In experimental arterial hypertension, macrophage and lymphoid infiltration is observed in perivascular, peribronchial zones, hypertrophy of the arterial wall, bronchial obstruction and interstitial lung fibrosis.

**Keywords:** arterial hypertension, respiratory function, endothelial dysfunction, surfactant on respiratory system.**Артериялық гипертензия кезіндегі респираторлық жүйенің клиникалық және функционалды сипаттамалары**Т.З. Сейсембеков<sup>1</sup>, М.М. Тусупбекова<sup>2</sup>, И.Ю. Мукатова<sup>1</sup>, Г.Т. Смаилова<sup>1</sup>, В.Н. Зеленская<sup>1</sup><sup>1</sup>Астана медицина университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан<sup>2</sup>Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, ҚазақстанМукатова И.Ю.  
e-mail: mukatovair@mail.ruReceived/  
Келіп түсті/  
Поступила:  
31.01.2020Accepted/  
Басылымға қабылданды/  
Принята к публикации:  
17.03.2020ISSN 2707-6180 (Print)  
© 2020 The Authors  
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov  
Medical University

**Зерттеу мақсаты:** 2-типті қант диабеті артериалды гипертензиямен (АГ) байланысты және маңызды болған жағдайда тыныс алу жүйесінің морфологиялық және функционалдық ерекшеліктерін зерттеу.

Ауыр жүрек және бүйрек жеткіліксіздігі, бронх-өкпе аурулары бар 2-типті қант диабетімен байланысты маңызды артериалды гипертензия (МАГ) және артериалды гипертензиясы (АГ) бар 880 науқасқа бақылау жүргізілді. Спирометрия, бронхтың резистенттілігін анықтау (R-окклюзия), дем шығарылған конденсатты зерттеу, өкпе артериясының орташа қысымын өлшейтін доплер эхокардиографиясы (орташа өкпе қысымы), реактивті гиперемиясы бар сынамамен бракиальды артериялық доплер зерттеу, қанның газ құрамын анықтау жүргізілді. Wistar егеуқұйрықтарына жүргізілген экспериментте созылмалы гипертензия, соның ішінде аллоксандық диабеттің фонында имитацияланды.

Тыныс алу функциясы бұзылыстары ЭАГ үшін  $67,27 \pm 2,81\%$  және қант диабеті 2 кезінде гипертензия үшін  $72,12 \pm 4,40\%$  анықталды. Тыныс алу бұзылыстарының жиілігі гипертензия деңгейінің жоғарылауымен және жүрек-қан тамырлары қауіп санатының жоғарылауымен өсіп отырды, өкпенің сурфактантты жүйесінің беткейлік белсенділігінің төмендеуі анықталды. АГ кезінде оң қарыншаның диастолалық дисфункциясы дамиды, гипертензия деңгейінің, қауіп санатының өсуі кезінде дамиды сақталған жүрек шығару фракциясымен орташа өкпе қысымы жоғарылайды. Эндотелий артериясының дисфункциясының белгілері анықталды. Оттегінің нашарлауы асқынған аурулар, мақсатты органдардың зақымдануы және тыныс алу жүйесінің бұзылуында байқалады.

Эксперименттік гипертензияда макрофаг пен лимфоидты инфильтрация периваскулярлық, перибронхиальды аймақтарда, артерия қабырғасының гипертрофиясында, бронхоспазма, интерстициальды пневмофиброзда байқалады.

**Негізгі сөздер:** артериялық гипертензия, тыныс алу қызметі, эндотелий дисфункциясы, өкпенің беттік активті белсенділігі.

#### **Клинико-функциональная характеристика респираторной системы при артериальной гипертензии**

Т.З. Сейсембеков<sup>1</sup>, М.М. Тусупбекова<sup>2</sup>, И.Ю. Мукатова<sup>1</sup>, Г.Т. Смаилова<sup>1</sup>, В.Н. Зеленская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Медицинский Университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

<sup>2</sup>«Медицинский Университет Караганды», Караганда, Казахстан

**Цель исследования:** изучение морфофункциональных особенностей респираторной системы при эссенциальной и ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа артериальной гипертензии (АГ).

**Методы.** Наблюдались 880 пациентов с эссенциальной АГ (ЭАГ) и АГ ассоциированной с сахарным диабетом II типа (СДII) без бронхо-легочных заболеваний, выраженной сердечной и почечной недостаточности. Проводились спирометрия, определение бронхиального сопротивления (R-occlusion), исследование конденсата выдыхаемого воздуха, доплер-эхокардиография с измерением среднего давления в легочной артерии (СрДЛА), доплер-исследование плечевой артерии с проведением пробы с реактивной гиперемией, определение газового состава крови. В эксперименте на крысах линии Вистар моделировалась хроническая АГ, в том числе на фоне аллоксанового СД.

**Результаты.** Нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) выявлены в  $67,27 \pm 2,81\%$  при ЭАГ и  $72,12 \pm 4,40\%$  при АГ в сочетании с СД 2. Частота респираторных расстройств увеличивалась при нарастании степени гипертензии и категории сердечно-сосудистого риска, выявлено снижение поверхностной активности сурфактантной системы легких. При АГ развивается диастолическая дисфункция правого желудочка, повышение среднего давления в системе легочной артерии (СрДЛА) при сохраненной фракции выброса (ФВ), прогрессирующие при нарастании степени гипертензии, категории риска. Выявлены признаки эндотелиальной дисфункции артерии.

**Выводы.** Ухудшение оксигенации более выражены при наличии ассоциированных заболеваний, поражении органов-мишеней и респираторных нарушений.

При экспериментальной АГ наблюдается макрофагальная и лимфоидная инфильтрация в периваскулярных, перибронхиальных зонах, гипертрофия стенки артерий, бронхоспазм, интерстициальный пневмофиброз.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, функция внешнего дыхания, эндотелиальная дисфункция, сурфактантная система легких.

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ), как глобальная проблема, занимает значительную долю в структуре общей заболеваемости, нетрудоспособности и смертности [1-3]. Распространенность гипертензии среди взрослого населения достигает 30-45%, так в 2015 году в мире насчитывалось более миллиарда человек с АГ, в центральной и восточной Европе – более 150 миллионов [1, 2]. В Казахстане за последние 15 лет число пациентов с АГ выросло более чем в 3 раза, и на начало 2019 г. впервые диагностированная АГ у взрослых составила 1901,5 на 100 тыс. населения [3].

Актуальность АГ определяется также формированием коморбидных поражений ряда органов с функционально-морфологическими их нарушениями. Детально изучены патологические изменения сердечно-сосудистой системы, почек, головного мозга [2, 4-6]. Одним из наиболее частых ассоциированных с АГ заболеваний является сахарный диабет (СД) 2 типа, при котором гипертензия зачастую развивается задолго до манифестации диабета. Вместе с этим также не придается должного значения генезу, и степени вовлечения в патологический процесс при АГ других органов и систем организма. Так известно, что у пациентов с АГ достаточно часто отмечаются респираторные нарушения, не укладывающиеся в синдром сердечной недостаточности [7-10]. До 20% больных с гипертонической болезнью (ГБ) отмечают одышку, отличающуюся клинико-патофизиологическим разнообразием. В основе некоторых видов одышки при АГ лежит гипервентиляционный синдром (ГВС) различной степени выраженности. ГВС, по данным ряда исследований, встречается в 83% случаев при АГ. Имеется корреляция ГВС с эндотелиальной дисфункцией [10, 11]. При наличии жалоб на одышку у пациентов АГ в сочетании с ГВС выявлено значимое ( $p < 0,05$ ) снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) в сравнении со здоровыми и пациентами АГ без ГВС [10]. При детальном исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) при АГ было показано также и снижение бронхиальной проходимости в 56,0-69,8% случаев наряду с уменьшением объемных показателей [8, 9]. Выявлена определенная взаимосвязь состояния ФВД с особенностями течения ряда нереспираторных заболеваний, в частности сердечно-сосудистых, при которых более быстрое падение величины объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), в отличие от общепопуляционных, рассматривается как самостоятельный предиктор летальности [12, 13].

Кроме базового состояния ФВД у пациентов с АГ, важным представляется неоднозначное влияние гипотензивных препаратов на бронхо-легочную систему, что требует периодического контроля показателей с коррекцией терапии [14-18]. Все это дает основание и свидетельствует о необходимости

дальнейшего изучения функциональных параметров респираторной системы у пациентов с АГ, и поиск морфологического субстрата выявляемых нарушений.

**Целью** данного исследования является определение морфофункциональных особенностей респираторной системы, на основе проведенных собственных клинико-экспериментальных исследований при артериальной гипертензии различного генеза.

**Задачи исследования:** изучение состояния респираторной системы у пациентов с АГ и подтверждение выявленных особенностей при морфологическом исследовании в условиях экспериментальной модели артериальной гипертензии.

## Методы

В данное клиническое исследование было включено 880 пациентов с верифицированной артериальной гипертензией в возрасте от 26 до 75 лет (средний возраст  $51,39 \pm 0,79$  лет, мужчин – 52,2%, женщин – 47,8%; длительность гипертензии –  $11,05 \pm 0,52$  лет.) (разрешение на проведение исследования, выписка из протокола №1 от 25.02.2003 г.). Среди пациентов 417 человек имели эссенциальную АГ (ЭАГ), у 463 пациентов АГ была ассоциирована с сахарным диабетом II типа (СДII). Критерии исключения из исследования: острые и/или хронические бронхо-легочные заболевания, индекс курящего человека более 10 пачко/лет, сердечная недостаточность II-III ст., ФК III-IV (по NYHA); тяжелые нарушения функции почек, печени; перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) давностью менее 6 мес. Исследование проводилось в течение ряда лет на базе медицинских университетов г. Нур-Султан и Караганда.

Наряду с общепринятыми клиническими и лабораторно-инструментальными исследованиями, рекомендованными при АГ, всем пациентам проводилось изучение функциональных параметров респираторной системы: спирометрия с определением бронхиального сопротивления (R-occlusion); оценка активности сурфактантной системы легких (ССЛ); кислотно-щелочное состояние и газовый состав артериальной и венозной крови; ЭхоКГ с оценкой правых отделов и измерение среднего давления в легочной артерии; УЗИ сосудов (плечевая артерия) с оценкой эндотелиальной дисфункции в условиях искусственной артериальной гиперемии.

При анализе спирометрии оценивались такие параметры, как ОФВ1, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ПСВ, МОС50, МОС75, МОС25-75, отношение ОФВ1/ЖЕЛ; R-occlusion. Активность сурфактантной системы легких (ССЛ) проводилась по поверхностному натяжению (ПН) минимальному и индексу стабильности (ИС) конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ). Сбор КВВ осуществляли по методу

Г.И. Сидоренко и соавт. (1981). Диастолическую функцию левого и правого желудочков оценивали по трансмитральному и транстрикуспидальному потокам в фазах быстрого (пик Е) и медленного наполнения (пик А); среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) определяли расчетом отношения времени ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка (АТ) ко времени выброса (ЕТ). Эндотелиальную дисфункцию определяли по разработанной нами методике (Предпатент № 18162 от 02.12.2006 г., Бюл.№1) по изменению диаметра плечевой артерии (ПлА) на 1, 3, 5 минуте компрессии и после декомпрессии путем создания артериальной гиперемии посредством сдавления нижней трети плеча манжеткой сфигмоманометра и нагнетанием давления 280-300 мм рт. ст. с визуализацией выше места компрессии.

В качестве контрольной группы обследованы 39 практически здоровых лиц соответствующей возрастно-половой характеристики.

Кроме клинического, проведено экспериментальное исследование на крысах линии Вистар обоего пола с моделированием хронической АГ (солевая диета: пища и вода с 18% содержанием NaCl) и АГ на фоне СД (на фоне экспериментального аллоксанового СД моделировали солевую АГ) (разрешение на проведение исследования, выписка из протокола №1 от 25.02.2003 г.). В качестве контроля наблюдалось 10 здоровых особей. Материал для морфологического исследования фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина с последующей заливкой в парафин-воск. Изготовленные срезы толщиной 3-4 микрон окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином.

Рассчитывали среднюю арифметическую величину (X), среднее квадратическое отклонение (s), ошибку средней арифметической (m). Для сравнительного анализа изучаемых количественных показателей применяли двухвыборочный критерий Стьюдента с поправкой Уэлча для неравных дисперсий. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистические связи между

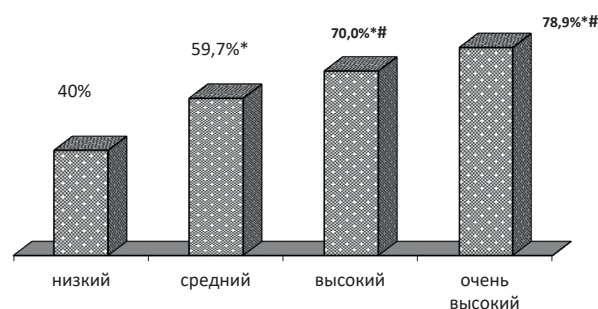
показателями изучали с помощью коэффициентов Пирсона и Спирмена.

## Результаты

При проведении спирометрии в 68,59% случаев наблюдалось значимое в сравнении с контролем снижение таких параметров, как МОС<sub>75</sub>, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>25-75</sub>, отражающих состояние дистальных отделов респираторной системы (рис. 1). У пациентов с АГ, ассоциированной с СД 2 типа, спирометрические отклонения отмечались несколько чаще – в 72,12%, чем при ЭАГ – в 67,27%.

Частота спирометрических нарушений прямо коррелировала со степенью гипертензии, соответственно при ЭАГ в 51,8 – 66,4-77,8% и при АГ, ассоциированной с СД II в 58,6 – 74,3-80,0% случаев.

При ЭАГ частота респираторных расстройств также увеличивалась при нарастании сердечно-сосудистого риска. Даже при низком риске в 40,0±9,8% были выявлены более низкие показатели спирометрии в сравнении с контрольной группой (рис. 1).



\* - статистическая значимость различий с низким риском, # - со средним риском

Рис.1. Частота спирометрических нарушений в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска

Наряду с показателями дистальной части кривой ФЖЕЛ наблюдалось снижение ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ и ФЖЕЛ, коррелирующее с увеличением степени АГ и категорией риска (таблица 1).

Наряду со снижением показателей бронхиальной проходимости и легочных объемов отмечалось

Таблица 1. Показатели спирометрии (% д.в.) у больных АГ различных групп (M±m)

Параметры	Контроль	ЭАГ	АГ+СД II
ОФВ <sub>1</sub>	100,50±2,89	88,94±1,01**	82,47±1,29*** ##
ПСВ	100,25±2,43	83,44±1,21 **	79,71±1,44*** #
ЖЕЛ	99,67±1,86	87,98±1,28 **	81,24±1,20*** #
ФЖЕЛ	99,13±2,08	88,18±1,19 *	80,73±1,26*** #
МОС <sub>50</sub>	98,67±2,01	75,33±1,88**	68,58±1,71*** #
МОС <sub>75</sub>	93,4±1,78	66,57±1,13***	60,39±1,81***
МОС <sub>25-75</sub>	103,01±1,21	80,77±1,16***	74,73±1,59***
ИТ	89,81±0,98	84,66±0,46*	83,74±0,82 *

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  с контролем # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,01$ ; ### -  $p < 0,001$  с ЭАГ



повышение сопротивления дыхательных путей – R-occlusion (рис. 2), прогрессирующее при нарастании степени АГ. Положительная корреляционная связь средней силы наблюдалась между величиной АД и R-occlusion у пациентов с ЭАГ и ассоциированной с СД II: с величиной САД 0,396 и 0,371; ДАД – 0,373 и 0,358; средним гемодинамическим соответственно 0,361 и 0,342 в группах больных. R-occlusion нарастало при увеличении сердечно-сосудистого риска. Величина R-occlusion была выше ( $p < 0,01$ ) при сниженных показателях спирометрии:  $0,51 \pm 0,04$  kPa/ms ( $143,3 \pm 8,33\%$  д.в.) и  $0,53 \pm 0,05$  kPa/ms ( $149,6 \pm 8,47\%$  д.в.) при ЭАГ и СД II. Однако, даже при неизменных данных спирометрии бронхиальное сопротивление отличалось от контроля, составив  $0,38 \pm 0,04$  kPa/ms ( $105,8 \pm 6,53\%$  д.в.) и  $0,39 \pm 0,05$  kPa/ms ( $108,9 \pm 6,71\%$  д.в.).

Выявлена зависимость частоты и тяжести нарушений от индекса массы тела (ИМТ). При ИМТ от 20 до 25 кг/м<sup>2</sup> частота спирометрических отклонений составила 56,14%; при повышенном весе (ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) – в 63,89%; при ожирении – в 76,11% ( $p < 0,05$  в сравнении с нормальной и повышенной массой тела). Корреляция (r) составила с ОФВ1 (-) 0,493; ПСВ (-) 0,401; ЖЕЛ (-) 0,476; МОС50 (-) 0,394; МОС75(-) 0,393; МОС25-75(-) 0,415.

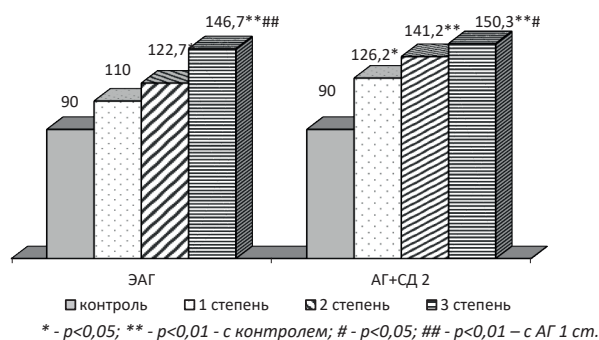


Рис.2. Бронхиальное сопротивление при разной степени АГ (% д.в.)

Увеличение длительности АГ также сопровождалось нарастанием респираторных нарушений: при АГ со стажем менее 10 лет ухудшение спирометрических показателей выявлено в 62,99%, при АГ  $\geq 10$  лет – в 72,3% ( $p > 0,05$ ). Однако статистически значимой связи длительности АГ с величиной спирометрических показателей не выявлено.

Исследование состояния сурфактантной системы легких по анализу конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) выявило снижение поверхностной активности (ПА) легочного сурфактанта, что подтверждается увеличением поверхностного напряжения (ПН мин):  $33,71 \pm 0,76$  мН/м, в контроле –  $30,81 \pm 0,35$  мН/м ( $p < 0,05$ ) и снижением индекса стабильности (ИС):  $0,68 \pm 0,019$ , в контроле –  $0,75 \pm 0,02$  ( $p < 0,01$ ) (таблица 2).

При АГ ассоциированной с СД II снижение ПА легочного сурфактанта было более значимым среди пациентов со сниженными спирометрическими показателями в сравнении с неизменными параметрами: ПНмин ( $36,92 \pm 0,71$  и  $32,49 \pm 0,91$  мН/м соответственно,  $p < 0,05$ ), Индекс стабильности ( $0,59 \pm 0,019$  и  $0,71 \pm 0,028$  соответственно,  $p < 0,01$ ). При АГ с СД II обнаружена умеренная отрицательная связь показателей спирометрии с ПН мин ( $p < 0,05$ ) (r - от 0,321 до 0,390); и положительная – с ИС ( $p < 0,05$ ) (r - от 0,314 до 0,391). Уровень НВА1с, более вероятно, является основной составляющей в степени снижения поверхностной активности легочного сурфактанта при диабете.

Исследование центральной и периферической гемодинамики, наряду с характерными для АГ изменениями, выявило расширение переднезаднего размера правого желудочка (ПЖ) и увеличение систолического потока в легочной артерии (maxAPulm), без статистически значимых различий между группами пациентов с АГ. Также был уменьшен кровоток в раннюю фазу диастолического наполнения левого (ЕМК) и правого (ЕТК) желудочков, увеличение наполнения в период систолы предсердий (АМК и АТК), уменьшение отношений ЕМК/АМК ( $1,10 \pm 0,02$  и  $1,10 \pm 0,02$ ) ЕТК/АТК, ( $1,30 \pm 0,02$  и  $1,26 \pm 0,02$ ), более выраженное при СД II. Наличие вентиляционных расстройств сопровождалось более значимым снижением ЕМК и ЕТК, увеличением АМК и АТК в сравнении с пациентами, имеющими неизменные спирометрические показатели ( $p > 0,05$ ). Диастолическая дисфункция правого желудочка нарастала при 2-й и 3-й степени АГ. При АГ, ассоциированной с СД II выраженность диастолической дисфункции желудочков меньше зависела от степени гипертензии. Выявлена тесная ( $p < 0,01$ ) корреляционная взаимосвязь показателей трансмитрального и транстрикуспидального потоков с параметрами спирометрии (r - от 0,497 до

Таблица 2. Показатели конденсата выдыхаемого воздуха при АГ разной степени (M $\pm$ m)

Показатели	Контроль n=28	ЭАГ			АГ+СД II		
		АГ1	АГ2	АГ3	АГ1	АГ2	АГ3
ПНмин мН/м	$30,94 \pm 0,47$	$30,97 \pm 0,39$	$31,49 \pm 0,75$	$32,01 \pm 0,62$	$34,32 \pm 0,99$ *	$35,94 \pm 1,12$ **	$35,48 \pm 1,08$ **
ИС	$0,75 \pm 0,021$	$0,74 \pm 0,016$	$0,72 \pm 0,019$	$0,71 \pm 0,024$ *	$0,64 \pm 0,031$ **	$0,62 \pm 0,024$ **	$0,63 \pm 0,029$ **

Примечание: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  с контролем

0,623). Снижение спирометрических показателей сопровождалось более выраженными ( $p < 0,05$ ) гемодинамическими нарушениями. Выявлена средней силы значимая связь величины ОФВ1 с толщиной МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ, величиной  $\max AP_{\text{Pulm}}$  и ПЖ ( $r$  - от  $(-)0,336$  до  $(-)0,496$ ). Подобная взаимосвязь была между уровнем ЖЕЛ с ММЛЖ и индексом ММЛЖ ( $r$  - от  $(-)0,310$  до  $(-)0,370$ ). Положительная умеренная корреляция наблюдалась между фракцией выброса и ОФВ1 ( $r=0,374$  при ЭАГ;  $r=0,310$  – при СД 2); между ЖЕЛ с ФВ ( $r=0,430$  и  $r=0,501$ ) и FS ( $r=0,371$  и  $r=0,431$ ).

Полученные авторами результаты исследований свидетельствуют о влиянии респираторных нарушений на состояние гемодинамики и выраженность диастолической дисфункции желудочков при АГ.

Величина расчетного среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) была выше при АГ в сравнении с контролем ( $p < 0,01$ ), составив  $25,62 \pm 0,79$  мм рт.ст. при ЭАГ и  $25,87 \pm 0,96$  мм рт.ст. при АГ, ассоциированной с СД II (в контроле  $14,63 \pm 0,47$  мм рт.ст.). Легочная гипертензия (ЛГ) диагностирована у 74,73% пациентов с АГ, величина СрДЛА увеличивалась при нарастании степени гипертензии. Наблюдалась тесная положительная связь ( $p < 0,01$ ) величины СрДЛА с толщиной МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ ( $r$  от 0,409 до 0,481); умеренная связь ( $p < 0,05$ ) с размером ПЖ,  $\max A_{\text{orte}}$ ,  $\max AP_{\text{Pulm}}$ , ОПС ( $r$  от 0,301 до 0,409); отрицательная связь с отношением ЕТК/АТК ( $r=0,311$  и  $r=0,319$ ). Величина СрДЛА была прямо пропорциональна выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ.

Исследование плечевой артерии (ПЛА) показало утолщение комплекса интима-медии (КИМ) ( $0,58 \pm 0,01$  и  $0,60 \pm 0,02$  мм), адвентиции ( $0,69 \pm 0,02$  и  $0,71 \pm 0,03$  мм), плотности сосудистой стенки ( $120,83 \pm 9,12$  и  $116,64 \pm 9,85$  УЕ), расширение внутреннего диаметра ПЛА ( $0,39 \pm 0,01$  и  $0,38 \pm 0,02$  см). Статистически значимое увеличение КИМ отмечалось лишь при 2-й и 3-й ст. АГ, в то время как адвентиции и плотности уже при АГ 1-й степени ( $p < 0,05$ ). Величина данных параметров зависела от категории сердечно-сосудистого риска. Выявлена отрицательная корреляционная связь между толщиной адвентиции и КИМ с ОФВ1 и ЖЕЛ. Средней силы корреляционная связь была между СрДЛА с толщиной адвентиции, КИМ и плотностью сосудистой стенки при различной АГ.

Эндотелиальная дисфункция проявлялась уменьшением ( $p < 0,01$ ) прироста диаметра ПЛА к концу компрессии и парадоксальным расширением ПЛА после декомпрессии; удлинением ( $p < 0,001$ ) времени восстановления исходного диаметра. Эндотелиальная дисфункция была более выражена при АГ, ассоциированной с СД II и прогрессировала при нарастании степени АГ. Наблюдалась тесная взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и снижения спирометрических показателей при АГ: отрицательная

умеренная связь между приростом диаметра ПЛА при компрессии, временем восстановления исходного диаметра с ОФВ1, ЖЕЛ, МОС50 и МОС75 ( $r=(-)0,328$  -  $(-)0,556$ ).

При анализе состояния кислотно-основного и газового состава артериальной и венозной крови при АГ наблюдалась тенденция к смещению в сторону ацидоза, ухудшение оксигенации, нарастание гиперкапнии. Данные изменения были более выражены при АГ, ассоциированной с СД II, а также при нарастании степени гипертензии. Более значимые ( $p < 0,05$ ) уровни ацидоза, гипоксемии и гиперкапнии наблюдались у пациентов со сниженными спирометрическими показателями в сравнении с пациентами с сохранными функциональными параметрами.

Поиск возможного морфологического субстрата выявленных изменений проводился в условиях экспериментальной АГ, в том числе при моделировании аллоксанового диабета. Патоморфологические изменения при хронической АГ характеризовались неравномерной гипертрофией гладкомышечных клеток стенки легочных артерий, вазоспазмом, лимфоидно-макрофагальной реакцией в периваскулярных и перибронхиальных зонах, гиперсекрецией эпителия терминальных бронхиол. На уровне терминальных бронхиол происходила перикалибровка сосудов, фиброз интерстициальной ткани (рис. 3 а, б). В капиллярах интерстиция эритроцитарные тромбы. При АГ на фоне аллоксанового диабета отмечались более выраженные изменения: плазматическое пропитывание сосудистой стенки артерий, просвет спазмирован, базальная мембрана извитая, прерывистая; ремоделирование ветвей легочной артерии, неравномерная гипертрофия гладкомышечных клеток, формирование микроаневризм, очаги гемосидероза.

В сосудах – гипертрофия гладкомышечных клеток, извитой ход, участки инвагинации по принципу «сосуд в сосуде» – признак легочной гипертензии. В периваскулярной зоне макрофагальная инфильтрация, отек, очаги дистелектазов. Просвет бронхов спазмирован, очаги эмфиземы, полнокровие капилляров (рис. 3 в, г).

Выявленные патоморфологические изменения объясняют наличие функциональных респираторных нарушений: утолщение стенок и спазм легочных артерий, клеточная инфильтрация перибронхиальных и периваскулярных зон, бронхоспазм, утолщение стенок терминальных бронхиол, участки повышенной воздушности легочной ткани. Клинически и функционально это проявляется нарушением бронхиальной проходимости, ухудшением газообмена и легочной гипертензией.

### Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало, что средние величины всех дыхательных объемов при

АГ были достоверно ниже, чем в контроле, кроме того, ассоциация АГ с СДII проявлялась более низкими показателями спирометрии. Объемные и скоростные показатели ФВД напрямую зависели от степени гипертензии и категории сердечно-сосудистого риска и прогрессировали при увеличении длительности АГ. Более значимое снижение спирометрических параметров при АГ, ассоциированной с диабетом объясняется наличием метаболических нарушений, характерных для диабета 2 типа. Именно сочетание этих двух патологий увеличивает частоту респираторных нарушений.

Эссенциальная АГ не сопровождалась значимыми нарушениями ССЛ за исключением ИС при АГ 3 степени, в то время как при АГ ассоциированной с СД II наблюдалось прогрессирующее в зависимости от степени АГ снижение ПА легочного сурфактанта. Полученные нами результаты свидетельствуют о значимом вкладе сниженной поверхностной активности ССЛ в механизм респираторных нарушений при СД 2 типа, и незначительном ее влиянии на показатели бронхиальной проходимости и легочные объемы при ЭАГ.

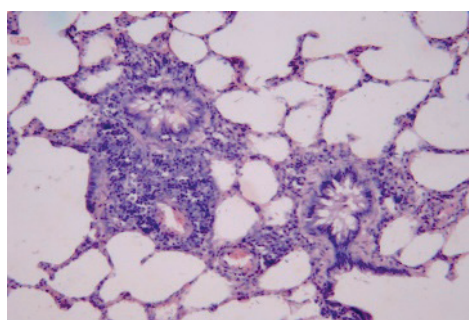
Функциональное исследование внутрисердечной гемодинамики выявило изменение показателей транстрикуспидального потока и увеличение размеров ПЖ даже при сохраненной фракции выброса ЛЖ. Это свидетельствует о том, что правые отделы вовлекаются в патологический процесс уже на ранних стадиях АГ, при отсутствии признаков сердечной недостаточности. По мере нарастания гипертрофии ЛЖ отмечалось повышение давления в системе легочной артерии.

Наблюдалась тесная взаимосвязь ( $p<0,05$ ) между эндотелиальной дисфункцией и показателями ФВД. При наличии сниженных спирометрических показателей отмечались более значимые ( $p<0,05$ ) уровниацидоза, гипоксемии и гиперкапнии в сравнении с пациентами с сохранными функциональными параметрами.

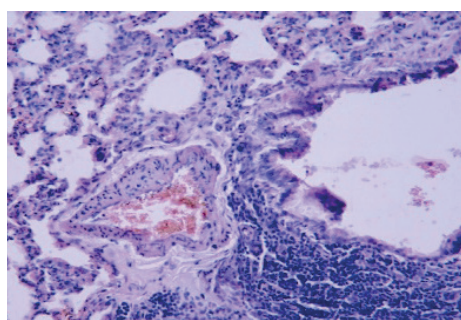
Патоморфологические изменения при проведении экспериментальной АГ позволили получить объяснение возникающим функциональным нарушениям в респираторной системе, что обусловлено вазоспазмом и утолщением стенок легочных артерий, развитием инфильтрации перибронхиальных и периваскулярных зон, сужением просвета и утолщением стенок дистальных бронхиол, наличием зон избыточной воздушности легких. Данные патоморфологические нарушения сопровождаются клинико-функциональными признаками снижения бронхиальной проходимости, ухудшением газообмена и формированием легочной гипертензии.

### Заключение

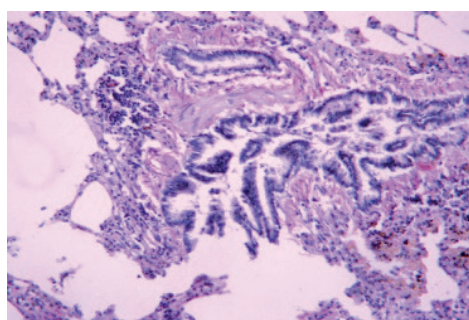
Результаты наших клинических и экспериментальных исследований подтверждают наличие респираторных нарушений у пациентов с эссенциальной и ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа АГ. Нарушения ФВД при АГ проявляются в ухудшении бронхиальной проходимости, преимущественно на уровне дистальных отделов, уменьшении емкостных показателей, увеличении бронхиального сопротивления; наличии нарушения газообмена в виде склонности к респираторному



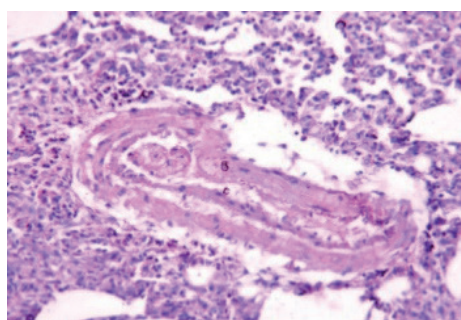
(a)



(б)



(в)



(г)

Рис.3. Легкое при АГ (а,б) и АГ+СД (в,г) Окраска гематоксилин. и эозином. Ув. X 200



ацидозу, гипоксемии и гиперкапнии; снижении поверхностной активности легочного сурфактанта. Функциональные респираторные нарушения сопровождаются развитием легочной гипертензии, диастолической дисфункцией обоих желудочков, и эндотелиальной дисфункцией. Нарушения ФВД и гемодинамических параметров усугублялись при нарастании степени АГ и категории сердечно-сосудистого риска. Также нарушения углеводного обмена вносят существенный вклад в респираторные нарушения при АГ, что подтверждается более выраженными нарушениями ФВД при сахарном диабете 2 типа.

Патоморфологические изменения, выявленные при моделировании артериальной гипертензии,

подтверждают наличие морфологического субстрата, объясняющего функциональные респираторные нарушения.

Результаты данных клинико-экспериментальных исследований подтверждают сформулированную нами ранее концепцию, что легкие можно рассматривать как орган-мишень при артериальной гипертензии наряду с уже известными – сердце, почки, головной мозг, сосуды [20]. Все это дает основание для дальнейшего изучения состояния респираторной системы при АГ различного генеза, необходимость динамичного мониторинга функции внешнего дыхания при АГ, учет этих особенностей при подборе терапии и составлении прогноза течения заболевания и будущих рисков.

*Список литературы / References:*

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017;389:37–55.
2. ESC/ESH GUIDELINES for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021–3104. <https://doi:10.1093/eurheartj/ehy339>
3. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2001-2018 гг.: Стат.сборники. Астана. 2002-2019 гг. *Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavoookhraneniya v 2001-2018 gg.: Stat.sborniki. Astana. 2002-2019 gg. (In Russian)*
4. Claude Lenfant Гипертензия и ее последствия: состояние проблемы в мире. *Артериальная гипертензия*. 2005;11(2):86–93. *Claude Lenfant Gipertenziya i ee posledstviya: sostoyanie problemy v mire. Arterial'naya gipertenziya. 2005;11(2):86–93. (In Russian)*
5. Гогин ЕЕ. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. *Consilium Medicum*. 2004;6(5):324–332. *Gogin EE. Gipertonicheskaya bolezny: osnovy patogeneza, diagnostika i vybor lecheniya. Consilium Medicum. 2004;6(5):324–332. (In Russian)*
6. Маколкин ВИ. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2006;2:83–85. *Makolkin VI. Mikrotsirkulyatsiya i porazhenie organov-mishenei pri arterial'noi gipertonii. Kardiologiya. 2006;2:83–85. (In Russian)*
7. Абросимов ВН, Глотов СИ, Фомина ВА. Об одной из форм одышки у больных гипертонической болезнью. Сб. тез. 1 Конгр. ассоциации кардиологов стран СНГ, Москва. 1997;145. *Abrosimov VN, Glotov SI, Fomina VA. Ob odnoi iz form odyshki u bol'nykh gipertonicheskoi boleznyu. Sb. tez. 1 Kongr. assotsiatsii kardiologov stran SNG, Moskva. 1997;145. (In Russian)*
8. Бокша ВГ. Нарушение дыхательной функции при бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваниях. Киев: «Здоровья». 1991;199. *Boksha VG. Narushenie dykhatel'noi funktsii pri bronkholegichnykh i serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh. Kiev: «Zdorov'ya». 1991;199. (In Russian)*
9. Сейсембеков ТЗ, Козлова ИЮ, Смаилова ГТ. Функция внешнего дыхания при артериальной гипертензии I и II степени. Тер. архив. 2002;74(12):27–29. *Seisembekov TZ, Kozlova IYu, Smailova GT. Funktsiya vneshnego dykhaniya pri arterial'noi gipertonii I i II stepeni. Ter. arkhiv. 2002;74(12):27–29. (In Russian)*
10. Абросимов ВН, Глотов СИ, Жукова ЛА, Алексеева ЕА. Многообразие синдрома одышки при гипертонической болезни. *Вестник современ. клин. медицины*, 2015;8(5):13–18. *Abrosimov VN, Glotov SI, Zhukova LA, Alekseeva EA. Mnogoobrazie sindroma odyshki pri gipertonicheskoi bolezni. Vestnik sovremen. klin. meditsiny, 2015;8(5):13–18. (In Russian)*
11. Щёкотов ВВ, Варламов ПН, Урбан ПИ. Гипервентиляция как фактор риска эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. *Медицинский альманах*. 2011;3(15):76–77. *Shchekotov VV, Varlamov PN, Urban PI. Giperventilyatsiya kak faktor riska endotelial'noi disfunktsii u bol'nykh gipertonicheskoi boleznyu. Meditsinskii al'manakh. 2011;3(15):76–77. (In Russian)*
12. Weiss S. Pulmonary function as a phenotype physiologic marker of cardiovascular morbidity and mortality. *Chest*. 2001;99:265–266.
13. Sunyer J, Ulrik C. Level of FEV1 as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality: an effect beyond smoking and physical fitness? *Eur. Respir. J.* 2005;25:587–588.
14. Глезер МГ. Лечение артериальной гипертензии: блокаторы б-адренорецепторов. *Рус.Медиц.Журнал*. 2000;1(1):19–24. *Glezer MG. Lechenie arterial'noi gipertonii: blokatory b-adrenoretseptorov. Rus.Medits.Zhurnal. 2000;1(1):19–24. (In Russian)*
15. Карпов ЮА. Лечение артериальной гипертензии: выбор первого препарата. *Рус.Медиц.Журнал*. 2001;9(10):396–401. *Karpov Yu.A. Lechenie arterial'noi gipertonii: vybor pervogo preparata. Rus.Medits.Zhurnal. 2001;9(10):396–401. (In Russian)*
16. Farsang CK, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Society of Hypertension Scientific Newsletter*. 2016;17:62.
17. Baker JG, Wilcox RG. beta-Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax*. 2017;72:271–276.
18. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904–912.
19. Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest* 2002;121:230–241.



20. Сейсембеков ТЗ, Муравлева ЛЕ, Тусупбекова ММ. и соавт. Артериальная гипертензия при сахарном диабете (результаты клинических и экспериментальных исследований 1995-2007г.г. Обзор канд., докт. Диссертаций. Астана медициналык журналы. 2008;1(46):189–19.

*Seisembekov TZ, Muravleva LE, Tusupbekova MM i soavt. Arterial'naya gipertenziya pri sakharnom diabete (rezul'taty klinicheskikh i eksperimental'nykh issledovaniy 1995-2007g.g. Obzor kand., dokt. Dissertatsii. Astana meditsinalyk zhurnaly. 2008;1(46):189–19. (In Russian)*