

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 612.824:616.24:616.12-008.331

## Особенности мозгового кровотока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией

**Н. Б. Полетаева, О. В. Теплякова, И. Ф. Гришина, А. А. Клепикова**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

### Контактная информация:

Полетаева Нина Борисовна,  
ФГБУ ВО УГМУ Минздрава России,  
ул. Репина, д. 3, Екатеринбург,  
Россия, 620028.  
Тел.: 8(343)338–07–87.  
E-mail: ninanova@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
27.03.20 и принята к печати 11.07.20.*

### Резюме

**Цель исследования** — проанализировать особенности церебрального кровотока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), ассоциированной с артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** Проведено одномоментное кросс-секционное исследование, в которое вошли 90 лиц мужского пола 40–60 лет. Из них 30 пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ (ХОБЛ + АГ), вошли в группу исследования, 30 лиц с изолированной ХОБЛ составили группу сравнения, 30 здоровых добровольцев вошли в группу контроля. Всем участникам были проведены физикальное исследование, спирография, суточное мониторирование артериального давления (АД), ультразвуковое исследование церебральных сосудов. **Результаты.** У пациентов с ХОБЛ + АГ в сравнении с контролем наблюдалось увеличение диаметра ( $p = 0,018$ ) и комплекса интима-медиа общей сонной артерии ( $p = 0,003$ ) при отсутствии изменения скоростных показателей, индекса резистентности (RI) и пульсационного индекса (PI). В бассейне внутренней сонной артерии отмечался рост значений RI ( $p = 0,018$ ). На интракраниальном уровне наблюдалось снижение конечно-диастолической скорости (EDV) ( $p = 0,03$ ) и усредненной по времени средней скорости кровотока (TAV) ( $p = 0,033$ ) без должных изменений RI и PI. При этом в бассейне позвоночной артерии изменений скоростных показателей и индексов не отмечалось. Среди показателей церебральной перфузии у лиц с ХОБЛ + АГ статистически значимо возрастали гидродинамическое сопротивление ( $p = 0,0015$ ), внутричерепное давление (ВЧД) ( $p = 0,0048$ ), при этом индекс церебрального кровотока (ИЦК) был сопоставим с контролем. Оценка венозного мозгового кровотока показала рост диаметра внутренней яремной вены ( $p = 0,021$ ) при неизменных TAV вместе с повышением ВЧД, свидетельствующие о формировании венозной дисфункции. Также было показано, что индекс массы тела, объем форсированного выдоха за первую секунду, систолическое и диастолическое АД в совокупности определяют пиковую систолическую скорость кровотока в среднемозговой артерии. **Заключение.** Мозговой кровоток у пациентов с ХОБЛ + АГ характеризуется изменением артериального кровотока на уровне как интра-, так и экстракраниальных сосудов, при сохранении нормального ИЦК, а также формированием артериовенозной дисгемии, на фоне ремоделирования церебрального сосудистого русла.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, мозговой кровотока, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Поletaева Н. Б., Теплякова О. В., Гришина И. Ф., Клепикова А. А. Особенности мозгового кровотока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):676–687. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-676-687

## Features of cerebral blood flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with hypertension

N. B. Poletaeva, O. V. Teplyakova,  
I. F. Grishina, A. A. Klepikova  
Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

**Corresponding author:**  
Nina B. Poletaeva,  
Ural State Medical University,  
3 Repin str., Ekaterinburg, 620028 Russia.  
Phone: 8(343)338–07–87.  
E-mail: ninanova@mail.ru

Received 27 March 2020;  
accepted 11 July 2020.

### Abstract

**Objective.** The aim of the work was to study the features of cerebral blood flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated with hypertension (HTN). **Design and methods.** A cross-sectional study was conducted, which included 90 males 40–60 years old. Of these, 30 patients with chronic COPD associated with HTN (COPD + HTN) were included in the study group, 30 individuals with isolated COPD were in the comparison group, 30 healthy volunteers were included in the control group. All participants underwent physical examination, spirometry, 24-hour blood pressure monitoring and ultrasound examination of cerebral vessels. **Results.** Patients with COPD + HTN in comparison with the control showed an increase in the diameter ( $p = 0,018$ ) and complex of the intima-media of the common carotid artery ( $p = 0,003$ ) while the velocities, resistance index (RI) and pulsation index (PI) did not change. In the basin of the internal carotid artery an increase in RI values was noted ( $p = 0,018$ ). At the intracranial level there was a decrease in the end-diastolic velocity ( $p = 0,03$ ) and the time-averaged average blood flow velocity (TAV) ( $p = 0,033$ ) without due changes RI and PI. At the same time no changes in speed indicators and indices were noted in the vertebral artery basin. Among the indicators of cerebral perfusion in patients with COPD + HTN, hydrodynamic resistance ( $p = 0,0015$ ), intracranial pressure (ICP) ( $p = 0,0048$ ) significantly increased, and the cerebral blood flow index was comparable with the control. Assessment of venous cerebral blood flow showed an increase in the diameter of the internal jugular vein ( $p = 0,021$ ) with unchanged TAV together with an increase in ICP indicating the formation of venous dysfunction. It was shown that the body mass index, forced expiratory volume at the first second, systolic and diastolic blood pressure together determine the peak systolic blood flow velocity from the midbrain artery. **Conclusions.** The cerebral blood flow in patients with COPD + HTN is characterized by a change in arterial blood flow at the level of both intra- and extracranial vessels, while maintaining a normal cerebral blood flow index, as well as the formation of arteriovenous dyshemia against the background of remodeling of the cerebral vascular bed.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, cerebral blood flow, ultrasound

For citation: Poletaeva NB, Teplyakova OV, Grishina IF, Klepikova AA. Features of cerebral blood flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(6):676–687. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-676-687

**Введение**

По данным Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) страдают порядка 65 миллионов человек в мире, артериальной гипертензией (АГ) — около 1,13 миллиарда. В 50–85% случаев ХОБЛ и АГ встречаются совместно и усугубляют течение друг друга [1, 2]. Однако многие вопросы совместного влияния этих нозологий на органы и системы остаются неизученными. Современная концепция ХОБЛ как системного заболевания предполагает вовлечение в процесс не только легких, но также сердца, сосудов, центральной нервной системы. Эти же органы являются органами-мишенями АГ. На сегодня известно, что и при ХОБЛ, и при АГ имеют место ремоделирование сердечно-сосудистой системы [3, 4], повышение жесткости и изменение толщины комплекса интима-медиа магистральных артерий [5, 6], эндотелиальная дисфункция [7, 8], изменения церебрального кровотока [9, 10]. Известно, что АГ и ХОБЛ способны оказывать негативное влияние на мозговую гемодинамику, однако в настоящее время практически отсутствуют сведения о состоянии мозгового кровотока при сочетании

указанных нозологий. Кроме того, исходя из социально-экономической, демографической и медицинской значимости проблемы острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, а также наличия при ХОБЛ и АГ сходных факторов риска (возраст, курение, наследственность и прочее) и патогенетических механизмов (системное воспаление, оксидативный стресс, нейрогуморальная дисфункция и другое [2, 11]), изучение вопроса состояния церебральной гемодинамики при сочетании двух нозологий представляет исследовательский интерес.

**Цель исследования** — проанализировать особенности мозгового кровотока у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, по данным ультразвукового дуплексного сканирования.

**Материалы и методы**

В исследование включено 90 лиц мужского пола, которые в дальнейшем были разделены на 3 группы. В основную группу вошли 30 пациентов с ХОБЛ II–III стадии, ассоциированной с АГ 1–2-й степени. Группу сравнения составили 30 пациентов с ХОБЛ II–III стадии. В группу контроля вошли 30 здоро-

Таблица 1

**ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУПП, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ**

Параметр	Группа контроля n = 30 (1)	Группа ХОБЛ n = 30 (2)	Группа ХОБЛ + АГ n = 30 (3)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Возраст, годы	54,4 ± 2,8 (53,2–55,7)	54,5 ± 2,6 (53,5–55,6)	54,0 ± 2,6 (52,7–55,3)	2,73	1,41	1,5
Индекс курильщика, пачка-лет	0,4 ± 0,35 (0,17–0,54)	40,5 ± 19,3 (33,5–47,5)	45,4 ± 23,4 (32,9–57,8)	< 0,0001	< 0,0001	1,35
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,7 ± 2,7 (22,4–25)	23,6 ± 2,7 (22,3–24,8)	23,5 ± 2,7 (22,3–24,8)	2,61	2,4	2,94
ОФВ <sub>1</sub> , %	86 ± 4 (84–86)	45 ± 16 (38–51)	49 ± 14 (42–56)	< 0,0001	< 0,0001	1,05
ФЖЕЛ, %	95 ± 3 (94–96)	54 ± 18 (46–61)	52 ± 15 (45–60)	< 0,0001	< 0,0001	2,4
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	78 ± 3 (77–80)	55 ± 13 (50–61)	57 ± 12 (52–62)	< 0,0001	< 0,0001	2,16
ЧСС, уд/мин	70 ± 9 (67–74)	75 ± 12 (70–80)	76 ± 10 (70–80)	0,30	0,18	2,52
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	126,5 ± 10,2 (122,5–130,5)	126,6 ± 8,6 (123,1–130,1)	151,7 ± 10,2 (146,9–156,5)	2,91	< 0,0001	< 0,0001
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	80,8 ± 10,2 (76,8–84,8)	78,3 ± 7,7 (75,3–81,4)	87,9 ± 8,4 (83,9–91,9)	0,96	0,45	0,0006
Длительность ХОБЛ	–	13,22 ± 2,34 (12,3–14,15)	12,65 ± 2,3 (11,57–11,73)	–	–	0,41
Длительность АГ	–	–	10,85 ± 2,37 (9,7–11,96)	–	–	–

**Примечание:** ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

вых добровольцев. Все лица были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ). Подробная характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

Диагноз ХОБЛ устанавливался согласно рекомендациям GOLD 2011. Пациенты, включенные в исследование, были клинически стабильны и получали базисную терапию короткодействующими или пролонгированными ингаляционными М-холинолитиками,  $\beta_2$ -агонистами короткого действия.

Диагноз АГ устанавливался согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии (ВНОК, 2010). Пациенты с АГ получали антигипертензивную терапию (антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики), на фоне которой были достигнуты целевые уровни артериального давления (АД).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 24.06.2015). Все участники подписали добровольное информированное согласие.

Из исследования были исключены пациенты с ХОБЛ в стадии обострения, бронхиальной астмой и другими заболеваниями легких, клиническими проявлениями ишемической болезни сердца, симптоматическими АГ, неконтролируемой АГ, первичной легочной гипертензией, нарушениями мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмой в анамнезе, врожденными аномалиями развития и клинически значимым атеросклеротическим поражением церебральных сосудов, сахарным диабетом, тяжелой печеночной и почечной недостаточностью, анемией.

Всем участникам было проведено общеклиническое обследование, включавшее объективный осмотр с аускультацией легких, сердца, сосудов, измерение антропометрических показателей, оценку ИМТ по Кеттле. Выполнялись исследование функции внешнего дыхания согласно рекомендациям Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (ATS/ERS, 2005), суточное мониторирование АД согласно рекомендациям экспертов Европейского общества по изучению артериальной гипертонии (ESH, 2013), ультразвуковое исследование церебрального кровотока согласно алгоритму Ю. М. Никитина [12–14].

Исследование церебральной гемодинамики проводили ультразвуковым методом в положении пациента лежа на спине после 10-минутного отдыха с помощью ультразвукового сканера VIVID-7 (General Electric, США).

Оценивали толщину комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА), диаметры ОСА и внутренней сонных артерий, позвоночных

артерий (ПА), яремных вен (ЯВ), пиковую систолическую скорость (PSV см/сек), конечную диастолическую скорость (EDV, см/сек), усредненную по времени среднюю скорость кровотока (TAV, см/с), пульсационный индекс (PI), индекс резистентности (RI) артерий; усредненную по времени среднюю скорость кровотока (TAV, см/с) позвоночных вен, ЯВ, вен Розенталя.

Для оценки церебральной перфузии рассчитывали следующие показатели:

Церебральное перфузионное давление (ЦПД) [15]:  $ЦПД = TAV / (TAV - EDV) \times (АД_{ср} - ДАД)$ ; где АД ср — среднее артериальное давление ( $АД_{ср} = (САД - ДАД) / 3 + ДАД$ , где САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление).

Гидродинамическое сопротивление (ГС) =  $АД_{ср} / TAV$  [16].

Индекс церебрального кровотока (ИЦК) =  $ЦПД / ГС$  [17].

Показатель внутричерепного давления (ВЧД) (индекс Клингельхофера) =  $RI \times АД_{ср} / TAV$  [18], где RI — резистивный индекс средней мозговой артерии (СМА).

Статистический анализ данных был выполнен с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc, США). Характер распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка, равенство дисперсий выборок определяли с помощью теста Левина. Значимость различий в группах показателей с нормальным распределением оценивалась посредством однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), с распределением, отличным от нормального — критерия Краскела–Уоллиса. Апостериорные сравнения проводились с помощью критериев Стьюдента и Манна–Уитни. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони. Для выявления влияния факторов, связанных с параметрами церебральной гемодинамики и определения уровня их значимости, проводился множественный регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. За статистически значимое различие принято  $p < 0,05$ . Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $Mean \pm SD$ ) (95 % доверительный интервал, ДИ), с распределением, отличным от нормального — в виде медианы (Me (25%; 75 %) (95 % ДИ)).

### Результаты

Как видно из данных, представленных в таблице 2, среди пациентов с ХОБЛ регистрировались высокие значения КИМ, что свидетельствовало о формировании у пациентов изучаемой группы

## ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО МОЗГОВОГО КРОВотоКА

	Параметр	Группа контроля n = 30 (1)	Группа ХОБЛ n = 30 (2)	Группа ХОБЛ + АГ n = 30 (3)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
ОСА	Диаметр, мм	6,85 ± 0,61 (6,55–7,14)	7,77 ± 2,25 (6,99–8,56)	7,48 ± 0,64 (7,12–7,83)	0,24	0,018	1,86
	КИМ, мм	0,7 ± 0,09 (0,63–0,77)	1,02 ± 0,22 (0,9–1,1)	1,03 ± 0,16 (0,93–1,12)	0,003	0,003	2,88
	PSV, см/с	91,38 ± 13,64 (85,25–97,52)	75,5 ± 17,0 (69,75–81,26)	81,81 ± 27,91 (66,9–96,7)	0,003	0,6	0,96
	EDV, см/с	21,26 ± 6,27 (18,24–24,29)	15,55 ± 6,12 (13,47–17,62)	22,39 ± 9,02 (17,6–27,2)	0,006	1,98	0,006
	TAV, см/с	40,0 ± 7,8 (36,2–43,72)	34,54 ± 7,93 (31,86–37,22)	39,77 ± 11,65 (33,56–45,98)	0,06	2,85	0,18
	RI	0,7 (0,7; 0,76) (0,7–0,8)	0,79 (0,7; 0,82) (0,74–0,80)	0,71 (0,7; 0,74) (0,7–0,73)	0,54	2,37	2,25
	PI	1,8 (1,3; 1,9) (1,6–2,1)	1,65 (1,5; 2) (1,6–1,9)	1,55 (1,4; 1,9) (1,4–1,7)	1,92	1,71	0,45
ВСА	Диаметр, мм	5,5 ± 0,5 (5,37–5,64)	5,57 ± 0,71 (5,38–5,77)	5,7 ± 0,6 (5,41–5,97)	1,71	0,57	1,56
	PSV, см/с	78,1 ± 13,56 (74,4–81,8)	78,75 ± 13,58 (75,04–82,45)	80,32 ± 14,60 (73,48–87,15)	2,4	1,62	1,98
	EDV, см/с	32,45 ± 11,19 (29,39–35,50)	26,78 ± 7,37 (24,77–28,79)	27,27 ± 8,85 (23,12–31,41)	0,006	0,18	2,43
	TAV, см/с	47,92 ± 9,51 (45,32–50,51)	45,80 ± 9,5 (43,2–48,39)	47,57 ± 10,46 (42,67–52,47)	0,72	2,67	1,47
	RI	0,6 (0,56; 0,6) (0,56; 0,6)	0,64 (0,6; 0,7) (0,62–0,68)	0,66 (0,58; 0,69) (0,61–0,69)	< 0,0001	0,018	2,46
	PI	0,9 (0,9; 1,1) (0,9–1,0)	1,2 (1; 1,3) (1–1,2)	1,1 (0,9; 1,3) (0,9–1,3)	0,0027	0,21	2,1
СМА	PSV, см/с	91,16 ± 12,83 (87,66–94,67)	84,37 ± 14,61 (80,17–88,56)	81,34 ± 19,3 (71,75–90,95)	0,042	0,048	1,50
	EDV, см/с	41,94 ± 7,94 (39,77–44,06)	33,24 ± 8,05 (30,93–35,56)	36,10 ± 9,08 (31,59–40,61)	< 0,0001	0,03	0,66
	TAV, см/с	62,12 ± 10,96 (59,12–65,04)	54,25 ± 10,61 (51,2–57,3)	53,86 ± 12,73 (47,53–60,19)	< 0,0001	0,033	2,7
	RI	0,5 (0,5; 0,58) (0,5–0,56)	0,6 (0,55; 0,63) (0,58–0,6)	0,56 (0,50; 0,58) (0,50–0,58)	< 0,0001	0,66	0,027
	PI	0,8 (0,7; 0,9) (0,7–0,8)	0,9 (0,80; 1,10) (0,9–1,0)	0,8 (0,73; 0,90) (0,7–0,9)	< 0,0001	0,84	0,018
ПА	Диаметр, мм	3,77 ± 0,53 (3,63–3,91)	3,7 ± 0,46 (3,63–3,89)	3,95 ± 0,38 (3,77–4,12)	2,79	0,54	0,46
	PSV, см/с	43,69 ± 9,57 (41,13–46,25)	47,82 ± 11,12 (44,73–50,92)	47,33 ± 9,58 (42,84–51,82)	0,12	0,42	2,58
	EDV, см/с	14,29 ± 4,42 (13,1–15,47)	13,76 ± 4,63 (12,47–15,05)	14,24 ± 4,29 (12,23–16,24)	1,62	2,88	2,07
	TAV, см/с	23,36 ± 5,21 (21,96–24,75)	26,55 ± 9,68 (23,86–29,25)	25,62 ± 4,97 (23,3–27,95)	0,099	0,27	2,07
	RI	0,64 (0,6; 0,69) (0,6–0,69)	0,7 (0,64; 0,78) (0,67–0,74)	0,64 (0,6; 0,7) (0,61–0,7)	0,012	1,29	0,51
	PI	1,2 (1,1; 1,3) (1,1–1,4)	1,3 (1,2; 1,5) (1,2–1,4)	1,3 (1,1; 1,3) (1,1–1,33)	0,12	2,91	0,15

**Примечание:** ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АГ — артериальная гипертензия; ОСА — общая сонная артерия; ВСА — внутренняя сонная артерия; СМА — средняя мозговая артерия; ПА — позвоночная артерия; КИМ — комплекс интима-медиа; PSV — пиковая систолическая скорость; EDV — конечная диастолическая скорость; TAV — усредненная по времени средняя скорость кровотока; RI — индекс резистентности; PI — пульсационный индекс.

преимущественно гипертрофического варианта ремоделирования сосудистой стенки. Напротив, у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, дилатация сосудистой стенки ОСА в сочетании с ее гипертрофией, вероятно, указывала на формирование у пациентов с данной патологией преимущественно его эксцентрично-концентрического варианта.

В группе пациентов с ХОБЛ в сравнении с контролем и лицами с коморбидной патологией было отмечено статистически значимое снижение EDV при практически неизменных значениях RI и PI, что свидетельствовало о снижении упруго-эластических свойств ОСА у данной категории лиц, тогда как у лиц с ХОБЛ в ассоциации с АГ наблюдалась дилатация ОСА в сочетании с сопоставимыми с контролем значениями EDV, RI и PI, что могло быть свидетельством более выраженной ригидности и жесткости сосудистой стенки у пациентов с коморбидной патологией.

При сравнительном анализе показателей структурно-функционального состояния внутренней сонной артерии в исследуемых группах установлено, что у лиц с ХОБЛ при сохраненном диаметре артерии снижение скорости кровотока сопровождалось явным ростом значений индекса гидродинамического сопротивления и пульсационного индекса, что свидетельствует о ригидности сосудистой стенки и, в определенной степени, сохранении сосудистого тонуса. У пациентов с ХОБЛ в ассоциации с АГ имел место значимый рост индекса резистентности на фоне сопоставимых с контролем значений EDV, что, возможно, обусловлено повышением тонуса сосудов и, вероятно, нарушением компенсаторных механизмов церебральной гемодинамики на данном уровне.

Статистически значимые различия в исследуемых клинических группах были выявлены и в отношении скоростных показателей кровотока по СМА. У пациентов с ХОБЛ имело место снижение скорости кровотока на фоне высоких значений индекса резистентности и пульсационного индекса. Выявленные особенности состояния кровотока в СМА могут свидетельствовать о снижении эластичности магистральных артерий, увеличении тонуса мышц сосудистой стенки и периферического сопротивления кровотоку, а также, возможно, эндотелиальной дисфункции с формированием преимущественно гиперконстрикторного варианта.

Среди лиц с коморбидной патологией снижение скоростных показателей, напротив, сочеталось с неизменными значениями RI и PI, что может быть проявлением нарушения процесса ауторегуляции кровотока вследствие нарушения механизмов, регулирующих вазомоторный тонус, а также, по-

видимому, реактивности мелких пенетрирующих сосудов мозга.

Следующим этапом нашего исследования стала оценка параметров кровотока в вертебро-базиллярном бассейне.

Анализ скоростных показателей в группе пациентов с ХОБЛ продемонстрировал статистически значимый рост индекса резистентности в сравнении с контролем, тогда как другие показатели кровотока оставались неизменными, что можно объяснить включением ПА в процесс компенсации недостаточности кровотока в каротидном бассейне, поскольку ПА, как филогенетически более «старые» и устойчивые к гипоксии, в условиях нарушения кровотока в сонных артериях могут принимать на себя роль шунтирующего механизма.

В группе пациентов с ХОБЛ в ассоциации с АГ значимой динамики изменений кровотока в бассейне ПА в сравнении с пациентами с ХОБЛ и контролем выявлено не было, что может служить подтверждением отсутствия компенсации со стороны бассейна ПА, по-видимому, связанного со структурной перестройкой последних.

Для оценки особенностей церебральной гемодинамики следует учитывать не только состояние артериальной гемоциркуляции, но и ВЧД, состояние венозного оттока. С этой целью нами проанализированы такие показатели, как ВЧД, ЦПД, гидродинамическое сопротивление и ИЦК. Результаты анализа параметров церебральной перфузии не выявили различий ЦПД у пациентов с изолированной ХОБЛ и коморбидной патологией в сравнении с группой контроля (табл. 3). Аналогичные данные в исследуемых группах были получены и в отношении такого показателя, как интегральный показатель мозговой перфузии — ИЦК. Вместе с тем обращал на себя внимание факт статистически значимого увеличения таких гемодинамических показателей, как гидродинамическое сопротивление, что может быть объяснено спазмом и ремоделированием сосудистого церебрального русла как при ХОБЛ, так и при АГ, и рост ВЧД, свидетельствующий, вероятно, о нарушениях ликвородинамики и венозного оттока у пациентов с данной патологией.

Оценка параметров венозного кровотока продемонстрировала отсутствие различий между группами по скоростным показателям (табл. 4). Однако в группе ХОБЛ в ассоциации с АГ наблюдался статистически значимый рост диаметра внутренней ЯВ в сравнении с контролем. В норме растяжимость внутренней ЯВ определяет состояние мозгового венозного оттока и поддерживает церебральное венозное давление в пределах нормальных значений, что может рассматриваться в качестве доказательств

## ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ

Показатель	Группа контроля n = 30 (1)	Группа ХОБЛ n = 30 (2)	Группа ХОБЛ + АГ n = 30 (3)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
ЦПД	47,39 ± 10,40 (43,2–51,6)	49,3 ± 10,0 (45,1–53,5)	55,34 ± 10,39 (47,9–62,8)	1,53	0,144	0,36
ПГС	1,58 ± 0,29 (1,47–1,7)	1,95 ± 0,49 (1,75–2,16)	2,05 ± 0,43 (1,74–2,36)	0,0045	0,0015	1,8
ВЧД	0,87 ± 0,2 (0,79–0,95)	1,19 ± 0,39 (1,0–1,36)	1,14 ± 0,25 (0,96–1,33)	0,0015	0,0048	2,13
ИЦК	31,4 ± 11,0 (27,0–35,8)	26,75 ± 8,87 (23,0–30,5)	28,04 ± 7,95 (22,35–33,74)	0,11	0,39	2,07

**Примечание:** ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АГ — артериальная гипертензия; ЦПД — церебральное перфузионное давление; ПГС — показатель гидродинамического сопротивления; ВЧД — внутричерепное давление; ИЦК — индекс церебрального кровотока.

## ПОКАЗАТЕЛИ ВЕНОЗНОГО МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

	Показатель	Группа контроля n = 30 (1)	Группа ХОБЛ n = 30 (2)	Группа ХОБЛ + АГ n = 30 (3)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
ВР	TAV, см/с	11,76 ± 2,53 (11,0–12,5)	13,30 ± 4,2 (12,0–14,7)	12,0 ± 2,33 (10,8–13,2)	0,12	2,22	0,75
Внутренняя ЯВ	Диаметр, мм	12,03 ± 4,9 (10,7–13,3)	13,83 ± 5,6 (12,2–15,4)	15,2 ± 4,6 (13,3– 17,0)	0,24	0,021	0,9
	TAV, см/с	36,6 ± 17,6 (31,9–41,3)	45,6 ± 29,8 (37,7–53,4)	32,8 ± 17,4 (25,8–39,9)	0,18	1,08	0,138
ПВ	TAV, см/с	24 (14; 35) (15–28)	26 (18; 36) (20–32)	24 (16,5; 30,5) (19–27)	0,87	0,87	2,01

**Примечание:** ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АГ — артериальная гипертензия; ВР — вена Розенталя; ЯВ — яремная вена; ПВ — позвоночная вена; TAV — усредненная по времени средняя скорость.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПОШАГОВОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ РЯДА ФАКТОРОВ НА ПИКОВУЮ СИСТОЛИЧЕСКУЮ СКОРОСТЬ КРОВОТОКА В СРЕДНЕМОЗГОВОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Фактор	β	95% ДИ	SE	p
Свободный член	177,94	55,04–300,84	50,22	0,012
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	–6,0	–10,95–(–1,05)	2,03	0,025
САД, мм рт. ст.	1,06	0,05–2,07	0,41	0,042
Индекс курильщика, пачка-лет	–1,06	–1,78–(–0,33)	0,30	0,012
ДАД, мм рт. ст.	–0,78	–1,87–0,31	0,45	0,13
R <sup>2</sup> для модели = 0,65; p = 0,032				

**Примечание:** β — коэффициент регрессии; ДИ — доверительный интервал коэффициента регрессии; SE — стандартная ошибка коэффициента регрессии; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; R<sup>2</sup> — коэффициент детерминации.

венозного застоя и формирования артериально-венозного типа ангиопатии у пациентов с данной коморбидной патологией.

Для уточнения выраженности взаимосвязи отдельных параметров ХОБЛ, а также ХОБЛ в ассоциации с АГ и показателей церебральной гемодинамики, нами были проанализированы модели множественной линейной регрессии. Зависимыми переменными являлись показатели церебрального кровотока, независимыми — возраст больного, объем форсированного выдоха за первую секунду, стадия ХОБЛ, ИМТ, индекс курильщика, САД, ДАД.

По результатам анализа было выявлено, что у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, совокупность таких факторов, как ИМТ ( $\beta = -6,0$ ;  $p = 0,025$ ), САД ( $\beta = 1,06$ ;  $p = 0,042$ ), индекс курильщика ( $\beta = -1,06$ ;  $p = 0,012$ ), ДАД ( $\beta = -0,78$ ,  $p = 0,13$ ) описывают 65% вариабельности пиковой систолической скорости кровотока СМА ( $R^2 = 0,65$ ,  $p = 0,032$ ) (табл. 5).

Статистически значимый вклад выше приведенных факторов, по-видимому, связан с патогенетическим воздействием каждого на упруго-эластические свойства артерий и позволяет прогнозировать снижение PSV СМА. Так, исходя из полученных данных, можно предполагать, что увеличение ИМТ на  $1 \text{ кг/м}^2$  приведет к снижению PSV СМА на  $6 \text{ см/с}$ , снижение САД на  $1 \text{ мм рт. ст.}$  уменьшит пиковую систолическую скорость СМА на  $1,06 \text{ см/с}$ , а рост индекса курильщика на  $1 \text{ пачка/лет}$  может снизить PSV СМА на  $1,06 \text{ см/с}$ . Влияние ДАД, хотя и имеет место, однако в меньшей степени связано с PSV СМА.

Модель, полученная в отношении пиковой систолической скорости кровотока в СМА в группе с изолированной ХОБЛ, включала в себя возраст ( $\beta = -0,57$ ;  $p = 0,30$ ), объем форсированного выдоха за первую секунду ( $\beta = 0,3$ ;  $p = 0,25$ ), индекс курильщика ( $\beta = 0,28$ ;  $p = 0,32$ ) (табл. 6). В связи с тем, что влияние перечисленных факторов не достигло уровня статистической значимости, а также

низким качеством полученной модели ( $R^2 = 0,015$ ;  $p = 0,38$ ), можно заключить, что у лиц с ХОБЛ, вероятно, имеются иные предикторы интрацеребрального артериального кровотока, что может послужить направлением дальнейших исследований.

### Обсуждение

Общеизвестно, что в ауторегуляции церебрального кровотока выделяют 3 механизма: нейрогенный, миогенный, метаболический [19, 20]. И ХОБЛ, и АГ посредством таких патофизиологических факторов, как гипоксия, системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, активация симпатoadреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и прочие, непосредственно и опосредованно могут влиять на эти механизмы, приводить к структурно-функциональным изменениям мозговых сосудов.

Так, длительно существующая гипоксия способна подавлять экспрессию генов эндотелиоцитов, отвечающих за синтез вазодилатирующих веществ — оксида азота, простаглицина, простагландина E<sub>2</sub>, гиперполяризующего фактора, и стимулировать продукцию вазоконстрикторов — эндотелина-1, тромбоксана A<sub>2</sub>, серотонина, сфингозина 1, эндотелиновых рецепторов, серотонинового транспортера и прочего, приводя к смещению сосудистой реакции в сторону вазоспазма [21, 22]. Также хроническая гипоксия стимулирует синтез эндотелиальными клетками фибронектина, ламинина, эластина, при этом синтез протеингликанов и веществ, которые ингибируют рост гладкомышечных клеток, снижается, что приводит к активной пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосуда. Аналогичным образом гипоксия действует на фибробласты, которые, вырабатывая провоспалительные цито- и хемокины, привлекают моноциты/фиброциты к периваскулярному пространству, где те участвуют в процессах ремоделирования, ангиогенеза, синтеза коллагена и прочих [23, 24].

Таблица 6

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ПОШАГОВОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ РЯДА ФАКТОРОВ НА ПИКОВУЮ СИСТОЛИЧЕСКУЮ СКОРОСТЬ КРОВОТОКА В СРЕДНЕМОЗГОВОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Фактор	$\beta$	95% ДИ	SE	p
Свободный член	95,38	27,2–163,5	32,31	0,009
Возраст, годы	-0,57	-1,68–0,55	0,53	0,30
ОФV <sub>1</sub> , %	0,3	-0,23–0,83	0,25	0,25
Индекс курильщика, пачка-лет	0,28	-0,29–0,85	0,27	0,32
$R^2$ для модели = 0,015; $p = 0,38$				

**Примечание:**  $\beta$  — коэффициент регрессии; ДИ — доверительный интервал коэффициента регрессии; SE — стандартная ошибка коэффициента регрессии; ОФV<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду;  $R^2$  — коэффициент детерминации.

Оксидативный стресс, присущий обоим нозологиям, влечет за собой дезорганизацию структуры коллагена, повреждение клеточных и молекулярных элементов, активирует в сосудистой стенке ростовые и прокоагулянтные факторы, что ведет к нарушению ее структуры. Свободные радикалы инактивируют действие оксида азота, вырабатываемого эндотелием церебральных сосудов, нивелируя вазодилатирующие, антиагрегантные, антипролиферативные и противовоспалительные свойства эндотелия. Возникшее под действием активных форм кислорода воспаление в стенке сосуда через активацию ядерного фактора каппа В (NF $\kappa$ B) индуцирует синтез цитокинов, что в свою очередь увеличивает выработку активных форм кислорода и создает порочный круг, усиливающий сосудистую дисфункцию [25–29].

Системное воспаление путем воздействия провоспалительных агентов (интерлейкина 1 и 6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , С-реактивного белка, матричных металлопротеиназ и прочего) на сосудистую стенку также способно приводить к эндотелиальной дисфункции, повышению сосудистой жесткости, изменению реактивности, ускоренному атерогенезу церебральных сосудов [30, 31].

Многие пациенты с ХОБЛ, несмотря на заболевание, остаются активными курильщиками. Табачный дым агрессивно воздействует на сосудистую стенку, напрямую повреждая эндотелиоциты, приводя к эндотелиальной дисфункции, атерогенезу, вызывая пролиферацию гладкомышечных клеток, приводя к депозиции эластина и коллагена в стенке [32, 33]. Не последняя роль в состоянии мозгового кровотока принадлежит симпатoadренальной системе [34]. Симпатические нервные волокна имеются в большом количестве в сосудистой сети головного мозга, однако симпатические влияния на сосуды головного мозга ограничены по сравнению с влиянием на периферические кровеносные сосуды. Крупные артерии сокращаются под влиянием норадреналина, паренхимальные артериолы имеют бета-адренорецепторы и расслабляются под действием адреналина. Тем не менее экспериментально показано, что у лиц с АГ преобладает церебральная вазоконстрикция [19, 20, 35].

Важная роль в структурно-функциональных изменениях церебрального сосудистого русла остается за РААС [36]. Ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, стимулирует сосудистое ремоделирование. На клеточном уровне ангиотензин II является индуктором синтеза трансформирующего фактора роста  $\beta$ , который стимулирует хемотаксис макрофагов и фибробластов, индуцирует воспаление и синте-

тическую активность последних, вызывая структурную перестройку, в том числе и церебральных сосудов. Профиброгенным действием в отношении сосудистой стенки обладает альдостерон. Также активация РААС приводит к увеличению секреции эндотелина, стимуляции образования перекисных радикалов, провоспалительных цитокинов, увеличению активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа, обладающих атерогенным эффектом [37–39].

Нарушение артериального мозгового кровотока лежит в основе церебральных венозных расстройств. Ремоделирование артериального русла сопровождается ослаблением пульсовой волны, которая участвует в «проталкивании» крови в вены и приводит к венозному застою [40, 41]. Кроме того, венозное русло также подвержено структурной перестройке в виде накопления коллагена в стенке сосуда (венозный коллагеноз) [42]. Данные изменения зачастую становятся причиной венозной ишемии, увеличивают сосудистое сопротивление, нарушают циркуляцию интерстициальной жидкости с последующим нарушением гематоэнцефалического барьера и формированием вазогенного отека.

Также церебральная венозная дисгемия может быть непосредственно связана с нарушениями центральной гемодинамики. Гипертрофия с дилатацией правых камер сердца может приводить к повышению давления в верхней полой вене и застою в венах головного мозга, а также повышению ВЧД [43]. Дополнительным фактором может выступать свойственное ХОБЛ повышенное внутригрудное давление [44].

Настоящее исследование продемонстрировало, что у пациентов с изолированной ХОБЛ наблюдается снижение скоростных показателей артериального мозгового кровотока на фоне изменения эластических свойств сосудов, а также нарушения венозного и ликворооттока при сохранении церебральной ауторегуляции.

У пациентов с ХОБЛ в ассоциации с АГ были выявлены локальные нарушения церебральной гемодинамики в виде снижения скоростных показателей и недостаточности, а порой даже неадекватности компенсаторных механизмов на интракраниальном уровне вследствие изменения эластичности и жесткости артерий, повышение ВЧД и признаки венозной дисфункции при сохранении интегрального показателя — ИЦК. В качестве предикторов снижения интрацеребрального кровотока определены такие факторы, как ИМТ, индекс курильщика, САД, ДАД.

Таким образом, пациенты с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, характеризуются, в отличие от пациентов с изолированной ХОБЛ, нарушением церебрально-

го кровотока и процессов его ауторегуляции, что позволяет отнести таких больных к группе риска острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, когнитивной дисфункции и обосновывает необходимость включения в комплексное обследование таких пациентов ультразвукового исследования церебральной гемодинамики. Полученная модель вклада курения, ИМТ, САД и ДАД в состояние интракраниального кровотока позволяет прогнозировать нарушения церебральной гемодинамики на интракраниальном уровне, а также в дальнейшем может лечь в основу мероприятий по их коррекции и профилактике.

Такого рода исследование в отношении пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, проведено впервые. Ранее похожие аспекты были изучены лишь у пациентов с изолированным течением ХОБЛ и АГ.

К недостаткам нашего исследования можно отнести малый размер выборки, что может влиять на статистическую мощность исследования, а также включение в исследование лиц со II и III стадией ХОБЛ. Это связано со структурой обращаемости на амбулаторном этапе и не позволяет в полной мере оценить церебральный кровоток при ХОБЛ на всех стадиях заболевания.

### Выводы

1. У пациентов с ХОБЛ отмечается снижение церебрального кровотока на экстракраниальном уровне на фоне изменения упруго-эластических свойств магистральных артерий при сохранении адекватных компенсаторных механизмов, тогда как у лиц с коморбидной патологией имеет место изменение эластичности и жесткости артериальной стенки, а также нарушение процессов ауторегуляции.

2. На интракраниальном уровне обе нозологические группы продемонстрировали снижение скоростных показателей, однако в группе с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, данные изменения сопровождаются нарушением ауторегуляции.

3. Как у пациентов с ХОБЛ, так и с ХОБЛ в ассоциации с АГ, имеют место нарушение венозного оттока и рост ВЧД.

4. В качестве предикторов изменений интракраниального артериального кровотока у лиц с коморбидной патологией может выступать совокупность таких факторов, как ИМТ, индекс курильщика, САД и ДАД.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Camiciottoli G, Bigazzi F, Magni C, Bonti V, Diciotti S, Bartolucci M et al. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2229–2236. doi:10.2147/COPD.S111724
2. Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю., Оралбекова Ж.М., Губжокова О.М. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. *Российский медицинский журнал*. 2014;11:811–816. [Vertkin AL, Skotnikov AS, Tikhonovskaya EYu, Oralbekova ZhM, Gubzhokova OM. Comorbidity in COPD: the role of chronic systemic inflammation. *Russ Med J*. 2014;11:811–816. In Russian].
3. Задюнченко В.С., Погонченкова И.В., Гринева З.О., Нестеренко О.И., Холодкова Н.Б. Хроническое легочное сердце. *Российский кардиологический журнал*. 2003;4(42):6–11 [Zadionchenko VS, Pogonchenkova IV, Grineva ZO, Nesterenko OI, Holodkova NB. Chronic pulmonary heart. *Russ J Cardiol*. 2003;4(42):6–11. In Russian].
4. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. *Сердце*. 2002;1(5):232–234. [Shlyakhto EV, Konradi AO. Remodeling of the heart with hypertension. *Heart*. 2002;1(5):232–234. In Russian].
5. Булдакова И.А., Григоренко А.А. Изменения артериального сосудистого русла при хронической обструктивной болезни легких. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2011;4:115–118. [Buldakova IA, Grigorenko AA. Changes in the arterial vascular bed in chronic obstructive pulmonary disease. *Far Eastern Med J*. 2011;4:115–118. In Russian].
6. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Артериальная ригидность и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение. *Терапевтический архив*. 2008;11:89–94. [Geltzer BI, Brodskaya TA, Nevzorova VA. Arterial stiffness and chronic obstructive pulmonary disease: pathophysiological relationships and clinical significance. *Ther Arch*. 2008;11:89–94. In Russian].
7. Назарова О.А., Назарова А.В. Поражение сосудов при артериальной гипертензии. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2012;17(2):60–66. [Nazarova OA, Nazarova AV. Vascular damage in arterial hypertension. *Bull Ivanovo Med Acad*. 2012;17(2):60–66. In Russian].
8. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания. *Терапевтический архив*. 2007;79(3):76–84. [Brodskaya TA, Nevzorova VA, Gelzer BI. Endothelial dysfunction and respiratory disease. *Ther Arch*. 2007;79(3):76–84. In Russian].
9. Кунцевская И.В. Диагностика и лечение нарушений церебральной гемодинамики у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких. *Международный неврологический журнал*. 2014;4(66):132–136. [Kuntsevskaya IV. Diagnosis and treatment of cerebral hemodynamic disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Neurol J*. 2014;4(66):132–136. In Russian].
10. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(3–4):255–226. doi:10.1159/000446082
11. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574–580.
12. Никитин Ю.М., Белова Л.А., Машин В.В., Лопатко Д.Н., Белов В.Г. Клинико-неврологические и ультразвуковые критерии конституциональной венозной недостаточности при гипертонической энцефалопатии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2010;4:12–15. [Nikitin YuM, Belova LA, Mashin VV, Lopatko DN, Belov VG. Clinical, neurological and ultrasound

criteria for constitutional venous insufficiency in hypertensive encephalopathy. *Kremlin Med. Clinical Herald*. 2010;4:12–15. In Russian].

13. Никитин Ю. М. Алгоритм ультразвуковой диагностики поражений функционально-морфологических уровней кровоснабжения головного мозга в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2007;20:46–49. [Nikitin Yu M. Algorithm for ultrasound diagnosis of lesions of functional morphological levels of blood supply to the brain in neurological practice. *J Neurol Psych S. S. Korsakova*. 2007;20:46–49. In Russian].

14. Никитин Ю. М., Труханов А. И. Ультразвуковая доплерографическая диагностика в клинике. Иваново: МИК; 2004. 496 с.

15. Belfort MA. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(8):814–821. doi:10.1111/j.1471-0528.1999.tb08403.x

16. Evans DH. Resistance index, blood flow velocity, and resistance-area product in the cerebral arteries of very low birth weight infants during the first week of life. *Ultrasound Med Biol*. 1988;14(2):103–110. doi:10.1016/0301-5629(88)90176-7

17. Williams KP. Persistence of cerebral hemodynamic changes in patients with eclampsia: a report of three cases. *Am J Obstet Gynaecol*. 1999;181(5Pt1):1162–1165. doi:10.1016/s0002-9378(99)70101-8

18. Klingelhöfer J, Conrad B, Benecke R, Sander D, Markakis E. Evaluation of intracranial pressure from transcranial Doppler studies in cerebral disease. *Stroke*. 1988;235(3):159–162. doi:10.1007/bf0314307

19. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol*. 2014;592(5):841–859. doi:10.1113/jphysiol.2013.268953

20. ter Laan M, van Dijk JM, Elting JW, Staal MJ, Absalom AR. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: a review. *Br J Anaesth*. 2013;111(3):361–367. doi:10.1093/bja/aet122

21. Lahousse L, Vernooij MW, Darweesh SK, Akoudad S, Loth DW, Joos GF et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebral microbleeds. The Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(7):783–788. doi:10.1164/rccm.201303-0455OC

22. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013;143(3):798–807. doi:10.1378/chest.12-0938

23. Замечник Т. В., Рогова Л. Н. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2012;19(2):393–394. [Observer TV, Rogova LN. Hypoxia as a trigger factor in the development of endothelial dysfunction and inflammation of the vascular wall (review). *Bull New Med Tech*. 2012;19(2):393–394. In Russian].

24. Грищенко О. О., Бродовская Т. О. К вопросу о влиянии обструктивного апноэ сна на церебральную гемодинамику в контексте концепции раннего старения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4S2(24):27. doi:10.15829/1560-4071-2019-s2. [Grishchenko OO, Brodovskaya TO. On the effect of obstructive sleep apnea on cerebral hemodynamics in the context of the concept of early aging. *Russ J Cardiol*. 2019;4S2(24):27. doi:10.15829/1560-4071-2019-s2. In Russian].

25. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, Miller AA, Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clinical Science*. Portland Press Ltd. 2016;130(13):1039–1050. doi:10.1042/CS20160043

26. Гельцер Б. И., Курпатов И. Г., Котельников В. Н., Заяц Ю. В. Хроническая обструктивная болезнь легких и цереброваскулярные заболевания: структурно-функциональные и клинические аспекты коморбидности. *Терапевтический архив*. 2018;90(3):81–88. [Geltser BI, Kurpatov IG, Kotelnikov VN, Zayats Yu V. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebro-

vascular disease: structural, functional and clinical aspects of comorbidity. *Ther Arch*. 2018;90(3):81–88. In Russian].

27. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giordino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018;100:1–19. doi:10.1016/j.vph.2017.05.005

28. Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Novel insights in the metabolic syndrome-induced oxidative stress and inflammation-mediated atherosclerosis. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(1):4–14.

29. Caramori G, Kirkham P, Barczyk A, Di Stefano A, Adcock I. Molecular pathogenesis of cigarette smoking-induced stable COPD. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1340:55–64. doi:10.1111/nyas.12619

30. Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, Varga JT. Molecular characteristics and treatment of endothelial dysfunction in patients with COPD: A Review Article. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4329. doi:10.3390/ijms20184329

31. Berg K, Wright, JL. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease: progress in the 20th and 21st centuries. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(12):1423–1428. doi:10.5858/arpa.2015-0455-rs

32. Монгирдиене А., Вижелиене Д., Куршветене Л. Воздействие никотина и смол, находящихся в табачном дыме, на процесс атерогенеза. *Кардиология*. 2012;52(9):87–93. [Mongirdiene A, Viezhelien D, Kursvetene L. The effect of nicotine and tar contained in tobacco smoke on the process of atherogenesis. *Cardiology*. 2012;52(9):87–93. In Russian].

33. Sordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(4):219–230. doi:10.1038/nrcardio.2013.8

34. van Gestel AJ, Kohler M, Clarenbach CF. Sympathetic overactivity and cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Discov Med*. 2012;14(79):359–368.

35. Ogoh S. Interaction between the respiratory system and cerebral blood flow regulation. *J Appl Physiol*. 2019;127(5):1197–1205. doi:10.1152/jappphysiol.00057.2019

36. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2129–2149. doi:10.1177/0271678X18800589

37. Hussain M, Awan FR. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(4):344–352. doi:10.1080/10641963.2017.1377218

38. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V et al. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1627–1738. doi:10.1152/physrev.00038.2017

39. Kaparianos A, Argyropoulou E. Local renin-angiotensin II systems, angiotensin-converting enzyme and its homologue ACE2: their potential role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. *Curr Med Chem*. 2011;18(23):3506–3515. doi:10.2174/092986711796642562

40. Henry-Feugeas MC, Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins. *Curr Aging Sci*. 2012;5(2):157–167. doi:10.2174/1874609811205020157

41. Tong LS, Guo ZN, Ou YB, Yu YN, Zhan XC, Tang J et al. Cerebral venous collaterals: a new fort for fighting ischemic stroke? *Prog Neurobiol*. 2018;163–164:172–193. doi:10.1016/j.pneurobio.2017.11.001

42. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Anderson RL. Periventricular venous collagenosis: association with leukoa-

raiosis. *Radiology*. 1995;194(2):469–476. doi:10.1148/radiology.194.2.7824728

43. Ives SJ, Harris RA, Witman MA, Fjeldstad AS, Garten RS, McDaniel J et al. Vascular dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: the role of redox balance. *Hypertension*. 2014;63(3):459–467. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02255

44. Fulop GA, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Molnar A, Prodan CI, Kiss T et al. Role of age-related alterations of the cerebral venous circulation in the pathogenesis of vascular cognitive impairment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(5):1124–1140. doi:10.1152/ajpheart.00776.2018

#### Информация об авторах

Полетаева Нина Борисовна — ассистент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7674–2893, e-mail: ninanova@mail.ru;

Теплякова Ольга Вячеславовна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0003–2114–0419, e-mail: oteplyakova69@gmail.com;

Гришина Ирина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–9004–3711, e-mail: grishif@mail.ru;

Клепикова Анна Алексеевна — студент 6-го курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3717–9281, e-mail: annaklepikova@mail.ru.

#### Author information

Nina B. Poletaeva, MD, Assistant, Department of Outpatient Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics, Faculty of General Medicine, Ural State Medical University, ORCID: 0000–0001–7674–2893, e-mail: ninanova@mail.ru;

Olga V. Teplyakova, MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Outpatient Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics, Faculty of General Medicine, Ural State Medical University, ORCID: 0000–0003–2114–0419, e-mail: oteplyakova69@gmail.com;

Irina F. Grishina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Outpatient Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics, Faculty of General Medicine, Ural State Medical University, ORCID: 0000–0002–9004–3711, e-mail: grishif@mail.ru;

Anna A. Klepikova, 6th Year Student, Faculty of General Medicine, Ural State Medical University, ORCID: 0000–0002–3717–9281, e-mail: annaklepikova@mail.ru.