

ОСОБЕННОСТИ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ И УРОВНЯ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Т. В. Ваховская¹, Т. В. Балахонова², М. М. Лукьянов², В. Н. Титов¹, В. П. Масенко¹, С. А. Бойцов²

¹ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России; ²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и каротидного атеросклероза значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время широко обсуждается проблема повышенной жесткости артерий как одного из ведущих факторов риска формирования и развития осложнений АГ. Описаны особенности жесткости артерий у больных с АГ, различные методы оценки регионарной и локальной жесткости у больных АГ в сочетании с каротидным атеросклерозом, а также значимость показателей жесткости артерий при оценке сердечно-сосудистого риска. Рассмотрена роль конечных продуктов гликирования, которые во многом обуславливают повреждение сосудистой стенки и запуск патогенетических механизмов атеросклероза, в том числе и у больных с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жесткость артерий, каротидный атеросклероз, конечные продукты гликирования

ARTERIAL STIFFNESS AND BLOOD LEVELS OF GLYCATION END-PRODUCTS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CAROTID ATHEROSCLEROSIS

T.V. Vakhovskaya¹, T.V. Balakhonova², M.M. Luk'yanov², V.N. Titov¹, V.P. Masenko¹, S.A. Boitsov²

¹Russian Cardiological Research and Production Complex; ²State Research Centre of Prophylactic Medicine

Combination of arterial hypertension (AH) and carotid atherosclerosis significantly increases the risk of cardiovascular complications. Arterial stiffness is believed to be a key risk factor of the development of such complications. This paper described peculiarities of this condition, methods for its assessment in patients with AH and carotid atherosclerosis, and importance of characteristics of regional and local stiffness for estimation of cardiovascular risks. The role of glycation end-products in damaging arterial walls and triggering pathogenetic mechanisms of atherosclerosis is discussed.

Key words: arterial hypertension, arterial stiffness, carotid atherosclerosis, glycation end-products

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска развития угрожающих жизни осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНИК), главным образом определяющих высокую смертность от ССЗ в нашей стране и в мире в целом. В связи с этим величина артериального давления (АД) рассматривается как один из основных элементов системы стратификации общего (суммарного) сердечно-сосудистого риска. При оценке этого показателя учитывается большое количество переменных, но величина АД является определяющей в силу своей высокой прогностической значимости [1—3].

Сочетание АГ с атеросклерозом, в частности коронарных и сонных артерий, значительно увеличивает риск развития ССЗ и их осложнений. Более 70% летальных исходов у больных ССЗ связано с атеросклерозом, который представляет собой заболевание сосудистой стенки, поражающее аорту, сонные, коронарные и периферические артерии, и является частой причиной ишемического инсульта, ИМ и острого коронарного синдрома [2—4]. В связи с этим выявление пациентов с атеросклеротическими изменениями сосудистого русла, особенно больных, у которых атеросклероз развился на фоне АГ, является важной задачей.

В диагностике поражения магистральных артериальных сосудов при АГ широко используют измерение толщины комплекса интима—медиа общей сонной

артерии (ОСА), что позволяет выявить наличие ремоделирования ее стенки по признаку увеличения комплекса интима—медиа более 0,9 мм. Факт выявления толщины комплекса интима—медиа 1,3 мм и более или локального ее увеличения на 0,5 мм или на 50% и более относительно соседних участков в области бифуркации ОСА или внутренней сонной артерии расценивается как признак каротидного атеросклеротического поражения. Атеросклеротическое поражение сонных артерий является одним из наиболее важных факторов риска возникновения ишемического инсульта [1—3, 5]. Для скрининга и оценки риска поражения сосудов также применяют такой критерий, как скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на участке между сонной и бедренной артериями. Имеется высокая степень корреляции между вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и жесткостью крупных (эластических) артерий. Наибольшая вероятность развития ССО наблюдается при значениях СРПВ более 12 м/с [1, 3, 5].

Относительно недавно внимание исследователей было обращено на роль конечных продуктов гликирования (КПГ) в повышении жесткости артерий. Повышенный уровень КПГ ассоциирован с увеличением жесткости артерий независимо от возраста и отмечается преимущественно у пациентов с сахарным диабетом (СД) и АГ [6,7]. КПГ принимают участие в ремоделировании сосудистой стенки (независимо от повышенного АД) [8],

особенно в ремоделировании, связанном с наличием воспалительных процессов [9].

Артериальная гипертония и жесткость артерий. Эффективная работа сердечно-сосудистой системы во многом определяется демпфирующими свойствами ее магистральных сосудов. Так, высокая эластичность аорты позволяет аккумулировать ударный объем крови и перевести значительную часть энергии жесткого сокращения на период диастолы, что способствует снижению в аорте систолического АД (САД) и повышению диастолического АД (ДАД) [10, 12].

При определенных состояниях (с возрастом, при АГ, нарушении толерантности к глюкозе, атеросклерозе, СД) происходит снижение эластических свойств сосудов, т. е. повышение жесткости сосудистой стенки, что приводит к повышению САД, пульсового АД (ПАД) и снижению ДАД. В результате усиливается повреждающее действие пульсовой волны на сосуды головного мозга, сердца и других органов, уменьшается их кровоснабжение и при этом увеличивается нагрузка на миокард. При АГ эти изменения происходят более быстро и ассоциированы с развитием и прогрессированием атеросклероза. Увеличение жесткости артерий и повышение АД взаимосвязаны: увеличение жесткости артерий может способствовать развитию АГ, и наоборот, повышенное АД, влияя на сосудистую стенку, может приводить к повышению жесткости артерий [11]. В связи с этим оценка жесткости артерий имеет важное значение при обследовании больных с заболеваниями сердца и сосудов с целью выявления пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

По данным большого количества исследований, повышение жесткости артерий является независимым прогностически важным фактором риска развития осложнений АГ [1, 5, 12]. У больных с АГ и повышенной жесткостью артерий (по критерию СРПВ), значительно чаще развиваются ОНМК и ИМ. Кроме того, у больных с АГ повышение СРПВ не только отражает поражение стенок аорты и крупных артерий, но и больше выражено при поражении органов-мишеней [13].

Понимание патофизиологии повышения жесткости артерий при АГ сформировано на основании исследований, описывающих влияние диаметра аорты и жесткости стенок артерий на уровень центрального давления, а также механизмы повреждения микрососудов при повышенном ПАД.

По данным исследования D. Arnett и соавт. [14], АГ ассоциирована с повышенной каротидной жесткостью артерий, однако эти различия скорее связаны с растяжением сонных артерий давлением, чем со структурными изменениями их стенок.

В ряде исследований показано, что увеличенная жесткость артерий является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [1—3, 5], однако эти сведения в меньшей степени относятся к каротидной жесткости. В работе A. Raini и соавт. [15] были проанализированы определяющие факторы несоответствия между аортальной и каротидной жесткостью путем сопоставления сердечно-сосудистых факторов риска в различных группах: у здоровых людей, у больных с АГ в сочетании с СД 2-го типа и без такового. Жесткость аорты определяли путем измерения каротидно-фemorальной СРПВ, каротидную жесткость — по изменению диаметра сосуда (методом Echo-Tracking) и регистрацией ПАД в сонной артерии (методом апplanationной тонометрии). Корреляция между аортальной и каротидной жесткостью ослабевала с увеличением числа факторов сердечно-сосудистого риска у больных с сочетанием АГ и СД. С возрастом у больных с АГ как в сочетании с СД, так и без такового повышение жесткости аорты (по критерию СРПВ) было более выраженным, чем повышение жесткости сонных артерий [15].

Особенности жесткости артерий при артериальной гипертонии в сочетании с атеросклерозом. К развитию атеросклероза приводит несколько взаимосвязанных процессов, ассоциированных с нарушением липидного и углеводного обмена, эндотелиальной дисфункцией, активацией тромбоцитов, тромбозом и нарушением ремоделирования внеклеточного матрикса [16]. Все эти нарушения тесно связаны с повышением АД, причем вне зависимости от его причины [17, 18].

Увеличенная жесткость крупных артерий является дополнительным фактором риска развития не только ССО, но и атеросклероза [19, 20]. В ряде исследований показано наличие взаимосвязи между повышением жесткости артерий и атеросклерозом сонных артерий [21, 22], а также между уровнем высокочувствительного С-реактивного белка и жесткостью крупных артерий — маркером начальных этапов атеросклероза [23, 24].

Повышение жесткости артерий у больных с АГ в значительной части случаев коррелирует с наличием клинических проявлений атеросклероза, в частности ишемической болезни сердца. Скрининговое исследование этого показателя у больных с АГ позволяет дополнительно выявлять асимптомные случаи атеросклероза [12]. Показатель жесткости артерий также ассоциирован с активностью атеросклеротических процессов в сонных артериях [12, 25].

Выявление субклинических проявлений, а также оценка темпов прогрессирования заболевания не теряют своей актуальности, поскольку позволяют провести более эффективные профилактические мероприятия. Ценными прогностическими критериями состояния сосудистого русла являются показатели эластических свойств сосудов, а также степень стеноза каротидных артерий, которые представляют собой важные предикторы развития ССО [26].

Методы исследования жесткости артерий. Оценка системной жесткости артерий основана на определении системной податливости артерий (комплаенса, изменения абсолютного диаметра или площади сечения сосудов при определенном уровне АД). Этот показатель, однако, не имеет прогностической ценности в отношении развития ССО [27].

В отличие от системной жесткости артерий, которая может быть оценена на основе моделей кровообращения, регионарную и локальную жесткость артерий можно измерить в разных участках сосудистого русла непосредственно и неинвазивно. Основным преимуществом измерения этих показателей является то, что они базируются на точном измерении параметров, отражающих жесткость сосудистой стенки [12].

Показателями регионарной жесткости артерий являются СРПВ, форма пульсовой волны центральных сосудов (сонных артерий, аорты или лучевой и других артерий) и соотношение АД и диаметра сосуда. В рутинной клинической практике используются первые два показателя, определение которых доступно и может быть выполнено вне специализированной лаборатории [3, 12]. СРПВ является золотым стандартом оценки жесткости артерий, поскольку обладает высокой прогностической ценностью в отношении к поражению органов-мишеней. Повышение жесткости аорты, основанное на измерении СРПВ, является независимым предиктором общей смертности и смертности от ССЗ в общей популяции [28], у пожилых больных [29], у пациентов с заболеваниями почек [30] и АГ [31]. У больных с АГ по мере увеличения показателя СРПВ также происходит увеличение риска ОНМК [32]. Определение локальной жесткости артерий дает возможность прямого измерения жесткости сосудистой стенки путем измерения пульсовых изменений диаметра сосудов в ответ на изменение ПАД [12].

Таблица 1. *Устройства и методы, используемые для определения регионарной, локальной и системной жесткости артерий и отраженных волн [12]*

Показатель	Устройство	Метод	Место измерения	Источник литературы
Регионарная жесткость	Комплиор	Механотрансдукция	Аорта (СРПВ)	[]
	Сфигмокор	Тонометрия	Аорта (СРПВ)	[36]
	Валлтрек	Эхотрекинг	Аорта (СРПВ)	[37]
	Артлаб	Эхотрекинг	Аорта (СРПВ)	[38]
	Аппарат УЗИ	Допплерометрия	Аорта (СРПВ)	[39]
Локальная жесткость	Валлтрек	Эхотрекинг	ОСА, ОБА, ПА	[41]
	NIUS	Эхотрекинг	ЛА [42]	
	Артлаб	Эхотрекинг	ОСА, ОБА, ПА	[43]
	Системы для внутрисосудистого УЗИ	Эхотрекинг	ОСА, ОБА, ПА	[44]
	Аппараты МРТ	Кино-МРТ	Аорта	[41]
Системная жесткость (анализ формы волны)	HDI PW CR-2000	Метод площадей		[42]
		Диастолическая дисфункция		[43]
		Модификация метода Виндкесселя		[44]
		Оценка ударного объема и пульсового давления (УО/ПАД)		[45]
Отражение пульсовой волны	Сфигмокор	Апланационная тонометрия	Все поверхностные артерии	[46]
	Пульс Трейс	Пальцевая фотофлетизмография	Артерии пальцев кисти	[47]

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография, ОБА — общая бедренная артерия, ПА — плечевая артерия, ЛА — лучевая артерия, УО/ПАД — ударный объем/ПАД.

Основным методом неинвазивного определения эластических свойств артериальной стенки является ультразвуковое исследование (УЗИ). Большинство классических двухмерных ультразвуковых систем (УЗ-систем), однако, имеет недостаточное разрешение (150—200 мкм), так как в них используется анализ видеозображения, вследствие чего точность измерений таким способом ограничена. Более точную информацию о состоянии сосудистой стенки позволяет получить внутрисосудистое УЗИ. Этот метод обеспечивает непосредственное изображение стенки артерии, дает обширную информацию о ее толщине и эхогенности, позволяет более точно, чем обычное УЗИ, определять размеры и локализацию участка стеноза, а также оценивать плотность бляшки и степень ремоделирования сосудистой стенки [33].

Для определения пульсовых изменений диаметра артерий и толщины комплекса интима—медиа с целью изучения жесткости сосудов используются Echo-Tracking (ЕТ) системы, в которых точность определения составляет 1 мкм. С помощью подобных систем возможно вычислить локальную СРПВ, эластический модуль Юнга, а также установить кривую изменения диаметра артерии под действием ПАД [34]. Разработка технологий ЕТ высокого разрешения позволила измерять пульсовые изменения диаметра (радиальная деформация) в различных участках ОСА по продольной оси.

Исследование М. И. Трипотень и соавт. [35] показало, что имеются достоверные различия при оценке локальной жесткости традиционным методом в В/М-режиме УЗИ (на УЗ-системе экспертного класса) и методом ЕТ, реализованным в УЗ-системе АЛОКА α7, что

может свидетельствовать о недооценке экскурсии артериальной стенки в течение сердечного цикла при определении методом ЕТ. Результаты, полученные указанными авторами, показали, что средние значения жесткости, оцененной при помощи М-режима ультразвука (β_{MP}), достоверно ниже, чем показатели, определенные методом ЕТ (β_{ET}) [35].

Как видно из табл. 1, существуют разные методы оценки жесткости сосудистой стенки в различных участках артериального русла с применением большого количества разнообразных приборов. Одним из наиболее широко используемых приборов является Сфигмокор, который позволяет оценивать не только регионарную жесткость, но и центральное давление в аорте (на основании показателей отражения пульсовой волны), что является важным при оценке риска развития ССО у больных с АГ. Тем не менее все большую популярность приобретают методики с применением технологий ЕТ, которые позволяют наиболее точно оценивать жесткость артериальной стенки, в том числе параметры локальной жесткости каротидных артерий.

Роль конечных продуктов гликирования в увеличении жесткости артерий, развитии артериальной гипертензии и атеросклероза. КПП образуются в результате неферментативного взаимодействия восстанавливающих сахаров и белков. Патологические изменения сосудистой стенки обусловлены образованием поперечных сшивок между КПП и коллагеном, а также взаимодействием КПП с циркулирующими белками и КПП-рецепторами [48]. Одним из КПП является гликированный гемоглобин, который используется в качестве маркера уровня гликемии у пациентов с СД. Этот

пример, однако, является скорее исключением, поскольку в целом КПП разрушают структурную целостность белков, тем самым нарушая их функцию. Накопление КПП приводит к дисфункции эндотелия, увеличению жесткости артерий, нарушению расслабления миокарда, образованию атеросклеротических бляшек [49]. Аккумуляция КПП в сосудистой стенке приводит также к ее повреждению и последующему увеличению толщины комплекса интима—медиа, количества скоплений поперечно-сшитых волокон коллагена и разволокненных фибрилл эластина. Клинически подобные изменения проявляются в виде снижения сосудистого комплаенса и, следовательно, повышения САД и ПАД с одновременным понижением ДАД [29].

Одним из основных КПП является Nε-карбоксиметиллизин (КМЛ). Повышенный уровень КМЛ ассоциирован с увеличением диаметра сонных артерий и отсутствием адаптивных изменений эластических свойств [9], а также с увеличением жесткости аорты (по критерию оценки СРПВ) независимо от влияния возраста, пола, индекса массы тела, среднего АД, уровня в крови глюкозы и холестерина липопротеинов высокой плотности, курения вне зависимости от наличия у пациента СД [50]. По данным другого исследования, выполненного этими же авторами, повышенный уровень КМЛ у лиц пожилого возраста служит независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [51]. В исследованиях препарата, разрушающего поперечные связи КПП с белками (алагебриум), показано улучшение артериального комплаенса у пожилых пациентов с повышенной жесткостью сосудов, а также улучшение сердечной функции у больных с диастолической сердечной недостаточностью [52, 53].

В рамках оценки риска развития ССО ценным является определение уровня не только КПП, но и их предшественников, одним из которых является метилглиоксаль (МГ). Для косвенной, но достоверной оценки содержания конечных продуктов гликирования у пациентов с СД, гиперлипидемией и болезнями сердечно-сосудистой системы применяется метод определения концентрации МГ в сыворотке крови с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором [54]. По своей химической структуре МГ представляет одновременно альдегид и кетон, а потому имеет большую реактивность, благодаря которой играет важную роль в образовании КПП, являясь важнейшим гликирующим реагентом [55]. Связывание МГ с нуклеиновыми кислотами и белками приводит к их деградации и способствует развитию таких патологических состояний, как оксидативный стресс, старение, атеросклероз, осложнения СД [56, 57]. По данным 18-летнего исследования, проведенного В. Kilhovd и соавт. [58], повышенная концентрация МГ служит значимым предиктором смертности от ССЗ, однако данной закономерности не выявлено у женщин без СД, у всех пациентов с СД, а также у мужчин без СД.

Значимость жесткости сосудов в повышении САД и одновременно важности роли процесса гликирования экстрацеллюлярного матрикса для увеличения жесткости артерий подтверждаются тем, что у больных с АГ в отличие от лиц с нормальным АД обнаруживается линейная зависимость между СРПВ и концентрацией КПП в крови [24].

Одним из механизмов, способствующих развитию АГ, является повышенное образование активных форм кислорода. Накопление КПП способствует гликированию белков и образованию активных форм кислорода. В эксперименте показано, что повышенный уровень МГ у крыс с АГ приводит к увеличению экспрессии в гладкомышечных клетках артерий нуклеарного фактора, молекул адгезии, провоспалительных цитокинов, тка-

невого фактора [59], тем самым способствуя развитию воспалительных изменений, дисфункции эндотелия и оксидативного стресса [60]. Таким образом, КПП запускают патологический каскад, способствующий формированию АГ [61].

КПП участвуют также в формировании ССЗ, содействуя накоплению коллагена и холестерина липопротеинов низкой плотности в стенках артерий за счет связывания их с белками, нарушая системы NO. Сходные патогенетические механизмы задействованы и при развитии атеросклероза [62].

Как для АГ, так и для атеросклероза характерно наличие инсулинорезистентности, которая в свою очередь является фоном для нарушения метаболизма глюкозы и липидов. Это приводит к накоплению КПП, а частности глиоксаля и МГ, что в свою очередь способствует увеличению жесткости сосудов [63].

По данным S. Yang и соавт. [64], повышенный уровень КПП и их рецепторов коррелировал с повышенным захватом 18-фтордезоксиглюкозы у пациентов с каротидным атеросклерозом, отражая их роль в активации воспалительных изменений сосудистой стенки. Показана также взаимосвязь между повышенным уровнем КПП рецепторов и выраженным атеросклерозом сонных артерий. При этом отмечено, что уровень растворимых КПП-рецепторов КПП выше у больных с каротидным атеросклерозом с клиническими проявлениями, чем у пациентов с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий [65], что указывает на меньшую выраженность воспалительных процессов у последних.

Заключение

Таким образом, сочетание артериальной гипертензии с атеросклерозом значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а потому выявление атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с артериальной гипертензией способствует профилактике сердечно-сосудистых осложнений, включая фатальные. В связи с этим в рутинной клинической практике активно используются различные лабораторные и инструментальные методы, позволяющие оценить наличие системных маркеров атеросклероза и состояние сосудистого русла и тем самым выявить атеросклероз на ранних этапах.

Одним из показателей состояния артерий, определяемых инструментально, является их жесткость, возрастание которой происходит под влиянием артериальной гипертензии, сахарного диабета и ряда других факторов, что способствует развитию и прогрессированию атеросклеротических поражений сосудистого русла. Следовательно, определение у больных с артериальной гипертензией жесткости артерий, как регионарной, так и локальной, имеет большое значение для оценки сердечно-сосудистого риска, прогноза исхода сердечно-сосудистых заболеваний. С целью определения параметров локальной жесткости каротидных артерий разработаны особые модификации ультразвукового исследования (Echo-Tracking), которые, являясь операторнезависимыми, отличаются высокой точностью и хорошей воспроизводимостью. Применение указанных методик также позволяет оценивать влияние антигипертензивной терапии, способствующей не только снижению уровня артериального давления, но и на замедлению процессов атеросклероза.

Особое внимание у больных с артериальной гипертензией уделяется концентрации конечных продуктов гликирования в крови, которая, как и показатели липидного профиля крови, углеводного обмена, во многом обуславливает повреждение сосудистой стенки и запуск патогенетических механизмов атеросклероза и артериальной гипертензии.

Сведения об авторах:

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России

Ваховская Татьяна Викторовна — аспирант; e-mail: ya_taha@mail.ru

Балахонова Татьяна Валентиновна — д-р мед. наук, проф., руководитель лаб. ультразвуковых методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики.

Титов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, проф., руководитель лаб. клинической биохимии.

Масенко Владимир Павлович — д-р мед. наук, проф., руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России

Лукиянов Михаил Михайлович — канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник.

Бойцов Сергей Анатольевич — д-р мед. наук, проф., директор Центра.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Manchia G., De Backer G., Dominiczak A.** et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007; 25 (6): 1105—87.
2. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6), прил. 2.
3. **Manchia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E.** et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27 (11): 2121—58.
4. **Oikawa M., Ota H., Takaya N.** et al. Carotid magnetic resonance imaging. A window to study atherosclerosis and identify high-risk plaques. *Circ. J.* 2009; 73 (10): 1765—73.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии. 2010; 3: 5—26.
6. **Kiuchi K., Nejima J., Takano T.** et al. Increased serum concentrations of advanced glycation end products: a marker of coronary artery disease activity in type 2 diabetic patients. *Heart.* 2001; 85 (1): 87—91.
7. **Schram M. T., Schalkwijk C. G., Bootsma A. H.** et al. Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes. The EURODIAB prospective complications study. *Hypertension.* 2005; 46: 232—7.
8. **Kneyber M. C., Gazendam R. P., Niessen H. W.** et al. Mechanical ventilation during experimental sepsis increases deposition of advanced glycation end products and myocardial inflammation. *Crit. Care.* 2009; 13 (3): R87.
9. **Baumann M., Richart T., Sollinger D.** et al. Association between carotid diameter and the advanced glycation end product N-epsilon-carboxymethyllysine (CML). *Cardiovasc. Diabetol.* 2009; 8: 4510.
10. **Милягин В. А., Комиссаров В. Б.** Современные методы определения жесткости сосудов. Артериальная гипертензия. 2010; 16 (2): 134—43.
11. **Franklin S.** Arterial stiffness and hypertension: a two way street? *Hypertension.* 2005; 45: 349—51.
12. **Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L.** et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2588—605.
13. **Лукиянов М. М., Бойцов С. А.** Артериальная ригидность у больных артериальной гипертензией. Современное состояние вопроса и перспективы продвижения от научных исследований к практике. Артериальная ригидность у больных артериальной гипертензией. Сердце. 2009; 6: 335—7.
14. **Arnett D. K., Boland L. L., Evans G. W.** et al. Hypertension and arterial stiffness: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. ARIC Investigators. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13 (4, Pt 1): 317—23.
15. **Paini A., Boutouyrie P., Calvet D.** et al. Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies. *Hypertension.* 2006; 47 (3): 371—6.
16. **Faxon D. P., Fuster V., Libby P.** et al.; for the American Heart Association. Atherosclerotic vascular disease conference: Writing group III: pathophysiology. *Circulation.* 2004; 109: 2617—22.
17. **Boutouyrie P., Bussy C., Lacolley P.** et al. Association between local pulse pressure, mean blood pressure and arterial remodeling. *Circulation.* 1999; 100: 1387—93.
18. **Lawes C. M. M., Vander Hoorn S., Rodgers A.**; for the International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet.* 2008; 371: 1513—8.
19. **Van Popele N. M., Grobbee D. E., Bots M. L.** et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2001; 32: 454—60.
20. **Herrington D. M., Brown W. V., Mosca L.** et al. Relationship between arterial stiffness and subclinical aortic atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 110: 432—7.
21. **Liang Y. L., Shiel L. M., Teede H.** et al. Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function. *Hypertension.* 2001; 37: 6—11.
22. **Harloff A., Strecker C., Reinhard M.** et al. Combined measurement of carotid stiffness and intima—media thickness improves prediction of complex aortic plaques in patients with ischemic stroke. *Stroke.* 2006; 37: 2708—12.
23. **Yasmin, McEniery C. M., Wallace S., Mackenzie I. S., Cockcroft J. R., Wilkinson I. B.** C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 969—74.
24. **Duprez D. A., Somasundaram P. E., Sigurdsson G.** et al. Relationship between C-reactive protein and arterial stiffness in asymptomatic population. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19: 515—9.
25. **Agabiti-Rosei E., Muiesan M. L.** Carotid atherosclerosis, arterial stiffness and stroke events. *Adv. Cardiol.* 2007; 44: 173—86.
26. **Brott T. G., Halperin J. L., Abbara S.** et al. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Vasc. Med.* 2011; 16 (1): 35—77.
27. **Dart A. M., Gatzka C. D., Kingwell B. A.** et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. *Hypertension.* 2006; 47 (4): 785—90.
28. **Kullo I. J., Bielak L. F., Turner S. T.** et al. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community-based study. *Hypertension.* 2006; 47 (2): 174—9.
29. **Meaume S., Benetos A., Henry O. F.** et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 2046—50.
30. **Blacher J., Guerin A. P., Pannier B.** et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999; 99 (18): 2434—9.
31. **Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R.** et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001; 37 (5): 1236—41.
32. **Laurent S., Katsahian S., Fassot C.** et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* 2003; 34 (5): 1203—6.
33. **Балахонова Т. В., Трипотень М. И., Погорелова О. А.** Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима — медиа артериальной стенки. *Мед. журн. SonoAce-Ultrasound.* 2010; 21: 57—63.
34. **Meinders J. M., Kornet L., Brands P. J., Hoeks AP.** Assessment of local pulse wave velocity in arteries using 2D distension waveforms. *Ultrason. Imag.* 2001; 23: 199—215.
35. **Трипотень М. И., Балахонова Т. В., Рогоза А. Н.** Сравнительная оценка ультразвуковых методов определения жесткости общих сонных артерий (М-режим и Echo-Tracking-метод). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011; 6: 50—6.
36. **Asmar R., Benetos A., Topouchian J.** et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement.

- Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995; 26: 485—90.
37. **Karamanoglu M., Gallagher D. E., Avolio A. P., O'Rourke M. F.** Pressure wave propagation in a multibranch model of the human upper limb. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: H1363—9.
 38. **Van der Heijden-Spek J. J., Staessen J. A., Fagard R. H.** et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension*. 2000; 35: 637—42.
 39. **Pannier B., Avolio A. P., Hoeks A.** et al. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 743—53.
 40. **Lehmann E. D., Hopkins K. D., Rawesh A.** et al. Relation between number of cardiovascular risk factors/events and noninvasive Doppler ultrasound assessments of aortic compliance. *Hypertension*. 1998; 32: 565—9.
 41. **Hoeks A. P., Brands P. J., Smeets F. A., Reneman R. S.** Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med. Biol.* 1990; 16: 121—8.
 42. **Tardy Y., Meister J. J., Perret F.** et al. Non-invasive estimate of the mechanical properties of peripheral arteries from ultrasonic and photoplethysmographic measurements. *Clin. Phys. Physiol. Meas.* 1991; 12: 39—54.
 43. **Liu Z., Brin K. P., Yin F. C.** Estimation of total arterial compliance: an improved method and evaluation of current methods. *Am. J. Physiol.* 1986; 251: H588—600.
 44. **Finkelstein S. M., Collins V. R., Cohn J. N.** Vascular compliance response to vasodilators by Fourier and pulse contour analysis. *Hypertension*. 1988; 12: 380—7.
 45. **de Simone G., Roman M. J., Koren M. J.** et al. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension*. 1999; 33: 800—5.
 46. **Pauca A. L., O'Rourke M. F., Kon N. D.** Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001; 38: 932—937.
 47. **Millasseau S. C., Guigui F. G., Kelly R. P.** et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension*. 2000; 36: 952—6.
 48. **Stern D., Yan S. D., Yan S. F., Schmidt A. M.** Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2002; 54: 1615—25.
 49. **Zieman S., Kass D.** Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congest. Heart Fail.* 2004; 10: 144—9.
 50. **Semba R. D., Najjar S. S., Sun K.** et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults. *Am. J. Hypertens.* 2009; 22 (1): 74—9.
 51. **Semba R. D., Bandinelli S., Sun K.** et al. Plasma carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, and all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57 (10): 1874—80.
 52. **Kass D. A., Shapiro E. P., Kawaguchi M.** et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation*. 2001; 104: 1464—70.
 53. **Little W. C., Zile M. R., Kitzman D. W.** et al. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *J. Card. Fail.* 2005; 11: 191—5.
 54. **Ширяева Ю. К., Крылин В. В., Титов В. Н.** Хромографическое определение метилгликоксила в плазме крови как тест гликотоксичности и накопления конечных продуктов гликирования. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 1: 129—32.
 55. **Oya T., Hattori N., Mizuno Y.** et al. Chemical and immunochemical characterization of methylglyoxal-arginine adducts. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (26): 18 492—502.
 56. **Thornalley P. J.** Pharmacology of methylglyoxal: formation, modification of proteins and nucleic acids, and enzymatic detoxification — a role in pathogenesis and antiproliferative chemotherapy. *Gen. Pharmacol.* 1996; 27 (4): 565—73.
 57. **Vander Jagt D. L.** Methylglyoxal, diabetes mellitus and diabetic complications. *Drug Metabol. Drug Interact.* 2008; 23 (1—2): 93—124.
 58. **Kilhovd B. K.** Increased serum levels of methylglyoxal-derived hydroimidazolone-AGE are associated with increased cardiovascular disease mortality in nondiabetic women. *Atherosclerosis*. 2009; 205 (2): 590—4.
 59. **Wu L., Juurlink B. H.** Increased methylglyoxal and oxidative stress in hypertensive rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 2002; 39 (3): 809—14.
 60. **Brasier A. R.** The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2010; 86 (2): 211—8.
 61. **Chang T., Wu L.** Methylglyoxal, oxidative stress, and hypertension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 84 (12): 1229—38.
 62. **Bakris G. L., Bank A. J., Kass D. A.** et al. Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17 (12, Pt 2): 23S—30S.
 63. **Vasdev S., Gill V., Singal P.** Role of advanced glycation end products in hypertension and atherosclerosis: therapeutic implications. *Cell. Biochem. Biophys.* 2007; 49 (1): 48—63.
 64. **Yang S. J., Kim S., Hwang S. Y., Kim T. N., Choi H. Y., Yoo H. J., Seo J. A., Kim S. G., Kim N. H., Baik S. H., Choi D. S., Choi K. M.** Association between sRAGE, esRAGE levels and vascular inflammation: Analysis with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Atherosclerosis*. 2012; 220 (2): 402—6.
 65. **Kim J. K., Park S., Lee M. J.** et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and proinflammatory ligand for RAGE (EN-RAGE) are associated with carotid atherosclerosis in patients with peritoneal dialysis. *Atherosclerosis*. 2012; 220 (1): 208—14.

Поступила 18.02.13

© И. Н. ТРОФИМЕНКО, 2013

УДК 616.24-007.272-036.12-06:616.233-009.1]-07

БРОНХИАЛЬНАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

И. Н. Трофименко

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

Бронхиальная гиперреактивность (БГР) является высокочувствительным признаком бронхиальной астмы и рассматривается в качестве одного из основных предикторов и облигатных свойств этого заболевания. Результаты современных исследований, однако, свидетельствуют о том, что БГР выявляется у 55—87% больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Эпидемиологические исследования, в том числе выполненные недавно, демонстрируют, что БГР является независимым предиктором развития ХОБЛ и вторым по значимости фактором риска развития этого заболевания, уступаая только курению табака. Имеющиеся научные данные свидетельствуют о модифицирующем влиянии БГР на течение ХОБЛ, обуславливая быстропрогрессирующие обструктивные нарушения и более высокую смертность в этой группе больных. Данные литературы позволяют рассматривать БГР не только как маркер неблагоприятного прогноза и тяжелого течения ХОБЛ, но и в качестве патогенетической и фенотипической характеристики заболевания, обуславливающей вариабельность клинических проявлений и терапевтического ответа.

Ключевые слова: бронхиальная гиперреактивность, хроническая обструктивная болезнь легких, факторы риска хронической обструктивной болезни легких