

УДК 616.24-008.4

Структурно-функциональные изменения крупных периферических сосудов у больных ХОБЛ

В.В. ГАЙНИТДИНОВА, А.Б. БАКИРОВ, Э.Х. АХМЕТЗЯНОВА, Д.У. АЛЛАБЕРДИНА, В.Б. ЗАКИРОВА

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа
Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань

Гайнитдинова Вилия Вилевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии
и клинической фармакологии ИПО БГМУ
450059, г. Уфа, ул. Парковая, д. 6/3, кв. 22
тел. (347) 223-06-75, e-mail: ivv_08@mail.ru

Изучены структурно-функциональное состояние и артериальная ригидность сосудистой стенки крупных периферических артерий у больных с тяжелой степенью ХОБЛ и при ее сочетании с артериальной гипертензией. Дана характеристика клинических, функциональных и ангиовизуализационных особенностей больных, страдающих тяжелой степенью ХОБЛ (GOLD III, 2011), и ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией. Получены новые данные по изменению эластичности крупных периферических сосудов у больных с тяжелой степенью ХОБЛ за счет повышения упругости стенки артерии и ее утолщения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, ремоделирование периферических сосудов, артериальная ригидность, гипоксия.

Structural and functional changes in big peripheral vessels in patients with chronic obstructive pulmonary disease

V.V. GAYNITDINOVA, A.B. BAKIROV, E.KH. AKHMETZYANOVA, D.U. ALLABERDINA, V.B. ZAKIROVA

Bashkir State Medical University, Ufa
Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan

Structural and functional condition and arterial stiffness of a vessel wall of large peripheral arteries in patients with severe COPD at its combination with arterial hypertension were studied. The characteristic of clinical, functional and angiographic peculiarities of patients with severe COPD (GOLD III, 2011), and COPD in combination with arterial hypertension is given. New data on changes in the elasticity of the large peripheral vessels in patients with severe COPD by increasing the elasticity of the arterial wall and its thickening were obtained.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, remodeling of peripheral vessels, arterial stiffness, hypoxia.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к улучшению [1]. По данным крупных популяционных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистых патологий у больных ХОБЛ повышен в 2-3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смер-

тельных случаев [2]. Кардиоваскулярные нарушения являются наиболее обсуждаемыми из экстрапульмональных эффектов ХОБЛ [3]. Причиной частой ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) может быть общий фактор риска — курение [4]. В настоящее время накапливается все больше данных о том, что хроническое персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и ССЗ у больных ХОБЛ [5].



В настоящее время имеется достаточно данных, свидетельствующих о важности определения ригидности артериальной стенки как показателя, характеризующего сосудистое ремоделирование [1]. Недавно получены данные, свидетельствующие о том, что при ХОБЛ может быть повышена жесткость центральных артерий [6]. По данным исследования A. Boussuges et al., было обнаружено значимое повышение артериальной ригидности (АР) у пациентов ХОБЛ. Величина изменений в периферическом кровообращении была связана с тяжестью эмфиземы [7]. В исследовании J.D. MacLay et al. было выявлено, что у пациентов с ХОБЛ артериальная ригидность повышена вне зависимости от стажа курения. Исследователями были сделаны выводы о том, что артериальная ригидность — это независимое системное проявление ХОБЛ, которое является не результатом эндотелиальной дисфункции, а механическим звеном между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [8, 9].

В то же время R.G. Barr et al. сообщили о наличии взаимосвязи между ОФВ₁, процентом эмфиземы и эндотелиальной функции у больных ХОБЛ. Эндотелиальная дисфункция становится инициирующим моментом в тромбогенезе и ремоделировании сосудов [10], а тканевая гипоксия, гипоксемия, оксидативный стресс и системное воспаление, имеющие место при ХОБЛ ускоряют эти процессы, приводя к увеличению толщины стенки сосуда и уменьшению просвета [11]. Некоторые авторы считают, что центральным фактором, запускающим патогенетический каскад повреждения сосудов и сердца при ХОБЛ, является гипоксия [3, 12]. На сегодняшний день патогенетические механизмы, лежащие в основе ассоциаций ХОБЛ и ССЗ, до конца не расшифрованы, а имеющиеся данные о нарушении упруго-эластических свойств артерий у больных ХОБЛ противоречивы.

Целью исследования явилось изучение структурно-функционального состояния, степени повышения АР сосудистой стенки крупных периферических артерий у больных с тяжелой степенью ХОБЛ и при ее сочетании с артериальной гипертензией.

Материалы и методы

В исследование включены 67 пациентов трудоспособного возраста, преимущественно мужского пола, страдающих ХОБЛ; из них 52 пациента с тяжелой степенью ХОБЛ (GOLD III, 2011), 15 пациентов — с тяжелой степенью (GOLD III, 2011) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Средний возраст больных в исследуемых группах составил $53,3 \pm 5,2$ и $52,3 \pm 1,6$ лет. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Диагноз ХОБЛ установлен согласно рекомендациям GOLD 2011: на основании жалоб, анамнеза экзогенного воздействия, объективного осмотра и данных спирометрии. Для определения выраженности одышки использовали шкалу CAT (COPD Assessment test) и модифицированный опросник mMRC (Medical Research Council). Для определения АГ использовали измерение артериального давления (АД) на плечевой артерии и ежедневный самостоятельный контроль артериального давления (СКАД) с помощью аппарата Digital Automatic Blood Pressure Monitor M4 («Omron») с регистрацией ЧСС. Спирометрия (ОФВ₁, ФЖЕЛ, отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ) проводилась на

оборудовании MasterScreen Body (Erich Jaeger, Германия). Результаты оценивались в сопоставлении с должными величинами, рассчитанные по формулам Европейского сообщества стали и угля [Quanjer et al., 1993; Cotes et al., 1993]. Насыщение крови кислородом (SaO_2) определялось с помощью напалечного пульсоксиметра MD 300C. Структурно-функциональное состояние периферических сосудов исследовалось путем измерения толщины слоя интим-медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА) и бедренных артерий (ОБА). ТИМ рассчитывали как среднюю величину по трем сердечным циклам (норма ТИМ < 1,0 мм), показатель ТИМ до 1,3 мм рассматривали как утолщение интимы, ТИМ $\geq 1,3$ мм — критерий атеросклеротической бляшки. На основании результатов ультразвукового исследования геометрических параметров артерий (диаметр, толщина стенки) и измерения уровня АД были рассчитаны индексы артериальной эластичности.

Артериальный комплайнс (АК) — отношение абсолютного приращения внутреннего объема сегмента к пульсовому изменению АД.

Индекс упругости (Si) — натуральный алгоритм отношения систолического давления крови к диастолическому давлению разделенному на циркулярное артериальное напряжение, которое выражает парциальное увеличение артериального диаметра в течение сердечного цикла.

Модуль упругости Юнга (VEM) включает толщину стенки артерии, что позволяет рассматривать данный показатель артериальной эластичности, как независимый от размера сосудистой стенки. Общий принцип подобных расчетов заключается в измерении способности артерий изменять свой диаметр (расширяться) в ответ на изменение внутриартериального давления крови. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы Excel и Medcalc с использованием критериев t Стьюдента и Вилкоксона, точного теста, Фишера для качественных показателей.

Критерии включения в исследование: ХОБЛ (GOLD III, 2011); ХОБЛ (GOLD III, 2011) в сочетании с АГ; информированное согласие больного на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: ИБС; клинические проявления атеросклероза; острые сосудистые состояния (ОНМК, ОИМ); заболевания почек, печени; сахарный диабет; возраст старше 60 лет. В контрольную группу вошли 18 практически здоровых курящих лиц (средний возраст $49,6 \pm 1,82$ года).

Артериальное давление у больных ХОБЛ с АГ варьировало от 150 мм рт. ст. до 166 мм рт. ст. для систолического (САД) и от 90 до 104 мм рт. ст. для диастолического (ДАД).

Обсуждение

Спирометрические показатели у исследуемых больных соответствовали тяжелой степени ХОБЛ ($30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$ от должного, GOLD 2011): форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), для больных с изолированной ХОБЛ составила $64,20 \pm 4,46\%$, для больных ХОБЛ в сочетании с АГ — $63,25 \pm 4,72\%$ от должных величин; объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) — $41,97 \pm 3,60\%$ и $41,39 \pm 5,61\%$, соответственно и модифицированный индекс Тиффно составил $48,71 \pm 2,40\%$ и $50,23 \pm 5,66\%$, соответственно. Тяжесть одышки по шкале mMRC составила в среднем $3,09 \pm 0,29$ и $3,13 \pm 0,34$ баллов,



Таблица 1.
Клинико-инструментальная характеристика пациентов ХОБЛ

Показатель	Пациенты с тяжелой степенью ХОБЛ (n=52)	Пациенты с тяжелой степенью ХОБЛ и АГ (n=15)
Возраст, годы	53,3±5,2	52,3±1,6
Мужчины/женщины	45/7	8/2
Продолжит. ХОБЛ, годы	8,90±3,9	9,70±3,4
ЧДД, в мин.	19,40±1,08	19,50±1,26
ФЖЕЛ, %	64,20±4,46	63,25±4,72
ОФВ1, %	41,97±3,60	41,39±5,61
ОФВ1/ФЖЕЛ	48,71±2,40	50,23±5,66
CAT	24,91±8,12	24,07±7,95
mMRC	3,09±0,29	3,13±0,34
SaO ₂ , %	92,57±0,76	90,59±0,63

Примечание: различия между группами А и Б не достоверны ($p > 0,05$)

Таблица 2.
Показатели эластичности крупных периферических артерий больных с тяжелой степенью ХОБЛ и в сочетании с АГ

Показатели	Контроль n=18 (1)	ХОБЛ (GOLD 3)		P 2 3
		без АГ n=52 (2)	с АГ n=15 (3)	
АС ОСА, мм/кПа	1,78±0,25	1,46±0,16	1,22±0,10	< 0,05; < 0,01
АС ОБА, мм/кПа	1,40±0,31	1,30±0,12	1,18±0,16	< 0,05
SI ОСА	2,75±0,27	3,43±0,29	3,68±0,24	< 0,05
SI ОБА	3,26±0,53	3,92±0,46	4,08±0,31	< 0,05
ВЕМОСА, кПа	233,69±18,38	394,23±18,6	456,16±32,80	< 0,01
ВЕМОБА, кПа	795,89±251,9	962,46±162,4	1326,42±223,6	< 0,01

Примечание: достоверность различий * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$

Таблица 4.
Показатели эластических свойств ОСА у больных ХОБЛ в зависимости от длительности заболевания

Показатели	Больные ХОБЛ					
	до 5 лет		от 5 до 10 лет		свыше 10 лет	
	АС ОСА	SI ОСА	АС ОСА	SI ОСА	АС ОСА	SI ОСА
ХОБЛ	1,48±0,06	2,90±0,02	1,36±0,05	3,12±0,04	1,28±0,06	3,42±0,02
ХОБЛ+АГ	1,40±0,08	3,43±0,03	1,23±0,04	3,68±0,05	0,98±0,04	4,24±0,02
p	0,312	0,192	0,042	0,044	0,024	0,036

Примечание: достоверность различий * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$

соответственно; по шкале САТ — $24,91 \pm 8,12$ и $24,07 \pm 7,95$ баллов, соответственно.

Величина ТИМ на общей сонной артерии повышалась по отношению контрольной группы у больных ХОБЛ на 39,1% и была значима $0,96 \pm 0,02$ мм, в группе контроля — $0,69 \pm 0,012$ мм, $p < 0,01$ и на 21,0%, на общей бедренной артерии — $0,69 \pm 0,01$ мм, в контроле — $0,57 \pm 0,02$ мм, $p < 0,05$. При сочетании ХОБЛ с АГ утолщение по показателю ТИМ было выше и составило для общей сонной артерии $1,19 \pm 0,02$ мм; для общей бедренной увеличилось на 69% и составило $0,93 \pm 0,012$ мм ($p < 0,01$) (рис. 1).

Полученные изменения толщины сосудистой стенки могут свидетельствовать о развитии преатероматозных нарушений в крупных артериях при сочетании тяжелой степени ХОБЛ с АГ, где мишенью одинаково становятся как сонная артерия, так и бедренная артерия, а различия с группой больных с изолированной ХОБЛ составляют 24,0% для ОСА и 34,8% для ОБА ($p < 0,05$). Для уточнения степени поражения периферических артерий были исследованы эластические свойства сосудистой стенки с помощью расчета индексов артериальной эластичности: артериальный комплайнс (АС), индекс упругости SI, модуль упругости Юнга (VEM) (табл. 2).

У больных с тяжелой степенью ХОБЛ наблюдалось снижение эластических свойств общих сонных и общих бедренных артерий по сравнению с контрольной группой. Это выражалось в уменьшении артериального комплайенса ОСА при ХОБЛ на 21,6%, при наличии АГ — уже на 45,8% ($p < 0,01$) без значимых различий между собой ($1,46 \pm 0,16$ и $1,22 \pm 0,10$ мм/кПа), т.е. податливость сонной артерии значимо уменьшалась при тяжелой степени ХОБЛ.

АК, отражающий податливость стенки сосуда и определяемый как изменение внутреннего объема артерий, уменьшался у больных ХОБЛ в сочетании с АГ на 6,8%, параллельно увеличивался индекс эластичности Si на 7,0%, что указывает на тенденцию к усилению упругости сонной артерии.

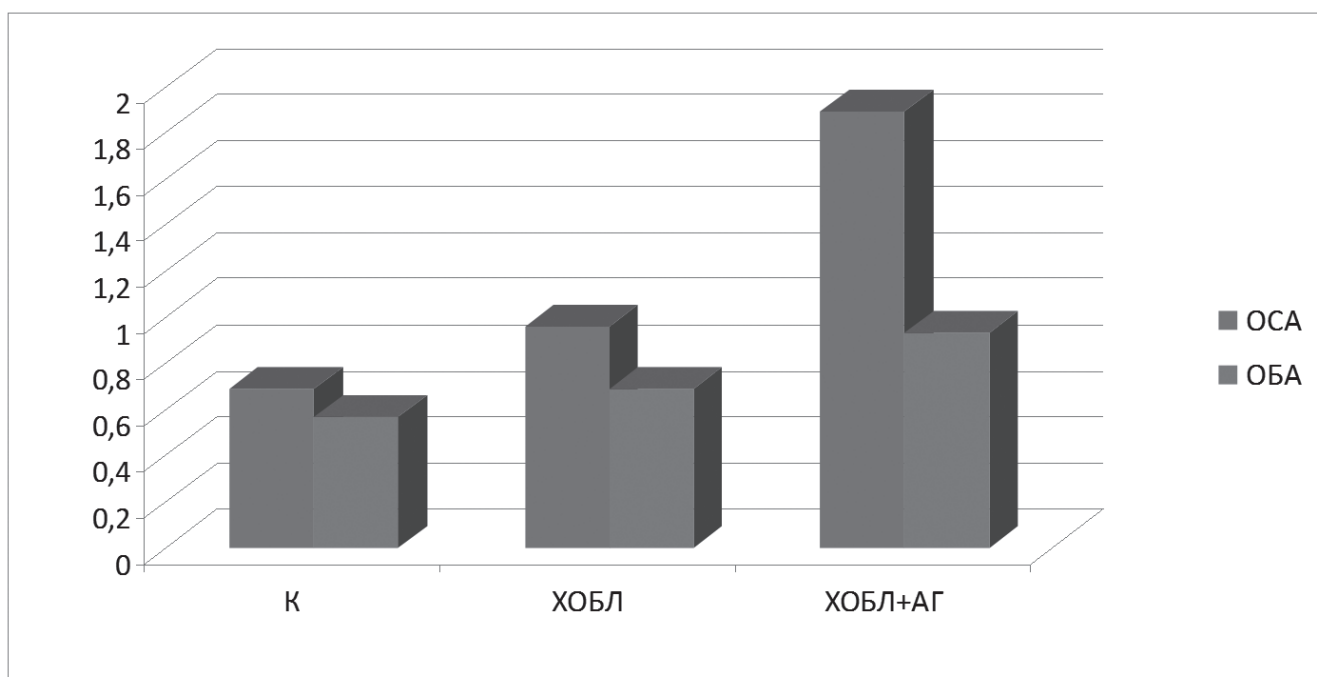
Снижение эластических свойств общей сонной артерии у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой выражалось также в значимом увеличении модуля упругости Юнга — на 69,1%. При наличии АГ этот показатель увеличился на 95,6% и составил $456,16 \pm 32,80$ кПа, что указало на повышение упругости артериальной стенки независимо от увеличения ее толщины. В тоже время АК снижался у больных ХОБЛ в сочетании с АГ на 10,6% по сравнению с этим показателем у больных без АГ — $1,22 \pm 0,10$ к $1,46 \pm 0,16$ мм/кПа, соответственно. То есть податливость общей сонной артерии уменьшалась с повышением АД, но статистически зависимость не была значимой.

Параллельно с показателями АК и модуля упругости Юнга, увеличивалось значение индекса упругости. У больных с тяжелой степенью ХОБЛ индекс упругости Si составил $3,43 \pm 0,29$, (повысился на 28,4%, по сравнению с контролем ($p < 0,05$)), у больных ХОБЛ в сочетании с АГ индекс упругости Si нарастал до $3,68 \pm 0,24$ и повысился на 34,1%, по сравнению с контролем ($p < 0,01$).

В нашей работе у больных тяжелой степенью ХОБЛ в сочетании с АГ (независимо от уровня артериального давления) выявлено статистически значимое повышение упругости сонной артерии. Нарастание индекса упругости Si в общей сонной

Рисунок 1.

Величина толщины слоя интим-медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА) и бедренных артерий (ОБА) у больных с изолированной ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с АГ



Примечание: достоверность различий * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$

артерии у больных с тяжелой степенью ХОБЛ, вероятно, отражает большее влияние гипоксии на состояние сосудистой стенки за счет изменения внутренних эластических свойств артериальной стенки, характеризующихся модулем упругости Юнга. Снижение эластичности общей сонной артерии у больных ХОБЛ возникает вследствие утолщения сосудистой стенки, изменения ее геометрии, что, вероятно, отражает раннее развитие эндотелиальной дисфункции, которая в дальнейшем на данном сегменте артериального дерева у больных ХОБЛ в сочетании с АГ и приводит к развитию преатероматозного поражения артериальной стенки. У больных ХОБЛ в сочетании с АГ также наблюдалось повышение упругости и бедренной артерии, которое отражало поражение преимущественно стенки ОБА. Выявленное значимое снижение эластичности ОБА демонстрировалось повышением значений индекса упругости Si и показателя VEM ($p < 0,01$), по сравнению с контрольной группой ($+0,818$ и $+530,06$ кПа соответственно). Статистически значимых различий у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с АГ не было.

Полученные данные позволяют полагать, что снижение эластичности и повышение упругости сонных и бедренных артерий у больных с тяжелой степенью ХОБЛ по сравнению с контрольной группой подтверждают единый механизм этих нарушений, где определяющим становятся, вероятно, гипоксия и гипоксемия с последующим гипоксическим повреждением эндотелия [3, 12]. При этом гипертрофия стенки сосуда может отражать как сосудистое ремоделирование, связанное со сложными нарушениями сосудистой стенки, так и ранним атеротромбозом в интимае, где снижение эластичности крупных сосудов идет за счет повышения упругости стенки артерии и ее утолщения. Данная закономерность выявляется у больных ХОБЛ как в ОСА, так и ОБА, что позволило заключить о ведущей роли нарастания гипоксии и гипоксемии в усилении упругости крупных сосудов.

Учитывая большие значения ТИМ ОСА по сравнению с контролем, можно отметить, что существенное снижение эластичности ОСА у больных тяжелой степенью ХОБЛ возникает вследствие утолщения самой артериальной стенки. Тенденцию к усилению упругости сонной артерии отразило нарастание АК на 6,8% и индекса эластичности Si на 7,0% у больных ХОБЛ в сочетании с АГ. Проведенные исследования также выявили нарушения показателей упругости ОСА в зависимости от длительности заболевания (табл. 4).

У больных при длительности заболевания более 5 лет, но меньше 10 лет АС повысился для ХОБЛ на 30,8%, при длительности более 10 лет — на 37,6%, а индекс Si увеличился соответственно на 20,6 и 28,9% ($p < 0,05$). Еще большее усиление упругости сонной артерии выявлено у больных ХОБЛ в сочетании с АГ. Если у пациентов без АГ показатель Si составил $3,12 \pm 0,04$ (при контроле $2,75 \pm 0,02$), то при наличии АГ увеличился на 27,5% ($p < 0,05$), указывая на усиление упругости сонной артерии у больных при наличии АГ, что проявляется статистически достоверным различием исследуемых показателей у исследуемых больных. Нарастание индекса упругости Si у больных ХОБЛ, наиболее значимое при сочетании с артериальной гипертензией в общей сонной артерии, наблюдается независимо от уровня артериального давления.

Полученные нами данные указывают на снижение эластичности сонной артерии у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. Усиление АР происходит по мере прогрессирования заболевания и усугубления гипоксии. При этом гипертрофия стенки сосуда может отражать как сосудистое ремоделирование, связанное с воспалением, так и ранние атеросклеротические изменения в интимае, а снижение эластичности крупных периферических сосудов идет за счет усиления упругости стенки артерии и ее утолщения.

При тяжелой степени ХОБЛ и АГ отмечается снижение эластичности общей сонной артерии независимо от уровня АД, что отчетливо демонстрируется значениями упругости Si. Учитывая определенное значение толщины слоя интимедиа общей сонной артерии сравнительно с контролем, можно отметить, что существенное снижение эластичности ОСА у данной группы больных возникает вследствие изменения внутренних эластических свойств сосудистой стенки, в первую очередь с изменением ее геометрии с утолщением артериальной стенки.

Таким образом, у пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ наблюдается поражение крупных периферических сосудов с уменьшением артериальной эластичности и повышением упругости по сравнению с контрольной группой. Изменения эластических свойств периферических артерий, вероятно, связаны с хронической гипоксией, одной из ведущих причин запуска сосудистого ремоделирования и основой сердечно-сосудистых изменений у больных ХОБЛ [8, 12]. Развитие АГ у больных тяжелой степени ХОБЛ становится предиктором дальнейшего ремоделирования крупных сосудов на фоне гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. — 2011. — 4. — С. 109-117.
2. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // Chest. — 2005. — 128. — P. 2640-2646.
3. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь и сердечно-сосудистая патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: автореф. дис. ... д.м.н. — Саратов, 2007. — с. 46.
4. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study // J.A.M.A. — 1994. — 272. — P. 1497-1505.
5. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pul-

monary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Circulation. — 2003. — 107. — P. 1514-1519.

6. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H. et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — 175. — P. 1259-1265.

7. Boussuges A., Rossi P., Gouitaa M., Nussbaum E. Alterations in the peripheral circulation in COPD patients // Clin. Physiol. Funct. Imag. — 2007. — 27. — P. 284-290.

8. Maclay J.D., McAllister D.A., Mills N.L. et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease 2009 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2009. — 180. — P. 513-520.

9. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care



Med. — 2007. — 176. — P. 1208-1214.

10. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситникова М.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте // Кардиология. — 2001. — № 5. — С. 26-29.

11. Barr R.G., Mesia-Vela S., John H.M. et al. Impaired flowmediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in

ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — 176. — P. 1200-1207.

12. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А. Артериальная ригидность и болезни органов дыхания (патофизиологические механизмы и клиническое значение). — Владивосток: Дальнаука, 2008.

УДК 616.24-008.4

Ассоциация полиморфных локусов генов молекул иммунного ответа с развитием и прогрессированием хронической обструктивной болезни легких

Г.Ф. КОРЫТИНА, Ю.В. БУРДЮК, Л.З. АХМАДИШИНА, О.В. КОЧЕТОВА, Т.В. ВИКТОРОВА, Ш.З. ЗАГИДУЛЛИН

Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, г. Уфа
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Корытина Гульназ Фаритовна

доктор биологических наук, доцент, старший научный сотрудник
Института биохимии и генетики УНЦ РАН
450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 71
тел. 8-917-408-30-49, e-mail: Guly_Kory@mail.ru

С целью выявления ассоциации генов молекул иммунного ответа (*LTA*, *TNFA*, *IL6*, *IL1B*, *ILRN*, *VDBP*) с развитием и прогрессированием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) проведен ПЦР-ПДРФ анализ полиморфных локусов в группах больных (391 чел.) и здоровых индивидов (514 чел.). Ассоциация с ХОБЛ была выявлена для локуса *VDBP* (1307C>A) ($P=0.014$, $OR=1.42$) и гаплотипа C-T (GC*F) по локусам 1307C>A и 1296T>G гена *VDBP* ($P=0.0028$, $OR=0.71$). Маркером риска развития ХОБЛ является генотип GG локуса *IL6* (-174G>C) ($P=0.0042$, $OR=1.38$). Выявленная ассоциация подтверждена только в этнической выборке татар. С развитием ХОБЛ у русских ассоциирован локус *LTA* (252A>G) ($P=0.0085$, $OR=4.64$). Значимые ассоциации с развитием ХОБЛ ранней манифестации были получены с локусами *IL1RN* (VNTR) ($P=0.0024$, $OR=0.48$) и *VDBP* (1307C>A) ($P=0.0029$, $OR=1.60$). Фенотип ХОБЛ с преимущественным поражением бронхов ассоциировал с локусами *IL1RN* (VNTR) ($P=0.0032$, $OR=0.58$), *VDBP* (1307C>A) ($P=0.0097$, $OR=1.58$) и *IL6* (-174G>C) ($P=0.0059$, $OR=2.14$). Локусы *VDBP* (1307C>A) ($P=0.0073$, $OR=1.51$) и *IL6* (-174G>C) ($P=0.019$, $OR=1.46$) модифицирует тяжесть заболевания. Выявлено взаимодействие статуса курения с локусами *VDBP* (1296T>G) ($P_{interact}=0.05104$) и *ILRN* (VNTR) ($P_{interact}=0.05866$) при формировании ХОБЛ. Проведенное нами исследование установило значимость полиморфных локусов генов *VDBP*, *IL6*, *IL1RN* и *LTA* как маркеров риска развития ХОБЛ, определены патогенетически важные эффекты ген-средовых взаимодействий в развитии заболевания. Полученные результаты являются вкладом в понимание структуры наследственной предрасположенности к развитию ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ассоциация, молекулы иммунного ответа.