

Б.И.Гельцер, Т.А.Бродская, В.А.Невзорова

Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких

Владивостокский государственный медицинский университет, г. Владивосток

B.I.Geltser, T.A.Brodskaia, V.A.Nevzorova

Estimation of arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

We examined 60 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by noninvasive arteriography (arteriograph *TensioClinic TL1* (*TensioMed*, Hungary) to evaluate a place of arterial stiffness in the pathogenesis of COPD. As a whole, central arterial stiffness in COPD patients is higher than in healthy persons and is expressed in increase in aortic pulse wave velocity (aPWV), augmentation index (IA), and the ratio of coronary perfusion indexes. Increase in the arterial stiffness is stable which could be important for pathogenesis of cardiovascular disturbances in such patients. The arterial stiffness does not progress according to severity of COPD. Aortic stiffness naturally raises in the stages I and II of the disease but it decreases in the stage III. The increase in the aortic stiffness in the early stages is thought to be due to influence of pathogenic factors of the disease; in the stage III, the aortic stiffness decreases because of progressive myocardial hypodynamia. According to findings of noninvasive arteriography, the most informative predictor of cardiovascular risk and COPD severity was the ratio of coronary perfusion indexes. It closely correlated with hypoxemia, and duration and severity of disease. Our results partly explain frequent combination of COPD and cardiovascular pathology. The further researches in this field will be needed to specify pathophysiological mechanisms of vascular dysfunction in COPD.

Резюме

С целью изучения роли артериальной ригидности в патогенезе сосудистой дисфункции при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) проведено обследование 60 пациентов методом неинвазивной артериографии (артериограф *TensioClinic TL1* (*TensioMed*, Венгрия)). В целом в группе больных ХОБЛ жесткость центральных артерий выше, чем у здоровых лиц, и характеризуется увеличением скорости пульсовой волны в аорте (СПВА), повышением индекса аугментации и относительных индексов коронарной перфузии (ИПС / ИПД). Нарушение артериальной ригидности носит устойчивый характер, свидетельствуя о важной роли этих изменений в патогенезе сердечно-сосудистых расстройств у больных ХОБЛ. Артериальная ригидность не нарастает синхронно с тяжестью ХОБЛ. Жесткость аорты закономерно повышается на 1-й и 2-й стадиях заболевания, но существенно снижается, приближаясь к нормальным значениям, на 3-й стадии. На первых этапах увеличение жесткости объясняется усилением "агрессивности" патогенетических факторов ХОБЛ, а снижение СПВА в 3-й стадии — нарастающей гиподинамией миокарда. По результатам неинвазивной артериографии индекс ИПС / ИПД является дополнительным информативным критерием тяжести ХОБЛ и сердечно-сосудистого риска, что подтверждается его тесной корреляционной связью со снижением сократительной способности миокарда, уровнем гипоксемии, тяжестью и длительностью заболевания. С учетом полученных данных и возрастающего интереса к исследованию жесткости артерий как надежному предиктору сердечно-сосудистого риска необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для уточнения механизмов сердечно-сосудистых нарушений при ХОБЛ.

В последние годы экстрапульмональные проявления хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) являются предметом особого внимания исследователей и практических врачей [1–3]. Наличие многообразных внелегочных эффектов ХОБЛ (остеопороз, мышечная дистрофия, эндокринопатия, расстройства кровообращения и др.) позволяют рассматривать ХОБЛ как системное заболевание. Особое место в ряду экстрапульмональных проявлений занимает сердечно-сосудистые нарушения, к которым традиционно относят формирование легочной гипертензии и легочного сердца, микроциркуляторные и гемореологические расстройства, отягощенное течение ишемической болезни сердца (ИБС), сердечных аритмий, системной артериальной гипертензии (АГ) [3–6]. Сердечно-сосудистые осложнения являются ведущими в танатогенезе ХОБЛ [1]. В основе сердечно-сосудистых расстройств при ХОБЛ лежит раннее формирование эндотелиальной дисфункции в малом и большом кругах кровообращения, изменение коллаген-эластинового обмена в стенках сосудов,

повышение симпатической активности с дисбалансом синтеза катехоламинов, нарушение роли легких в метаболизме вазоактивных веществ [1, 2, 4, 7, 8]. Развитие комплекса этих нарушений связывают, прежде всего, с гипоксемией, воздействием поллютантов сигаретного дыма, оксидативным стрессом, системным воспалением, дисбалансом в ренин-ангиотензин-альдостероновой оси и др. [2, 5, 9, 10].

В настоящее время доказано, что одним из надежных критериев стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений является показатель ригидности центральных артерий, имеющий самостоятельную прогностическую ценность для общей и сердечно-сосудистой смертности [11–14]. С одной стороны, избыточная ригидность отражает далеко зашедшие изменения геометрии и функции артерий, а с другой — существенно влияет на гемодинамику, увеличивая постнагрузку на миокард и ухудшая коронарную перфузию [15–17].

В традиционной клинической практике повышение артериальной ригидности ассоциируется прежде

всего с атеросклеротическим поражением сосудистых стенок и старением. Необратимое повышение ригидности сосудов связывают со структурно-анатомическими изменениями, характеризующимися диффузным фиброэластическим утолщением интимы с ремоделированием эндотелия, изменением экстрацеллюлярного матрикса, повышением содержания коллагена, фрагментацией эластической мембраны, инфильтрацией стенок гладкими миоцитами, фиброзом и кальцификацией [11–13, 15–17]. Значительная часть этих процессов генетически детерминирована [12, 16]. В формировании необратимых нарушений механических свойств сосудов определенное значение придается функциональным (транзиторным) факторам, к которым можно отнести увеличение напряжения сдвига на эндотелии, возрастание концентрации циркулирующих вазоактивных гормонов, медиаторов воспаления, продуктов оксидативного стресса [13, 17–19]. Сложная взаимосвязь этих компонентов приводит к повышению ригидности артерий не только во время непосредственного воздействия на сосудистую стенку, но и в течение длительного времени, провоцируя необратимое повышение ригидности [16]. Целью данного исследования было изучение артериальной ригидности у больных ХОБЛ на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы

Обследованы 60 больных ХОБЛ, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении городской клинической больницы № 1 г. Владивостока, среди них 42 (70 %) мужчины и 18 (30 %) женщин, средний возраст — $58,8 \pm 1,6$ года. Согласно классификации GOLD (2003 г.) пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа — 20 больных ХОБЛ 1-й стадии, 2-я — 26 пациентов с ХОБЛ 2-й стадии, 3-я — 14 пациентов с ХОБЛ 3-й стадии. Все пациенты получали стандартную терапию, соответствующую тяжести заболевания. В исследование не включали больных с подтвержденными ИБС, АГ, дислипидемиями, застойной сердечной недостаточностью, почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями. По данным ультразвукового и / или рентгенологического исследований у обследованных были исключены выраженные признаки атеросклероза аорты. Программа обследования помимо традиционных клинико-лабораторных и инструментальных исследований включала неинвазивную артериографию и определение сатурации кислорода (SaO_2) крови. Больные ХОБЛ были обследованы дважды: при поступлении в стационар на фоне обострения и в фазе ремиссии. Контрольную группу составили 25 здоровых некурящих добровольцев соответствующего основной группе пола и возраста. От всех участников было получено информированное согласие на тестирование. Обследование проводилось в одно и то же время суток, после 20-минутного отдыха, в положении сидя. Накануне, минимум за 2 ч, были исключены прием всех препаратов, употребление кофе, курение.

Оценка ригидности центральных артерий проводилась при анализе характеристик пульсовой волны, зарегистрированной методом неинвазивной артериографии на артериографе *TensioClinic TL1* (*TensioMed*, Венгрия). Высокочувствительный осциллометрический пьезорезистивный датчик с частотой дискретизации сигнала 200 Гц регистрирует колебания плечевой артерии и аорты. Соответствующие сигналы визуализируются в виде графического изображения пульсовых волн. Оценивали форму пульсовой волны, ее амплитуду, длительность периода изгнания левого желудочка (ПИЛЖ), время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте, величину артериального давления (АД), пульсового давления (ПД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Определяли основные характеристики артериальной ригидности: скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА) и индекс аугментации (ИА) [20].

СПВА рассчитывали по формуле:

$$\text{СПВА (м/с)} = S / T,$$

где S — анатомическое расстояние от дуги до бифуркации аорты, T — время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте.

ИА зависит от формы пульсовой волны (рис. 1) и определяется по формуле:

$$\text{ИА (\%)} = (P2 - P1) / \text{ПД} \times 100,$$

где P1 — 1-й систолический пик пульсовой волны, P2 — 2-й систолический пик, появляющийся в результате отражения прямой пульсовой волны.

На кривой диастолического давления определялись систолический и диастолический индексы площади (ИПС и ИПД, %) с учетом ПИЛЖ и ЧСС как показатели объемно-временного соотношения перфузии коронарных артерий в периоды систолы и диастолы по отношению друг к другу [18, 20]. Также выявляли соотношение ИПС / ИПД, демонстрирующее изменение значения систолической коронарной перфузии.

ПИЛЖ, скорректированный по ЧСС (индекс периода изгнания — ИПИ), характеризующий сократительную способность миокарда левого желудочка, рассчитывали по формуле [21]:

$$\text{ИПИ (мс)} = 1,65 \times \text{ЧСС} + \text{ПИЛЖ}.$$

Для измерения SaO_2 использовали пальцевой пульсоксиметр *9500 ONYX* (*Nonin Medical*, США).

Результаты обрабатывали с использованием программы *Statistica 6.0*. Значения представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Использовали критерий Манна–Уитни, ранговый критерий Спирмена, частотный критерий Фишера (χ^2). Для выявления связи между отдельными показателями применяли метод линейного корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Анализ качественных и количественных характеристик пульсовой волны показал, что в целом по группе

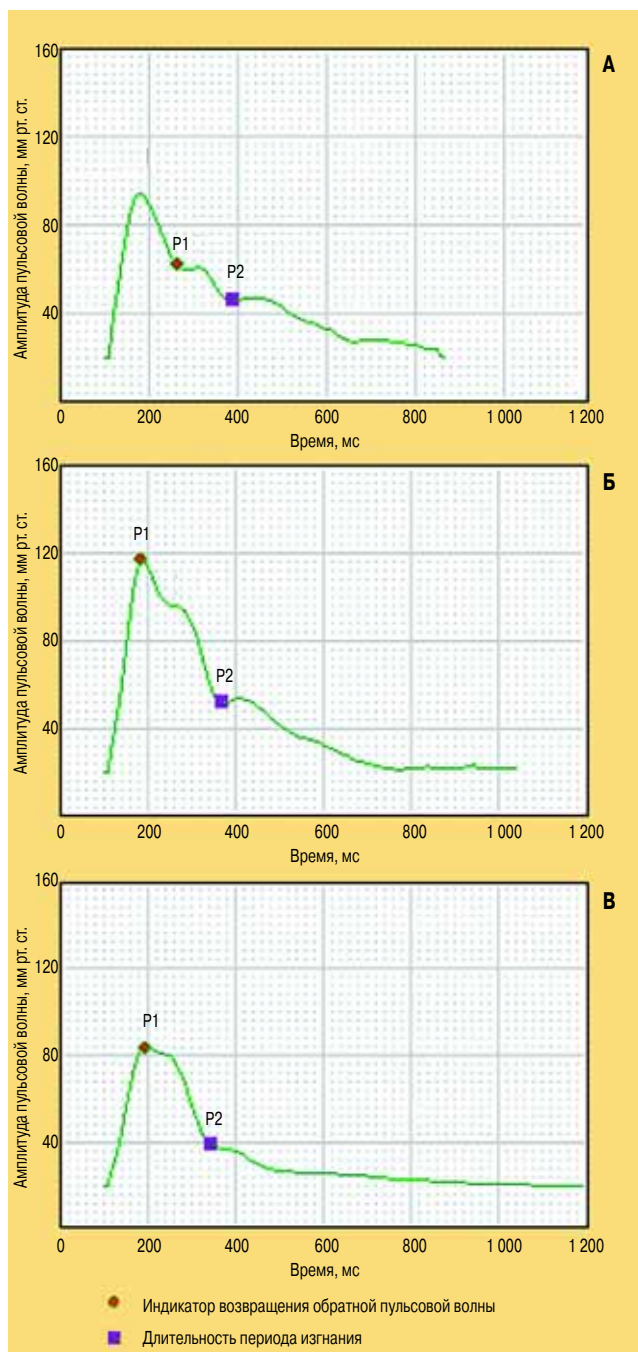


Рис. 1. Форма пульсовой волны в аорте по данным непрямой артериографии: А – у здоровых лиц, Б – при обострении тяжелой ХОБЛ, В – ремиссия тяжелой ХОБЛ
Примечание: P1 – пик прямой, P2 – пик обратной пульсовой волны.

ригидность аорты у больных ХОБЛ была достоверно большей, чем у здоровых лиц. Однако это увеличение не прогрессировало параллельно с нарастанием тяжести ХОБЛ (табл. 1). В фазе обострения у больных ХОБЛ 1-й стадии СПВА и соотношение ИПС / ИПД были сопоставимы с контрольной группой ($p > 0,05$). Изменения касались только ИА, который снижался более чем на 80 % ($p < 0,001$). Наиболее заметное ухудшение эластических свойств центральных артерий наблюдалось при обострении среднетяжелой ХОБЛ. Это проявлялось в повышении СПВА и ИА > 60 %, а также в нарушении соотношения индексов коронарной перфузии. При обострении

тяжелой ХОБЛ основные показатели артериальной ригидности (СПВА и ИА) существенно не отличались от контрольного уровня ($p > 0,05$), а индекс ИПС / ИПД превышал контрольные значения почти в 2 раза ($p < 0,001$), отражая неблагоприятные условия коронарного кровотока (рис. 1). В период ремиссии ХОБЛ, независимо от тяжести заболевания, наблюдалась тенденция к нормализации показателей артериальной ригидности, которые, однако, не достигали контрольных значений.

Одним из основных параметров ригидности центральных артерий является СПВА. Ригидность – понятие, тесно связанное с другими характеристиками механических свойств сосудов: она обратна растяжимости, эластичности и входит в комплекс, определяющий податливость артерий [22]. Увеличение СПВА прежде всего отражает ухудшение демпфирующих свойств аорты [15, 16]. ИА – другая важная характеристика артериальной ригидности, представляющая собой соотношение прямой и отраженной пульсовых волн, проходящих по сосудистой стенке. На уровень ИА влияют не только механические свойства аорты и работа сердца, но и интенсивность отражения волны, которая зависит от геометрии всего сосудистого русла и особенно от тонуса периферической артериальной системы [16, 17, 23]. Считается, что ИА отражает информацию о функциональной активности сосудистого эндотелия [12, 20, 23].

При легком течении ХОБЛ главный показатель ригидности центральных артерий (СПВА) не был нарушен, но существенно изменялся ИА, тесно связанный с функциональным состоянием эндотелия периферического артериального русла. ИА в отрицательном диапазоне свидетельствует о поглощении значительной части возвратной пульсовой волны за счет хороших эластических свойств сосудистой стенки [14], а степень его снижения отражает демпфирующую способность сосудистого русла. Низкие отрицательные значения ИА указывают на высокую функциональную активность эндотелия [20]. Снижение только ИА без иных достоверных изменений показателей ригидности артерий указывает на то, что сосудистая дисфункция у больных 1-й группы затрагивает главным образом периферические сосуды и связана с усилением функциональной активности эндотелия. Эти изменения можно истолковать как результат адаптационной реакции сосудистой системы (прежде всего эндотелия) на воздействие патогенетических факторов ХОБЛ [24]. Отсутствие же заметной флюктуации этого показателя в фазах обострения и ремиссии свидетельствует об устойчивости этой реакции, компенсирующей неблагоприятные сдвиги гемодинамики на начальных этапах ХОБЛ.

При обострении среднетяжелой ХОБЛ повышение СПВА ассоциируется прежде всего с повышением ригидности центральных артерий [12, 20]. В этих случаях резко возрастал ИА, характеризуя преждевременный возврат обратной пульсовой волны к сердцу и увеличение постнагрузки на миокард [14, 16–18, 22]. Кроме того, соотношение ИПС / ИПД было смещено в сторону ИПС, свидетельствуя об

Таблица 1

Некоторые показатели ригидности аорты у больных ХОБЛ, по данным непрямо́й артериографии

Показатели	ХОБЛ 1-й стадии	ХОБЛ 2-й стадии	ХОБЛ 3-й стадии	Контроль
СПВА, м/с	6,16 ± 0,7 5,9 ± 0,5	10,24 ± 1,2** 8,2 ± 1,8*, **	7,5 ± 1,5 7,7 ± 1,4	6,2 ± 1,1
ИА, %	-73,4 ± 6,7*** -62,7 ± 6,4***, ***	-15,2 ± 6,1*** -25,9 ± 5,2***, ***	-45,5 ± 6,5 -36,7 ± 5,5 **	-40,9 ± 8,1
ИПС / ИПД	0,945 ± 0,05 0,964 ± 0,08	0,984 ± 0,15* 0,894 ± 0,12*	1,51 ± 0,02*** 1,088 ± 0,1*, ***	0,862 ± 0,15
ИПИ, мс	416,5 ± 9,7 417,7 ± 10,5	423,8 ± 11,6* 413,9 ± 8,3	432,1 ± 12,8*** 417 ± 10,8*, *	404,8 ± 9,1
SaO ₂ , %	92,5 ± 2,8* 95,8 ± 1,9	83,2 ± 0,91*** 90,6 ± 1,3**, **	72,5 ± 1,44*** 84,8 ± 2,4***, ***	96,3 ± 2,6

Примечание: в числителе – показатели в период обострения БА, в знаменателе – в период ремиссии. Достоверность различий: * – между каждой из групп больных и контролем, ** – между периодом обострения и ремиссии; * (*) – $p < 0,05$, ** (**) – $p < 0,01$, *** (***) – $p < 0,001$.

ухудшении условий коронарной перфузии у данной группы больных. При этом показатели ригидности центральных артерий и соотношение ИПС / ИПД существенно не менялись с периода обострения до ремиссии ХОБЛ, что позволяет судить о необратимом характере изменений в стенках артерий и высокой степени кардиоваскулярного риска [16–18]. В ряде исследований продемонстрирована связь ХОБЛ и ИБС [1, 4, 7, 8]. Причем ХОБЛ может как выступать в качестве мощного фактора обострения уже существующей ИБС, так и провоцировать развитие коронарной патологии.

Ухудшение эластичности сосудистого русла при нарастании тяжести ХОБЛ от 1-й до 2-й стадии ассоциируется прежде всего с увеличением тяжести гипоксемии, воспаления, оксидативного стресса и длительностью воздействия этих факторов [1, 2, 7]. Их влияние на сосудистую систему наиболее ярко выражено при обострении болезни, что может объяснять определенное значение функционального компонента в формировании артериальной ригидности. Однако относительная стабильность высоких показателей ригидности в фазах обострения и ремиссии свидетельствует о превалировании необратимых структурно-анатомических изменений в стенках артерий.

У больных с тяжелым течением ХОБЛ (3-я группа) уровень основных показателей артериальной ригидности (СПВА и ИА) снижался и приближался к уровню контроля. Парадоксальная, на первый взгляд, динамика показателей ригидности у больных с тяжелым течением ХОБЛ может быть обусловлена рядом обстоятельств. Известно, что СПВА и ИА являются комплексными характеристиками артериальной ригидности. Уровень СПВА зависит от геометрии, эластических и функциональных свойств сосуда, а также от реологических свойств крови и сократительной способности сердца [13, 20]. СПВА тем выше, чем толще и жестче стенка сосуда, чем меньше вязкость крови [10, 11, 15]. ИА в высокой степени зависит от сохранности функции эндотелия. При ХОБЛ вязкость крови нарастает с углублением гипоксемии, и ее повышение наиболее заметно на далеко зашедших стадиях заболевания [5]. Удовле-

творительная функциональная активность и целостность сосудистого эндотелия сохраняется у больных ХОБЛ на начальных стадиях болезни, тогда как на позднем этапе наблюдается подавление его активности и структурная дезорганизация [25, 26]. Более того, в экспериментальном исследовании показано, что с прогрессированием эмфиземы развиваются дегенеративные изменения стенок аорты вплоть до ее дилатации и аневризматизации [27]. В ряде работ подтверждено снижение сократительной способности миокарда и сердечного выброса, связанных с тяжестью ХОБЛ [4, 7, 8, 28]. Удлинение ИПИ, выявленное в нашем исследовании (табл. 1), также свидетельствует о развитии гиподинамии миокарда у больных с тяжелыми формами ХОБЛ. Вероятно, этим обусловлено уменьшение СПВА и "парадоксальное" снижение артериальной ригидности. Кроме того, прогрессирование эмфиземы приводит к снижению ударного объема левого желудочка, в том числе и механически, из-за повышения внутригрудного давления, что существенно влияет на аортальную гемодинамику [28]. Даже хирургическая коррекция объема легких на поздних стадиях ХОБЛ не приводит к полной нормализации гемодинамики из-за необратимых изменений в сосудистой стенке [6].

На фоне не отличающихся от контрольных значений СПВА и ИА соотношение относительных показателей коронарной перфузии у лиц с тяжелой формой ХОБЛ отражало заметное ухудшение условий кровоснабжения миокарда. Корреляционный анализ показал отсутствие связи индекса ИПС / ИПД с основными показателями ригидности артериального русла (с СПВА – $r = 0,001$; с ИА – $r = -0,02$; $p < 0,01$), но отчетливую связь с ИПИ ($r = 0,92$; $p < 0,001$). Следовательно, нарастание ИПС происходит независимо от повышения ригидности центральных артерий, но связано со снижением сократительной способности миокарда. Индекс ИПС / ИПД, в отличие от СПВА и ИА, был тесно связан с ОФВ₁ и SaO₂, длительностью и тяжестью ХОБЛ (табл. 2, рис. 2). Эти данные позволяют рассматривать показатель ИПС / ИПД как дополнительный информативный критерий тяжести ХОБЛ и кардиоваскулярного риска.

Таблица 2
Корреляция между некоторыми клиническими характеристиками, гипоксемией и показателями артериальной ригидности у больных ХОБЛ

Показатели непрямой артериографии	Характеристики больных ХОБЛ			
	Тяжесть ХОБЛ	Длительность	ОФВ ₁	SaO ₂
СПВА, м/с	0,47*	0,54*	-0,36*	-0,46*
ИА, %	0,55**	0,62**	-0,21	-0,49*
ИПС / ИПД	0,72**	0,67**	-0,84***	-0,84***
ИПИ, мс	0,68**	0,64**	-0,73**	-0,81***

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют о развитии нарушений механических свойств артериального русла у больных ХОБЛ, выраженность которых зависит от стадии болезни. С учетом полученных данных и возрастающего интереса к изучению ригидности артерий как надежного предиктора кардиоваскулярного риска необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов сердечно-сосудистых нарушений при ХОБЛ.

Заключение

1. В целом у больных ХОБЛ ригидность центральных артерий выше, чем у здоровых лиц, и характеризуется увеличением скорости пульсовой волны в аорте, повышением индекса аугментации и относительных индексов коронарной перфузии. Нарушение артериальной ригидности носит устойчивый характер, свидетельствуя о важной роли этих изменений в патогенезе кардиоваскулярных расстройств у данной категории больных.
2. Артериальная ригидность не нарастает синхронно с тяжестью ХОБЛ. Ригидность аорты закономерно повышается в 1-й и 2-й стадиях заболевания, но существенно снижается, приближаясь к нормальным значениям, в 3-й стадии. На первых этапах увеличение ригидности объясняется усилением "агрессивности" патогенетических факторов ХОБЛ, а снижение СПВА в 3-й стадии – нарастающей гиподинамией миокарда.

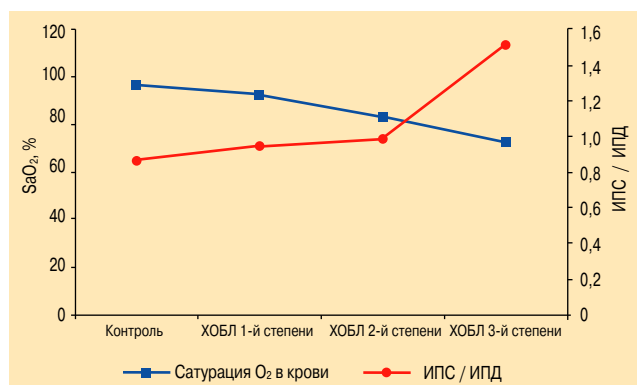


Рис. 2. Зависимость увеличения значения систолического индекса коронарной перфузии от уровня гипоксемии у больных ХОБЛ

3. По результатам неинвазивной артериографии установлено, что индекс ИПС / ИПД является дополнительным информативным критерием тяжести ХОБЛ и кардиоваскулярного риска, что подтверждается его тесной корреляционной связью с уровнем гипоксемии, тяжестью и длительностью заболевания.

Литература

1. Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. The proceedings of the American Thor. Soc. 2005; 2: 8–11.
2. Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клин. мед. 2005; 9: 10–16.
3. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М.: Колорит Студио; 2004.
4. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. Клин. мед. 2005; 6: 72–76.
5. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2005. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173: 1056–1065.
6. Naunheim K.S., Wood D.E., Krasna M.J. et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006; 131 (1): 43–53.
7. Hunninghake D.B. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2005; 2 (1): 44–49.
8. Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечнолегочных заболеваний. Клин. мед. 2006; 5: 31–34.
9. Voelkel N.F., Cool C.D. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease Eur. Respir. J. 2003; 22 (46): 28–32.
10. Моткина Е.В., Невзорова В.А. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и хроническое воспаление при ХОБЛ. Тихоокеан. мед. журн. 2005; 2: 34–37.
11. Davies J.I., Struthers A.D. Vascular Stiffness precedes arteriosclerosis and is a risk factor for arteriosclerosis. Studies clearly demonstrate that PWV and the Augmentation Index are associated with the structural changes of arteriosclerosis. J. Hypertens 2003; 21: 463–472.
12. Cohn J.N., Quyyumi A.A., Hollenberg N.K., Jamerson K.A. Surrogate Markers for Cardiovascular Disease. Functional Markers. Circulation. 2004; 109: 31–46.
13. Mitchell G.F., Parise H., Benjamin E.J. et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. Hypertension 2004; 43: 1239–1245.
14. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke 2003; 34 (5): 1203–1206.
15. Кочкина М.С., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение. Кардиология 2005; 1: 63–71.
16. Ziemann S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005; 25 (25): 932–943.

17. Covic A., Haydar A.A., Bhamra-Ariza P. et al. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients J Nephrol 2005; 18: 388–396.
18. Kass D.A. Ventricular Arterial Stiffening. Integrating the Pathophysiology. Fifth International Workshop on Structure and Function of Large Arteries. Hypertension 2005; 46: 185–192.
19. Wilkinson I.B.; Franklin S.S.; Cockcroft J.R. Nitric Oxide and the Regulation of Large Artery Stiffness From Physiology to Pharmacology. Hypertension. 2004; 44: 112–119.
20. Arteriograph TensioClinic and its program TensioClinic. User's manual. Early diagnosis of arteriosclerosis. www.medexpert.hu
21. Weber T., Auer J., O'Rourke M.F. et al. Prolonged mechanical systole and increased arterial wave reflections in diastolic dysfunction. Heart 2006; 92: 1616–1622.
22. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А., Герасимова А.С. Влияние ингибитора АПФ спираприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертензии. Рос. кардиол. журн. 2006; 2 (58): 36–41.
23. Nigam A., Mitchell G.F., Lambert J., Tardif J.C. Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. Am. J. Cardiol. 2003; 92: 395–399.
24. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: Концепция долговременной адаптации. М.: Медицина; 1993.
25. Su Y., Cao W., Han Z., Block E.R. Cigarette smoke extract inhibits angiogenesis of pulmonary artery endothelial cells: the role of calpain. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol. 2004; 287: L794–L800.
26. Cella G., Saetta M., Baraldo S. et al. Endothelial cell activity in chronic obstructive pulmonary disease without severe pulmonary hypertension. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2005; 11 (4): 435–440.
27. Buckley C., Wyble C.W., Borhani M. et al. Accelerated enlargement of experimental abdominal aortic aneurysms in a mouse model of chronic cigarette smoke exposure. J. Am. Coll. Surg. 2004; 199 (6): 896–903.
28. Hout R.J., Lamb H.J., Aardweg J.G. et al. Real-time MR imaging of aortic flow: influence of breathing on left ventricular stroke volume in chronic obstructive pulmonary disease. Radiology 2003; 229: 513–519.

Поступила 22.01.07

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.24-036.12-07:616.13-092