

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

Оценка центрального артериального давления у больных бронхиальной астмой

Владивостокский государственный медицинский университет, г. Владивосток

B.I.Geltser, T.A.Brodskaaya, V.A.Nevzorova, E.V.Motkina

Evaluation of the central arterial pressure in patients with bronchial asthma

Summary

The purpose of this work was to study the central arterial pressure (CAP) and its correlation with peripheral arterial pressure (PAP) and aortic stiffness in patients with bronchial asthma (BA). We examined 45 asthmatic patients and 25 healthy volunteers using noninvasive arteriography (TensioClinic TL1 arteriograph, TensioMed, Hungary). Aortic stiffness parameters and aortic systolic arterial pressure (SAP) were measured. We estimated a difference between the central SAP and the peripheral SAP (Δ SAP) and calculated index of CAP to PAP conformity (IC). According to the indirect arteriography, the central (aortic) SAP was 20 to 40 % higher in majority of patients with exacerbation of severe and moderate BA compared to the normal level. During BA exacerbation, Δ SAP was significantly decreased and IC was increased in comparison with the healthy persons in whom Δ SAP was 10.2 ± 2.1 mm Hg. This indicates abnormal CAP/PAP ratio in BA exacerbation. In stable BA, CAP, PAP, Δ SAP, and IC did not differ from control values; this assumes transitory character of hemodynamic disorders in BA exacerbation. The degree of increase in aortic SAP during BA exacerbation is thought to be closely connected with abnormal mechanical properties of the arterial walls. This was confirmed by significant correlations between aortic SAP and hypoxemia, systemic inflammation, oxidative stress, and hyponitrooxidemia. These factors could play an important role in the pathogenesis of growth in aortic SAP in BA patients.

Резюме

Целью работы было исследование центрального артериального давления (ЦАД), его взаимосвязи с периферическим артериальным давлением (ПАД) и показателями жесткости аорты у больных бронхиальной астмой (БА). Обследовано 45 больных БА и 25 здоровых добровольцев соответствующего возраста методом неинвазивной артериографии (артериограф *TensioClinic TL1, TensioMed*, Венгрия) с определением показателей жесткости аорты и аортального систолического артериального давления (САД). Оценивали разницу между центральным и периферическим САД (Δ САД). Рассчитывали индекс соответствия ЦАД и ПАД (ИС). По данным неинвазивной артериографии, у большинства больных среднетяжелой и тяжелой БА в периоде обострения повышено центральное (аортальное) САД на 20–40 % от нормы. В период обострения БА показатель взаимоотношения между центральным и периферическим САД (Δ САД) резко снижен и повышен ИС, по сравнению со здоровыми лицами, у которых Δ САД составляет $10,2 \pm 2,1$ мм рт. ст. Это указывает на диспропорцию соотношений ЦАД и ПАД при обострении БА. В период ремиссии показатели ЦАД, ПАД, Δ САД и ИС не отличаются от контрольных значений, что свидетельствует о транзитном характере нарушений гемодинамики в период обострения БА. Выраженность повышения аортального САД при обострении БА тесно связана с нарушением механических свойств артериального русла, о чем свидетельствуют достоверные корреляции ЦАД с показателями жесткости аорты. В ходе корреляционного анализа выявлены достоверные взаимосвязи между показателями аортального САД и уровнями гипоксемии, системного воспаления, оксидативного стресса и гипонитрооксидемии, что может свидетельствовать о важной роли перечисленных факторов в патогенезе повышения аортального САД у больных БА.

В настоящее время известно, что артериальное давление (АД), измеренное только на плечевой артерии, не может рассматриваться в качестве универсального критерия оценки гемодинамического статуса. Все чаще появляются публикации о том, что показатели центрального артериального давления (ЦАД) имеют существенно большую ценность в отношении неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, чем периферическое артериальное давление (ПАД) [1–4]. По данным крупных эпидемиологических исследований (COMPILOR, ASCOT-CAFE, *Strong Heart Study* и др.), ЦАД более прочно связано с гипертрофией сосудистой стенки, выраженностью атеросклеротического поражения артерий и частотой сердечно-сосудистых осложнений, чем ПАД и некоторые другие классические факторы риска [1–4]. В качестве целевого критерия эффективности сосудотропной терапии рекомендуется использовать именно ЦАД, а не ПАД [1, 5, 6].

Сегодня известно, что величина АД не является постоянной на протяжении всего артериального русла и ее изменения определяются, прежде всего, различием в уровнях жесткости артериальной системы, что обусловлено снижением количества эластических элементов в сосудистой стенке от проксимальных до периферических артерий [1, 5]. Это в свою очередь связано с генетически детерминированной гетерогенностью различных артериальных участков. Большое значение имеет также феномен отражения пульсовой волны. Падающая волна давления, распространяясь от сердца по артериальной системе, заметно усиливается в направлении периферических артерий [5–7]. Таким образом, амплитуда волны давления в периферических артериях нарастает и становится выше, чем в центральных. В норме различия в жесткости сосудов, силе и скорости отражения пульсовой волны по ходу артериального русла приводят к отрицательной разнице

между систолическим АД (САД) в аорте и плечевой артерии. Данные механизмы лежат в основе феномена амплификации. Так, у здоровых молодых людей САД в плечевой артерии выше, чем в аорте на 10–20 мм рт. ст. [1, 3, 5, 8].

В патологических условиях соотношение между ЦАД и ПАД может нарушаться вплоть до их инверсии, что является одним из показателей транзиторного или стабильного нарушения механических свойств артериального русла [5]. Эти изменения имеют важное клиническое значение, поскольку именно ЦАД, а не ПАД определяет постнагрузку на левый желудочек сердца (ЛЖ) и наиболее тесно коррелирует с его массой и жесткостью аорты – независимыми предикторами общей и сердечно-сосудистой смертности [1, 9, 10]. Таким образом, изучение аортального АД и его соотношения с ПАД может дать более ценную информацию о состоянии центральной гемодинамики, чем оценка только брахиального АД.

Известно, что в период обострения БА резко возрастает кардиоваскулярный риск в связи с такими патофизиологическими проявлениями заболевания, как гипоксемия, нейрогуморальная активация, системное воспаление, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, кардиотоксические эффекты симпатомиметиков и др. [11–13]. В единичных исследованиях зарегистрировано транзиторное повышение жесткости аорты при обострении БА [14], однако в литературе отсутствуют сведения о состоянии ЦАД у данной категории больных.

Цель настоящей работы состояла в оценке ЦАД, его взаимосвязи с ПАД и показателями жесткости аорты у пациентов с БА.

Материалы и методы

Обследованы 45 больных БА, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Городской

клинической больницы № 1 г. Владивостока. Средний возраст больных составил $46,0 \pm 3,5$ года, среди них мужчин было 21 (44,4 %), женщин – 24 (56,6 %). Диагноз БА устанавливался в соответствии с рекомендациями GINA. Были выделены группы пациентов со среднетяжелым – 1-я группа (26 человек) и тяжелым – 2-я группа (19 человек) течением БА. Данные обследованных пациентов представлены в табл. 1. Все они получали стандартную терапию, соответствующую степени тяжести заболевания. В исследование не включали пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, дислипидемиями, застойной сердечной недостаточностью, почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями. Больные БА были обследованы дважды: при поступлении в стационар на фоне обострения и в фазе ремиссии. Контрольную группу составили 25 здоровых некурящих добровольцев соответствующего пола и возраста. Обследование проводилось в одно и то же время суток, после 20-минутного отдыха, в положении сидя. Накануне, минимум за 2 ч, был исключен прием всех препаратов, кофе, курение.

Методом неинвазивной артериографии с помощью артериографа *TensioClinic TL1* (*TensioMed*, Венгрия), в котором используется высокочувствительный осциллометрический пьезорезистивный датчик с частотой дискретизации сигнала 200 Гц, производилась регистрация колебаний плечевой артерии и аорты. Соответствующие сигналы визуализировались в виде графического изображения пульсовых волн. Оценке подлежала форма пульсовой кривой, ее амплитуда, длительность периода изгнания ЛЖ (ПИЛЖ), время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте, величины АД в плечевой артерии, пульсового давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

На основании контурного анализа аортальной и брахиальной пульсовых волн определяли основные характеристики артериальной ригидности: скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА, м/с) и индекс аугментации (ИА, %) [5, 15]. Центральное (аортальное) САД (мм рт. ст.) рассчитывалось автоматически с учетом разницы между брахиальным и аортальным ИА, скоростными показателями распространения пульсовых волн в аорте и плечевой артерии и корректирующих коэффициентов, полученных на основании инвазивных артериографических исследований [15, 16].

Разницу между САД, определенным в аорте и в плечевой артерии (Δ САД), находили простым вычитанием по формуле [17]:

$$\Delta \text{САД (мм рт. ст.)} = \text{САД в аорте} - \text{САД в плечевой артерии.}$$

Вычисляли индекс соответствия (ИС) центрального САД периферическому по формуле:

$$\text{ИС (у. е.)} = (\text{САД в аорте} / \text{САД в плечевой артерии}) \times 100.$$

Сатурацию кислорода крови (SaO_2) измеряли пальцевым пульсоксиметром 9500 ONYX (*Nonin*

Таблица 1
Характеристика обследованных больных БА

Показатель	Среднетяжелая БА	Тяжелая БА
Количество пациентов	26	19
Женщины	15	9
Мужчины	11	10
Возраст	$45,80 \pm 3,50$	$48,40 \pm 4,10$
Курение, %	31,27	39,14
активные курильщики, %	22,50	10,27
бывшие курильщики, %	77,50	89,73
Длительность курения, лет	$17,94 \pm 2,20$	$20,42 \pm 1,30$
Индекс курения, усл. ед.	$156,21 \pm 12,50$	$204,00 \pm 15,20$
Длительность кашля, лет	$17,68 \pm 2,0$	$20,12 \pm 2,30$
Длительность одышки и / или приступов удушья, лет	$10,47 \pm 0,60$	$18,25 \pm 1,80$
Эмфизема легких, %	69,44	100
Повышение гематокрита, %	36,72	52,23
Повышение СОЭ, %	39,23	47,05
Эозинофилия, %	41,20	56,76
ОФВ ₁ , % _{долж.}	$67,23 \pm 2,12$	$56,40 \pm 1,61$

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Medical, США). Содержание стабильных метаболитов оксида азота (NO) в плазме крови изучали методом *Greiss* на микропланшетном спектрофотометре *Microplate Reader 600* (*Dynatech*, Германия). Уровни цитокинов фактора некроза опухоли α (TNF- α) и интерлейкина-10 (IL-10) в плазме крови определяли методом ИФА на иммуоферментном анализаторе *Multiscan* (Финляндия) с реактивами *R&D Diagnostics Inc.* (США). Рассчитывали соотношение TNF- α / IL-10, или цитокиновый индекс (ЦИ), как показатель системного воспаления. Общую оксидантную (ООА) и общую антиоксидантную (ОАА) активность в плазме крови исследовали спектрофотометрическим методом (по *П.А. Лукьянову* [18–20]). Баланс между ними оценивали по оксидативному индексу (ООА / ОАА).

Результаты обрабатывали с использованием программы *Statistica 6.0*. Значения представлены в виде средней арифметической \pm стандартное отклонение от средней ($M \pm \sigma$). Для выявления связи между отдельными показателями применяли метод корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в период обострения у всех больных среднетяжелой и тяжелой БА аортальное АД было достоверно выше, чем у здоровых лиц (табл. 2, рисунок). Причем увеличение ЦАД коррелировало со степенью тяжести заболевания, и в группе пациентов с обострением тяжелой БА его значение превосходило контрольный уровень на 40 %. Несмотря на значительное повышение ЦАД при обострении, в период ремиссии у подавляющего

большинства пациентов уровень аортального САД приближался к нормальному и достоверно не различался между I и II группами, что свидетельствует о транзиторном характере систолической аортальной гипертензии.

В то же время САД, измеренное на плечевой артерии, повышалось только у пациентов с обострением тяжелой БА, а при среднетяжелой форме заболевания наблюдалась лишь тенденция к его росту. В период ремиссии в обеих группах пациентов фиксировались значения брахиального АД, соответствующие контрольному уровню.

В фазе обострения БА показатель Δ САД, отражающий разницу между ЦАД и ПАД, в целом среди больных был достоверно ниже, чем в группе контроля, а у пациентов с тяжелой БА физиологические различия между этими параметрами практически нивелировались (рисунок). Более того, в 22 % случаев величина ЦАД превосходила уровень ПАД. При этом прослеживалась отчетливая тенденция к нарастанию значения ИС, что отражало диспропорцию соотношения центрального и периферического АД в период обострения заболевания. В фазе ремиссии улучшение клинического состояния больных сопровождалось нормализацией не только ЦАД, но и индексов его соответствия периферическому АД.

Известно, что величина аортального САД может значительно варьировать в зависимости от силы и объема сердечного выброса, длительности ПИЛЖ, степени периферического сосудистого сопротивления, амплитуды отраженной волны, ЧСС и др. [12, 20]. Основное значение в ряду этих факторов принадлежит жесткости артерий. Нами установлено, что у больных БА в период обострения жесткость аорты была достоверно большей, чем у здоровых лиц (табл. 2). Это выражалось в увеличении СПВА и ИА как при тяжелом, так и при среднетяжелом течении заболевания ($p < 0,001$). При этом СПВА у пациентов с тяжелой БА почти в 2 раза превосходила СПВА у здоровых лиц. Независимо от уровня повышения ригидности артериального русла при обострении, в период ремиссии СПВА и ИА приближались к контрольным величинам. Результаты корреляционного анализа показали, что при БА степень роста САД в аорте была тесно взаимосвязана с основными показателями ее жесткости (табл. 3). Сильная прямая

Таблица 2
Параметры непрямой артериографии и иммуно-биохимические показатели у больных БА

Показатели	Среднетяжелая БА	Тяжелая БА	Контроль
САД в аорте, мм рт. ст.	136,2 \pm 7,6* 117,8 \pm 7,1**	156,6 \pm 10,9* 118,1 \pm 4,8**	112,5 \pm 6,4
САД в плечевой артерии, мм рт. ст.	139,8 \pm 11,4 125,6 \pm 6,7	155,6 \pm 13,5* 127,2 \pm 3,8**	123,7 \pm 7,8
Δ САД, мм рт. ст.	-4,5 \pm 2,7* -7,2 \pm 3,6	+0,6 \pm 2,8* -8,3 \pm 2,1**	-10,2 \pm 4,1
ИС, у. е.	96,9 \pm 2,4* 94,3 \pm 2,1	101 \pm 1,5* 92,3 \pm 1,8**	91,4 \pm 2,8
СПВА, м/с	7,47 \pm 1,2* 6,3 \pm 1,2*	10,5 \pm 1,3* 6,1 \pm 1,05**	6,2 \pm 1,1
ИА, %	-25,1 \pm 8,2* -38,6 \pm 6,7**	14,4 \pm 5,8* -54,3 \pm 7,8*,**	-40,9 \pm 8,1
SaO ₂ , %	91,4 \pm 2,1* 95,8 \pm 1,9	82,7 \pm 2,5* 92,6 \pm 1,388	96,3 \pm 2,6
NO _p ⁻ , ммоль/л	12,0 \pm 0,88* 16,2 \pm 1,1	6,25 \pm 0,5* 7,8 \pm 0,38*	18,6 \pm 0,96
ЦИ, у. е.	84,5 \pm 5,2* 3,8 \pm 0,26*,**	112,1 \pm 7,3* 8,2 \pm 0,9*,**	0,42 \pm 0,029
ООА / ОАА, у. е.	0,71 \pm 0,02* 0,62 \pm 0,01	0,97 \pm 0,03* 0,88 \pm 0,03*	0,58 \pm 0,02

Примечание: вверху представлены показатели в период обострения БА, внизу – в период ремиссии. Достоверность различий: * – между каждой из групп больных БА и контролем; ** – между периодом обострения и ремиссии; $p < 0,05$.

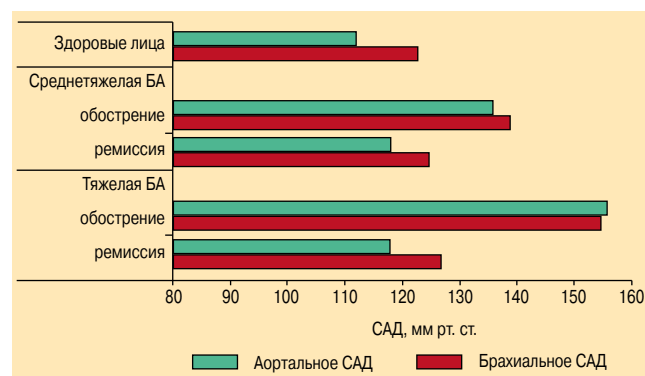


Рисунок. Соотношение центрального и периферического систолического артериального давления у здоровых лиц и больных БА

Значения коэффициента корреляции (r) между параметрами непрямой артериографии и некоторыми клинико-лабораторными показателями у больных БА

Показатели	Тяжесть БА	Длительность	NO π	SaO $_2$	ЦИ	ОАА / ОАА
САД в аорте	0,59**	0,31*	-0,48**	-0,84***	0,86***	0,49**
САД в плечевой артерии	0,63**	0,36*	-0,49**	-0,86***	0,86***	0,54**
Δ САД	0,54**	0,27	-0,38**	-0,83***	0,84***	0,44**
ИС	0,43**	0,13	-0,36*	-0,77***	0,85***	0,42**
СПВА	0,61**	0,28	-0,43**	-0,84***	0,80***	0,49**
ИА	0,47**	0,11	-0,29	-0,79***	0,78***	0,31*

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

корреляция имела место между уровнем ЦАД и СПВА – прямым маркером жесткости ($r = 0,88$; $p < 0,001$), а также ЦАД и ИА – количественным выражением взаимодействия прямой и отраженной пульсовых волн ($r = 0,92$; $p < 0,001$). Кроме того, индексы Δ САД и ИС, характеризующие взаимосвязь ЦАД и ПАД, в значительной мере зависели от СПВА и ИА ($r = 0,85$ и $r = 0,89$ соответственно; $p < 0,001$). Таким образом, у больных БА избыточная жесткость сосудов является ключевым фактором, влияющим на формирование систолической аортальной гипертензии.

По данным нашего исследования, при обострении БА на фоне гипоксемии наблюдались резкий дисбаланс в пулах цитокинов с преобладанием провоспалительной фракции, выраженный оксидативный дисбаланс, нарушение нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия (табл. 2). Причем все эти нарушения были тесно связаны с тяжестью заболевания и отчетливо изменялись от стадии обострения к ремиссии. В частности, значение ЦИ, характеризующего баланс про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови, при обострении тяжелой БА превышало контрольный уровень более чем в 100 раз и в 15 раз – в период ремиссии. Оценка оксидативного стресса выявила преобладание прооксидантных процессов у всех пациентов в период обострения с максимальной выраженностью при тяжелом течении БА. Суммарный уровень метаболитов NO в крови был снижен у всех обследованных в период обострения и наиболее существенно – при обострении тяжелой БА. Обращает на себя внимание факт, что у большинства пациентов с тяжелым течением БА в период ремиссии показатели SaO $_2$, ЦИ, NO π и ОАА / ОАА не достигали контрольного уровня, что может свидетельствовать о сохраняющихся нарушениях метаболического статуса у таких пациентов.

Корреляционный анализ позволил выявить достоверные взаимосвязи показателей ЦАД с уровнем гипоксемии, концентрацией в крови продуктов оксидативного стресса, системного воспаления, метаболитов NO (табл. 3). При этом корреляция максимальной интенсивности имела место между ЦАД и SaO $_2$, ЦАД и ЦИ. Таким образом, можно предположить, что транзиторное повышение аортального САД в период обострения БА обусловлено и реализацией патобиохимических процессов, связанных с активацией известных факторов агрессии БА. Важно

отметить, что вслед за ослаблением влияния этих факторов в период ремиссии состояние центральной гемодинамики у пациентов нормализуется, что свидетельствует, прежде всего, о функциональном характере систолической аортальной гипертензии при обострении БА и отсутствии выраженных анатомо-морфологических изменений в крупных артериях.

Заключение

1. По данным непрямой артериографии, в период обострения среднетяжелой и тяжелой БА центральное (аортальное) САД увеличивается на 20–40 % от нормы, резко снижается Δ САД и повышается ИС, что указывает на диспропорцию соотношений ЦАД и ПАД. Нормализация этих показателей в фазе ремиссии свидетельствует о транзиторном характере систолической аортальной гипертензии.
2. Избыточная артериальная ригидность и ускоренное отражение пульсовой волны (увеличение СПВА и ИА), развивающиеся в период обострения БА, оказывают существенное влияние на уровень повышения ЦАД.
3. По данным корреляционного анализа, у большинства больных БА выявлены взаимосвязи между показателями ЦАД, Δ САД, ИС и уровнями гипоксемии, системного воспаления, оксидативного стресса и гипонитрооксидемии, что свидетельствует о важной роли этих факторов в патогенезе транзиторной систолической аортальной гипертензии.

Литература

1. Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure. The Strong Heart Study. Hypertension 2007; 50: 197.
2. Лопатин Ю.М. Значение измерения центрального артериального давления при артериальной гипертензии. Кардиология 2006; 12: 48–52.
3. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. Circulation 2006; 113: 1213–1225.

4. Бойцов С.А. Исследование ASCOT как аргумент в борьбе "нового" со "старым" и шаг к переоценке "системы ценностей". *Consilium Medicum. Артер. гипертенз.* 2006; 8 (11): 42–47.
5. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. The European Network for Non-invasive Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (21): 2588–2605.
6. Mitchell G.F., Guo C.-Y., Kathiresan S. et al. Vascular stiffness and genetic variation at the endothelial nitric oxide synthase locus: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2007; 49: 1285–1290.
7. Wilkinson I.B., MacCallum H., Flint L. et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J. Physiol.* 2000; 525; 1: 263–270.
8. Wilkinson I.B., Franklin S.S., Hall I.R. et al. Fourth Workshop on Structure and Function of Large Arteries: Part III: Pressure amplification explains. Why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001; 38: 1461–1466.
9. Weber T., Auer J., O'Rourke M.F. et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 184–189.
10. Зусманович Ф.Н. Генез артериального давления с позиций биоинформатики. *Вестн. новых мед. технол.* 2002; 9 (2): 15–21.
11. Iribarren C., Tolstykh I.V., Eisner M.D. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int. J. Epidemiol.* 2004; 33 (4): 743–748.
12. Лышова О.В., Провоторов В.М. Сердечные аритмии у больных обструктивными заболеваниями дыхательной системы и гипертензией малого круга кровообращения. *Науч.-мед. вестн. Центр. Черноземья* 2006; 12: 21–25.
13. Бобров Л.Л., Обрезан А. Г., Середа В.П. Состояние диастолической функции левого желудочка у больных бронхиальной астмой. *Клинич. медицина* 2003; 81 (5): 35–40.
14. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А., Моткина Е.В. Клинико-функциональная оценка артериальной ригидности при бронхиальной астме. *Клин. мед.* 2007; 6: 17–23.
15. Arteriograph TensioClinic and its program TensioClinic. User's manual. Early diagnosis of arteriosclerosis. <http://www.tensio-med.com/eng/tclin>.
16. Lannert A., ed. The importance of arterial stiffness measurement. TensioMed Arteriograph. Hungarian Arterial Stiffness Society; 2007.
17. O'Rourke M.F., Nichols W.W., Safar M.E. Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1633–1634.
18. Гельцер Б.И., Бродская Т.А. Состояние сосудистого эндотелия у больных внебольничной пневмонией. *Клин. мед.* 2005; 7: 17–23.
19. Моткина Е.В. Состояние функции сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой тяжелого течения: дис... канд. мед. наук. Владивосток; 2006.
20. Лунач Н.М., Потапов В.Н., Хлудеева Е.А. и др. Оксидантный статус и эндотелиальная дисфункция у больных стабильной стенокардией. *Бюлл. Физиол. Патол. Дыхания* 2007; 25: 51–54.
21. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания. *Тер. Арх.* 2007; 3: 76–84.
22. Zeman S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 5 (25): 932–943.
23. Гельцер Б.И., Савченко С.В., Котельников В.Н., Плотнокова И.В. Комплексная оценка вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 2004; 4: 24–28.
24. Kass D.A. Ventricular arterial stiffening. Integrating the pathophysiology. Fifth International Workshop on Structure and Function of Large Arteries. *Hypertension* 2005; 46: 185–192.
25. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии. *Кардиология* 2002; 11: 73–84.

Поступила 09.10.07

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.248-07:616.12-008.331-073