

М.А.Макарова, С.Н.Авдеев

Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких

ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

М.А.Makarova, S.N.Avdeev

Arterial wall stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial rigidity, endothelial dysfunction.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная ригидность, эндотелиальная дисфункция

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание с прогрессирующим нарушением функции внешнего дыхания, характеризующееся воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными агентами и газами [1]. В его определении основной акцент делается на бронхолегочных проявлениях. Однако в последние годы все чаще обсуждаются экстрапульмональные проявления ХОБЛ, такие как системное воспаление, дисфункция скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистые нарушения, снижение массы тела, остеопороз, анемия [1]. Наличие экстрапульмональных проявлений позволяет определять ХОБЛ как системное заболевание [2].

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистая патология — ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность (СН) [3–5]. Согласно данным популяционных исследований, у больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2–3 раза и составляет ~ 50 % от общего количества смертельных случаев [6–8].

В многочисленных исследованиях показана ассоциация между снижением показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и повышенным риском развития ИБС. В исследовании *D.J.Hole et al.*, в ходе которого проводилось наблюдение за когортой > 15 тыс. больных в течение 15 лет, показатели ОФВ₁ < 73–75 % были ассоциированы с повышением риска ИБС на 26 % у мужчин и на 24 % — у женщин, причем низкий показатель ОФВ₁ оказывал влияние на сердечно-сосудистую летальность, независимо от статуса курения [9]. Примечательно, что атрибутивный риск низкого ОФВ₁ в развитии летальности от ИБС (24–26 %) был сравним с атрибутивным риском гиперхолестеринемии (21–25 %).

В популяционном исследовании *National Health and Nutrition Examination Survey* (репрезентативная выборка лиц в общей популяции — 1 861) у индиви-

дуумов с более низкими значениями ОФВ₁ (~ 63 %), по сравнению с лицами с высоким ОФВ₁ (~ 109 %), относительный риск (ОР) сердечно-сосудистой летальности составлял 3,36 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,54–7,34), а ОР летальности от ИБС — 5,65 (95%-ный ДИ — 2,26–14,13) [10].

В другом крупном исследовании *Lung Health Study*, в котором проводилось наблюдение за 5 887 больными ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения в течение 5 лет, при снижении ОФВ₁ на каждые 10 % риск сердечно-сосудистой летальности возрастал на 28 %, риск нефатальных коронарных событий — на 20 % (с учетом поправок на пол, возраст, курение и терапию). Все приведенные исследования достаточно убедительно свидетельствуют о значительном влиянии ХОБЛ на сердечно-сосудистую заболеваемость и летальность [11].

Причиной частой ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) может быть общий фактор риска — курение [12], а также персистирующее системное воспаление, хронические инфекции, прием некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность нервной системы (β_2 -адреномиметики) и др. [13]. 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 [14, 15].

Артериальная ригидность — фактор риска ССЗ

Артериальная ригидность (жесткость) — изменение диаметра сосуда в ответ на изменение давления. В настоящее время имеется достаточно данных, свидетельствующих о важности определения ригидности артериальной стенки как показателя, характеризующего сосудистое ремоделирование. В последних рекомендациях (2007) по проблеме артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов параметры ригидности сосудистой стенки включены в число органов-мишеней, тестируемых при поиске субклинического поражения

при артериальной гипертензии (АГ), а также в число факторов, серьезно влияющих на прогноз у пациентов АГ [16].

Процесс ремоделирования сосудов включает в себя стадии функциональных и морфологических изменений, приводящих к нарушению основных сосудистых функций. Выделяют 2 основные функции артериального русла: проводящую и демпфирующую. Проводящая функция – это доставка необходимого количества крови периферическим тканям в соответствии с их потребностями. Выполнение этой функции определяется шириной просвета сосуда, сердечным выбросом, целостностью сосудистой стенки, сопротивлением потоку крови. Демпфирующая функция обеспечивает гашение осцилляций давления, создаваемых сердцем. В результате происходит передача относительно стабильного давления крови периферическим тканям. Данная функция зависит от эластических свойств артерий. Во время систолы часть энергии, производимой сердцем, сохраняется в стенках сосудов и расходуется во время диастолы. Нарушение демпфирующей функции связано с увеличением ригидности артериальной стенки, что, в свою очередь, приводит к повышению систолического и пульсового давления, снижению диастолического давления, ускорению отраженной волны. В результате увеличивается постнагрузка на левый желудочек, развивается гипертрофия миокарда, ухудшается коронарная перфузия, нарушается диастолическая функция левого желудочка.

Способность артерий мгновенно поглощать ударный объем зависит от эластических свойств артериальной стенки, которые могут быть описаны в таких терминах, как растяжимость, податливость, ригидность [17]. В физиологии податливость (*compliance*, *C*) определяется как изменение объема (ΔV) в ответ на изменение давления (ΔP), поэтому $C = \Delta V / \Delta P$.

Податливость может быть представлена наклонном нелинейной кривой "давление–объем" при данном значении давления. Напряжение сосудистой стенки при низком давлении растяжения порождается, главным образом, растяжением эластиновых волокон, тогда как при высоком давлении растяжения оно определяется, в основном, менее растяжимыми коллагеновыми волокнами. В этом случае артериальная стенка становится жестче (менее податливой) [17, 18].

Для сравнения эластических свойств структур с различными начальными размерами рассчитывается растяжимость (*distensibility*, *Di*). Она определяется как отношение податливости к начальному объему и может быть вычислена как:

$$Di = \Delta V / \Delta PV,$$

где $\Delta V / \Delta P$ – податливость, *V* – начальный объем.

Ригидность (жесткость) представляет собой величину, обратную значению растяжимости. В противоположность *Di* или *C*, которые дают представление об "эластичности" артерии как полой структуры, модуль приращения эластичности (*Einc*) дает прямую информацию о внутренних эластических свойствах

материала, из которого построена сосудистая стенка, независимо от геометрии сосуда. Увеличенный *Einc* есть характеристика более ригидного биоматериала [17, 19]. Кроме того, растяжимость артерий может быть оценена по скорости пульсовой волны (СПВ) на данном сегменте артерии [17, 18].

СПВ – это параметр, интегрирующий в себе геометрию артерий и эластические свойства, описываемые уравнением Моенса-Кортевега:

$$PWV = Eh / 2rp,$$

где *PWV* (*pulse wave velocity*) – скорость пульсовой волны; *E* – модуль приращения эластичности (*Einc*), или модуль Юнга; *r* – радиус; *h* – толщина стенки; *p* – плотность жидкости.

Методы определения артериальной ригидности

В связи с высокой клинической и прогностической значимостью механических свойств артерий в последние десятилетия стали активно изучаться данные свойства артерий – в сфере кардиологии особенно интенсивно. До недавнего времени данные о динамике изменений артериальной ригидности (АР) можно было получить только инвазивными способами, что существенно ограничивало оценку данного параметра. Единственным прижизненным методом изучения АР считалась инвазивная артериография, когда с помощью датчика, введенного непосредственно в сосуд, регистрировались колебания стенок артерий.

В настоящее время, наряду со специальными инвазивными методами (прямыми внутриартериальными), существуют и неинвазивные методы измерения биомеханических характеристик артерий. Доказана хорошая корреляция между инвазивными и неинвазивными методами исследования, поэтому последние могут широко использоваться в научных и практических целях. С методологической точки зрения важно, что для оценки ригидности сосудистой системы предложены методы изучения системной, локальной и региональной АР.

Изучение системной АР основано на определении системного артериального комплаенса – податливости (изменения абсолютного диаметра или площади сечения сосудов при определенном уровне давления). Для этого используются, например, аппараты *HDI / PulseWave CR-2000* и *CVProfilor DO-2020 / MD-3000 (Hypertension Diagnostics, США)*. На основе анализа формы волны давления, полученной при помощи пьезоэлектрического датчика давления, расположенного на запястье правой руки над лучевой артерией, и полупроводникового датчика в манжете, размещаемой на левом предплечье, эти приборы неинвазивно определяют набор гемодинамических параметров. В основе метода лежит аналогия с моделью электрической цепи с последовательным соединением емкости и сопротивления [19].

Однако методы определения системной АР основываются на теоретических выкладках, имеющих недостаточную доказательную базу. Существует целый

ряд технических и практических ограничений для использования этих методов в широкой практике [20]. При длительных исследованиях не получено доказательств того, что системная АР является независимым предиктором сердечно-сосудистых катастроф [21].

Для оценки локальной ригидности сосудов используются визуализирующие методы, которые позволяют измерять пульсовые изменения диаметра артерий в ответ на пульсовое изменение давления. В настоящее время основным методом является ультразвуковое исследование артериальной стенки. Особый интерес в этом плане представляет исследование сонных артерий. Посредством этого метода вычисляют локальную СПВ, установить кривую изменения диаметра артерии под действием давления, вычислить эластический модуль Юнга [22–24]. Этот показатель оценивает эластические свойства материала стенки артерии.

Большое значение для измерения максимальной и минимальной площади поперечного сечения аорты на протяжении сердечного цикла с целью определения растяжимости аортальной стенки, других показателей ригидности имеет магнитно-резонансная томография. Метод характеризуется высокой точностью, позволяет определить показатели аортальной жесткости, исследовать влияние медикаментозной терапии на сосудистую ригидность [25]. Однако использовать его в широкой практике невозможно из-за высокой стоимости этого метода и больших затрат времени на проведение обследования.

Наиболее доступными в настоящее время являются косвенные методы определения региональной ригидности кровеносных сосудов, в первую очередь метод определения скорости распространения по магистральным сосудам пульсовой волны давления. СПВ зависит от ригидности сосудистой стенки: чем выше ригидность сосуда, толще стенка сосуда и меньше его диаметр, тем быстрее распространяется по нему пульсовая волна [26, 27].

Для оценки жесткости аорты обычно используется каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны (СПВКФ). На сегодня доказано, что СПВКФ является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у больных артериальной гипертензией (АГ) и в общей популяции [28–30]. Определена связь СПВКФ с возрастом, полом, величиной артериального давления (АД), уровнем холестерина, курением, индексом массы тела (ИМТ) и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [31, 32].

Европейский консенсус экспертов по АР (2006) [31] и Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2008) [33] рекомендуют использовать СПВКФ в качестве доклинического критерия поражения магистральных сосудов при АГ. Пороговым значением для выявления повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений признана величина СПВКФ > 12 м / с.

Большее количество исследований с определением СПВКФ выполнено на аппарате *Complior (Artech Medical, Франция)*. Пульсовые волны этим прибо-

ром регистрируются одновременно в 2 точках артериального дерева с помощью пьезоэлектрических датчиков [34–37]. Аппарат позволяет исследовать ригидность аорты (каротидная-фemorальная артерии), артерий верхних (каротидная – плечевая артерии) и нижних (фemorальная-задняя артерия стопы) конечностей.

С помощью прибора *SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия)* пульсовые волны регистрируются последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывается на проксимальную (сонную) и, с коротким промежутком, на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрируется ЭКГ. СПВКФ вычисляется с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Для этого определяется время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации [38].

Аппарат *Pulse Trace PWV (Micro Medical, Великобритания)* регистрирует последовательно пульсовые волны в сонной и бедренной артериях, но с помощью доплеровского датчика, и, сопоставив с R-зубцом ЭКГ, определяет СПВКФ в аорте. Метод отличается простотой исследования и рекомендован для эпидемиологических исследований.

В аппарате "ПолиСпектр СПВ" ("НейроСофт", Россия) для регистрации пульсовой волны на сонной и лучевой артерии применяются пьезоэлектрические датчики, а для бедренной артерии – объемная сфигмография. Кроме того, используется привязка к ЭКГ сигналу для определения начала волны давления. По запаздыванию контура волны бедренной артерии относительно контура сонной артерии определяется время распространения пульсовой волны. Аппарат позволяет определить СПВ в аорте, получены нормативные показатели для различных возрастных групп [39].

В Японии предложен простой метод объемной сфигмографии для определения СПВ на участке от плечевой артерии до лодыжки, реализованный в приборах *VaSera-1000 (Fukuda Denshi, Япония)* и *Colin VP-1000 (Omron Healthcare, Япония)*. Это наиболее глобальный участок, который используется для оценки жесткости сосудов артериальной системы. Установлено, что плече-лодыжечная СПВ (СПВ_{пл}) хорошо коррелирует с аортальной СПВ [40] с выраженностью ИБС [41]. Метод позволяет определить не только СПВ_{пл}, но и индекс аугментации на плечевых и сонных артериях.

Недостатком определения любой СПВ является то, что она зависит не только от жесткости сосудистой стенки, обусловленной изменением ее структуры, но и от уровня среднего АД в артериальной системе во время определения СПВ (уровень растягивающего давления). Это обусловлено тем, что упруго-эластические свойства артериальных стенок зависят от уровня АД в артериях. При низком уровне давления эластичность сосудистой стенки определяется только эластином, а при высоком АД и коллагеном [42]. Следует учитывать и другой фактор, влияющий на величину СПВ, – частоту сердечных сокращений (ЧСС).

При увеличении ЧСС от 60 до 90 мин⁻¹ показатель СПВКФ возрастает с 6,2 до 7,6 м / с [43].

Для оценки АР также используется метод анализа формы периферической пульсовой волны, регистрируемой при помощи пальцевой фотоплетизмографии. Регистрация периферической пульсовой волны основана на прохождении инфракрасного излучения через палец. Количество света прямо пропорционально объему крови, пульсирующей в пальце.

Прибор *PulseTrace PCA* (*Micro Medical*, Великобритания) позволяет оценить АР и сосудистый тонус с помощью регистрации цифровой пульсовой волны. Теория распространения и отражения давления пульсовой волны объясняет изменение пульсовой волны по мере продвижения по артериальной системе, таким образом, анализируя форму пульсовой волны при помощи *Pulse Contour Analys* (PCA), можно определять ригидность крупных артерий и сосудистый тонус. Прибор *PulseTrace PCA* рассчитывает 2 простых индекса: индекс ригидности и индекс отражения.

Индекс ригидности (SI) – параметр, коррелирующий со скоростью пульсовой волны PWV, "золотым стандартом" измерения АР. SI рассчитывается как отношение роста ко времени распространения пульсовой волны от нижней части тела до пальца руки (рис. 1). В то время как на объем пульсовой волны оказывают влияние множество факторов, доминирующим среди них остается эластичность сосудистой стенки. Это подтверждается сравнительными исследованиями АР методом "золотого стандарта" – PWV (сонная-бедренная) и параметра SI с использованием метода *PulseTrace PCA* [44, 45]. Эти исследования показали, что параметр SI является показателем АР. Связь между АР и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний является установленной, и параметр SI может использоваться для измерения и наблюдения за ригидностью сосудов простым, независимым от пользователя способом воспроизведения.

Индекс отражения (RI) – параметр, измеряющий сосудистый тонус, и позволяющий оценить эндотелиальную функцию сосудов. Индекс отражения рассчитывается как % отношения амплитуды диастолического пика к амплитуде систолического пика пульса (рис. 2). В ряде исследований выявлена корреляция между показателем RI и сосудистым тонусом (диаметром крупных сосудов), позволяющая оценить эндотелиальную функцию [44, 46] или изменения сосудистого тонуса на фоне применяемой терапии или в ходе заболевания, например при гипертензии беременных [47]. Основное достоинство метода состоит в том, что пульсовую волну пальца можно получить очень легко, и это делает данный метод полезным в эпидемиологических исследованиях [48].

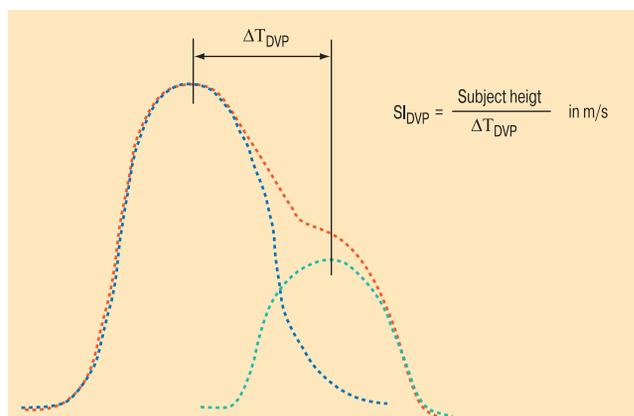


Рис. 1. Расчет индекса ригидности (SI) по фотоплетизмограмме
Примечание: ΔT_{DVP} – время между пиками прямой и отраженной пульсовыми волнами.

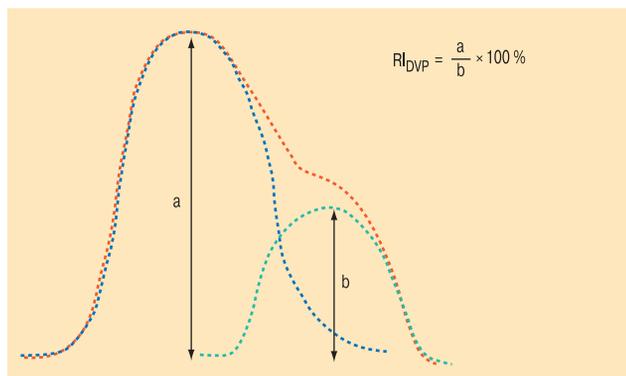


Рис. 2. Расчет индекса отражения (RI) по фотоплетизмограмме
Примечание: a – амплитуда отраженной волна; b – амплитуда систолической пульсовой волны.

В настоящее время предложены и другие приборы, которые основаны на супрасистолическом методе регистрации пульсовой волны: *Vascular Lab* (*Enverdis*, Германия) и *PulseCor* (Новая Зеландия). Проведенные в последнее время сравнения осциллометрического супрасистолического (*Arteriograf*) с пьезоэлектрическим (*Complior*) и аппланационным тонометрическим (*SphygmoCor*) методами определения СПВ для оценки АР показали при исследовании корреляции меньшее согласие супрасистолического и остальных методов и подтвердили отсутствие их

В последние годы для контурного анализа пульсовых волн, приближенных к центральному пульсу, применяют супрасистолический метод регистрации сфигмограмм. Он используется в приборе *Arteriograph* (*TensioMed*, Венгрия). В основе определения СПВ в этом методе лежит время прихода отраженной волн, а оно соответствует времени прохождения пульсовой волны от устья аорты до основного места отражения и обратно. При этом основным местом отражения считают бифуркацию аорты. В этом методе определяется также индекс усиления отраженной волны и сделана попытка определить величины пульсового и систолического давления в аорте [50, 51].

В настоящее время предложены и другие приборы, которые основаны на супрасистолическом методе регистрации пульсовой волны: *Vascular Lab* (*Enverdis*, Германия) и *PulseCor* (Новая Зеландия). Проведенные в последнее время сравнения осциллометрического супрасистолического (*Arteriograf*) с пьезоэлектрическим (*Complior*) и аппланационным тонометрическим (*SphygmoCor*) методами определения СПВ для оценки АР показали при исследовании корреляции меньшее согласие супрасистолического и остальных методов и подтвердили отсутствие их

взаимозаменяемости [52, 53]. Необходимы дополнительные методологические исследования, в т. ч. для определения степени изменения пульсовых волн (амплификация, затухание и т. д.), передаваемых из аорты по плечевой артерии.

Эндотелиальная дисфункция

Необходимо учитывать, что ригидность сосудов частично связана с эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [54, 55], характеризующейся дисбалансом между высвобождением вазоактивных веществ из эндотелия, например снижением уровня эндотелиального оксида азота (NO) и повышением уровня эндотелина-1 [56, 57]. Более мелкие артерии и артериолы активнее реагируют на высвобождение эндотелиального NO, чем крупные артерии, поскольку мелкие сосуды имеют более тонкую стенку [58]. В течение последних 15 лет представление о функциях эндотелия значительно расширилось. Дисфункция эндотелия в настоящее время рассматривается не только как составная часть патологического процесса, но и как первичный пусковой механизм развития многих заболеваний, отягощающий их дальнейшее течение. В связи с этим возрос интерес к изучению ЭД.

Методы исследования функции эндотелия периферических и коронарных артерий основываются на оценке его способности продуцировать NO в ответ на фармакологические (ацетилхолин, метахолин, брадикинин, гистамин) или физические (изменение кровотока) стимулы, а также на прямом определении уровня NO и оценке уровня косвенных показателей эндотелиальной функции (фактор фон Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, тромбомодулин).

На сегодняшний день существует 2 основных подхода к оценке эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса: инвазивный и неинвазивный. При ангиографическом способе оценки состояния эндотелия в коронарные сосуды вводится ацетилхолин, который вызывает эндотелий-зависимое расширение сосудов. Однако данный метод оценки, будучи инвазивным, является дорогостоящим и не всегда доступным. Нецелесообразно его применение и для мониторинга изменений функции эндотелия под влиянием проводимого лечения. В связи с этим все больше в практику входят неинвазивные методы. В их основе лежит известный факт расширения артерий в ответ на увеличение кровотока, выявленный > 60 лет назад [59].

При неинвазивном методе вазомоторная функция эндотелия коронарных артерий оценивается по состоянию периферических артерий, моделируются эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатации. Эти методы относительно просты и не представляют значительного риска или дискомфорта для человека.

Впервые дисфункция эндотелия в клинической практике с помощью ультразвукового исследования была выявлена *D.S. Celermajer et al.* в 1992 г. в предложенном ими тесте с реактивной гиперемией на плечевой артерии. Основным анализируемым парамет-

ром является относительное изменение диаметра плечевой артерии (в %) в ответ на увеличение скорости кровотока в артерии, приводящего к увеличению напряжения сдвига, воздействующего на эндотелий, в пробе с реактивной гиперемией — поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии. В настоящее время этот метод оценки вазомоторной функции эндотелия широко используется [60, 61].

Накоплены данные, свидетельствующие о наличии различного рода нарушений в системе гемостаза при ЭД, что позволяет использовать показатели гемостаза как биохимические маркеры состояния эндотелиальной функции (тканевый активатор плазминогена и его ингибиторы, тромбомодулин, фактор Виллебранда) [62].

Кроме того, для оценки эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса применяют различные подходы, основанные на определении биодоступности NO. Прежде всего, это измерение уровня стабильных метаболитов NO (нитратов и нитритов) в сыворотке крови или моче, а также косвенная оценка уровня и / или активности NO-образующего фермента — eNOS.

В последние годы идет активный поиск альтернативных методов. Изучается возможность оценки ЭД методом анализа пульсового кровенаполнения и скорости пульсовой волны (СПВ) при проведении эндотелий-стимулирующих проб. Так, предлагается исследование пульсового кровенаполнения методом фотоплетизмографии при ингаляции сальбутамола или вазомоторной функции эндотелия при пробах с реактивной гиперемией [63, 64] и с физической нагрузкой [65]. Существуют описания оценки при исследовании изменения пульсового кровенаполнения во время проведения пробы с реактивной гиперемией методом периферической артериальной тонометрии или пальцевой плетизмографии [66, 67]. Исследование вазомоторной функции эндотелия проводится также и методом лазерной доплеровской флоуметрии [68, 69].

Однако ведущими специалистами в области изучения функции эндотелия подчеркивается, что до настоящего времени отсутствует оптимальная методология изучения различных аспектов ДЭ, включая диагностические критерии, не разработана стандартизация проведения исследований [70, 71].

Современные исследования артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ

Потенциальными факторами повреждения сосудов могут быть: оксидативный стресс, гипоксия, локальное или диффузное воспаление бронхолегочной системы, дисбаланс в системе протеаза—антипротеаза, нейрогуморальная дисфункция. Главными факторами, влияющими на эндотелий при ХОБЛ, считают клеточные и неклеточные медиаторы воспаления, бактериальные токсины, гипоксемию, свободные радикалы и др. Спектр сердечно-сосудистых нарушений при ХОБЛ широк, традиционно к ним относят

эндотелиальную дисфункцию, микроциркуляторные и гемореологические расстройства, формирование легочной гипертензии и легочного сердца, сердечную аритмию.

Потенциальными системными проявлениями ХОБЛ считают и кардиоваскулярные эффекты, например повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции [72]. Прогностической значимости эндотелиальной функции в последние годы уделяется серьезное внимание – по мнению ряда исследователей, она ассоциируется с кардиоваскулярным риском.

R.Sabit et al. выявили повышенную АР у больных ХОБЛ, по сравнению с здоровыми добровольцами того же возраста. PWV коррелировал с выраженностью обструкции дыхательных путей, системного воспаления и остеопороза [73]. Кроме того, была выявлена положительная корреляция между PWV и ЧСС [73].

A.Boussuges et al. также обнаружили значимое повышение АР у пациентов ХОБЛ. Величина изменений в периферическом кровообращении была связана с тяжестью эмфиземы [74]. АР зависела от повышения ЧСС, что объясняется активностью симпатической нервной системы у пациентов с ХОБЛ. Авторы сделали вывод, что в изменении периферического кровообращения у больных ХОБЛ могут быть задействованы атеросклероз, гиперреактивность симпатической нервной системы и системное воспаление.

D.A.McAllister et al. в своем исследовании выявили повышенную АР у больных ХОБЛ, более высокую у пациентов с тяжелой степенью, в сравнении с легкой и средней степенью тяжести ХОБЛ. Авторы показали, что тяжесть эмфиземы коррелирует с АР (каротидно-радиальная PWV). Эта ассоциация может быть следствием системных эффектов ХОБЛ (воспаления, гипоксии, оксидативного стресса), факторов влияния окружающей среды (загрязнение), деструкции эластина и других компонентов внеклеточного матрикса, как в артериях, так и в легких. Однако, не было выявлено зависимости АР от курения, возраста, пола, ОФВ₁, СРБ [75].

В исследовании *J.D.Maclay et al.* также было выявлено, что у пациентов с ХОБЛ АР повышена вне зависимости от стажа курения. Исследователями были сделаны выводы о том, что АР – это независимое системное проявление ХОБЛ, которое не является результатом ЭД. АР является механическим звеном между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [76].

M.Zureik et al. продемонстрировали обратную ассоциацию между каротидно-бедренной скоростью пульсовой волны и ОФВ₁. Снижение ОФВ₁, независимое от всех установленных факторов риска атеросклероза, связано с увеличением скорости пульсовой волны. С каждым падением ОФВ₁ на 193 мл скорость пульсовой волны увеличивалась на 2,5 м / с [77].

Н.А.Кароли и А.П.Ребров оценивали выраженность повреждения эндотелия и вазорегулирующей функции сосудистой стенки у больных ХОБЛ различной степени тяжести. У пациентов с ХОБЛ коли-

чество циркулирующих эндотелиальных клеток значительно превышало их количество у здоровых лиц, а также определялся достоверно более широкий диаметр плечевой артерии, низкий уровень поток-зависимой дилатации сосудов, по сравнению со здоровыми некурящими. Таким образом, у больных ХОБЛ были выявлены признаки повреждения эндотелия, а также нарушения вазорегулирующей активности сосудистой стенки, требующие дальнейшего изучения [78].

Б.И.Гельцер и др. показали, что у больных ХОБЛ ригидность центральных артерий была выше, чем у здоровых лиц. Нарушение АР носило устойчивый характер и не нарастало синхронно с тяжестью ХОБЛ. Жесткость аорты закономерно повышалась уже при I–II стадиях ХОБЛ, но существенно снижалась, приближаясь к нормальным значениям, у пациентов с III стадией ХОБЛ. На первых этапах увеличение жесткости объяснялось усилением "агрессивности" патогенетических факторов ХОБЛ, а снижение скорости распространения пульсовой волны в аорте на III стадии – нарастающей гиподинамией миокарда. Повышение ригидности аорты при ХОБЛ было тесно связано с длительностью и тяжестью заболевания, выраженностью системных проявлений (гипоксемии, воспаления и оксидативного стресса), нитрооксид-продуцирующей функцией сосудистого эндотелия, а также с состоянием миокарда левого желудочка. Повышение артериальной ригидности и центрального АД можно считать одним из типичных системных проявлений ХОБЛ [79].

R.G.Barr et al. сообщили о наличии взаимосвязи между ОФВ₁, процентом эмфиземы и эндотелиальной функции у больных ХОБЛ. Авторы объясняют этот факт 2 аспектами. Снижение синтеза эндотелиального фактора роста приводит к ЭД, которая играет прямую роль в патогенез ХОБЛ. Тем не менее равно вероятно и объяснение, что такие факторы, как тканевая гипоксия, оксидативный стресс, системное воспаление, имеющие место при ХОБЛ, могут привести к нарушению функции эндотелия [80].

Результатом последних исследований является предположение, что у больных ХОБЛ эмфизематозного типа, легкие и сосуды вовлечены в аналогичный или в параллельные патологические процессы. ЭД – важный фактор, влияющий на АР. Исследователи выдвинули гипотезу, что анатомическая эмфизема больше, чем просто обструкция дыхательных путей, ответственна за повреждение сосудистой функции. Кроме того, предполагается, что именно анатомическая эмфизема, а не выраженность снижения ОФВ₁, является самым важным системным эффектом ХОБЛ. Более того, взаимосвязь АР с остеопорозом можно интерпретировать, как дополнение к концепции широкомасштабного повреждения соединительной ткани при ХОБЛ.

На сегодняшний день данные ряда исследований показали, что нарушение функции эндотелия, обратно. Например, устранение причины, вызывающей нарушение функциональной активности эндотелиоцитов (отказ от курения, нормализация артериального

давления), приводило к нормализации показателей эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии — одной из основных характеристик, отражающих состояние вазорегулирующей функции эндотелия. Известно о положительном влиянии на функциональное состояние эндотелия препаратов различных фармакологических групп. В целом действие этих препаратов можно объяснить следующими механизмами [81]:

- прямым воздействием на рецепторы сосудистого эндотелия;
- влиянием на активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS);
- восполнением дефицита эндотелиальных факторов;
- предотвращением действия медиаторов, вызывающих дисфункцию эндотелия;
- опосредованным эффектом через влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

I. Vivodtzev et al. в своем исследовании показали, что физические тренировки у больных ХОБЛ в течение 4 нед. привели к снижению PWV — главного показателя, характеризующего АР. Снижение PWV коррелировало с увеличением пройденного расстояния в 6-минутном тесте, выносливостью мышц, повышением насыщения крови кислородом. Кроме того, короткая программа реабилитации снижала АД и гликемию у этой группы больных. Десятипроцентное снижение артериальной ригидности, полученное в результате физических упражнений, сравнимо с приемом классического сердечно-сосудистого препарата, например статина [82].

S. Sharma et al. изучали влияние на АР 12-недельного курса терапии комбинации флутиказона / салметерола у пациентов с ХОБЛ [83]. Было выявлено, что препарат уменьшал скорость пульсовой волны в аорте, по сравнению с плацебо. Кроме того, этот эффект был более значимым у пациентов, имевших исходно более выраженную АР.

Таким образом, данные, полученные в ходе различных исследований, указывают на повышение АР и наличие ЭД у больных ХОБЛ. Важным аспектом является наличие фактов и потенциальной возможности медикаментозного и немедикаментозного воздействия на эти изменения. Однако на сегодняшний день биологические механизмы, лежащие в основе ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, до конца не расшифрованы. Определение структурно-функциональных изменений сосудов у больных ХОБЛ может иметь значимое клинико-прогностическое значение, а также повлиять на терапевтические и профилактические подходы к ХОБЛ. Проведенные исследования дают неоднозначные результаты. Требуется дальнейшее изучение этой проблемы.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2010. www.goldcopd.org
2. *Celli B.R., MacNee W.* ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
3. *Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B.* What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 809–814.
4. *Janssens J.P., Herrmann F., MacGee W., Michel J.P.* Cause of death in older patients with anatomic-pathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001; 49: 571–576.
5. *Rutten F.H., Moons K.G., Cramer M.J. et al.* Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study. *Br. Med. J.* 2005; 331: 1379.
6. *Engstrom G., Wollmer P., Hedblad B. et al.* Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914", Malmo?, Sweden. *Circulation* 2001; 103: 3086–3091.
7. *Huiart L., Ernst P., Suissa S.* Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128: 2640–2646.
8. *Rosengren A., Wilhelmsen L.* Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men. *Int. J. Epidemiol.* 1998; 27: 962–969.
9. *Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al.* Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–775.
10. *Sin D.D., Wu L., Anderson J.A. et al.* Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992–997.
11. *Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J.* Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 333–339.
12. *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: 1497–1505.
13. *Heindl S., Lehnert M., Criege C.P. et al.* Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 597–601.
14. *Sin D.D., Man S.F.* Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–1519.
15. *Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N.* C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
16. 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: 1105–1187.
17. *Raine A.E.G., Margreiter R., Brunner P.P. et al.* Report on management of renal failure in Europe, XXII 1991. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992; 7(Suppl. 2): 7–35.
18. *Safar M.E., Levy B.I., Struijker-Boudier H.* Current perspective on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 2864–2869.

19. Finkelstein S.M., Collins V.R., Cohn J.N. Vascular compliance response to vasodilators by Fourier and pulse contour analysis. *Hypertension* 1988; 12: 380–387.
20. 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: 2588–2605.
21. 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: 785–790.
22. Hoeks A.P., Brands P.J., Smeets F.A., Reneman R.S. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med. Biol.* 1990; 16: 121–128.
23. Laurent S., Caviezel B., Beck L. et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994; 23: 878–883.
24. Meinders J.M., Kornet L., Brands P.J., Hoeks A.P. Assessment of local pulse wave velocity in arteries using 2D distension waveforms. *Ultrason. Imag.* 2001; 23: 199–215.
25. Мартынов А.И., Терновой С.К., Остроумова О.Д. и др. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии). *Кардиология* 2002; 5: 19–22.
26. Asmar R. Arterial stiffness and pulse wave velocity. Clinical applications. Paris. Elsevier; 1999.
27. Boutouyrie P., Pannier B. Measurement of arterial stiffness. In: Laurent S., Cockcroft J. Central aortic blood pressure. 2008: 41–47.
28. 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: 1236–1241.
29. Shokawa T., Imazu M., Yamamoto M. et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ. J.* 2005; 69: 259–264.
30. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study. *Circulation* 2006; 113: 657–663.
31. 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: 2588–2605.
32. DeLoach S.S., Townsend R.R. Vascular stiffness: Its measurements and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 184–192.
33. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (3-й пересмотр). *Кардиоваск. тер. и профилакт.* 2008; 6: 1–32.
34. 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: 485–490.
35. Amar J., Ruidavets J.B., Chamontin B. et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 381–387.
36. Недозода С.В., Лопатин Ю.М., Чаляби Т.А. и др. Изменение скорости распространения пульсовой волны при артериальной гипертензии. *Южно-Рос. мед. журн.* 2002; 3: 39–43.
37. Лопатин Ю.М., Илюхин О.В., Илюхина М.В. и др. Эластичность артерий и скорость пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии. *Сердеч. недостат.* 2004; 5: 130–131.
38. Blacher J., Guerin A.P., Verbeke F.H. et al. Impact of aortic stiffness on survival in endstage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–2439.
39. Назарова О.А., Масленникова О.М., Фомин Ф.Ю. Оценка эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней. Иваново, 2007.
40. Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K. et al. Validity, reproducibility and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens. Res.* 2002; 25: 359–364.
41. Imanishi R., Seto S., Toda G. et al. High brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of coronary artery disease in men. *Hypertens. Res.* 2004; 27: 71–78.
42. Shirai K., Utino J., Otsuka K. et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter: cardio-ankle vascular index (CAVI). *J. Atheroscler. Thromb.* 2006; 13: 101–107.
43. Hayward C.S., Avolio A.P., O'Rourke M.F. et al. Arterial pulse wave velocity and heart rate. *Hypertension* 2002; 40: 8–9.
44. Millasseau S.C., Kelly R.P., Ritter J.M., Chowienczyk P.J. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin. Sci.* 2002; 103: 371–377.
45. Chowienczyk P.J., Kelly R.P., MacCallum H. et al. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection. Blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 2007–2014.
46. Laucevicius A., Ryliskyte L., Petruioniene Z. et al. First experience with salbutamol – induced changes in the photoplethysmographic digital volume pulse. *Semin. Cardiol.* 2002; 8: 87–93.
47. Melson L.C., Millasseau S.C., Chowienczyk P.J. et al. Rapid non-invasive analysis of vascular function in pre-eclampsia. *Hypertens. Pregnancy J.* 2000; 19 (Suppl. 1): 120–124.
48. 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: 952–956.
49. Мусеева Н.М., Пономарев Ю.А., Сергеева М.В., Рогоза А.Н. Оценка показателей ригидности магистральных артерий по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором ВРLab. *Артер. гипертензия* 2007; 1: 1–5.
50. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией: Пособие для практикующих врачей / Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. и др. М.: Атмосфера; 2008.
51. Гельцер Б.И., Бродская Т.А. Результаты исследования центрального артериального давления у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Тер. арх.* 2008; 3: 15–20.
52. Jatoi N.A., Mahmud A., Bennett K., Feely J. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2186–2191.
53. Ring M., Eriksson M.J., Farahnak P. et al. Arterial stiffness evaluation by sphygmocor and arteriograph. *Heart, Lung Circ.* 2008; 17S: S1–S209.
54. Wilkinson I.B., MacCallum H., Cockcroft J.R., Webb D.J. Inhibition of basal nitric oxide synthesis increases aortic augmentation index and pulse wave velocity in vivo. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 53: 189–192.

55. *Wilkinson I.B.* Nitric oxide regulates local artery distensibility in vivo. *Circulation* 2002; 105: 213–217.
56. *Fitch R.M., Vergona R., Sullivan M.E., Wang Y.X.* Nitric oxide synthase inhibition increases aortic stiffness measured by pulse wave velocity in rats. *Cardiovasc. Res.* 2001; 51: 351–358.
57. *Kinlay S., Creager M.A., Fukumoto M. et al.* Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension* 2001; 38: 1049–1053.
58. *Cohn J.N.* Vascular wall function as a risk marker for cardiovascular disease. *J. Hypertens.* 1999; 17 (Suppl. 5): 41–44.
59. *Schretzenmayr A.* Über kreislaufregulatorische Vorgänge an den großen Arterien bei muskularer Arbeit. *Pflüg. Arch. Ges. Physiol.* 1933; 232: 743–748.
60. *Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
61. *Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 257–265.
62. *Blann A.D., Tarberner D.A.* A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? *Br. J. Haematol.* 1995; 90: 244–248.
63. *Naka K.K., Tweddel A.C., Doshi S.H. et al.* Flow-mediated changes in pulse wave velocity: a new clinical measure of endothelial function. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 302–309.
64. *Илюхина М.В., Илюхин О.В., Калганова Е.Л. и др.* Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердеч. недостат.* 2005; 6 (3): 16–18.
65. *Sugawara J., Maeda S., Otsuki T. et al.* Effects of nitric oxide synthase inhibitor on decrease in peripheral arterial stiffness with acute low-intensity aerobic exercise. *Hypertension* 2004; 44: 119–20.
66. *Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F., Vita J.A.* The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1149–1160.
67. *Laucevicius A., Petrulioniene Z., Ryliskyte L. et al.* Vascular dysfunction and wall structural changes in the assessment of cardiovascular risk: are we ready for "more soft" arterial damage criteria? *Semin. Cardiol.* 2004; 10: 340–345.
68. *Vittone F., Vessari D., Mozzerro C. et al.* Evaluation of endothelium-dependent and independent vasodilatation in peripheral microcirculatory bed by laser doppler flowmetry: comparison with venous occlusion plethysmography. *J. Hypertens* 2003; 21: 345–354.
69. *Басте З.А., Елисеева Л.Н., Хуако М.Х. и др.* Диагностические возможности лазерной доплерографии в оценке эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни. *Регионар. кровообращ. и микроцирк.* 2005; 1 (13).
70. *Небиеридзе Д.В.* Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии. *Consilium Medicum. Систем. гипертензии. Прил.* 2005; 7 (1): 31–38.
71. *Deanfield J., Donald A., Ferri C. et al.* Endothelial function and dysfunction. Part 1: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 23: 7–17.
72. *Кароли Н.А., Ребров П.А.* Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клин. мед.* 2005; 9: 10–16.
73. *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: 1259–1265.
74. *Boussuges A., Rossi P., Gouitaa M., Nussbaum E.* Alterations in the peripheral circulation in COPD patients. *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 2007; 27: 284–290.
75. *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: 1208–1214.
76. *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: 513–520.
77. *Zureik M., Benetos A, Neukirch C. et al.* Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 2181–2185.
78. *Кароли Н.А., Ребров А.П.* Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2004; 2: 70–75.
79. *Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А.* Артериальная ригидность и болезни органов дыхания (патологические механизмы и клиническое значение). Владивосток: Дальнаука; 2008.
80. *Barr R.G., Mesia-Vela S., John H.M. et al.* Impaired flow-mediated 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: 1200–1207.
81. *Luscher T.F., Noll G.* The endothelium as a regulator of vascular tone and growth. In: *The endothelium in cardiovascular disease: pathophysiology, clinical presentation, and pharmacotherapy.* Berlin; 1995. 1–24.
82. *Vivodtzev I., Minet C., Wuyam B. et al.* Significant improvement in arterial stiffness after endurance training in patients with COPD. *Chest* 2010; 137: 585–592.
83. *Sharma S., Dransfield M.T., Cockcroft J. et al.* Severity of arterial stiffness clinically differentiates moderate COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A2612.

Информация об авторах

Макарова Марина Алексеевна – научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: 08091980@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила 13.07.11

© Макарова М.А., Авдеев С.Н., 2011
УДК 616.24-036.12-07:616.13-092