

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КУВАЕВ ВАДИМ СЕРГЕЕВИЧ

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель – доктор
медицинских наук, профессор,
Давыдкин Игорь Леонидович**

Самара – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ:

Список сокращений и обозначений	4
Введение	7
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Определение и распространенность хронической обструктивной болезни легких	13
1.2. Факторы риска развития хронической обструктивной болезни легких	14
1.3. Функция эндотелия и понятие эндотелиальной дисфункции	17
1.4. Методы исследования функции эндотелия	21
1.5. Роль курения в развитии эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ	26
1.6. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в патогенезе развития сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ	34
Глава II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Дизайн исследования	37
2.2. Клиническая характеристика обследованных групп	39
2.3. Методы исследования	42
2.4. Статистическая обработка	52
Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	55
3.1. Особенности нарушения липидного обмена у курящих лиц и больных с ХОБЛ I и II стадиями	55
3.2. Оценка интегральных показателей структурно-функциональных изменений правых и левых отделов	

сердца у курящих лиц и больных с ХОБЛ I и II стадиями (по данным ЭхоКГ)	66
3.3. Оценка эндотелиальных и микроциркуляторных нарушений у курящих и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями методом лазерной доплеровской флоуметрии	77
3.4. Изменения показателей биохимических маркеров повреждения эндотелия у курящих лиц и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями	91
Глава IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	111
ВЫВОДЫ	133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	135
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	136

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДМА	Асимметричный диметиларгинин
АДФ	Аденозиндифосфат
АПФ	Ангиотензин превращающий фермент
$A_{\text{сmax}}$	Максимальная амплитуда колебаний перфузии в сосудистом диапазоне
АТФ	Аденозинтрифосфат
АЧС	Амплитудно-частотный спектр
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДСЛА	Диаметр ствола легочной артерии
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИК	Индекс курильщика
ИММ ЛЖ	Индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	Индекс массы тела
ИФА	Иммуноферментный анализ
КА	Коэффициент атерогенности
КДР	Конечно-диастолический размер
ЛДФ	Лазерная доплеровская флоуметрия
ЛЖ	Левый желудочек
ЛП	Левое предсердие
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПИ	Лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
М	Средняя перфузия за время обследования
M_{min}	Показатель микроциркуляции в процессе окклюзии
$M_{\text{восст}}$	Показатель перфузии после восстановления кровотока при проведении окклюзионной пробы
МЖПД	Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу

$M_{исх}$	Среднее значение показателя микроциркуляции в перфузионных единицах (пф.ед) до окклюзии.
ММЛЖ	Масса миокарда левого желудочка
МО	Минутный объем
МСПДН (А)	Максимальная скорость позднего диастолического наполнения
МСРДН (Е)	Максимальная скорость раннего диастолического наполнения
ОСА	Общая сонная артерия
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОФВ1%	Объем форсированного выдоха за 1 секунду в % от должных
ОХ	Общий холестерин
ПЖ	Правый желудочек
ПМ	Показатель микроциркуляции
ПП	Правое предсердие
ПФ _{max}	Максимальное значение ПМ в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии.
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКК	Резерв кровотока
САД	Систолическое артериальное давление
СДЛА	Среднее давление в легочной артерии
СО	Моноокись углерода
СРБ	С-реактивный белок
ССН	Стабильная стенокардия напряжения
ТГ	Триглицериды
ТЗС ЛЖ	Толщина задней стенки левого желудочка
ТКИМ	Толщина комплекса интим-медиа
ТПС ПЖ	Толщина передней стенки правого желудочка
УО	Ударный объем

ФВ	Фракция выброса
ФЖЕЛ	Функциональная жизненная емкость легких
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	Циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	Циклический гуанозинмонофосфат
ЦОГ	Циклооксигеназа
ЭКГ	Электрокардиография
ЭТ	Эндотелин
Эхо КГ	Эхокардиография
20-НЕТЕ	20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота
$A_{\text{эmax}}$	Максимальная амплитуда колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне
Big-ЭТ	Большой эндотелин
COPD	см. ХОБЛ
EDHF	Эндотелиальный гиперполяризующий фактор
GOLD	Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких
Kv	Коэффициент вариации
mEPHX1	микросомальная эпоксид-гидролаза 1
mMRC	Модифицированная шкала одышки Medical Research Council
NO	оксид азота
NOS	NO-синтазы
TGB- β 1	ген трансформирующего фактора роста β 1
TNF- α	фактор некроза опухоли α
VEGF	Фактор роста эндотелия сосудов
δ ПМ (t)	Переменная составляющая перфузии.
σ	Среднее колебание перфузии относительно среднего значения М.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких получает все большее распространение в мире и по данным ВОЗ в течение ближайшего десятилетия предполагается значительное увеличение числа пациентов с данным заболеванием [13, 145, 191]. Смертность пациентов с хронической обструктивной болезнью легких среди лиц старше 45 лет занимает 4 место в структуре общей летальности. По данным эпидемиологических исследований число больных с хронической обструктивной болезнью легких в России может превышать 11 миллионов человек. Причинами роста заболеваемости является ухудшение экологической обстановки, широкое распространение табакокурения [7, 11, 142].

По последним данным ВОЗ, ожидается, что хроническая обструктивная болезнь легких к 2020 году выйдет на 3е место в структуре общей летальности [65, 152, 191].

По мнению академика РАН А.Г. Чучалина, (2008) хроническая обструктивная болезнь легких вносит существенный вклад в рост временной нетрудоспособности, увеличение случаев инвалидизации населения и преждевременной смертности. Хроническая обструктивная болезнь легких занимает лидирующее положение в структуре распространенности болезней органов дыхания в Российской Федерации [65, 75].

Хроническая обструктивная болезнь легких сопровождается системными проявлениями, в частности, значительным увеличением частоты встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Кроме того, именно сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смертности пациентов на начальных стадиях хронической обструктивной болезни легких [34]. Причиной частой ассоциации хронической обструктивной болезнью легких и сердечно-сосудистых заболеваний являются общие факторы риска – курение, а также персистирующее системное воспаление, что приводит к развитию атеросклероза в данной группе пациентов [6, 13, 87].

Кроме того, в ряде работ доказано влияние нарушения функции эндотелия на процессы атерогенеза у пациентов с ССЗ [13, 32, 61]

В последние годы все большее внимание уделяется оценке функции эндотелия у пациентов с ХОБЛ. Существуют различные методы оценки функции эндотелия: биохимические анализы крови, ультразвуковые методы оценки состояния сосудистой стенки, морфологические методы исследования микроциркуляторного русла, динамические исследования методом лазерной доплеровской флоуметрии [30, 32, 33, 43, 45, 61, 72].

В настоящее время в литературных источниках нет данных по комплексной оценке нарушения функции эндотелия на основании как биохимических маркеров повреждения, так и оценке функционального состояния эндотелия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на начальных стадиях заболевания. Также нами не было обнаружено работ, в которых была изучена взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с маркерами системного воспаления, показателями центральной гемодинамики, а взаимосвязь маркеров повреждения эндотелия с его функциональными показателями. В связи с этим, комплексное исследование всех указанных параметров имеет несомненное актуальное значение, что и послужило целью данного исследования.

Цель исследования

Усовершенствовать раннюю диагностику атеросклероза у больных хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях заболевания на основании комплексной оценки функции эндотелия.

Задачи исследования

1. Изучить функциональное состояние сосудистого эндотелия и микроциркуляции у курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на ранних стадиях заболевания с учетом исследования показателей лазерной доплеровской флоуметрии и биохимических маркеров повреждения эндотелия.

2. Оценить наличие и степень выраженности атеросклеротических изменений сонных артерий и артерий нижних конечностей у курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях заболевания.
3. Проанализировать показатели центральной гемодинамики у курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на начальных стадиях заболевания.
4. Выявить взаимосвязь параметров лазерной доплеровской флоуметрии с показателями липидного обмена, толщины комплекса интим-медиа, лодыжечно-плечевым индексом, биохимическими маркерами повреждения эндотелия и состоянием центральной гемодинамики.
5. Определить наиболее информативные прогностические маркеры эндотелиальной дисфункции при развитии атеросклеротического поражения артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях заболевания.

Новизна исследования

1. Впервые на основании разработанного комплекса исследований, включающего в себя определение показателей лазерной доплеровской флоуметрии, липидного обмена, биохимических маркеров дисфункции эндотелия, толщины комплекса интим-медиа, лодыжечно-плечевого индекса, данных эхокардиографического исследования, изучено развитие атеросклероза и эндотелиальной дисфункции у курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с I и II стадиями заболевания.
2. Впервые выявлена высокая информативность показателей средней перфузии, амплитуды колебаний в сосудистом и эндотелиальной диапозонах по данным лазерной доплеровской флоуметрии для определения прогностических критериев эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на начальных стадиях заболевания.

Практическая значимость

1. Разработаны прогностические критерии нарушения функционального состояния эндотелия и развития атеросклероза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на начальных стадиях заболевания, основанные на комплексной оценке функции эндотелия.
2. Использование значений средней перфузии, а также амплитуды колебаний в сосудистом и эндотелиальном диапазонах по данным лазерной доплеровской флоуметрии высоко информативно с целью раннего выявления эндотелиальной дисфункции и атеросклероза у больных на I и II стадиях хронической обструктивной болезнью легких.

Положения, выносимые на защиту

1. У курильщиков без признаков бронхиальной обструкции и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях заболевания отмечаются начальные нарушения микроциркуляции, прогрессивное ухудшение функции эндотелия и развитие системного воспаления.
2. Как у курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ на начальных стадиях заболевания определяются развитие атеросклеротического поражения периферических артерий, дислипотеинемии и ремоделирования правых отделов сердца, прогрессирующие по мере ухудшения легочной функции.
3. Степень выраженности нарушений центральной гемодинамики, атеросклеротического поражения периферических артерий коррелирует не только с нарушениями липидного обмена, но и с рядом маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.
4. Параметры лазерной доплеровской флоуметрии имеют высокую степень корреляции с выраженностью системного воспаления, дисфункции эндотелия, а также со степенью проявлений атеросклеротического поражения периферических артерий.

Апробация работы

Материалы диссертации представлены на XXI Национальном конгрессе по проблемам органов дыхания (Уфа, 2011); на XXII Национальном конгрессе по проблемам органов дыхания (Москва, 2012); на XVII Всероссийском конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара, 2012), на конференциях «Аспирантские чтения» (2012 – 2013 гг.) Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, кафедры пропедевтической терапии и кафедры семейной медицины института последипломного образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Связь темы исследования с планом научных работ

Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: тема диссертационной работы является фрагментом комплексной темы: «Межкафедральная оптимизация диагностики, профилактики и лечения заболеваний системы крови и внутренних органов на основе комплексного системного подхода». Номер государственной регистрации 01201167494 на 2011-2015 года.

Публикации и внедрения

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях перечня ВАК Министерства науки и образования РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ "Система мониторинга состояния здоровья граждан на основе универсального программно-аппаратного комплекса для дистанционного забора, передачи и анализа параметров жизнедеятельности человека".

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета, в работу пульмонологического отделения Клиник ГБОУ ВПО «СамГМУ» министерства здравоохранения Российской Федерации, терапевтического отделения клиники факультетской терапии Клиник ГБОУ ВПО «СамГМУ» министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУЗ СО "Самарская городская клиническая поликлиника № 6 Промышленного района".

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 162 странице машинописного текста, из которых 123 - основной текст, 27 - список литературы. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 4 разделов собственных материалов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 201 наименование, из которых 80 - отечественных, 121 - иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 33 рисунками.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автору принадлежит ведущая роль в моделировании и реализации исследования. Им проанализированы зарубежные и отечественные источники по теме диссертации, получены и оценены результаты исследования. В работах, выполненных в соавторстве, использованы результаты исследований с долей личного участия автора 90%. Автором самостоятельно проведены: набор больных, разделение их на рандомизированные группы, разработка дизайна исследования, осуществление клинических наблюдений, статистическая обработка клинических результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение и распространенность хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) согласно определению GOLD 2011 является заболеванием, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. Обострения и сопутствующие заболевания определяют тяжесть течения ХОБЛ [18]. Согласно критериям GOLD2011, диагноз ХОБЛ устанавливается на основании наличия комплекса клинических данных и лабораторно-инструментальных методов диагностики. Подозревать наличие ХОБЛ следует у каждого пациента с одышкой, хроническим кашлем, наличием мокроты, семейным анамнезом и анамнезом контакта с факторами риска. Спирометрия подтверждает диагноз при значении $ОФВ_1 \backslash ФЖЕЛ < 0,7$ после проведения теста с бронходилататорами.

ХОБЛ является одной из главных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Во многих странах отмечается тенденция к увеличению распространенности ХОБЛ. При этом, по данным Европейского респираторного общества, только 25% случаев заболевания выявляются на ранних стадиях. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4% в структуре общей летальности и к 2020 г. ожидается, что она будет находиться на 3-м месте [13, 145].

В структуре заболеваемости ХОБЛ преобладают курящие над некурящими, мужчины над женщинами, а также пациенты в возрасте старше 40 лет [152].

По данным международных эпидемиологических исследований, распространенность ХОБЛ среди мужчин составляет 9,34 случая заболевания на 1000 жителей, среди женщин 7,33 на 1000 [142, 151, 179].

По заключению академика РАН А.Г. Чучалина, хроническая обструктивная болезнь легких - одна из важнейших проблем здравоохранения, вносящая существенный вклад в рост временной нетрудоспособности, увеличение случаев инвалидности и преждевременной смертности. В Российской Федерации в структуре распространенности болезней органов дыхания ХОБЛ занимает лидирующее положение, составляя более 55% патологии респираторной системы [75].

Согласно официальной статистики МЗ РФ, в России насчитывается около 16 миллионов больных ХОБЛ, а распространенность ХОБЛ в России в 2002г. составила 1610,8 на 100 000 населения. Наблюдается выраженная тенденция к увеличению этого заболевания преимущественно у женщин (за период с 1990 по 1999г. у мужчин - на 25% и у женщин - на 69%) [77].

По данным Министерства здравоохранения Самарской области, в регионе заболеваемость ХОБЛ составила 1761,0 на 100 000 населения в 2004 г., 1866,5 — в 2005 г. и 1933,1 — в 2006 г. [26]. Несмотря на новые подходы к трактовке болезни, ее диагностике и профилактике, существующие данные по распространенности ХОБЛ остаются заниженными [185]. Это связано с недостаточной осведомленностью врачей о современных подходах к диагностике заболевания, обращением пациентов за помощью только при наличии клинических симптомов, появляющихся при выраженных стадиях заболевания, прекращением лечения после улучшения состояния [40].

1.2. Факторы риска развития хронической обструктивной болезни легких

В настоящее время факторы риска хронической обструктивной болезни легких разделяют на внутренние и внешние. Для развития ХОБЛ нередко необходимо сочетание факторов риска. К внутренним относятся факторы

генетические, наиболее изученным из которых является дефицит α_1 -антитрипсина – основного циркулирующего ингибитора сывороточных протеаз. Дефицит данного фермента более характерен для жителей Северной Европы и, несмотря на невысокую частоту распространения, является достаточно показательным, поскольку скорость развития и степень выраженности эмфиземы у пациентов с дефицитом α_1 -антитрипсина намного больше, чем в среднем в популяции. Существуют разные изоформы фермента, кодируемые разными аллелями. У здоровых людей выявляется генотип MM. У пациентов с эмфиземой чаще выявляются аллели Z и S, а в наиболее тяжелых формах эмфизема развивается у гомозигот SS и ZZ. У таких пациентов концентрация α_1 -антитрипсина либо крайне низка, либо данный фермент не определяется вовсе [176, 200]. С помощью анализа сцепления генетических признаков было выявлено несколько участков генома, в том числе длинное плечо 2-й хромосомы (2q), которые, вероятно, могут содержать гены, ответственные за склонность к развитию ХОБЛ. К генам, возможно ответственным за развитие ХОБЛ, в некоторых исследованиях отнесены ген трансформирующего фактора роста β_1 (TGF- β_1), микросомальной эпоксид-гидролазы 1 (mEPHX1) и фактор некроза опухоли α (TNF- α) [194]. Однако в других исследованиях достоверной связи данных генов с развитием ХОБЛ выявлено не было. Считается, что многие из этих генов вовлечены в процесс воспаления и тем самым оказывают влияние на развитие ХОБЛ [195, 199].

Кроме генетических, к внутренним факторам относится пол, гиперреактивность дыхательных путей и бронхиальная астма. Известно, что в структуре пациентов с ХОБЛ преобладают мужчины, однако это связано с большей предрасположенностью к курению и воздействию других экзогенных факторов среди мужского населения. По данным последних широкомасштабных исследований женщины более подвержены воздействию табачного дыма [189]. У взрослых пациентов с бронхиальной астмой риск развития ХОБЛ в 12 раз выше, чем в среднем в популяции [122].

Индивидуальный риск развития ХОБЛ может быть обусловлен внутриутробной патологией и детскими заболеваниями, приводящими к нарушению развития легких. Отмечается прямая корреляционная зависимость между весом ребенка и значением ОФВ1% во взрослом возрасте [140].

Частые респираторные инфекции в детском возрасте, тяжелые инфекционные заболевания легких могут приводить к снижению функциональных показателей, развитию гиперреактивности бронхов и ХОБЛ [172].

В зависимости от размеров и состава ингалируемых частиц, некоторые из них могут приводить к развитию ХОБЛ. Считается, что вдыхание частиц размером более 15 мкм (пыльца, некоторые частицы пыли) не приводит к развитию ХОБЛ. В то же время, частицы менее 10 мкм, а особенно, менее 2,5 мкм опасны и могут приводить к повреждению бронхов. К таким частицам относится кадмиевая, цементная пыль, сульфаты, нитраты, нитриты и другие неорганические и органические соединения [102]. Вдыхание табачного дыма и профессиональной пыли могут сами по себе вызвать ХОБЛ. Кроме того, табачный дым и профессиональные вредности могут выступать в качестве дополнительных факторов риска. В крупном популяционном исследовании NHANES III было показано, что у 19,2% обследованных развитие ХОБЛ обусловлено профессиональными вредностями, а в популяции никогда не куривших этот процент составляет 31,1%.

Наиболее агрессивным фактором развития ХОБЛ является табакокурение. Несмотря на наличие вероятности развития ХОБЛ у некурящих, она составляет не более 3%, в то же время у 31% курильщиков развивается данное заболевание, а индекс курильщика более 10 пачка\лет увеличивает вероятность развития ХОБЛ до 70%. Согласно данным ВОЗ, 25,1% мужчин и 21,7% женщин в Европе курит. Всего в мире насчитывается 1,3 миллиарда курящих [149, 191].

Исследование распространенности курения среди населения Москвы в НИИ Пульмонологии выявило, что около 60% мужчин и 20% женщин курят [65].

В Самаре в популяции курящих доля мужчин в зависимости от возраста колебалась от 35,6% (лица старше 60 лет) до 62,2% (20-40 лет). Среди женщин распространенность табакокурения составляла от 5,1% (женщины старше 60 лет) до 21,1% (20-29 лет) [71].

1.3. Функции эндотелия и понятие эндотелиальной дисфункции

Эндотелий является сложным паракринным органом массой 1,5-1,8 кг, продуцирующим большое количество вазоактивных пептидов, выполняющих ряд важнейших функций. Дисбаланс между регуляторными факторами, отвечающими за сосудистый тонус, гомеостаз, адгезию, пролиферацию сосудов обозначается как эндотелиальная дисфункция. Можно говорить о том, что первичной является регуляция баланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией, именно нарушение этого равновесия запускает дальнейшую цепь событий [12, 45].

К вазоактивным веществам относятся вазоконстрикторы - эндотелин-1, тромбоксан A₂, 20-НЕТЕ, ангиотензин-II, асимметричный диметиларгинин (АДМА), катехоламины, лейкотриены, серотонин, вазопрессин, эндотелин III и вазодилататоры - оксид азота (NO), эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF), простагландин, адреномедуллин, монооксид углерода (CO), натрийуретический пептид (С), анандамид, АТФ, АДФ, аденозин, гистамин, кинины, ацетилхолин, нейропептиды (субстанция Р, NKA, PACAP, VIP) [13, 69, 90]. Однако не все вазоактивные вещества можно четко отнести к вазоконстрикторам или вазодилататорам. Это связано с тем, что, во-первых, для некоторых веществ существуют рецепторы, одни из которых стимулируют вазоконстрикцию, а другие вазодилатацию, кроме того, существует зависимость в месте расположения рецепторов – на эндотелии или на гладкомышечных клетках. Во-вторых, в сосудах осуществляется принцип

непрерывной антагонистической регуляции, то есть воздействие суживающих факторов почти всегда сопровождается стимуляцией расширяющих веществ [178]. Существуют четыре варианта рецепторов: эндотелиальные рецепторы, стимуляция которых вызывает вазоконстрикцию или вазодилатацию; рецепторы гладкомышечных клеток сосудов, с помощью которых происходит стимуляция вазоконстрикции или вазодилатации [86]. Важнейшую роль в регуляции сосудистого тонуса играет эндотелий. Воздействие на его рецепторы приводит к образованию вторичных медиаторов, которые, в свою очередь, непосредственно влияют на гладкомышечные клетки сосудов. Многие вазодилататоры, образуемые не в эндотелии, проявляют свое действие через образование эндотелиальных факторов. Эндотелий-зависимая вазодилатация связана с синтезом в эндотелии оксида азота (NO), эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF) и простациклина. При этом простациклин образуется при стимуляции гуморальными факторами, такими как брадикинин, ацетилхолин или при увеличении напряжения сдвига. Вазоконстрикторы в основном непосредственно влияют на гладкомышечные клетки сосудов, хотя существует механизм эндотелий-зависимой вазоконстрикции, опосредованный синтезом в эндотелии эндотелина-1 и 20-НЕТЕ [10].

Эндотелиальный релаксирующий фактор впервые был описан в 1980 году R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki, позже было идентифицировано, что это оксид азота (NO). Оксид азота образуется из аминокислоты L-аргинина при участии NO-синтаз (NOS).

Существует базальный и стимулированный уровень секреции оксида азота. Базальный уровень обеспечивается за счет сдвигового стресса, который зависит от скорости кровотока, которая, в свою очередь, зависит от сосудистого тонуса. Базальный уровень секреции противодействует тоническим вазоконстрикторным влияниям симпатической нервной системы, ослабляет вазоконстрикторное действие норадреналина, серотонина, ангиотензина и эндотелина [69, 106]. Стимулируют выделение оксида азота

ряд эндогенных субстанций – ацетилхолин, брадикинин, гистамин, АДФ, АТФ, тромбин, пульсовое давление. Кроме вазодилатирующего действия, NO угнетает агрегацию эритроцитов, ослабляет адгезию лейкоцитов к эндотелию, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток [14, 118].

После высвобождения в эндотелии оксид азота мигрирует в прилежащие гладкомышечные клетки артерии, где активируется синтез циклического гуанозинмонофосфата и происходит их расслабление [133].

Простаглицлин является метаболитом арахидоновой кислоты и образуется преимущественно в эндотелии. Его образование регулируют циклооксигеназы ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Простаглицлин оказывает вазодилатирующее действие за счет стимуляции рецепторов PI гладкомышечных клеток сосудов, что вызывает повышение активности аденилатциклазы и увеличение синтеза циклического АМФ. Внутривенное введение простаглицлина приводит к вазодилатации и системному снижению артериального давления [168].

Натрийуретический пептид С синтезируется в эндотелиальных клетках и воздействует на рецепторы ANPR-B гладкомышечных клеток, стимулируя образование цГМФ в миоцитах и вазодилатацию [197].

Дисфункция эндотелия приводит к снижению выработки вазодилататоров. В то же время, синтез вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1 и ангиотензин-II, а также активаторов роста (ангиотензин-II и простагландин H2) сохраняется на прежнем уровне или усиливается [126].

Эндотелины (ЭТ) были впервые открыты в 1988 году, относятся к биологически активным пептидам. В настоящее время выделяют эндотелин-1 и две его изоформы эндотелин-2 и эндотелин-3, отличающиеся конечным набором аминокислот. Эндотелин-1 образуется при протеолитической обработке препро-ЭТ (Big-ЭТ) с помощью ЭТ-превращающего фермента [24, 121]. ЭТ-1 имеет очень короткий период полураспада, образуется в эндотелии под влиянием адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина и механического воздействия. В физиологических концентрациях он действует на эндотелиальные рецепторы, стимулируя высвобождение факторов

релаксации, а в более высоких концентрациях оказывает вазоспастический эффект, вызывает пролиферацию меди и гладкомышечных клеток сосудов, потенцирует сосудосуживающее влияние РААС. В ряде исследований показано, что ЭТ и Big-ЭТ имеют прогностическое значение при нарушении сердечной деятельности, при инфаркте миокарда [134]. А также, ЭТ является маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции, нарушения функционирования печени, снижения функции почек [148]. Повышение уровня ЭТ в плазме наблюдаются при ишемии, после гемодиализа и сильной гипертензии, после трансплантации сердца, печени, почек и костного мозга, при ХОБЛ. В ряде работ показано влияние эндотелина-1 на развитие легочной гипертензии при ХОБЛ, в биоптате легких пациентов с легочной гипертензией обнаружено повышение концентрации эндотелина-1, также отмечено повышение концентрации его в выдыхаемом воздухе у пациентов с легочной гипертензией в сравнении с группой контроля [14, 164]. Ангиотензин II образуется в результате активации РААС из ангиотензина I под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Основная часть АПФ располагается на мембране эндотелиальных клеток, поэтому активация РААС приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Также повышение активности АПФ катализирует распад брадикинина, что приводит к уменьшению стимуляции брадикининовых рецепторов клеток эндотелия, снижению синтеза NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов [181]. Ангиотензин II вызывает констрикцию сосудов путем активации ангиотензиновых рецепторов 1 типа гладкомышечных и эндотелиальных клеток, а также приводит к ремоделированию сосудов за счет стимуляции миграции и пролиферации гладких миоцитов и ускорению апоптоза эндотелиоцитов. Существуют данные об эффективности терапии по снижению активности АПФ у пациентов с ХОБЛ, что говорит об исходной активации РААС у этих пациентов [129, 198].

1.4. Роль курения в развитии эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ

В основе негативного воздействия табачного дыма лежит влияние на двигательную активность ресничек эпителия слизистой бронхов, дисбаланс оксидантов и антиоксидантов крови с развитием оксидантного стресса [13]. У пациентов с ХОБЛ обнаруживается повышенная концентрация маркеров окислительного стресса, таких как перекись водорода, 8-изопропан в выдыхаемом воздухе, мокроте и системном кровотоке, а также отмечается снижение уровня эндогенных антиоксидантов [163].

Воспалительный ответ характеризуется увеличением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов, преимущественно CD8+, в различных отделах бронхиального дерева, что приводит к высвобождению различных цитокинов и медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-5, лейкотриен В4 и фактор некроза опухоли α [13, 27, 144].

Табачный дым ингибирует активность альвеолярных макрофагов, что сопровождается повышением активности сериновых, цистеиновых протеиназ, а также матриксных металлопротеиназ и снижением активности антипротеолитических ферментов, в частности, α 1-антитрипсина, цистатинов, тканевых ингибиторов металлопротеиназ. Дисбаланс в системе протеолитических ферментов приводит к разрушению эластина и развитию эмфиземы легких [32, 76, 119, 182].

Помимо легочной ткани, важные изменения происходят в легочных сосудах. Изменения в них приводят к нарушению функции газообмена и развитию легочной гипертензии, которая является одним из основных факторов снижения выживаемости пациентов с ХОБЛ. Этиопатогенетические механизмы, приводящие к развитию поражения сосудов легких, в настоящее время полностью не изучены, однако активно исследуются в последние годы. Ремоделирование сосудистой стенки включает в себя ее утолщение, что приводит к увеличению сосудистой жесткости и уменьшению диаметра. У пациентов с ХОБЛ ремоделирование преимущественно затрагивает мелкие

артерии и прекапилляры, и эти изменения обнаруживаются на различных стадиях заболевания. Наиболее характерно утолщение интимы, которое обнаруживается в артериях разного калибра, однако преимущественно в мелких сосудах мышечного типа. Остальные слои сосудистой стенки поражаются в значительно меньшей степени и не было выявлено достоверных различий степени их поражения в зависимости от тяжести заболевания [60, 76, 77, 85, 98].

Обнаружено, что ремоделирование сосудистой стенки характерно не только для пациентов с легкой стадией ХОБЛ, но также и для курильщиков с нормальной функцией легких [32, 107]. В процессе ремоделирования сосудов участвует гиперплазия гладкомышечных клеток, вновь образованные гладкомышечные клетки располагаются продольно, в отличие от расположенных поперечно нормальных гладкомышечных клеток [192]. В ряде исследований показано наличие воспалительных изменений в сосудистой стенке пациентов с ХОБЛ, причем степень выраженности этих изменений коррелирует с тяжестью заболевания. У пациентов с ХОБЛ обнаружено увеличение числа клеток воспаления, инфильтрирующих легочные артерии мышечного типа [155]. В основном эти клетки относятся к CD8⁺ Т-лимфоцитам и в меньшей степени к нейтрофилам, макрофагам и В-лимфоцитам. Отмечено, что с увеличением тяжести заболевания увеличивается интенсивность воспалительной инфильтрации [196].

Основными патофизиологическими механизмами, приводящими к развитию легочной гипертензии при ХОБЛ являются альвеолярная гипоксия, редукция легочного капиллярного русла, увеличение вязкости крови, увеличение скорости движения крови по кровеносным сосудам малого круга кровообращения, а также развитие эндотелиальной дисфункции [45, 49].

В последнее время все большее внимание в патогенезе ХОБЛ уделяют развитию эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальные клетки играют важную роль в регуляции сосудистого гомеостаза. Эндотелий сосудов легких

способствует снижению сосудистого тонуса, регулирует приспособление сосудов к увеличению потока крови, модулирует гипоксическую вазоконстрикцию [32, 59, 85, 108]. Наличие эндотелиальной дисфункции обнаруживается как у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, перенесших трансплантацию легких, так и у пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести заболевания. Нарушения функции эндотелия могут быть связаны или быть результатом изменения баланса выработки вазоактивных медиаторов с сосудорасширяющими свойствами, таких как оксид азота или простациклин, и медиаторов с сосудосуживающими свойствами, таких как эндотелин-1 или ангиотензин [59, 69, 73, 113].

Giaid и Saleh показали достоверное снижение уровня NO-синтаз в легочной артерии у пациентов с тяжелым течением первичной и вторичной легочной гипертензии, включая пациентов с ХОБЛ. Они предположили, что снижение выработки оксида азота может приводить к развитию легочной гипертензии. Кроме того, в легочных артериях у данных пациентов отмечается увеличение концентрации эндотелина-1 [111]. Рядом других авторов было показано достоверное снижение выработки NOS в легочной артерии курящих без или с минимальной обструкцией дыхательных путей. Отмечается более значительное снижение концентрации NOS у пациентов с более тяжелым течением ХОБЛ [79]. В исследованиях Nana-Sinkam et al. установлено снижение концентрации простациклин-синтаз в легочной артерии пациентов с тяжелой эмфиземой [111, 147, 152].

Определенную роль в восстановлении функции эндотелия играют эндотелиальные стволовые клетки, вырабатываемые костным мозгом в ответ на повреждение тканей или увеличение концентрации цитокинов. Эти клетки экспрессируют антиген CD133, их обнаруживают в периферической крови, а также в интима легочных артерий вблизи мест повреждения эндотелия. Число эндотелиальных стволовых клеток коррелирует с толщиной сосудистой стенки и тяжестью процесса ремоделирования. Недавно была обнаружена

возможность клеток CD133+ мигрировать через интиму легочных сосудов и дифференцировать в гладкомышечные клетки. Данные процессы отмечаются у пациентов с ХОБЛ уже на ранних стадиях заболевания [46, 101, 159].

В последнее время все большее значение уделяется роли фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в патогенезе ХОБЛ. VEGF обладает мощными ангиогенными свойствами, повышает проницаемость сосудов и влияет на тромбообразование, обладает эндотелий-протективными свойствами, препятствуя апоптозу клеток эндотелия и замедляя их старение [84]. Одним из основных источников VEGF считаются тромбоциты, увеличение концентрации VEGF ассоциировано с процессами свертывания крови. Однако, увеличение концентрации VEGF в ответ на индуцированное у относительно здоровых добровольцев воспаление в работах Kusumanto et al. позволило предположить, что 60% циркулирующего VEGF находится в нейтрофилах [137]. Kasahara et al. показали, что в биоптатах легких пациентов с эмфиземой отмечается низкий уровень VEGF, что позволило выдвинуть предположение о его роли в формировании эмфиземы. При этом, концентрация VEGF в мокроте пациентов с бронхитическим типом обструкции достоверно выше [128]. В работах Kasahara et al. было продемонстрировано, что блокада VEGF-рецепторов у крыс приводит к развитию эмфиземы легких [128]. Таким образом, роль VEGF в патогенезе эмфизематозного и бронхитического варианта ХОБЛ различна. В работах Kanazawa et al. была показана прямая связь между уровнем VEGF в мокроте пациентов со стабильным течением ХОБЛ и величиной ОФВ1% [125]. В некоторых исследованиях показана связь между концентрацией VEGF в крови и уровнем гипоксии при ишемической болезни сердца, воспалении, опухолевых заболеваниях, системных заболеваниях соединительной ткани. Кроме того, накапливаются доказательства того, что уровень VEGF имеет прогностическое значение при сердечно-сосудистых заболеваниях, что объяснило бы один из механизмов связи между системным воспалением и развитием сердечно-сосудистых

заболеваний. Кроме того, в ряде работ показано достоверное повышение уровня VEGF у пациентов с острым коронарным синдромом, с ишемическими инсультами [116, 123]. VEGF может быть одним из ключевых факторов взаимосвязи между ХОБЛ и ИБС, так как системное воспаление является общей точкой приложения патогенеза данных состояний. Также одним из механизмов связи может являться состояние гиперкоагуляции, проявляющееся прямой взаимосвязью концентрации VEGF и уровня интерлейкина-6, фибриногена, фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена и ряда других прокоагуляционных факторов [94]. При стабильном течении ХОБЛ отмечается прямая корреляционная зависимость между уровнем С-реактивного белка и концентрацией VEGF в плазме данных пациентов, что указывает на его вклад в системное воспаление. Эти данные подтверждаются повышением концентрации VEGF в крови пациентов с обострением ХОБЛ, однако на данный момент не накоплено достаточно данных о вкладе фактора роста сосудистого эндотелия в патогенез ХОБЛ [62]. Гипоксия считалась основным механизмом развития легочной гипертензии при ХОБЛ, однако в настоящее время ее роль пересматривается, поскольку в ряде исследований показано развитие сосудистого ремоделирования и эндотелиальной дисфункции у пациентов с легкой стадией ХОБЛ, у которых не отмечается гипоксемии, а также у курильщиков с нормальной функцией легких. Кроме того, показано, что длительная кислородотерапия не приводит к обратному развитию легочной гипертензии [170]. Все большее значение в развитии легочной гипертензии уделяют сигаретному дыму. Он может быть первичной причиной повреждения легочных сосудов у пациентов с ХОБЛ. За эту теорию говорят исследования, в которых у курящих людей с нормальной функцией легких показаны изменения легочных артерий, такие как пролиферация гладкомышечных клеток, нарушение функции эндотелия, снижение экспрессии NOS, увеличение экспрессии факторов роста и инфильтрация воспалительными клетками [27, 85, 171]. Сигаретный дым приводит к повреждению эндотелия, которое может быть обнаружено с

помощью микроскопии. Кроме того, воздействие табачного дыма приводит к изменению в синтезе и высвобождению вазоактивных медиаторов. Одним из следствий эндотелиальной дисфункции является нарушение реакции легочной артерии на гипоксию, что способствует вентиляционно-перфузионным нарушениям и приводит к развитию артериальной гипоксемии [95]. Повреждение эндотелия также приводит к дисбалансу факторов, регулирующих рост клеток, что способствует пролиферации гладкомышечных клеток. При развитии эндотелиальной дисфункции увеличивается концентрация фактора роста эндотелия сосудов, он стимулирует образование воспалительных клеток в костном мозге, которые откладываются в местах повреждения сосудов. Все эти изменения могут привести к гиперплазии интимы с последующим сокращением просвета артерий, что повышает легочное сосудистое сопротивление. Артерии с эндотелиальной дисфункцией более восприимчивы к действию дополнительных факторов. Среди них ведущим является устойчивая артериальная гипоксемия и альвеолярная гипоксия, которые могут вызвать дальнейшее ухудшение функции эндотелия или через VEGF-зависимые механизмы, или непосредственно [186].

Все вышеуказанные процессы приводят в итоге к гиперсекреции слизи, цилиарной дисфункции, ограничению скорости воздушного потока и гиперинфляции, нарушениям газообмена, легочной гипертензии и системным проявлениям ХОБЛ [70].

1.5. Методы исследования функции эндотелия

Учитывая ведущий характер эндотелиальной дисфункции в патогенезе развития и прогрессирования ХОБЛ, особый интерес представляет разработка и внедрение методов диагностики нарушения функции эндотелия с целью их ранней коррекции. В настоящее время для оценки функции эндотелия используются множество методик. Наиболее распространенным косвенным

методом оценки является проба с реактивной гиперемией, предложенная впервые D.S. Celermajer (1992) и модифицированная О.В. Ивановой (2003) [30, 97]. Проба заключается в оценке диаметра плечевой артерии в ответ на временную окклюзию. У здоровых людей отмечается увеличение диаметра плечевой артерии в ответ на окклюзию не менее чем на 10% относительно исходного. В случае наличия эндотелиальной дисфункции отмечается недостаточное увеличение диаметра или даже патологическое уменьшение диаметра плечевой артерии [42].

Также используются лабораторные методы оценки функции эндотелия путем определения концентрации экскретируемых им веществ в плазме, цельной артериальной крови, моче или в выдыхаемом воздухе. Определяется концентрация эндотелина-1, тромбоксана, ангиотензина-II, асимметричного диметиларгинина (АДМА), оксида азота, NO-синтаз, простациклина, адреномедуллина, натрийуретического пептида, нейропептидов, фактора Виллебранда, фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и ряда других веществ [8, 71, 92, 93, 115, 118, 120, 161].

Непрямыми маркерами повреждения эндотелия могут являться СРБ, фибриноген, фактор некроза опухоли- α , концентрация липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов [74, 76].

У пациентов с ХОБЛ отмечается снижение концентрации оксида азота, начиная с первой стадии заболевания в сравнении с контрольной группой здоровых людей [52, 96, 99, 110, 112]. Помимо снижения концентрации оксида азота в крови, отмечается повышение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе [88].

Giaid и Saleh (1995) продемонстрировали достоверное снижение уровня NO-синтаз (NOS) в легочной артерии у пациентов с тяжелым течением первичной и вторичной легочной гипертензии, включая пациентов с ХОБЛ.

Они предположили, что снижение выработки оксида азота может приводить к развитию легочной гипертензии [89].

Другими авторами было показано достоверное снижение выработки NOS в легочной артерии курящих без или с минимальной обструкцией дыхательных путей. Отмечалось более значительное снижение концентрации NOS у пациентов с более тяжелым течением ХОБЛ. Nana-Sinkam et al. выявили снижение концентрации простациклин-синтаз в легочной артерии пациентов с тяжелой эмфиземой [152]. Кроме того, Giaid et al. обнаружили увеличение концентрации эндотелина-1 в легочных артериях у пациентов с первичной и вторичной легочной гипертензией [111].

Снижение концентрации простациклина отмечается у пациентов с ХОБЛ при наличии легочной гипертензии, это позволило использовать внутривенное введение простациклина и его аналогов с целью лечения пациентов данной группы [109, 141].

Наибольшее количество работ посвящено определению концентрации эндотелина-1 в плазме, артериальной крови и выдыхаемом воздухе. Доказана взаимосвязь увеличения концентрации эндотелина-1 с уровнем систолического давления в легочной артерии [160]. M. Roland et al. в своем исследовании определяли уровень эндотелина-1 в мокроте и плазме крови у пациентов со стабильным течением ХОБЛ и в период обострения. Было выявлено достоверное повышение концентрации эндотелина-1 в плазме крови и в мокроте у пациентов с обострением ХОБЛ, концентрация эндотелина-1 обратно коррелировала с объемом форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), а также находилась в прямой зависимости от уровня насыщения кислородом крови [167]. Однако в работе M. Sofia не было обнаружено достоверного различия в концентрации эндотелина-1 в плазме крови пациентов с ХОБЛ с обострением заболевания и в ремиссии в сравнении с контрольной группой здоровых людей. В то же время, ей было доказано повышение концентрации

эндотелина-1 в суточной моче у пациентов с обострением ХОБЛ, а также при стабильном течении ХОБЛ в сравнении с группой здоровых людей [175]. Нормальная концентрация эндотелина-1 в плазме пациентов со стабильным течением ХОБЛ без легочной гипертензии и гипоксемии также была показана в ряде других исследований [153, 188, 193].

Таким образом, хотя уровень концентрации эндотелина-1 позволяет судить о степени выраженности эндотелиальной дисфункции, отсутствуют убедительные данные, позволяющие предложить его в качестве маркера раннего повреждения эндотелия.

В настоящее время все большее внимание уделяется исследованию концентрации фактора роста сосудистого эндотелия в биоптатах легких, в крови, в мокроте пациентов с ХОБЛ стабильного течения и при обострениях на различных стадиях заболевания. М. Farid et al. (2013) продемонстрировали повышение концентрации VEGF в фибробластах легких курильщиков [105]. В работе Cheng et al. (2008) не было обнаружено достоверных различий между концентрацией VEGF в крови пациентов со стабильным течением ХОБЛ в различных стадиях заболевания в сравнении с контрольной группой относительно здоровых лиц [98]. Схожие данные были получены и Kierszniewska-Stepien et al., значения уровня VEGF у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ не отличались от группы контроля. Однако в данной работе показан более высокий уровень VEGF в группе пациентов с ХОБЛ I и II стадии [130]. В работах Victor Pinto-Plata et al также было продемонстрировано достоверное повышение концентрации VEGF у пациентов с ХОБЛ I и II стадии в сравнении с группой контроля. При этом у пациентов с ХОБЛ III и IV стадией ХОБЛ отмечено снижение уровня VEGF в плазме до показателей контрольной группы относительно здоровых лиц [161]. У пациентов с обострением ХОБЛ отмечается достоверное повышение концентрации VEGF в плазме как в сравнении с контрольной группой, так и в сравнении с пациентами со стабильным течением ХОБЛ [135].

У пациентов с ХОБЛ отмечается активация РААС, что сопровождается повышением артериального давления. Закономерная связь между гипоксией, гиперкапнией, нарушением метаболизма вазоактивных веществ, в частности, ангиотензина II, при ХОБЛ и развитием артериальной гипертензии была впервые отмечена Л.А. Мясниковым в 1954 году и получила дальнейшее развитие в трудах Н.М. Мухарлямова и В.Ф. Жданова [6, 18, 53].

Среди косвенных маркеров системного воспаления и дисфункции эндотелия одним из основных является уровень С-реактивного белка. СРБ синтезируется гепатоцитами под влиянием интерлейкина-6. Уровень СРБ у пациентов с ХОБЛ колеблется в зависимости от наличия и выраженности бактериальных осложнений. Smith et al. обнаружил более высокий уровень СРБ у пациентов с ХОБЛ и бактериальными пневмониями в сравнении с пациентами с гнойным бронхитом [124]. Отмечается прямая корреляционная зависимость между лейкоцитозом и концентрацией СРБ. В исследовании de Torres (2008) было показано, что уровень СРБ был выше у больных ХОБЛ в сравнении со здоровыми. Эти данные отражают общий системный уровень воспаления, который сопровождает как стабильное течение ХОБЛ, так и обострение болезни. Также повышенный уровень СРБ отмечается у курильщиков в сравнении со здоровыми людьми. [100]. Кроме того, уровень СРБ повышен у пациентов со сниженным ОФВ1% [1].

Еще одним косвенным маркером дисфункции эндотелия может быть фактор Виллебранда. Он продуцируется эндотелиальными клетками и мегакариocyтами. Поскольку фактор Виллебранда продуцируется эндотелиальными клетками в избыточном количестве, часть его содержится в эндотелиальных клетках в тельцах Вейбла-Палада. Из этих телец он экскретируется под влиянием факторов гемостаза (тромбин, фибрин, плазмин, АДФ) и воспаления (гистамин, компоненты комплемента: C5a и C5b-9, лейкотриены, супероксид-анионы, эндотоксин, интерлейкин-1 и ФНО- α). Кроме того, быстрое, кратковременное увеличение фактора Виллебранда

вызывается введением адреналина, вазопрессина, десмопрессина, физической нагрузкой, гипогликемией и венозной окклюзией. В ответ на повреждение эндотелия, отмечается повышение концентрации фактора Виллебранда в плазме пациентов [162]. У пациентов с ХОБЛ отмечается повышение уровня фактора Виллебранда уже с I стадии заболевания, достигающее максимума к IV стадии [48, 61, 68 114].

Среди методов оценки эндотелиальной дисфункции также стоит отметить определение концентрации циркулирующих эндотелиальных клеток и эндотелиальных клеток-предшественников в крови пациентов методом поточной цитометрии. Однако в настоящее время мало работ, посвященных применению этого метода для оценки эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ, а также требуется стандартизация методик проведения данных исследований [46, 62, 101, 169].

Совершенствование методов прижизненного изучения периферического кровотока позволяет более детально изучить строение сосудов микроциркуляторного русла, выявить морфологические изменения при различных заболеваниях, в частности, при ХОБЛ. В настоящее время состояние микроциркуляции изучается с использованием как функциональных (рео- и фотоплетизмография, лазерная доплеровская флоуметрия, термография, радиоизотопные методы исследования и ультразвук высокой частоты), так и биомикроскопических (капилляроскопия ногтевого ложа и бульбарной конъюнктивы) методов исследования. Наиболее часто используются в настоящий момент такие методы, как лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), капилляроскопия ногтевого ложа и бульбарной конъюнктивы [33].

Интерес к компьютерной капилляроскопии возрос благодаря развитию ультразвуковых, лазерных, оптических методик, а также в связи с развитием компьютерной техники. Изучение капилляров конъюнктивы позволяет оценить морфологическое состояние артериального и венозного отдела,

рассчитать скорость кровотока в капиллярах. При артериальной гипертензии на ранних этапах ее развития было выявлено снижение плотности капиллярной сети, артерио-венозного соотношения, нерегулярность потока крови и увеличение внутрисосудистой агрегации в венулах [82]. Однако данный метод позволяет лишь косвенно оценить наличие и степень выраженности повреждения эндотелия.

Капилляроскопия ногтевого ложа в связи с тем, что капилляры эпонихия располагаются горизонтально, позволяет оценить их форму, расположение, визуализировать отделы капилляра, оценить скоростные характеристики. Однако мало работ посвящено данному методу, что связано с несовершенством аппаратуры и методическими трудностями [89].

Все большую популярность получает простой неинвазивный метод исследования микроциркуляторного русла и, в частности, эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ – лазерная доплеровская флоуметрия. Метод основан на регистрации и обработке доплеровского сдвига частот лазерного излучения, отраженном от движущихся в микроциркуляторном русле эритроцитов. Для определения наличия и степени выраженности эндотелиальной дисфункции на уровне микроциркуляторного русла применяется окклюзионная проба, позволяющая оценить уровень исходного кровотока, уровень «биологического нуля» во время окклюзии, а также показатели микроциркуляции после прекращения окклюзии, что позволяет уточнить характер и тип микроциркуляторных нарушений и адекватность выработки эндотелием вазоактивных веществ. [51, 80] Кроме того, для оценки эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации используются пробы с ионофоретической аппликацией ацетилхолина и нитропруссид натрия.

Метод ЛДФ позволяет оценить динамические показатели микроциркуляции – уровень перфузии в перфузионных единицах, коэффициент вариации (отклонение перфузии от среднего значения), а также

активные (нейрогенный, миогенный, эндотелиальный) и пассивные (сосудистый и дыхательный) механизмы регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла [63]. Существуют работы, посвященные оценке микроциркуляции методом ЛДФ при гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, атеросклерозе. Кроме того, ряд работ посвящены применению метода при ХОБЛ [28, 39, 55, 58, 80].

В этих работах показана эффективность метода ЛДФ в сравнении с другими методами исследования. В статье С.А. Даниленко рассмотрены микроциркуляторные нарушения в слизистой оболочке бронхов при ХОБЛ. Были выявлены достоверные нарушения эндобронхиальной гемодинамики уже при легком течении ХОБЛ – снижение показателей микроциркуляции, повышение вазомоторной активности, снижение колебаний в эндотелиальном диапазоне с одновременным увеличением в нейрогенном, миогенном, дыхательном и сосудистом диапазоне. Отмечалось прогрессирование патологических изменений в микроциркуляторном звене слизистой бронхов при утяжелении течения ХОБЛ. С помощью корреляционного анализа была установлена прямая зависимость между показателями $ОФВ_1$ и показателем микроциркуляции (ПМ), а также $ОФВ_1$ и амплитудами колебания в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах. Также выявлена связь стажа курения и рядом показателей микроциркуляции [21].

При морфологических исследованиях было доказано, что ремоделирование сосудистой стенки характерно не только для пациентов с легкой стадией ХОБЛ, но также и для курильщиков с нормальной функцией легких [158].

Таким образом, развитие необратимых изменений в сосудистой стенке начинается иногда до стадии клинических проявлений, что показано как при морфологических исследованиях, так и при изучении микрогемодициркуляторных нарушений слизистой оболочки бронхов при

ХОБЛ методом ЛДФ, который позволяет наиболее полно оценить показатели микроциркуляции.

Тем не менее, существует мало работ, посвященных поиску ранних критериев развития микроциркуляторных нарушений у пациентов с ХОБЛ и курильщиков без нарушения функции легких. Это обуславливает важность поиска простого, желательно неинвазивного, скринингового метода для выявления начальных проявлений эндотелиальной дисфункции среди большой популяции людей.

1.6. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в патогенезе развития сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ

ХОБЛ рассматривают как заболевание дыхательных путей и легких с системными последствиями [25]. Одним из основных системных проявлений является ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Частота встречаемости сочетания ИБС и ХОБЛ в старших возрастных группах может достигать 62%, при этом 15-летняя выживаемость таких пациентов не превышает 25% [35]. При этом имеются данные о гиподиагностике ИБС у пациентов с ХОБЛ [20, 92]. Причины затруднений диагностики в сходстве жалоб, данных объективных методов исследования. Часто клинически сложно различать сердечную и легочную болезнь как причину одышки. Также трудно отдифференцировать обострение ХОБЛ и декомпенсацию сердечной недостаточности. ЭКГ изменения у пациентов с ХОБЛ неспецифичны при наличии сердечной недостаточности. Из-за эмфиземы легких может быть ограничено визуальное окно, что затрудняет проведение ЭхоКГ. Наличие ХОБЛ увеличивает риск смерти от ССЗ в 2-3 раза, при этом увеличение риска не зависит от наличия других факторов, в частности, курения, гиперлипидемии, артериальной гипертензии. У больных с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ на каждые 10% снижения ОФВ₁ риск сердечно-сосудистой смерти возрастает на 28%, других событий на 20% [174].

Кроме того, ХОБЛ является одной из основных некардиальных причин развития хронической сердечно-сосудистой недостаточности [58]. Причиной частой ассоциации ХОБЛ и ССЗ может быть общий фактор риска - курение, а также персистирующее системное воспаление.

Курение является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и, одновременно, одной из основных причин развития ХОБЛ. Курение значительно увеличивает число циркулирующих молекул адгезии, потенцируя прилипание к эндотелию и последующую миграцию под эндотелиальный слой моноцитов. Данный процесс запускает хроническое асептическое воспаление в сосудистой стенке, что ускоряет развитие атеросклероза. Курение является основной причиной смертности в молодом возрасте от ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ [22, 34].

В эпидемиологическом исследовании NHES III было показано, что уровень СРБ повышен у пациентов с умеренной и выраженной бронхиальной обструкцией, причем его концентрация прямо пропорциональна степени снижения $ОФВ_1$ [184]. В настоящее время известно, что СРБ может усиливать продукцию других цитокинов, активировать систему комплемента, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием, то есть увеличивать воспалительный каскад [154]. По данным Фрамингемского исследования уровень СРБ ассоциирован с риском развития сердечно-сосудистых событий [166]. В ряде исследований получены достоверные прямые корреляции уровня СРБ с возрастом, интенсивностью курения, индексом массы тела, АД, показателями липидного обмена [36, 41, 49, 50, 55].

Развитие атеросклероза и его осложнений, в частности, ИБС, представляет собой последовательную цепь событий, которую объединили понятием сердечно-сосудистого континуума [139]. Пусковым механизмом его развития являются так называемые факторы риска, в том числе курение, дислипидемия, системное воспаление. Курение является основным фактором развития ХОБЛ. Также при ХОБЛ отмечается развитие хронического персистирующего системного воспаления. Одной из наиболее

важных точек приложения негативного воздействия факторов риска является сосудистый эндотелий. В основе развития эндотелиальной дисфункции лежит снижение выработки NO и активация выработки вазоконстрикторов, в частности, эндотелина-1 [19, 87]. Дальнейшее прогрессирование эндотелиальной дисфункции приводит к нарушению барьерных функций эндотелия, развитию системного атеросклеротического поражения сосудов различной локализации, в том числе периферический артерий, сонных артерий, коронарных артерий. Коронарный атеросклероз является основной причиной развития ИБС и ХСН. Усиление прокоагуляционной активности эндотелия приводит к увеличению продукции тканевого активатора плазминогена 1 типа и фактора Виллебранда, что способствует повышению агрегационной активности тромбоцитов и увеличению риска развития атеротромбоза [143].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция является важнейшим фактором развития и прогрессирования ИБС, обуславливая повышение риска сердечно-сосудистой смертности. Раннее выявление дисфункции эндотелия крайне важно, так как своевременная коррекция может способствовать замедлению прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний [33]. В то же время, развитие дисфункции эндотелия у курильщиков и пациентов с ХОБЛ на ранних стадиях заболевания по данным литературы изучено недостаточно. Кроме того, нами не было обнаружено данных о простых неинвазивных методах диагностики эндотелиальной дисфункции в данных группах пациентов.

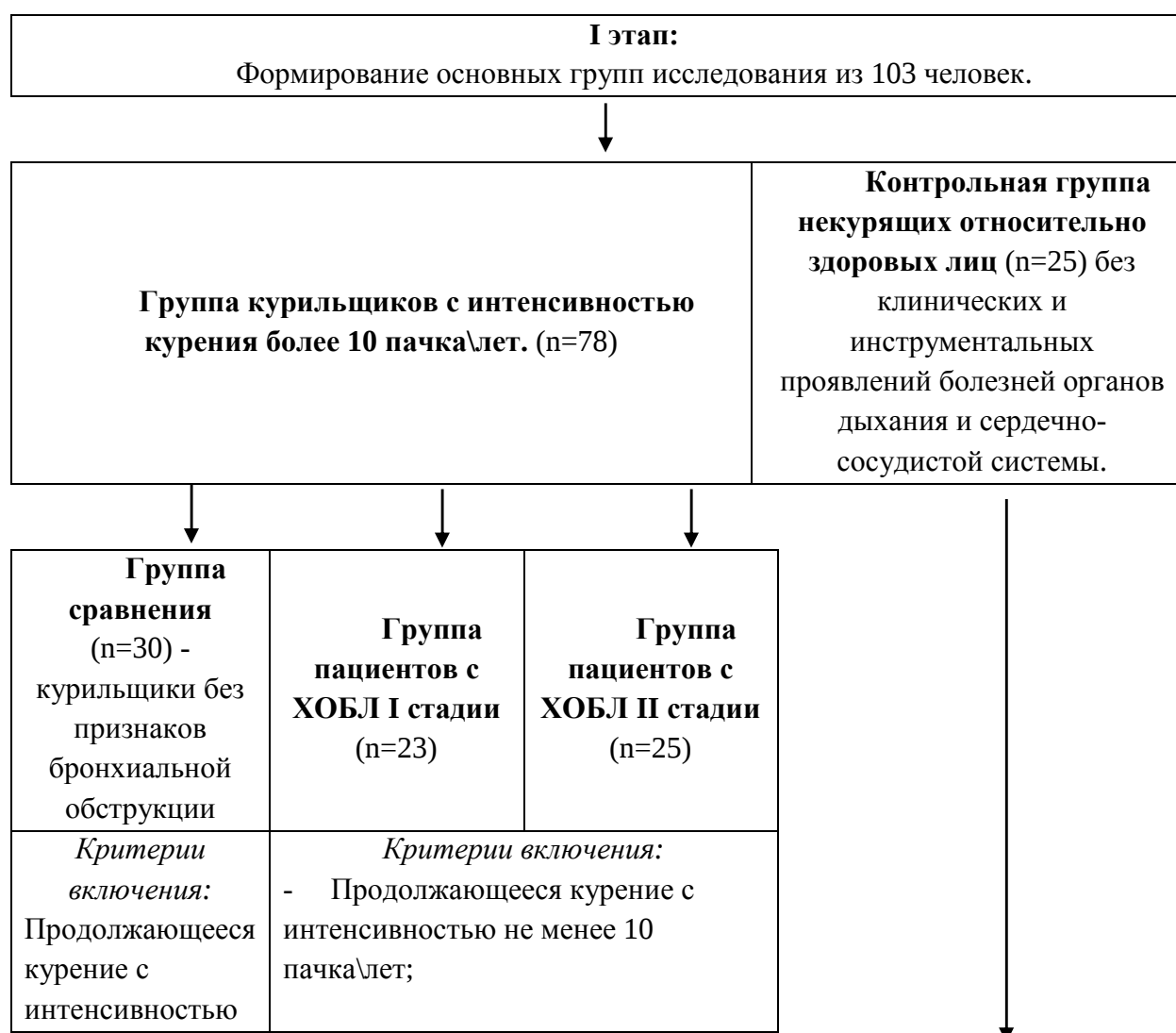
Глава II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Работа по дизайну представляет собой открытое простое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах, проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Федеральный закон от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ).

От всех больных и лиц контрольной группы и группы сравнения было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Исходя из цели и задач, в исследование были включены 103 человека.





2.2. Клиническая характеристика обследованных групп

Исследование проводилось на базах: пульмонологического и терапевтического отделения Клиник СамГМУ, Института Экспериментальной биологии и медицины, пульмонологического отделения ГУЗ "Самарской Областной клинической больницы им. М.И. Калинина", Городской клинической поликлиники №15 в период 2010-2011 года.

На первом этапе нами из 103 человек были сформированы группы исследования, включившие в себя 25 человек группы контроля и 78 продолжающих курить лиц с интенсивностью курения более 10 пачка\лет. На втором этапе исследования группа курящих лиц по наличию и выраженности бронхиальной обструкции была разделена на группу курильщиков, включившую в себя 30 человек, группу пациентов с ХОБЛ I (23 человека) и II (25 человек) стадиями. Диагноз ХОБЛ верифицировался на основании клинических, лабораторных и инструментальных критериев согласно «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» 2008-2011 годов пересмотра [17].

Критериями постановки диагноза ХОБЛ являлись: клиническая картина (наличие длительного кашля, мокроты, одышки), аускультативные данные (хрипы преимущественно сухие рассеянные, преимущественно свистящие, усиливающиеся на выдохе и\или ослабленное дыхание), наличие факторов риска в анамнезе (курение, отягощенная наследственность, длительное воздействие поллютантов на дыхательные пути), наличие частично необратимой бронхиальной обструкции по данным определения функции внешнего дыхания (ФВД) при отрицательной пробе с бронходилататорами. Распределение пациентов по степени тяжести ХОБЛ проводилось согласно критериям GOLD2008 – $ОФВ_1\backslash ФЖЕЛ \leq 70\%$. Значения $ОФВ_1$ относятся в классификации ХОБЛ к постбронходилатационным, при этом значение $ОФВ_1$ у пациентов с ХОБЛ I стадии $\geq 80\%$ от должных значений, у пациентов с ХОБЛ II стадии $\geq 50\%$ и $< 80\%$. В данной работе использованы критерии постановки

диагноза по GOLD2008. В новых рекомендации GOLD2011 внесен ряд изменений - термин "стадия" заменен на термин "степень", несмотря на то, что критерии обструкции остались прежними, введена интегральная оценка тяжести ХОБЛ на основании частоты обострений, выраженности одышки по шкале mMRC или CAT, что позволяет провести градацию пациентов на группы A, B, C, D в зависимости от риска развития неблагоприятных событий (обострения, госпитализации из-за обострения ХОБЛ, смерти) [18]. Использование критериев GOLD2008 обусловлено тем, что в настоящее время обновленные рекомендации не приняты как официальные в Российской Федерации. К тому же, мы согласны с мнением профессора А.С. Белевского о необходимости адаптации предлагаемых изменений к отечественным условиям [9].

Всем пациентам с ХОБЛ и курильщикам без признаков бронхиальной обструкции определялся в соответствии с рекомендациями ВОЗ индекс курильщика (ИК), рассчитываемый по формуле (число выкуриваемых сигарет в сутки x число лет курения)\20.

Все обследованные подразделялись на 4 группы. Подробная характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Первая группа - пациенты с ХОБЛ I стадии (23 человека) – из них 18 мужчин и 5 женщины, средний возраст $52,43 \pm 5,23$ года. В группе все пациенты являлись курильщиками, ИК составил $24,3 \pm 10,2$ пачка/лет.

Вторая группа – пациенты с ХОБЛ II стадии (25 человек) – из них 21 мужчина и 4 женщины, средний возраст $55,43 \pm 6,41$ года. В группе все пациенты являлись курильщиками, ИК составил $24,75 \pm 12,9$ пачка/лет.

Третья группа – обследованные курящие лица без признаков бронхиальной обструкции (30 человек), из них 23 мужчины и 7 женщин, средний возраст $53 \pm 4,14$ года со стажем курения $23,5 \pm 6,19$ пачка/лет.

Четвертая группа – контрольная группа обследованных относительно здоровых людей, некурящих и без бронхиальной обструкции (25 человек), 20 мужчин и 5 женщин, средний возраст которых составил $51,32 \pm 4,33$ года.

Таблица 1 - Клиническая характеристика обследованных групп

Показатели	Группы пациентов			
	Группа I (ХОБЛ I стадия)	Группа II (ХОБЛ II стадия)	Группа III (Курильщи ки)	Группа IV (Группа контроля)
Количество человек в группе, (n)	23	25	30	25
Возраст, лет	$52,43 \pm 5,23$	$55,43 \pm 6,41$	$53 \pm 4,14$	$51,32 \pm 4,33$
Пол (М\Ж), (n)	18\5	21\4	23\7	20\5
ИК, пачка-лет.	$24,3 \pm 10,2$	$24,75 \pm 12,9$	$23,5 \pm 6,19$	0
ИМТ, кг\м ²	$23,35 \pm 2,14$	$22,75 \pm 3,26$	$25,43 \pm 2,94$	$25,94 \pm 3,11$
Индекс mMRC, баллы	0 (95% ДИ (0,27-0,78))	1 (95% ДИ 1,0-1,56)	0 (95%ДИ 0,23-0,59)	0
ОФВ1%	$84,2 \pm 2,78^{**}$	$61,4 \pm 7,58^{**}$	$93,8 \pm 9,69$	$97,8 \pm 9,9$
ОФВ1\ФЖЕЛ, %	$64,5 \pm 2,85^{**}$	$57,9 \pm 6,8^{**}$	$90,2 \pm 8,1$	$92,26 \pm 8,6$
Стадия А по GOLD 2011, (n)	15	15	0	0
Стадия В по GOLD 2011, (n)	8	10	0	0

Примечания: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля

На втором этапе производилось комплексное обследование включенных в данное исследование лиц. На третьем этапе были изучены взаимосвязи показателей лазерной доплеровской флоуметрии и показателей липидного обмена, центральной гемодинамики, системного воспаления и маркеров

дисфункции эндотелия. На четвертом этапе был осуществлен поиск наиболее информативных показателей и формирование выводов исследования.

2.3. Методы исследования

Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, флюорографию или рентгенологическое исследование легких, ЭКГ в стандартных 12 отведениях на аппарате Cardiovit AT-2 «Schiller» (Швейцария, 2001), общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня С-реактивного белка, фибриногена, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), коэффициента атерогенности, проводимые по общепризнанным методикам. Для уточнения диагноза ИБС проводилось суточное мониторирование ЭКГ, тредмил-тест.

Кроме этого, всем обследованным проводилось измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Для этого измерялось систолическое артериальное давление (САД) на плече и голени. В норме отношение САД на голени к САД на плече находится в пределах 0,9-1,3. Снижение индекса менее 0,9, а также повышение его более 1,3, ассоциировано с увеличением риска развития сосудистых событий (инфарктов, инсультов), ИБС, коронарного атеросклероза, атеросклероза сосудов нижних конечностей [146]. У данных пациентов отмечалось достоверное, по данным литературы, увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) в сравнении с пациентами с нормальными значениями ЛПИ [37, 54, 83].

Степень выраженности одышки оценивалась по модифицированной шкале Medical Research Council. [4]

0 баллов – одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивных нагрузок.

1 балл – одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшую возвышенность.

2 балла – одышка заставляет пациента двигаться медленнее, чем другие люди в схожей возрастной группе либо появляется необходимость останавливаться при ходьбе в своей темпе по ровной местности.

3 балла – одышка заставляет пациента останавливаться через 100 метров или через несколько минут ходьбы по ровной местности.

4 балла – одышка проявляется при минимальных физических нагрузках и не позволяет пациенту выходить из дома.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось на электронном спирографе Microlab Micro Medical (Великобритания) в первой половине дня натощак после 20 минутного отдыха в положении сидя. За сутки до исследования отменялись бронхолитические препараты [21]. Проводилось исследование исходных показателей, в первую очередь, ОФВ₁, ФЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ. Затем проводился тест с бронходилататорами – β₂-агонистами короткого действия. Расчет должных значений, исходя из пола, возраста, веса и роста больного, оценивался согласно стандартам Европейского сообщества угля и стали (ЕСУС). Расчет прироста ОФВ₁ после пробы с бронходилататорами оценивался по формуле:

$$\text{ОФВ}_1\%, \text{долж.} = \frac{\text{ОФВ}_1(\text{после пробы}), \text{мл} - \text{ОФВ}_1(\text{исходная}), \text{мл}}{\text{ОФВ}_1(\text{должное значение})} * 100\%$$

Проба считалась отрицательной при приросте ОФВ₁ менее чем на 12%, что соответствовало частично обратимой обструкции, характерной для пациентов с ХОБЛ. Исследование проводилось трехкратно, учитывались лучшие из полученных результатов.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате ACUSION 128 XP (Acuson, США) в режимах М, В и D в стандартных позициях согласно протоколу стандартного эхокардиографического обследования

(АСС/АНА,2003). В М-режиме по методике Н.М. Мухарлямова (1987) определялись количественные параметры кровотока, размеры короткой оси левого желудочка (ЛЖ), толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСД), толщина передней стенки правого желудочка (ТПС ПЖ), диаметры правого предсердия (ПП), правого желудочка (ПЖ) [53]. Кроме того, исходя из площади поверхности тела, рассчитывались индексы конечно-диастолического размера правого желудочка (КДР ПЖ), конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) конечно-диастолического размера правого предсердия (КДР ПП), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), фракция выброса (ФВ).

Площадь поверхности тела рассчитывалась по формуле:

$$S \text{ [кв.м]} = (\text{масса тела}) (\text{Рост})^{0,425} 71,8^{0,725} \cdot 10^{-3}$$

Масса миокарда левого желудочка:

$$\text{ММЛЖ} = 1,05 * ((\text{КДР} + \text{МЖПД} + \text{ТЗСД})^3 - \text{КДР}^3) - 13,6$$

Индекс массы миокарда левого желудочка:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / S \text{ [кв.м]}$$

ФВ – фракция выброса, %

$$\text{ФВ} = \text{УО} / \text{КДО}$$

УО [мл]- ударный (систолический) объем. $\text{УО} = \text{КДО}_{\text{лж}} - \text{КСО}_{\text{лж}}$.

МО [мл/мин]- минутный (сердечный) объем. $\text{МО} = \text{УО} \cdot \text{ЧСС}$

ФВ рассчитывалась на аппарате автоматически по методу Teiholts.

В В-режиме оценивалась сегментарная сократительная способность миокарда левого и правого желудочка, в D-режиме оценивалась легочная артерия и кровоток в ней. Диаметр легочной артерии и доплер–ЭхоКГ сигнал

кровотока в ней были получены из левой парастернальной позиции по короткой оси изображения (С.М. Otto, 1997).

Показатель среднего давления в легочной артерии определялся по методу А. Kitabatake и др. (1983) [132]. Среднее давление в легочной артерии рассчитывалось по формуле:

$$\lg_{10} (P) = - 2,8 (T_{\text{уск.}}/T_{\text{изгн.}}) + 2,4,$$

где $T_{\text{уск.}}$ [мс] – время ускорения кровотока (время от начала изгнания крови до пика скорости);

$T_{\text{изгн.}}$ [мс] – период изгнания (время от начала изгнания крови до окончания изгнания).

Критерием легочной гипертензии согласно консенсусу ACCF\АНА считалось среднее давление в легочной артерии более 25 мм.рт.ст [183]. Исследование диастолической функции правого желудочка проводили по стандартной методике в дуплекс-режиме для контроля за направлением транстрикуспидального потока и пучка ультразвука. Транстрикуспидальный поток регистрировали из апикального доступа в четырехкамерном сечении сердца. Контрольный объем сердца располагали в полости правого желудочка на уровне кольца трикуспидального клапана. После получения изображения транстрикуспидального потока в доплеровском режиме производилась его запись в импульсном режиме, имеющей вид двухфазной кривой с двумя пиками. Рассчитывали следующие показатели: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость позднего диастолического наполнения (А), отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к позднему (Е/А).

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий проводилось линейным датчиком в В-режиме с частотой 5-8 МГц на аппарате Vividpro-7 (General Electrics, США). Исследовались общая сонная артерия (ОСА), ее

бифуркация, наружная и внутренняя сонные артерии. В стенке ОСА различается два эхогенных слоя – адвентиция и медиа, разделенные гипоехогенным слоем – интимой. Увеличение толщины интимы и меди до развития атеросклеротической бляшки отражает начальные стадии атерогенеза.

Стандартизованное измерение толщины комплекса интим-медиа (ТКИМ) в ОСА проводится на 1-1,5 см проксимальней ее бифуркации, по задней (по отношению к датчику) стенке артерии.

Утолщение ТКИМ более 0,9 мм для пациентов обследуемых 50 лет и более и 0,8 мм для обследуемых от 40 до 50 лет расценивалось как наличие атеросклеротического поражения. ТКИМ более 1,3 мм оценивалось как атерома [22].

Микроциркуляторные нарушения оценивались с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) аппаратом ЛАКК-2 (ООО НПП «Лазма», Россия, 2010). Комплекс состоит из светового зонда и блока диагностики, подключаемого к персональному компьютеру с предустановленным программным обеспечением.

В основе метода лежит доплер-эффект, заключающийся в изменении длины волны, отраженной от движущихся в поверхностных микрососудах клеток крови, преимущественно эритроцитов. Для этого используется монохроматическое когерентное излучение, генерируемое низкочастотным лазером. Датчик прикрепляется к коже с помощью специального фиксирующего устройства, он регистрирует движение эритроцитов в микроциркуляторном русле в объеме до 1 мм³. Диаметр исследуемых капилляров около 10 мкм, а скорость кровотока в них от 0,01 до 10 мм/с. Лазерный луч направляется на тканевую поверхность через специальное оптическое волокно, отраженный сигнал регистрируется фотодетектором,

затем передается в блок диагностики и на компьютер для обработки данных. Схематически данный процесс показан на рисунке 1.

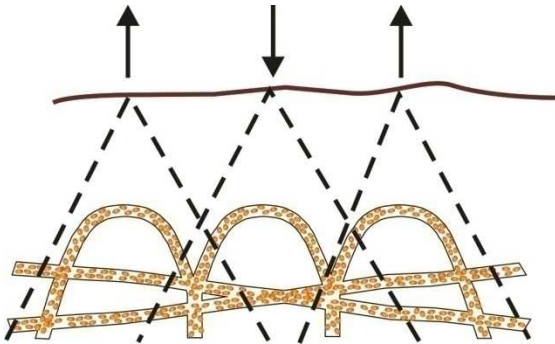


Рис. 1. Схема зондирования ткани лазерным излучением [34].

В результате формируется сигнал, амплитуда которого пропорциональна количеству и скорости эритроцитов. Результат можно представить в виде выражения:

$$\text{ПМ} = K \cdot N_{\text{эр}} \cdot V_{\text{ср}},$$

где ПМ – показатель микроциркуляции, отражающий амплитуду сигнала в вольтах,

K – коэффициент пропорциональности ($K=1$),

$N_{\text{эр}}$ – количество эритроцитов,

$V_{\text{ср}}$ – средняя скорость эритроцитов в зондируемом объеме.

ПМ – относительный параметр, измеряемый в перфузионных единицах (пф.ед.). Это связано с невозможностью выражения данной величины в абсолютных значениях в мл\с\мм³ из-за трудностей калибровки *in vivo* и *in vitro* [91].

ЛДФ-грамма на экране компьютера представляет из себя график variability ПМ в единицу времени. На рисунке 2 показан пример ЛДФ-граммы кожного кровотока.

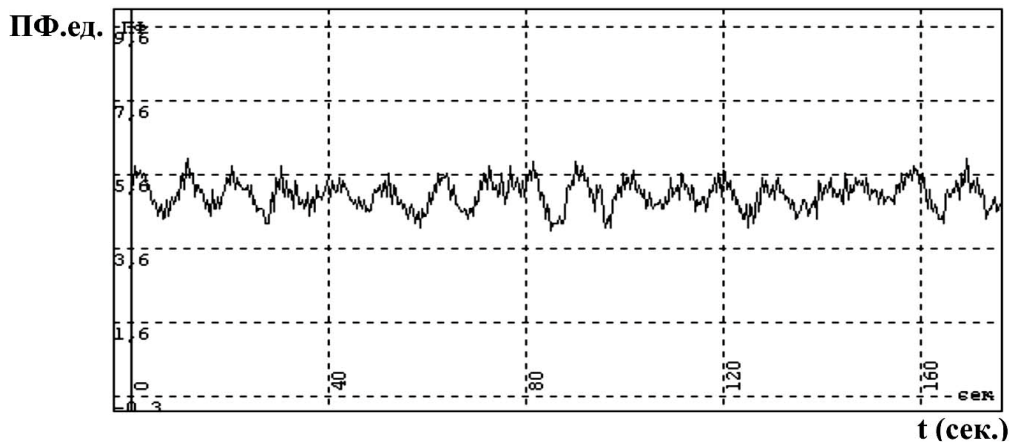


Рис.2. Пример ЛДФ-граммы кожного кровотока [34].

Сигнал ЛДФ представляет из себя постоянную и переменную составляющие:

$$\text{ПМ} (t) = M + \delta\text{ПМ} (t),$$

где M – постоянная составляющая перфузии,

$\delta\text{ПМ} (t)$ – переменная составляющая перфузии.

Постоянная составляющая перфузии (M) – это средняя перфузия за определенное время исследования.

Переменная составляющая перфузии ($\delta\text{ПМ}$) обусловлена активными и пассивными механизмами регуляции кровотока. К активным факторам относят эндотелиальный, нейрогенный и миогенный механизмы регуляции, реализуемые через мышечный компонент сосудистой стенки. К пассивным факторам относится пульсовая волна со стороны артерий и дыхательные волны со стороны вен. Схематически точки приложения механизмов регуляции указаны на рисунке 3.

Активные факторы
(эндотелиальный, нейрогенный и миогенный механизмы)



Рис.3. Факторы, влияющие на модуляцию кровотока.

В переменной составляющей содержится ценная информация, расшифровка и анализ которой позволяют оценить регуляторные механизмы контроля за перфузией.

Исследование проводилось в первой половине дня, за 3 часа до исследования было рекомендовано воздерживаться от физических нагрузок, курения, приема пищи. В помещении поддерживалась температура 21-23 С°. Световод прибора устанавливался на тыльной стороне левого предплечья на 4 см по средней линии выше основания шиловидных отростков лучевой и локтевой кости. Исследование проводилось в положении сидя в 2 этапа. На первом этапе, на протяжении 7 минут исследовался исходный кровоток. Затем на левое плечо надевалась манжета сфигмоманометра, в которой нагнеталось давление 250 мм.рт.ст. и проводилась регистрация ЛДФ-граммы в течение 3 минут, после чего воздух из манжеты максимально быстро стравливался и исследование продолжалось до нормализации показателей.

К показателям базального кровотока были отнесены:

М [пф.ед.] – средняя перфузия за время обследования,

σ [пф.ед.] – среднее колебание перфузии относительно среднего значения М.

$K_v = \sigma / M \times 100\%$ - коэффициент вариации, отражающий состояние микроциркуляции.

Данные параметры дают общую оценку состояния микроциркуляции крови.

Более детальный анализ можно провести, изучив структуру ритмов колебаний перфузии крови. Для этого на втором этапе анализируется амплитудно-частотный спектр (АЧС) колебаний перфузии методом Вейвлет-преобразования. По значениям амплитуд колебаний кровотока в конкретных частотных диапазонах возможно оценить функционирование различных регуляторных механизмов, в частности, эндотелиального компонента. Данный компонент характеризуется колебаниями с частотой около 0,01 Гц и обусловлен секрецией оксида азота [138].

Для изучения типов микроциркуляторных нарушений, а также эндотелий-зависимой вазодилатации использовалась окклюзионная проба, которая заключалась в прекращении кровотока путем нагнетания воздуха в манжете тонометра в течение трех минут с быстрым последующим сравливанием. При проведении пробы оценивался уровень «биологического нуля» (показатель микроциркуляции в отсутствие артериального притока), а также резервные возможности микроциркуляторного русла по приросту показателя микроциркуляции во время реактивной постокклюзионной гиперемии. При этом оценивались следующие параметры:

$M_{исх}$ - среднее значение показателя микроциркуляции в перфузионных единицах (пф.ед) до окклюзии.

M_{min} — показатель микроциркуляции в процессе окклюзии. Этот показатель характеризует уровень «биологического нуля» кровотока в отсутствии артериального притока.

$ПФ_{max}$ —максимальное значение ПМ в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии.

РКК– резерв кровотока, рассчитывается как отношение $PF_{\max}$ к $M_{\text{исх}}$ и выражается в процентах.

Исходя из значения $M_{\text{исх}}$ и РКК выделяют различные типы микроциркуляции, представленные в таблице 2.

Таблица 2 - Критерии гемодинамических типов микроциркуляции

Типы микроциркуляции	$M_{\text{исх}}$	РКК
Нормоциркуляторный	N	N
Гиперемический	↑↑	↓↓
Спастический	↓↓	↑↑
Застойно-стазический	↓	↓

Согласно исследованиям ряда авторов, гипореактивный тип микроциркуляторных нарушения (спастический и застойно-стазический) ассоциирован с худшим прогнозом для здоровья и жизни пациентов [21, 28, 58].

Исследование уровня большого эндотелина-1 (большой ЭТ) проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов "BIOMEDICA" (Biomedica Gruppe, Austria). Большой эндотелин-1 – пептид, состоящий из 38 аминокислот, является биологическим предшественником эндотелина-1. После синтеза в цитоплазме большой ЭТ подвергается протеолитическому расщеплению с помощью эндотелин-превращающего фермента, в ходе чего образуется эндотелин-1 и С-концевой фрагмент. ЭТ-1 обладает в 140 раз более выраженной вазоконстрикторной активностью в сравнении с большим ЭТ. Было показано, что время полужизни эндотелина-1 в плазме составляет менее 1 минуты, в то время как расщепление большого эндотелина осуществляется значительно медленнее [131].

Исследование концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов ЗАО

"Вектор-Бест" (Россия). Фактор роста эндотелия сосудов представляет из себя гликопротеид с молекулярной массой 34-42 кДа. VEGF является ведущим фактором ангиогенеза и блокирует апоптоз эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, индуцирует протеиназы, ремоделирующие межклеточное вещество, усиливает проницаемость сосудов и вазодилатацию. В норме продуцируется активированными макрофагами, кератоцитами, клетками Лейдига, гладкомышечными клетками, эмбриональными фибробластами бронхов. Основным источников VEGF являются α -гранулы тромбоцитов, их агрегация способствует высвобождению фактора роста сосудистого эндотелия. Экспрессия VEGF усиливается под влиянием гипоксии, различных факторов роста, а также фактора некроза опухоли- α и рядом других веществ. VEGF стимулирует секрецию эндотелиальными клетками фактора Виллебранда. Метод определения основан на твердофазном "сэндвич" варианте иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к VEGF человека. На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антигенами. Имеющийся в образцах VEGF связывается с иммобилизованными антигенами. Связавшийся VEGF взаимодействует при инкубации с конъюгатом №1 (антитела VEGF человека с биотином). На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Количество связавшегося конъюгата №2 определяют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена - перекиси водорода и хромогена - тетраметилбензидина. Интенсивность желтого окрашивания пропорциональная концентрации содержащегося в образце VEGF.

2.4. Статистическая обработка

Методологической основой данного исследования явились принципы научно-обоснованной медицинской практики [23]. Основой проведенного статистического анализа послужили данные клинических, лабораторных,

эхокардиографических, доплерографических, ЛДФ исследований. Массив полученных данных был введен для первичной обработки в персональный компьютер с использованием пакета программ Statistica for Windows 10.0 (Stat Soft Inc., США).

Статистическая обработка включила:

1. Оценка соответствия вида распределения показателей закону нормального распределения. Оценка проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса.

2. Расчет первичных статистических характеристик исследуемых показателей, установление точности и надежности последних. Для данных с нормальным распределением использовалось вычисление средних значений (M), среднеквадратичного отклонения (СКО), ошибки средней (m). Для данных с распределением отличным от нормального использовались значения медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для описания качественных порядковых признаков использовалось значение моды (Mo) и 95% доверительного интервала.

3. Расчет взаимосвязей нормально распределенных количественных данных проводился с помощью корреляционного анализа Пирсона. В случае распределения данных отличным от нормального, использовался непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена.

4. С целью сравнения двух независимых групп признаков в случае их нормального распределения использовался t -критерий Стьюдента. При распределении признаков отличным от нормального, сравнение групп проводилось с помощью U -критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

5. С целью сравнения 3 и более независимых групп признаков при их нормально распределении использовался метод однофакторного дисперсионного анализа с последующим попарным сравнением групп с

помощью t-критерия Стьюдента. При сравнении групп с распределением признаков отличным от нормального, использовался однофакторный дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису с последующим попарным сравнением групп с помощью U-критерия Манна-Уитни. С целью решения проблемы множественных сравнений при оценке данных вводилась поправка Бонферрони, при этом различия между группами считались достоверными при $p < 0,01$.

6. Для визуализации данных использовались гистограммы нормального распределения, простые диаграммы рассеяния.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности нарушения липидного обмена у курящих лиц и больных с ХОБЛ I и II стадиями

Для оценки наличия и степени выраженности дислипидотеинемии у курящих и пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ нами был проведен анализ уровня общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, коэффициента атерогенности при биохимическом исследовании крови. Результаты исследования липидного спектра приведены в таблице 3.

Таблица 3 - Показатели липидного обмена у курящих и пациентов с ХОБЛ

Показатели	Группы пациентов			
	Группа I (ХОБЛ I стадии)	Группа II (ХОБЛ II стадии)	Группа III (курящие)	Группа IV (Группа контроля)
Количество человек в группе, (n)	23	25	30	25
Общий холестерин	5,85±0,25*	5,93±0,27*	5,54±0,16	4,96±0,15
ЛПНП	3,99±0,25*	4,1±0,27*	3,56±0,2	3,13±0,18
ЛПВП	1,78±0,12*	1,66±0,13*	1,85±0,09	2,03±0,07
ТГ	2,1±0,13* **	2,21±0,11*	1,68±0,08	1,52±0,1
КА	2,54±0,27*	2,94±0,29*	2,2±0,18	1,68±0,15

Примечания: * - $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля;

** - $p < 0,01$ в сравнении с предыдущей группой.

В группе курящих без признаков бронхиальной обструкции мы не выявили достоверных изменений липидного обмена в сравнении с группой контроля. Об этом свидетельствовала лишь тенденция к увеличению уровня общего холестерина на 11,69% ($p=0,09$), ЛПНП - на 13,73% ($p=0,067$), ТГ - на

10,53% ($p=0,056$), КА - на 30,95% ($p=0,051$), и снижение ЛПВП на 8,86% ($p=0,063$).

У пациентов с ХОБЛ отмечались более выраженные и достоверные изменения липидного спектра в сравнении с контрольной группой. Так, концентрация общего холестерина в группе пациентов с ХОБЛ I стадии оказалась выше на 17,94% ($p<0,01$), а у пациентов с ХОБЛ II стадии - на 19,56% ($p<0,01$) (рис.4).

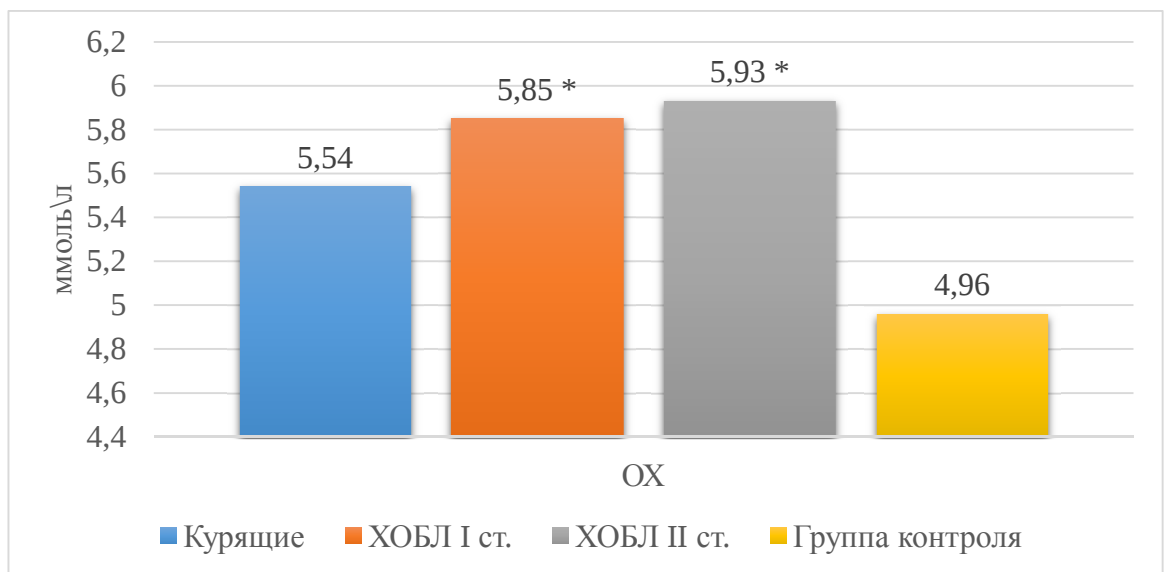


Рис.4. Показатели общего холестерина у курящих и пациентов с ХОБЛ в сравнении с группой контроля. (* - $p<0,01$ в сравнении группой контроля).

По данным Фрамингемского исследования высокий уровень ЛПНП ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Это связано с их большей транспортной способностью в отношении холестерина [104].

Также было выявлено достоверное повышение уровня ЛПНП у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями соответственно на 27,48% ($p<0,01$) и 30,99% ($p<0,01$) по сравнению с группой контроля (рис. 5).

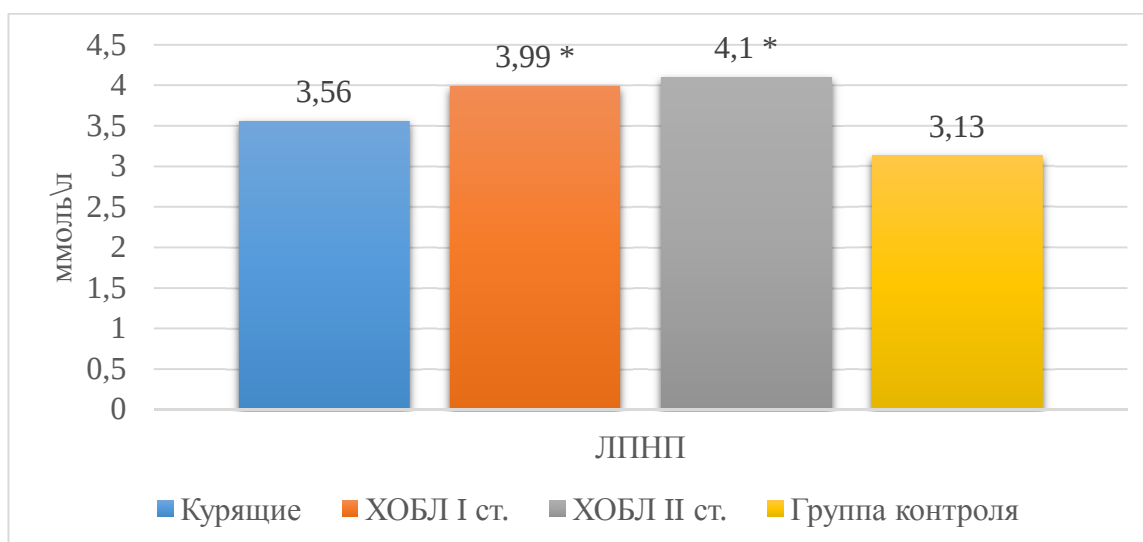


Рис.5. Показатели липопротеидов низкой плотности у курящих и пациентов с ХОБЛ в сравнении с группой контроля. (* - $p < 0,01$ в сравнении группой контроля).

Известно, что снижение концентрации ЛПВП также ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска. В исследовании INTERHEART выявлено, что при снижении их концентрации на 1% сердечно-сосудистый риск увеличивается на 3% [179]. У пациентов с ХОБЛ I стадии было выявлено снижение уровня ЛПВП на 12,31% ($p < 0,01$), а у пациентов с ХОБЛ II стадии - на 18,23% ($p < 0,01$) (Рис. 6).

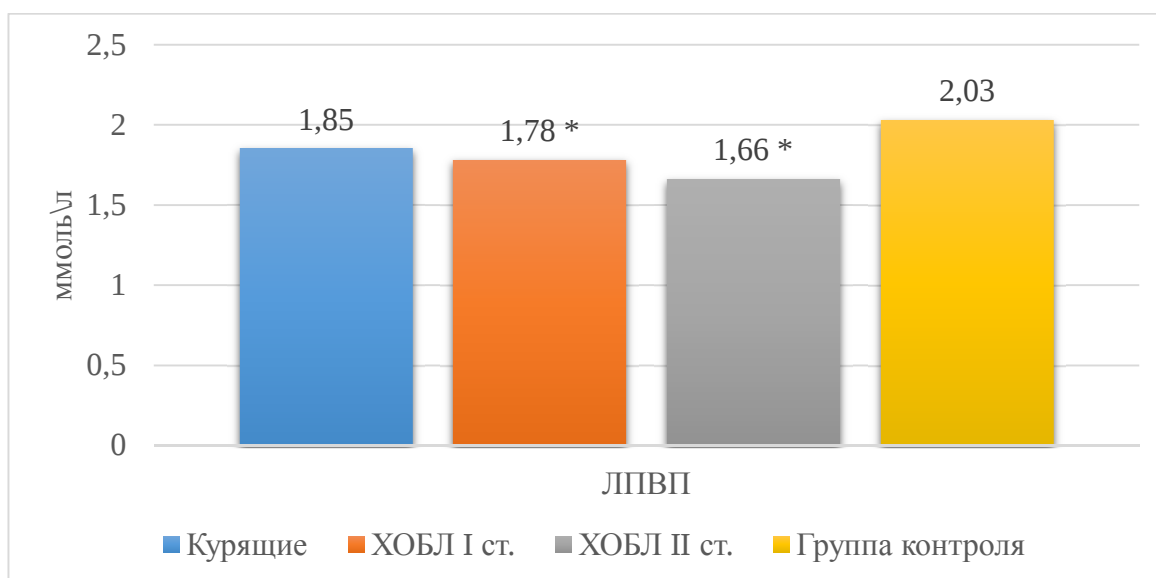


Рис.6. Показатели липопротеидов высокой плотности у курящих и пациентов с ХОБЛ в сравнении с группой контроля. (* - $p < 0,01$ в сравнении группой контроля).

Повышение уровня триглицеридов ассоциировано с ростом риска коронарных осложнений, в то же время, их влияние на цереброваскулярные осложнения не доказана [103]. Риск сердечно-сосудистых осложнений на фоне гипертриглицеридемии увеличивается при снижении уровня ЛПВП и повышении концентрации ЛПНП [103]. В исследовании PROCAM установлено, что повышение уровня триглицеридов на 1 ммоль/л увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 32% у мужчин и на 76% у женщин. Уровень триглицеридов в плазме у пациентов с ХОБЛ I стадии оказался выше на 38,16% ($p<0,01$), а у пациентов с ХОБЛ II стадии - на 45,39% ($p<0,01$) в сравнении с группой контроля (рис. 7).

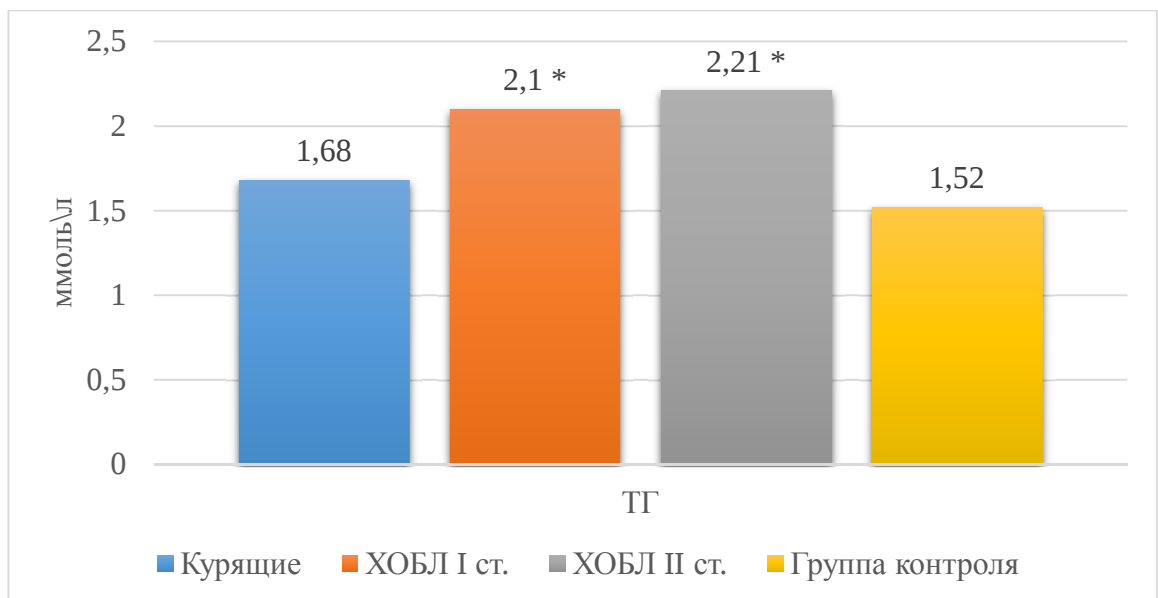


Рис.7. Показатели триглицеридов у курящих и пациентов с ХОБЛ в сравнении с группой контроля. (* - $p<0,01$ в сравнении группой контроля).

На основании анализа данных липидного профиля отмечено повышение уровня коэффициента атерогенности в группе пациентов с ХОБЛ I стадии на 51,19% ($p<0,01$), ХОБЛ II стадии на 75,0% ($p<0,01$) (рис. 8).

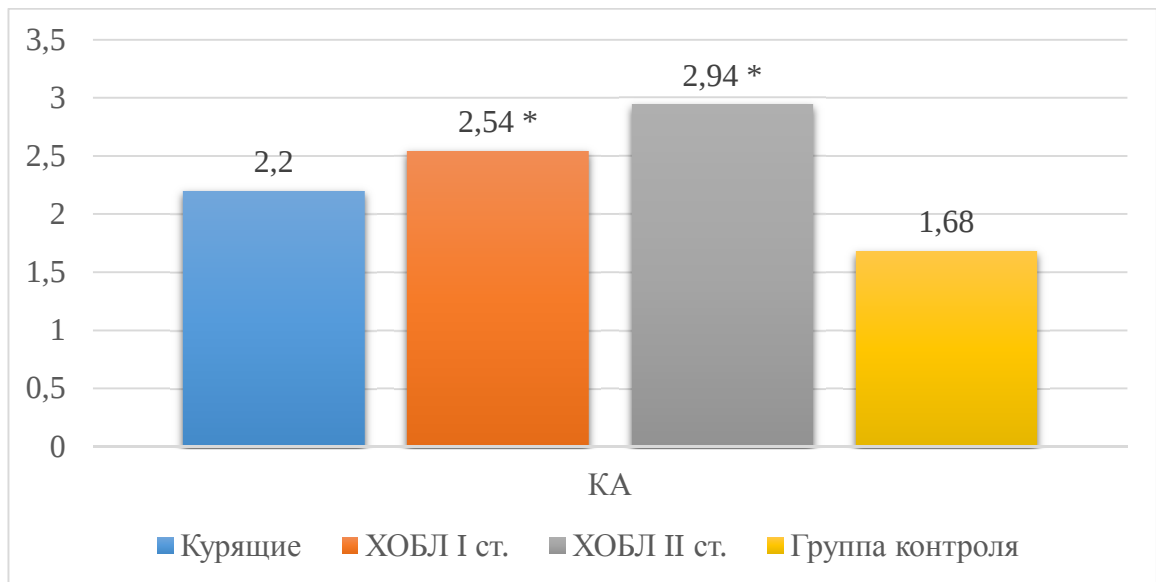


Рис.8. Показатели коэффициента атерогенности у курящих и пациентов с ХОБЛ в сравнении с группой контроля. (* - $p < 0,01$ в сравнении группой контроля).

Таким образом, нами были выявлены нарушения липидного спектра как у курящих лиц без признаков бронхиальной обструкции, так и у больных ХОБЛ. Эти нарушения достоверно более выражены у пациентов с ХОБЛ и усиливаются по мере прогрессирования бронхиальной обструкции. Атерогенность плазмы у пациентов с ХОБЛ обусловлена как повышением уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, так и снижением концентрации ЛПВП, что находит свое отражение в достоверном повышении коэффициента атерогенности.

С целью изучения взаимосвязи изменений липидного обмена и процессов ремоделирования сосудистой стенки производилась оценка ЛПИ и ТКИМ. ЛПИ определялся как соотношение САД на голени к САД на предплечье. Нормальными считались значения в пределах 0,9-1,3 [146]. Измерение ТКИМ проводилось на 1-1,5 см проксимальной бифуркации ОСА по задней стенке артерии во время проведения УЗДГ БЦС. Утолщение ТКИМ более 0,9 мм для обследуемых в возрасте 50 лет и более 0,8 для обследуемых в возрасте от 40 до 50 лет расценивалось как наличие атеросклеротического поражения. ТКИМ более 1,3 мм оценивалось как атерома [22].

Измерение лодыжечно-плечевого индекса использовалось нами с целью оценки наличия и степени выраженности атеросклеротического поражения сосудов у обследованных. По данным популяционного исследования ARIC, снижение уровня ЛПИ менее 0,9 ассоциировано с ростом относительного риска наличия ИБС в 3,3 раза [31, 117]. Полученные нами данные приведены в таблице 4.

Таблица 4 - Показатели лодыжечно-плечевого индекса у курящих и пациентов с ХОБЛ

Показатели	Группы пациентов			
	Группа I (ХОБЛ I стадии)	Группа II (ХОБЛ II стадии)	Группа III (курящие)	Группа IV (Группа контроля)
Количество человек в группе, (n)	23	25	30	25
ЛПИ, у.е.	0,94±0,04 * ** ***	0,92±0,04* ***	1,09±0,03*	1,23±0,04

Примечания: * - $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля;

** - $p < 0,01$ в сравнении с предыдущей группой;

*** - $p < 0,01$ в сравнении с группой курящих.

В группе курящих без признаков бронхиальной обструкции отмечалось достоверное снижение ЛПИ на 11,38% ($p < 0,01$) в сравнении с группой контроля. У пациентов ХОБЛ с I и II стадией ЛПИ снизился соответственно на 23,58% и 25,2% ($p < 0,01$). Кроме того, уровень ЛПИ у пациентов с ХОБЛ достоверно ниже по сравнению с курящими на 13,76% ($p < 0,01$) при I стадии заболевания и на 15,6% ($p < 0,01$) при II стадии. Полученные результаты согласуются с изменениями липидного обмена, которые были выявлены нами ранее - повышенная атерогенность плазмы пациентов с ХОБЛ приводит к более выраженным атеросклеротическим изменениям в их сосудах в

сравнении с группой контроля и курящими без признаков бронхиальной обструкции.

С целью выявления выраженности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов с ХОБЛ нами было проведено исследование ТКИМ. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Результаты исследования ТКИМ у курящих и пациентов с ХОБЛ

Показатели	Группы пациентов			
	Группа I (ХОБЛ I стадии)	Группа II (ХОБЛ II стадии)	Группа III (курящие)	Группа IV (Группа контроля)
Количество человек в группе, (n)	23	25	30	25
ТКИМ, мм	1,25±0,04* ** ***	1,27±0,05* ***	1,07±0,04*	0,87±0,02

Примечания: * - $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля;

** - $p < 0,01$ в сравнении с предыдущей группой.

*** - $p < 0,01$ в сравнении с группой курящих.

У всех групп обследованных выявлено достоверное увеличение ТКИМ в сравнении с группой контроля. У курящих данный параметр выше на 22,99% ($p < 0,01$). У пациентов с ХОБЛ I стадии ТКИМ на 43,68% больше в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$) и на 16,82% ($p < 0,01$) в сравнении с курящими. ТКИМ у пациентов с ХОБЛ II стадии соответственно больше на 45,97% ($p < 0,01$) и на 18,69% ($p < 0,01$). Таким образом, изменения ТКИМ брахиоцефальных артерий соответствуют изменениям ЛПИ и нарушениям липидного обмена у курящих и пациентов с ХОБЛ, что согласуется с результатами ряда исследований [26].

При проведении корреляционного анализа, нами была выявлена взаимосвязь значений ЛПИ с показателями липидного обмена как у курящих, так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями - с общим холестерином ($r = -0,34$,

$p=0,056$; $r=-0,48$, $p<0,05$; $r=-0,51$, $p<0,01$ соответственно), с ЛПНП ($r=-0,48$, $p<0,05$; $r=-0,48$, $p<0,05$; $r=-0,61$, $p<0,05$ соответственно), с ЛПВП ($r=0,35$, $p=0,065$; $r=0,29$, $p=0,071$; $r=0,19$, $p=0,08$ соответственно) с триглицеридами ($r=-0,26$, $p=0,12$; $r=-0,46$, $p<0,05$; $r=-0,65$, $p<0,001$ соответственно) и коэффициентом атерогенности ($r=-0,52$, $p<0,05$; $r=-0,31$, $p=0,073$; $r=-0,39$, $p=0,051$ соответственно). Выявленные взаимосвязи отражают зависимость выраженности атеросклеротических изменений стенок сосудов от выраженности нарушений липидного обмена у курящих и пациентов с ХОБЛ. Более высокая взаимосвязь уровня ЛПИ с концентрацией ЛПНП и триглицеридов, вероятно, отражает их основной вклад в процессы атеросклеротического ремоделирования сосудов. Нами отмечены более тесные корреляции концентрации общего холестерина и триглицеридов у пациентов с ХОБЛ I и II стадий, что может отражать более значимый их вклад в процессы атерогенеза и говорит о более высокой информативности данных параметров у пациентов с ХОБЛ в сравнении с курящими. Снижение информативности коэффициента атерогенности у пациентов с ХОБЛ I стадии в сравнении с курящими, вероятно, обусловлено снижением взаимосвязанности ЛПИ и степени снижения ЛПВП. Однако, учитывая прогрессивное снижение ЛПИ у пациентов с ХОБЛ I стадии в сравнении с курильщиками, а также усиление корреляций между ЛПИ и уровнем ТГ, можно предполагать более значимое влияние на процессы атерогенеза у пациентов с ХОБЛ триглицеридов.

Также нами была обнаружена зависимость показателей ЛПИ от степени выраженности одышки, оцененной по шкале mMRC у пациентов с ХОБЛ II стадии ($r=-0,42$, $p<0,05$). Так как данный показатель входит в комплексную оценку тяжести течения ХОБЛ по рекомендациям GOLD 2011, мы считаем, что выявленная взаимосвязь отражает прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов по мере увеличения тяжести ХОБЛ. Это подтверждает влияние ХОБЛ на процессы атерогенеза (рис. 9-13).

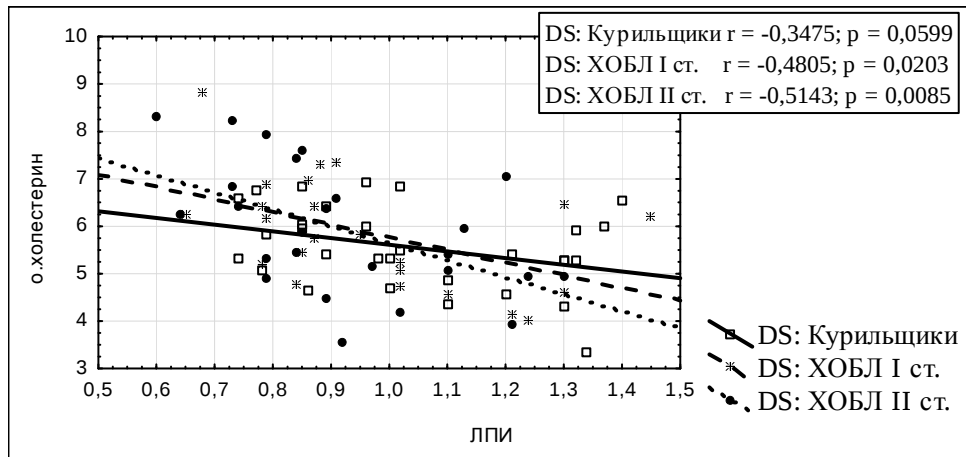


Рис.9. Корреляционная взаимосвязь между ЛПИ и общим холестерином (курящие - $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

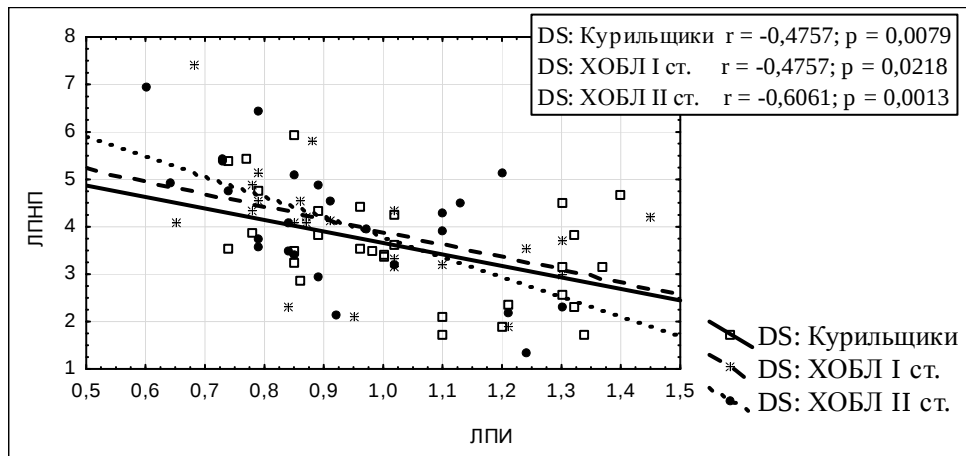


Рис. 10. Корреляционная взаимосвязь между ЛПИ и ЛПНП (курящие - $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

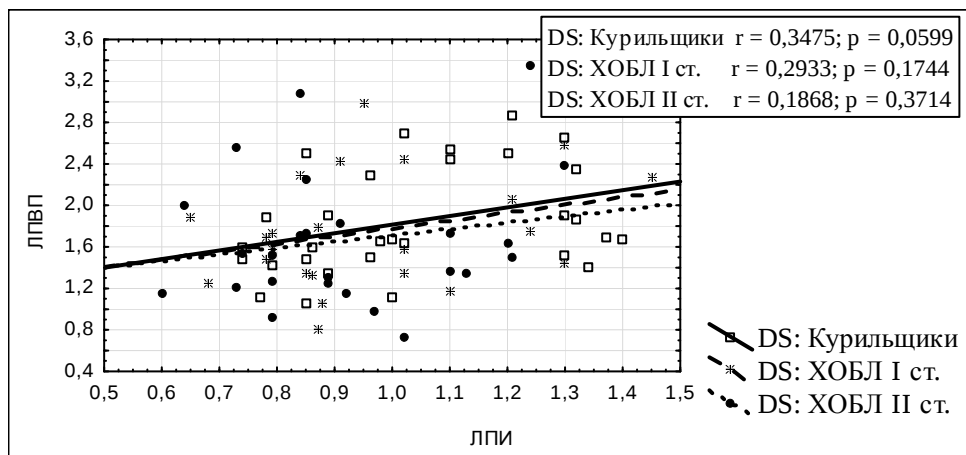


Рис.11. Корреляционная взаимосвязь между ЛПИ и ЛПВП (курящие - $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

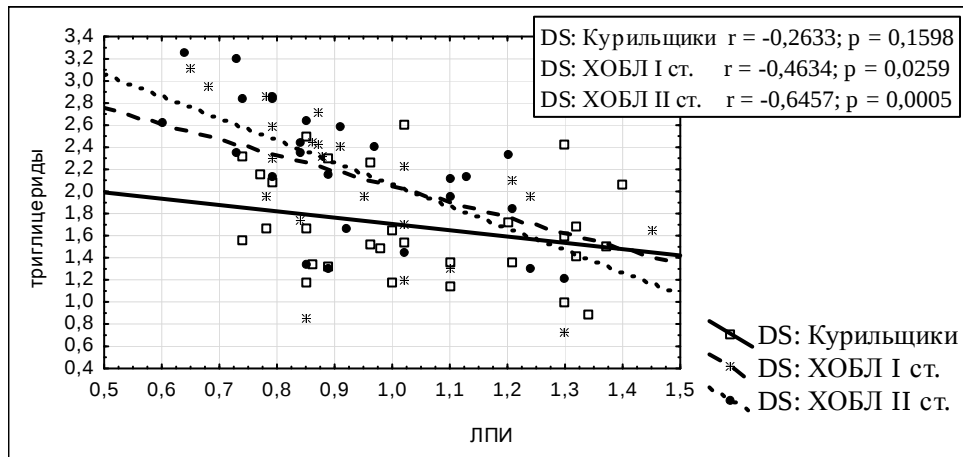


Рис. 12. Корреляционная взаимосвязь между ЛПИ и триглицеридами (курящие - n=30, ХОБЛ I стадия n=23, ХОБЛ II стадия n=25).

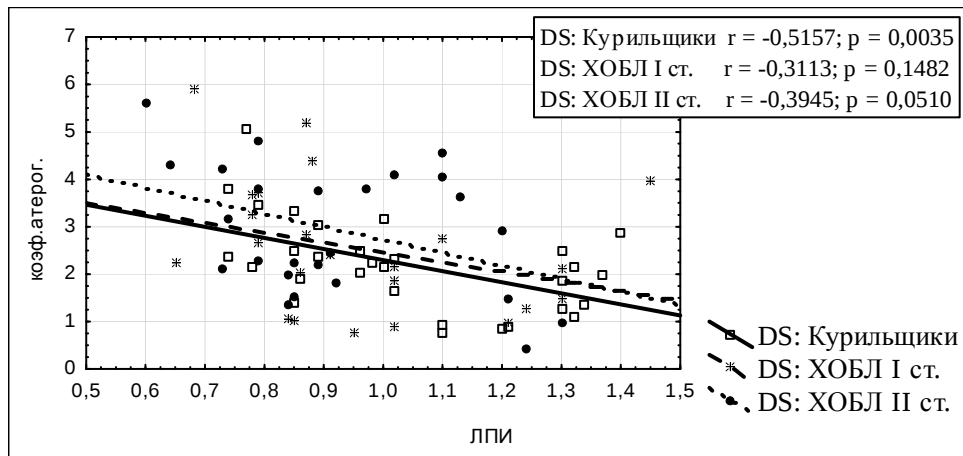


Рис. 13. Корреляционная взаимосвязь между КА и ЛПИ (курящие - n=30, ХОБЛ I стадия n=23, ХОБЛ II стадия n=25).

В процессе исследования нами была выявлена корреляционная зависимость ТКИМ с показателями липидного обмена как у курящих, так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадии - общим холестерином ($r=0,65$, $p<0,05$; $r=0,60$, $p<0,05$, $r=0,42$, $p<0,05$ соответственно), с ЛПНП ($r=0,42$, $p<0,05$; $r=0,61$, $p<0,05$, $r=0,55$, $p<0,05$ соответственно), с ЛПВП ($r=-0,15$, $p=0,069$; $r=-0,16$, $p=0,087$, $r=-0,29$, $p=0,055$ соответственно) с триглицеридами ($r=0,3$, $p<0,05$; $r=0,6$, $p<0,05$, $r=0,47$, $p<0,05$ соответственно) с коэффициентом атерогенности ($r=0,34$, $p<0,05$; $r=0,50$, $p<0,05$, $r=0,58$, $p<0,05$ соответственно). Полученные данные подтверждают тесную взаимосвязь нарушений липидного обмена с процессами атеросклеротического ремоделирования сосудистой стенки

брахиоцефальных артерий у больных ХОБЛ. Нами отмечены схожие тенденции при сравнении коэффициентов корреляции между показателями липидного обмена и величиной ТКИМ и ЛПИ. Так, отмечаются тесные корреляционные взаимосвязи между ТКИМ и концентрацией ОХ. У пациентов с ХОБЛ наблюдается рост корреляций между величинами ТКИМ и ЛПНП, ТКИМ и триглицеридами, в сравнении с курильщиками, что отражает взаимосвязь процессов ремоделирования сосудистой стенки и атерогенеза как в брахиоцефальных сосудах, так и в сосудах нижних конечностей. Учитывая единство процессов атерогенеза, нами был проведен корреляционный анализ между показателями ТКИМ и ЛПИ у курящих и пациентов с ХОБЛ I и II стадии. В группе курильщиков отмечаются слабые и недостоверные корреляции между процессами атерогенеза в брахиоцефальных артериях и артериях нижних конечностей ($r=-0,33$, $p=0,07$). В группе пациентов с ХОБЛ I и II стадии определяются более тесные взаимосвязи, имеющие более высокий уровень достоверности ($r=-0,75$, $p<0,001$ и $r=-0,77$, $p<0,001$ соответственно) (рис. 14). Полученные данные согласуются с результатами исследований ряда авторов [50].

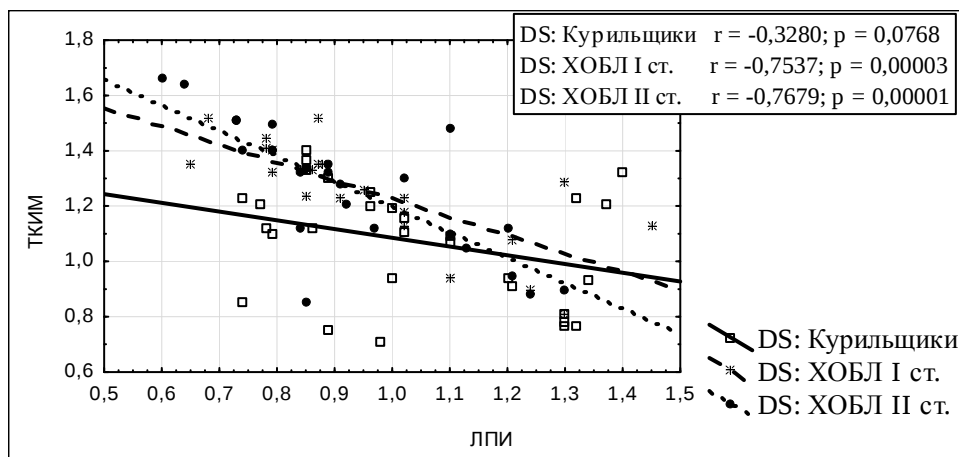


Рис. 14. Корреляционная взаимосвязь между ТКИМ и ЛПИ (курящие - $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

Кроме того, мы установили взаимосвязь толщины комплекса интим-медиа с выраженностью одышки, оцененной по шкале mMRC у пациентов с

ХОБЛ II стадии ($r=0,69$, $p<0,001$). Эти наблюдения подтвердили тесную зависимость атерогенеза у пациентов ХОБЛ со степенью тяжести заболевания.

Таким образом, развитие у курильщиков ХОБЛ приводит к более выраженному и достоверному нарушению липидного обмена, увеличению жесткости и ремоделированию сосудистой стенки.

3.2. Оценка интегральных показателей структурно-функциональных изменений правых и левых отделов сердца у курящих лиц и больных с ХОБЛ I и II стадиями по данным ЭхоКГ

Учитывая, что сердечно-сосудистая система функционирует как единое целое, мы посчитали целесообразным изучить в данной работе особенности ремоделирования миокарда у больных ХОБЛ.

Как известно, основным методом оценки структурно-функциональных изменений в миокарде является метод ЭхоКГ. С этой целью у больных ХОБЛ данное исследование проводилось в режимах М, В и D. В М-режиме определялись количественные параметры кровотока: конечный диастолический размер правого предсердия (КДР ПП), конечный диастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ), толщина передней стенки правого желудочка (ТПС ПЖ). Кроме того, исходя из площади поверхности тела, рассчитывались индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), фракция выброса левого желудочка (ФВ_{лж}). В В-режиме оценивалась сегментарная сократительная способность миокарда. В D-режиме оценивался кровоток в легочной артерии с оценкой диаметра ствола легочной артерии (ДСЛА), среднего давления в легочной артерии (СДЛА). Исследование диастолической функции правого желудочка проводили в дуплекс-режиме. При этом рассчитывались следующие показатели: максимальная скорость раннего диастолического наполнения правого желудочка (МСРН ПЖ) (Е), максимальная скорость позднего диастолического наполнения правого желудочка (МСПН ПЖ) (А), отношение максимальной

скорости раннего диастолического наполнения к позднему (Е/А). Полученные результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Морфофункциональные показатели правых отделов сердца у курящих и пациентов с ХОБЛ по данным ЭхоКГ

	I группа (ХОБЛ I ст.)	II группа (ХОБЛ II ст.)	III группа (Курящие)	IV группа (Группа контроля)
Количество человек, n	23	25	30	25
МСРПЖ (Е) м\с	0,52±0,01* ***	0,47±0,01* ** ***	0,56±0,01	0,58±0,01
МСППЖ (А) м\с	0,47±0,03* ***	0,53±0,03* ***	0,43±0,02	0,39±0,01
Е\А, у.е.	1,17±0,08* ***	0,94±0,05* ** ***	1,38±0,07	1,47±0,02
СДЛА, мм.рт.ст.	21,91±1,05* ** ***	25,68±0,98* ** ***	16,53±0,77*	13,12±0,78
ФВ _{лж} , %	59,6±1,07* ** ***	58,64±1,08* ***	65,9±1,1	68,64±1,1
КДРПП, мм	37,52±0,48*	38,96±0,85*	36,4±0,48*	34,36±0,6

Продолжение таблицы 6

Показатели	I группа ХОБЛ I ст.	II группа ХОБЛ II ст.	III группа Курящие	IV группа Группа контроля
КДРПЖ, мм	25,91±0,76* **	28,2±0,77* **	21,96±0,54	21±0,63
ТПСПЖ, мм	4,73±0,21* **	5,92±0,17* **	3,93±0,16	3,04±0,17
ТПС ПЖ\КДР ПЖ, у.е.	0,18±0,01* **	0,21±0,01* **	0,15±0,01	0,14±0,01
ДСЛА, мм	23,08±0,54* **	25,04±0,45* **	21,5±0,38*	19,12±0,59
ИММЛЖ, г/м ²	114,91±2,84* **	117,6±2,92*	99,36±2,55	95,96±2,98

П р и м е ч а н и я: * - $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля;

** - $p < 0,01$ в сравнении с предыдущей группой.

*** - $p < 0,01$ в сравнении с группой курящих.

При анализе полученных данных, у курильщиков выявлялось повышение СДЛА на 26% в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$), увеличение диаметра ствола легочной артерии на 12% ($p < 0,01$), а также начальные признаки дилатации правого предсердия, проявляющиеся в увеличении КДР ПП на 5,9% ($p < 0,01$). Скорость транстрикуспидального кровотока у данной группы обследованных достоверно не отличается от группы контроля, однако нами отмечена тенденция к снижению МСРН ПЖ на 3,4% ($p = 0,08$), МСПН ПЖ возрастает на 10,2% ($p = 0,06$), что привело к снижению соотношения Е\А на

6,1% ($p=0,1$). Морфометрические характеристики правого желудочка в группе курильщиков также достоверно не отличаются от группы контроля - КДР ПЖ увеличился на 4,5% ($p=0,08$), а ТПС ПЖ - на 29,27% ($p=0,055$).

Полученные данные свидетельствуют о развитии начальных процессов ремоделирования правых отделов сердца у курильщиков. Это, вероятно, обусловлено влиянием табачного дыма как непосредственно на легочную ткань, что приводит к развитию гипоксии, гипоксемии, деструкции легочной ткани с формированием эмфизематозных изменений, так и нарушению функции эндотелия, приводящее к формированию дисбаланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами и развитию сосудистого спазма в малом круге кровообращения.

У пациентов с ХОБЛ отмечается достоверное увеличение СДЛА как в сравнении с группой контроля, так и в сравнении с курящими пациентами. Среди пациентов с ХОБЛ I стадии оно достоверно выше на 67%, а с ХОБЛ II стадии на 95,7% в сравнении с группой контроля ($p<0,01$), однако СДЛА более 25 мм.рт.ст. отмечалось лишь у 8,7% пациентов с ХОБЛ I стадии и у 20% пациентов с ХОБЛ II стадии (рис. 15).

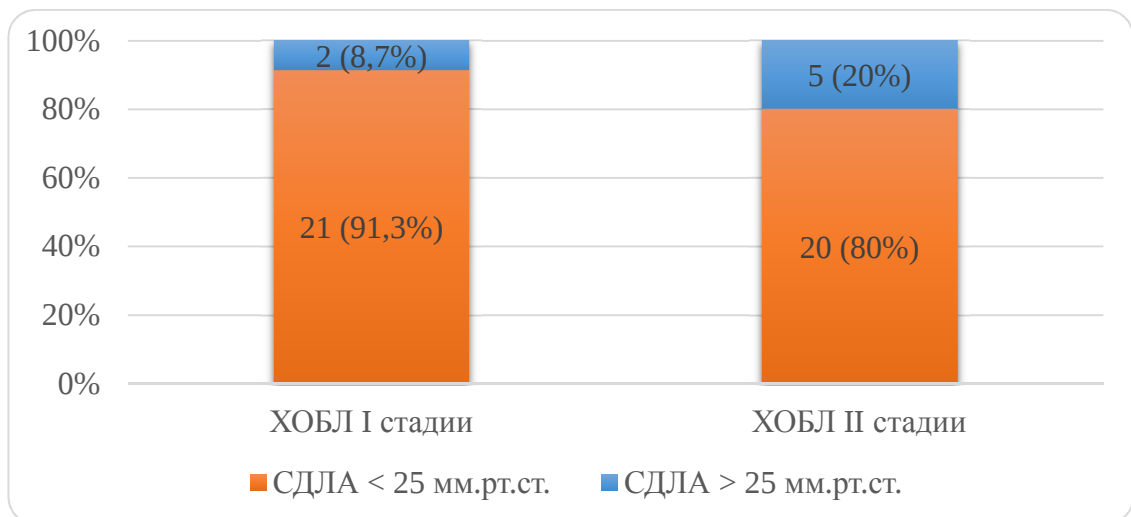


Рис. 15. Распределение пациентов с легочной гипертензией по стадиям ХОБЛ.

Размеры легочной артерии у пациентов с ХОБЛ оказались достоверно больше в сравнении с группой контроля, что отражает перегрузку малого

круга кровообращения уже на начальных стадиях заболевания. Так, у пациентов с ХОБЛ I стадии ДСЛА больше на 20,7%, а при ХОБЛ II стадии на 30,9% ($p < 0,01$).

Морфометрические показатели правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ также достоверно различались по сравнению с группой контроля. Так, КДР ПП у пациентов с ХОБЛ I стадии оказался на 9,2% больше в сравнении с группой контроля, у пациентов с ХОБЛ II стадии - на 13,3% ($p < 0,01$), однако нами не выявлено достоверных различий данного параметра при сравнении с группой курящих.

Сравнение КДР ПЖ у пациентов с ХОБЛ показало достоверные различия как с группой контроля, так и с группой курящих. Данный параметр у пациентов с ХОБЛ I стадии был больше на 23,3% и 17,9% в сравнении с группой контроля и группой курящих соответственно ($p < 0,01$). У пациентов с ХОБЛ II стадии КДР ПЖ увеличился на 34,3% и 28,4% соответственно ($p < 0,01$).

Выраженные различия выявлены и при сравнении ТПС ПЖ у пациентов с ХОБЛ как в сравнении с группой контроля, так и в сравнении с курящими. У пациентов с ХОБЛ I стадии ТПС ПЖ оказалась больше на 55,3% в сравнении с группой контроля и на 20,3% в сравнении с курящими ($p < 0,01$). ТПС ПЖ у пациентов с ХОБЛ II стадии была соответственно больше на 94,7% и 50,9% ($p < 0,01$).

При оценке транстрикуспидального кровотока у пациентов с ХОБЛ в сравнении с группой контроля было выявлено достоверное снижение максимальной скорости раннего наполнения правого желудочка - у пациентов с ХОБЛ I стадии на 10,3%, у пациентов с ХОБЛ II стадии на 18,9% ($p < 0,01$). МСПН ПЖ выросла аналогично у пациентов с ХОБЛ I стадии на 20,5%, у пациентов с ХОБЛ II стадии на 35,9%. Изменился так же параметр E/A - у пациентов с ХОБЛ I стадии он снизился 20,4%, у пациентов с ХОБЛ II стадии

на 36,1% ($p < 0,01$). Таким образом, диастолическая дисфункция правого желудочка выявляется уже на начальных стадиях ХОБЛ и прогрессирует по мере развития заболевания.

Ремоделирование левого желудочка у пациентов с ХОБЛ выражалось в нарастании ИММЛЖ при ХОБЛ I стадии на 19,7%, а при ХОБЛ II стадии - на 22,5% ($p < 0,01$). Увеличение ИММЛЖ можно связать с процессами ремоделирования миокарда по мере прогрессирования заболевания.

В качестве маркера систолической дисфункции левого желудочка нами была оценена фракция выброса левого желудочка. У курящих лиц отмечено недостоверное снижение ФВ на 3,99% ($p = 0,34$) в сравнении с контрольной группой. У пациентов с ХОБЛ в сравнении с группой контроля было выявлено достоверное снижение ФВ на 13,1% у пациентов с ХОБЛ I стадии и на 14,5% у пациентов с ХОБЛ II стадии ($p < 0,01$). Данные изменения отражают снижение сократительной способности миокарда левого желудочка у пациентов с ХОБЛ, что обусловлено процессами ремоделирования как в правых, так и в левых отделах сердца.

Полученные нами результаты демонстрируют, что начальные процессы ремоделирования правых отделов сердца отмечаются уже у курящих лиц без признаков бронхиальной обструкции. В данной группе пациентов преобладает повышение среднего давления в легочной артерии в сравнении с группой контроля, а также отмечаются начальные процессы ремоделирования правого предсердия, выражающиеся в увеличении КДР ПП. В то же время, убедительных данных за нарушение систолической функции левого желудочка в данной группе пациентов не получено. У пациентов с ХОБЛ отмечается прогрессирование морфофункциональных изменений как правого предсердия, так и правого желудочка на фоне увеличения СДЛА и ДСЛА, однако легочная гипертензия со значениями более 25 мм.рт.ст. развивается у сравнительно небольшого числа пациентов - у двух из 23 пациентов с ХОБЛ I стадии (8,7%) и у пяти пациентов из 25 с ХОБЛ II стадии (20%). Наличие

морфофункциональных изменений у пациентов с ХОБЛ без легочной гипертензии было отмечено в работах Д.В. Преображенского и др. (2009) [47]. В данной работе наличие правожелудочковой недостаточности было выявлено у 30% госпитализированных, при этом легочная гипертензия отмечалась лишь у 40% из этой группы. Схожие данные были получены и в работе А.А. Некрасова (2011) [42]. В его работе показано наличие ремоделирования правых отделов сердца в группе пациентов без легочной гипертензии, при этом, процессы ремоделирования при динамическом наблюдении за данной группой пациентов шли не менее активно, чем в группе пациентов с легочной гипертензией. Данное наблюдение было объяснено наличием корреляций степени прироста СДЛА с уровнями факторов системного воспаления, в частности, с ФНО- α , ИЛ-6.

В группе пациентов с ХОБЛ нами также отмечено снижение фракции выброса и увеличение ИММЛЖ, что подтверждается в исследованиях С.Н. Авдеева, Н.А. Кароли и ряда других авторов, свидетельствующих о тесной взаимосвязи ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний [2, 23].

Единство процессов ремоделирования правых отделов сердца находит свое отражение в выявленных нами взаимосвязях между величиной СДЛА и морфометрическими параметрами по данным ЭхоКГ. Так, у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадий нами обнаружены корреляции между величиной СДЛА и КДР ПП ($r=0,69$, $p<0,001$; $r=0,74$, $p<0,001$; $r=0,62$, $p<0,001$ соответственно). У курильщиков не было отмечено значимых корреляций между СДЛА и КДР ПЖ ($r=0,19$, $p=0,31$). В то же время, у пациентов с ХОБЛ I и II стадии данные параметры достоверно взаимосвязаны ($r=0,64$, $p<0,001$ и $r=0,67$, $p<0,001$ соответственно). Размер ТПС ПЖ также более значимо коррелирует с уровнем СДЛА у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями, нежели у курящих ($r=0,7$, $p<0,001$; $r=0,68$, $p<0,001$; $r=0,47$, $p<0,01$ соответственно) (рис. 16-18).

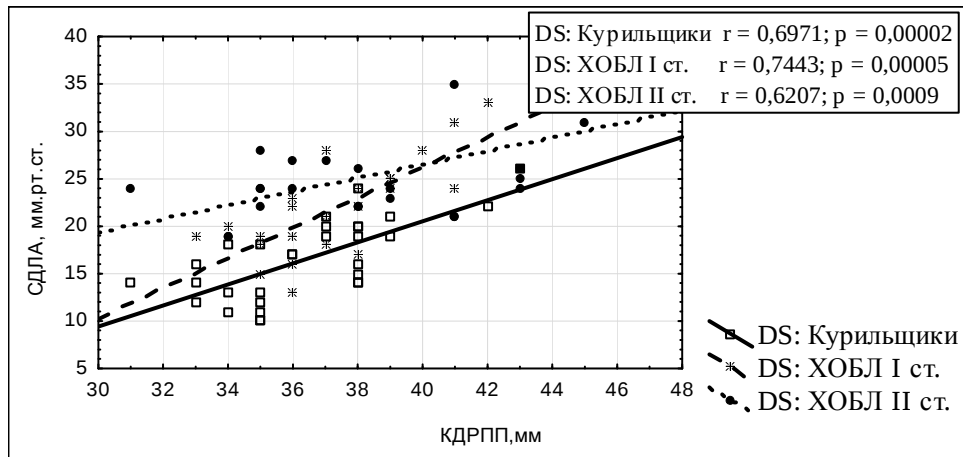


Рис. 16. Корреляции между СДЛА и КДП ПП (курящие - $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

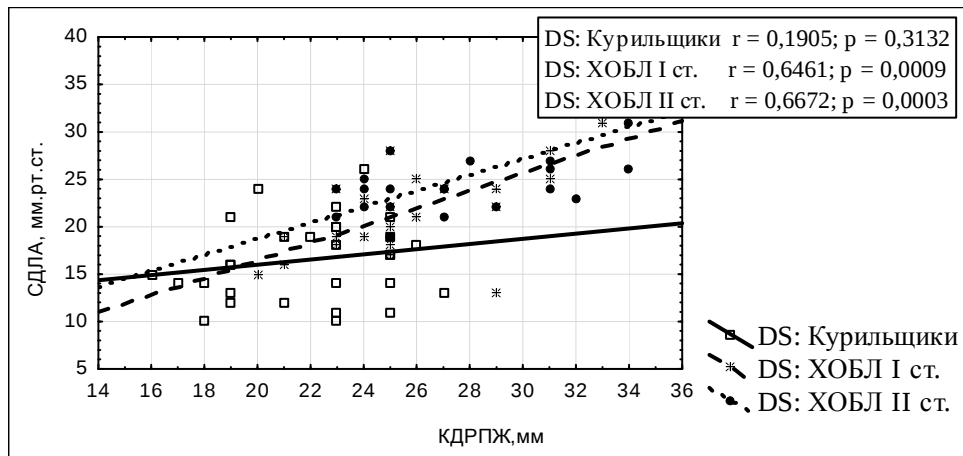


Рис. 17. Корреляционные взаимосвязи между СДЛА и КДР ПЖ (курящие - $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

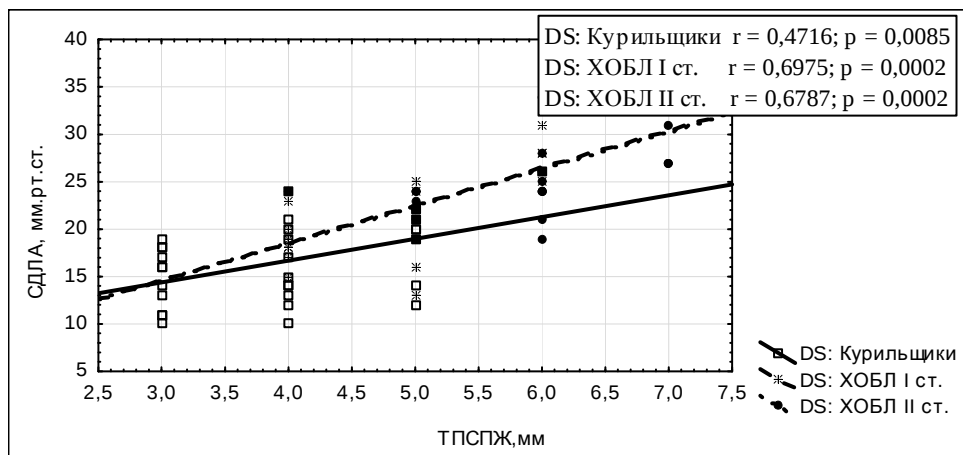


Рис. 18. Корреляционные взаимосвязи между СДЛА и ТПС ПЖ (курящие - $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

Полученные в работе данные выявили значительное влияние уровня давления в легочной артерии на процессы ремоделирования правых отделов сердца у курящих лиц и больных ХОБЛ. Причем, у курящих пациентов отмечается преимущественно ремоделирование правого предсердия, проявляющееся его дилатацией на фоне возрастающего СДЛА. У пациентов с ХОБЛ I и II стадиями заболевания на фоне продолжающегося увеличения показателя СДЛА отмечается более выраженная дилатация ПП, сочетающаяся с гипертрофией и дилатацией правого желудочка. Величина СДЛА также оказывает влияние на диастолическую функцию правого желудочка, что находит свое отражение во взаимосвязи с параметрами транстрикуспидального кровотока у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=-0,69$, $p<0,001$ и $r=-0,57$, $p<0,01$). Отсутствие значимых корреляций между СДЛА и Е\А у курильщиков ($r=-0,07$, $p=0,7$) может быть объяснено тем, что в данной группе пациентов процессы ремоделирования правых отделов преимущественно затрагивают правое предсердие, а также нами не было отмечено достоверных изменений диастолической функции в сравнении с контрольной группой.

При оценке взаимосвязей между диастолической дисфункцией правого желудочка, отраженной в параметре Е\А, с морфометрическими данными правых отделов сердца у курящих и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями, выявлены обратные корреляционные взаимодействия между данным параметром и КДР ПП ($r=-0,24$, $p=0,19$; $r=-0,94$, $p<0,001$; $r=-0,86$, $p<0,001$ соответственно), КДР ПЖ ($r=0,26$, $p=0,16$; $r=-0,68$, $p<0,001$; $r=-0,49$, $p<0,05$ соответственно), а так же с ТПС ПЖ ($r=-0,16$, $p=0,38$; $r=-0,43$, $p<0,05$; $r=-0,58$, $p<0,01$ соответственно) (Рис.19-21).

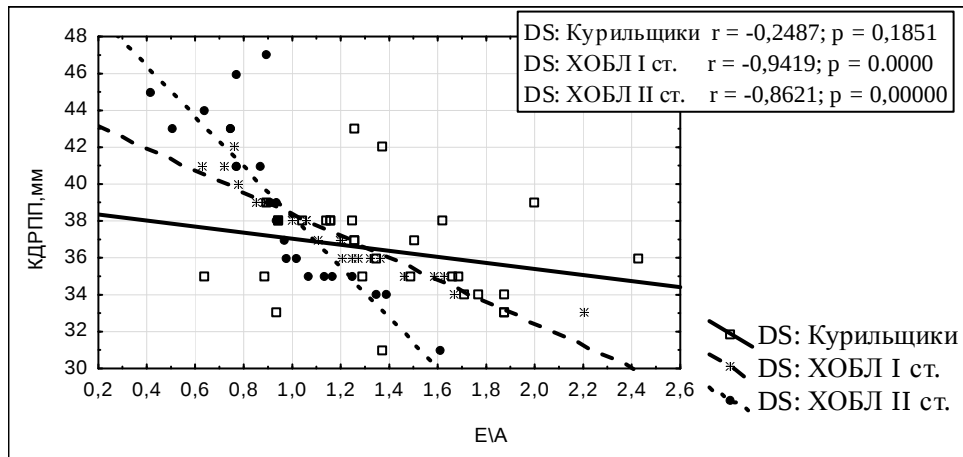


Рис. 19. Корреляционная взаимосвязь между диастолической дисфункцией правого желудочка и КДРПП. (курящие - $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

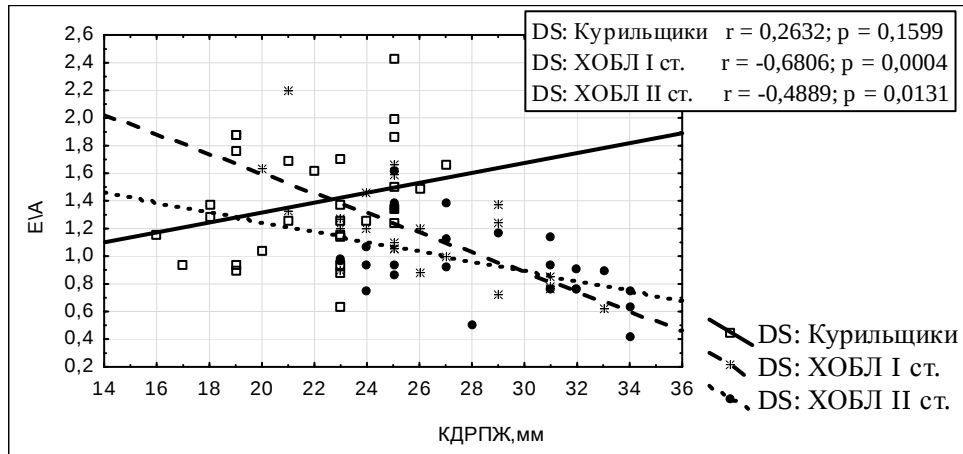


Рис. 20. Корреляционная взаимосвязь между диастолической дисфункцией правого желудочка и КДРПЖ. (курящие - $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

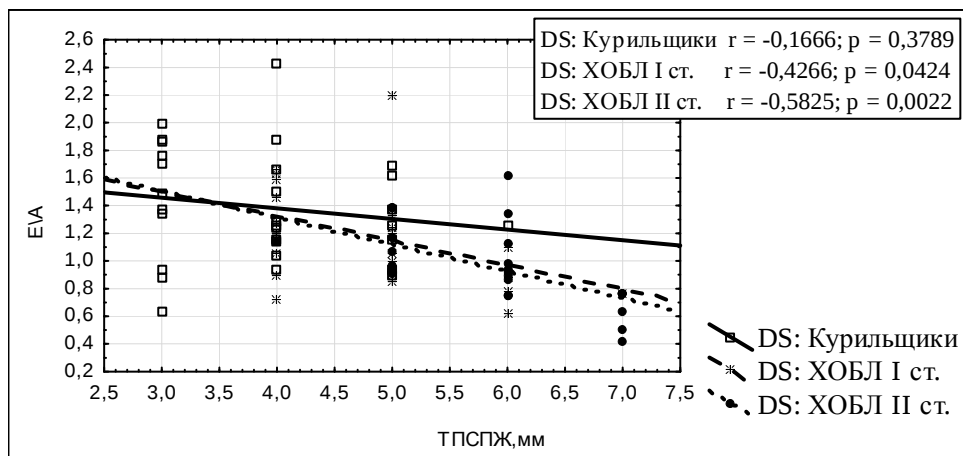


Рис. 21. Корреляционная взаимосвязь между диастолической дисфункцией правого желудочка и ТПС ПЖ (курящие - $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

Нами не было выявлено достоверных взаимосвязей между диастолической дисфункцией правых отделов сердца и их морфометрическими характеристиками в группе курильщиков. В то же время, нами отмечена тесная взаимосвязь данных параметров у пациентов с ХОБЛ I и II стадии.

Таким образом, у курильщиков отмечалось незначительное увеличение СДЛА и дилатация правого предсердия. Диастолическая функция правого желудочка в данной группе пациентов была сохранена.

При развитии ХОБЛ I стадии у продолжающих курить пациентов отмечается прогрессирование ремоделирования правых отделов сердца, что проявляется в дальнейшем увеличении КДР ПП, увеличении КДР ПЖ по сравнению с группой контроля и группой курильщиков, гипертрофии передней стенки правого желудочка. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ I стадии отмечается развитие диастолической дисфункции правого желудочка, тесно коррелирующей с морфометрическими параметрами. Нами отмечена более тесная взаимосвязь между уровнем СДЛА и морфофункциональными параметрами правых отделов сердца в группе пациентов с ХОБЛ I стадии в сравнении с группой курильщиков без признаков бронхиальной обструкции. Схожие тенденции сохраняются и у пациентов со II стадией ХОБЛ - сохраняется взаимосвязь между процессами ремоделирования правого предсердия и правого желудочка, степенью выраженности диастолической дисфункции правого желудочка и величиной СДЛА, а также отмечаются корреляции между степенью выраженности диастолической дисфункции и морфометрическими параметрами правых отделов сердца.

3.3. Оценка эндотелиальных и микроциркуляторных нарушений у курящих лиц и больных с ХОБЛ I и II стадиями методом лазерной доплеровской флоуметрии

Нами было проведено исследование микроциркуляторных нарушений у курящих и пациентов с ХОБЛ методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-2 (ООО НПП "ЛАЗМА", Москва). Полученные результаты обрабатывались программным комплексом Lakk 2.2.0482. (ООО НПП "ЛАЗМА", Москва).

Обследование проводилось по стандартизированной методике, согласно рекомендациям А.Н. Крупаткина, В.В. Сидорова [47].

На первом этапе проводилась оценка базального кровотока (таблица 7).

Таблица 7 - Показатели базального кровотока у лиц контрольной группы, курящих и пациентов с ХОБЛ

Показатели	I группа (ХОБЛ I ст.)	II группа (ХОБЛ II ст.)	III группа (Курящие)	IV группа (Группа контроля)
Количество человек (n)	N=23	N=25	N=30	N=25
M, пф.ед.	3,65±0,17	3,16±0,15* ** ***	3,84±0,18	3,89±0,22
σ, пф.ед.	0,48±0,03*	0,53±0,03*	0,43±0,02	0,41±0,02
Kv, %	14,29±1,39	19,95±2,09* ** ***	12,44±1,06	11,53±0,99

Примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля;

** - $p < 0,01$ в сравнении с предыдущей группой.

*** - $p < 0,01$ в сравнении с группой курящих.

Средняя величина перфузии (M) прогрессивно ухудшалась в сравнении с группой контроля как у курящих (-1,28%, $p=0,34$), так и у пациентов с ХОБЛ I стадии (-6,17%, $p=0,12$), однако достоверное снижение на 18,77% ($p < 0,01$)

отмечено только у пациентов с ХОБЛ II стадии. Данный параметр отражает общее снижение среднего потока крови за время исследования, что обусловлено снижением перфузии тканей вследствие спазма приносящих артериол.

Отмечалось повышение параметра σ - среднего колебания перфузии относительно М. У курящих данный параметр был повышен на 4,8% ($p=0,06$). Достоверное увеличение среднего колебания перфузии выявлено у пациентов как с ХОБЛ I стадии на 17,1% ($p<0,01$), так и у пациентов с ХОБЛ II стадии на 29,3% ($p<0,01$). Выявленные изменения связаны с участием как активных, так и пассивных механизмов регуляции кровотока, их активность достоверно выше у пациентов с ХОБЛ в сравнении с группой контроля.

Для оценки вклада активных механизмов регуляции в среднее колебание перфузии используется параметр коэффициент вариации (K_v), выражающийся отношением $K_v = \sigma/M \cdot 100\%$. Величина K_v позволяет нивелировать влияние пассивных дыхательных и сосудистых ритмов на среднюю перфузию. Нами отмечена тенденция к увеличению K_v как у курящих лиц на 7,9% ($p=0,08$), так и у пациентов с ХОБЛ I стадии на 23,9% ($p=0,056$), однако достоверное его повышение выявлено лишь у пациентов с ХОБЛ II стадии (+73,03%, $p<0,01$), что соотносится с достоверным снижением величины средней перфузии в данной группе пациентов.

Таким образом, установлено, что начальные нарушения микроциркуляции обнаруживаются как у курящих, так и у пациентов с ХОБЛ. Данные изменения становятся более выраженными по мере прогрессирования ХОБЛ: на I стадии заболевания преобладает увеличение показателя σ , что отражает повышение активности регуляторных механизмов микроциркуляции. В группе пациентов с ХОБЛ II стадии выявляется достоверное повышение параметра K_v и снижение средней перфузии, что, вероятно, связано с преобладанием вазоконстрикции вследствие нарушения функции эндотелия.

Для комплексной оценки влияния различных механизмов регуляции на среднюю перфузию, нами было проведено исследование амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии методом Вейвлет-преобразования. Данные расчеты проводились автоматически в программном комплексе Lakk 2.2.0482. (ООО НПП "ЛАЗМА", Москва). Были исследованы колебания в диапазоне частот 0,0095-0,02 Гц. По данным Р. Kvandal, А. Stefanovska, колебания в данном спектре частот обусловлены периодической базальной секрецией оксида азота эндотелиальными клетками, что отражает эндотелий-зависимую вазодилатацию сосудов микроциркуляторного русла [138]. Это предположение нашло дальнейшее развитие в работах В.В. Сидорова, А.И. Крупаткина [45].

Так же нами было проведено исследование колебаний кровотока в диапазоне частот 0,6-1,6 Гц. Колебания в данном спектре отражают сосудистый механизм регуляции кровотока [44]. Этот параметр зависит от тонуса резистивных сосудов, а также от жесткости сосудистой стенки, что объясняется повышением сосудистого тонуса в группе пациентов старше 45 лет [43] (таблица 8).

Таблица 8 - Результаты исследования амплитуды эндотелиальных и сосудистых осцилляций улиц контрольной группы, курящих и пациентов с ХОБЛ

Показатели	I группа (ХОБЛ I ст.)	II группа (ХОБЛ II ст.)	III группа (Курящие)	IV группа (Группа контроля)
Количество человек (n)	N=23	N=25	N=30	N=25
$A_{\text{эmax}}$, пф.ед.	$0,21 \pm 0,01^*$ ** ***	$0,18 \pm 0,01^*$ ***	$0,25 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,02$
$A_{\text{сmax}}$, пф.ед.	$0,13 \pm 0,01^*$ ** ***	$0,15 \pm 0,01^*$ ** ***	$0,1 \pm 0,004$	$0,1 \pm 0,004$
$A_{\text{эmax}} \backslash M$, %	$5,67 \pm 0,28$	$5,76 \pm 0,44$	$6,67 \pm 0,34$	$7,65 \pm 0,97$

Продолжение таблицы 8

Показатели	I группа (ХОБЛ I ст.)	II группа (ХОБЛ II ст.)	III группа (Курящие)	IV группа (Группа контроля)
$A_{\text{эmax}} \setminus 3\sigma, \%$	$3,01 \pm 0,22$	$3,31 \pm 0,29$	$3,51 \pm 0,19$	$3,49 \pm 0,43$

Пр и м е ч а н и е: * - $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля;

** - $p < 0,01$ в сравнении с предыдущей группой.

*** - $p < 0,01$ в сравнении с группой курящих.

Нами не было выявлено различий в значениях $A_{\text{эmax}}$, $A_{\text{эmax}} \setminus 3\sigma$ и $A_{\text{сmax}}$ у курильщиков, не страдающих ХОБЛ в сравнении с группой контроля. В то же время, значения нормированного по М показателя $A_{\text{эmax}}$ имеют тенденцию к снижению на 12,8% ($p=0,47$).

По результатам обследования, отмечается снижение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне частот у пациентов с ХОБЛ I стадии на 16% ($p < 0,01$), у пациентов с ХОБЛ II стадии на 28% ($p < 0,01$). Учитывая прямую зависимость амплитуды колебаний в данном диапазоне с уровнем базальной секреции NO, как с одним из основных механизмов физиологической вазодилатации, можно предположить, что выявленные изменения обусловлены развитием эндотелиальной дисфункции в данной группе пациентов.

При исследовании амплитуды колебаний перфузии в сосудистом диапазоне выявлено их увеличение в группе пациентов с ХОБЛ I стадии на 30% ($p < 0,01$), в группе пациентов с ХОБЛ II стадии на 50% ($p < 0,01$). Учитывая сопоставимость возрастов в группах контроля и пациентов с ХОБЛ, выявленные изменения можно расценивать как проявление прогрессирующего и более выраженного атеросклеротического процесса в сосудистой стенке по мере прогрессирования ХОБЛ.

Для оценки резервных возможностей кровотока в микроциркуляторном русле, уровня "биологического нуля", а также определения типов

микроциркуляторных нарушений, для всех групп пациентов нами проводилась окклюзионная проба. Для этого на левое предплечье накладывалась манжета тонометра. Датчик флоуметра закреплялся в зоне Захарьина-Геда на левом предплечье. Исследование проводилось в положении сидя в стандартных условиях. В начале исследования в течение 3-х минут регистрировался базальный кровоток, затем в манжете манометра нагнеталось и поддерживалось давление на уровне 250 мм.рт.ст. на 3 минуты. После этого воздух в манжете быстро стравливался, и регистрация ЛДФ-граммы продолжалась до нормализации средней перфузии. Расчет параметров окклюзионной пробы проводился в программном комплексе Lakk 2.2.0482. (ООО НПП "ЛАЗМА", Москва) (таблица 9).

Таблица 9 - Результаты проведения окклюзионной пробы у лиц контрольной группы, курящих и пациентов с ХОБЛ

Показатели	I группа (ХОБЛ I ст.)	II группа (ХОБЛ II ст.)	III группа (Курящие)	IV группа (Группа контроля)
Количество человек (n)	23	25	30	25
$M_{исх}$, пф.ед.	$3,62 \pm 0,17$	$3,01 \pm 0,15^*$ ** ***	$3,72 \pm 0,15$	$3,79 \pm 0,2$
M_{min} , пф.ед.	$1,16 \pm 0,08$	$1,25 \pm 0,04^*$	$1,11 \pm 0,04$	$0,99 \pm 0,04$
$ПФ_{max}$, пф.ед.	$7,71 \pm 0,56^{**}$ ***	$6,25 \pm 0,4^*$ ** ***	$9,38 \pm 0,58$	$8,67 \pm 0,3$
$M_{восст}$, пф.ед.	$3,93 \pm 0,19^{**}$ ***	$3,6 \pm 0,18^{***}$	$4,65 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,21$
РКК, %	$222,43 \pm 20,27$	$211,57 \pm 12,96$	$271,67 \pm 23,73$	$256,9 \pm 24,02$

Примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля;

** - $p < 0,01$ в сравнении с предыдущей группой.

*** - $p < 0,01$ в сравнении с группой курящих.

Полученные данные показали прогрессивное снижение исходной средней перфузии ($M_{исх}$) у курильщиков на 1,85% ($p=0,09$), у пациентов с ХОБЛ I стадии на 4,49% ($p=0,13$), у пациентов с ХОБЛ II стадии на 20,58% ($p<0,01$) в сравнении с группой контроля. Кроме того, отмечается снижение $M_{исх}$ у пациентов с ХОБЛ II стадии в сравнении с пациентами с ХОБЛ I стадии на 16,85% ($p<0,01$). Эти данные сопоставимы с результатами исследования базального кровотока в данных группах пациентов, так как $M_{исх}$ отражает среднюю перфузию тканей.

Величина M_{min} - так называемый, "биологический ноль" - отражает уровень перфузии тканей в момент максимального нагнетания воздуха в манжете манометра, то есть в момент отсутствия артериального притока. Повышение данного уровня ассоциируется с формированием отеков, а так же с увеличением интенсивности обменных процессов в тканях [37]. Нами отмечен прирост данного показателя в группе курильщиков на 12,12% ($p=0,12$), в группе пациентов с ХОБЛ I стадии на 17,17% ($p=0,07$), в группе пациентов с ХОБЛ II стадии на 26,27% ($p<0,01$), что соотносится с частотой развития застойных явлений в сосудах микроциркуляторного русла.

При изучении полученных данных было выявлено прогрессивное ухудшение показателя $ПФ_{max}$ в группе пациентов с ХОБЛ. При I стадии заболевания снижение данного параметра в сравнении с группой контроля составило 11,1% ($p<0,01$), при II стадии 27,9% ($p<0,01$). Кроме того, отмечено достоверное снижение данного показателя у пациентов со II стадией ХОБЛ в сравнении с пациентами с I стадией на 18,9%. Уровень максимальной постокклюзионной перфузии зависит от способности эндотелия выделять вазодилататоры, в первую очередь, оксид азота, в ответ на напряжение сдвига, возникающее после прекращения окклюзии. Кроме того, на величину $ПФ_{max}$ влияет образование продуктов анаэробного метаболизма, оказывающих вазодилататорное воздействие (лактат, углекислота и др.). Негативное влияние на величину $ПФ_{max}$ оказывает наличие стаза и застоя в веноулярном

звене микроциркуляторного русла, наличие и степень выраженности эндотелиальной дисфункции, так как именно эндотелий за счет выработки оксида азота определяет степень выраженности вазодилатации в ответ на постокклюзионную гиперемию [51]. Таким образом, выявленное нами снижение максимальной постокклюзионной перфузии, отмечаемое у пациентов с ХОБЛ, может быть объяснено как наличием венозного застоя в микроциркуляторном русле, что подтверждается увеличением уровня "биологического нуля", так и эндотелиальной дисфункцией, что находит свое подтверждение в снижении амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне. Отмеченное нами повышение ПФ_{max} в группе курящих в сравнении с группой контроля на 8,2% ($p=0,09$), вероятно, обусловлено отсутствием стаза в веноулярном звене, увеличением числа функционирующих капилляров на фоне хронической гипоксии и гипоксемии.

Величина резерва кровотока (РКК) показывает во сколько раз может увеличиться объемная скорость кровотока в микрососудах после окклюзии. Данный параметр вычисляется по формуле $\text{РКК} = \text{ПФ}_{\text{max}} \backslash \text{М}_{\text{исх}} * 100\%$ и в норме составляет 200-300%. Снижение РКК ассоциировано с застойными явлениями в микроциркуляторном русле, с увеличением притока в микроциркуляторное русло, а повышение - с большим числом потенциально функционирующих капилляров, то есть с исходным функциональным разрежением микроциркуляторного русла, наличием спазма микроциркуляции [51]. Относительное увеличение РКК у курящих в сравнении с группой контроля на 5,7% ($p=0,07$) вероятно было связано с преобладанием сосудистого спазма в данной группе обследованных. Снижение величины РКК у пациентов с ХОБЛ в сравнении с группой контроля - на I стадии заболевания на 13,4% ($p=0,07$), на II стадии - на 17,6% ($p=0,06$), возможно связано с преобладанием застойных явлений в микроциркуляторном русле.

На основании уровня $\text{М}_{\text{исх}}$ и РКК нами были определены типы микроциркуляции. К ним относятся нормоциркуляторный, гиперемический,

спастический, застойно-стазический (Табл. 2). При наличии расхождения в уровнях $M_{исх}$ и РКК, решающее значение отдавалось РКК как показателю, отражающему функциональные возможности сосудов микроциркуляторного русла [37]. Наличие у пациентов спастического и застойно-стазического типов микроциркуляторных нарушений ассоциировано с более тяжелым течением заболевания, а также с худшим прогнозом [45, 51].

На рисунке 22 представлено соотношение частоты встречаемости различных типов микроциркуляции у обследованных.

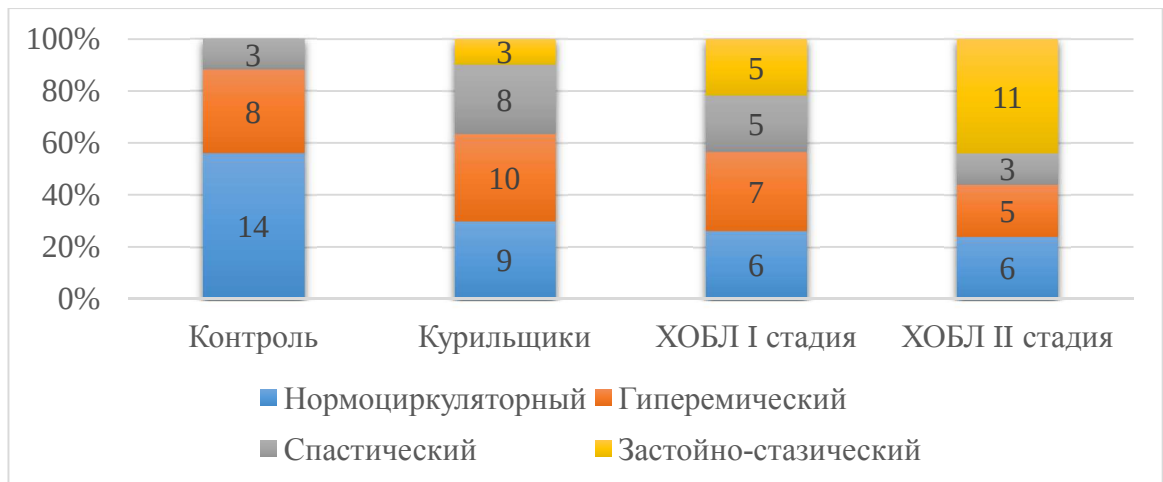


Рис. 22. Типы микроциркуляторных нарушений у курящих лиц и пациентов с ХОБЛ.

Нами отмечено значительное нарастание частоты встречаемости застойно-стазического типа микроциркуляции по мере прогрессирования ХОБЛ. В группе контроля не было выявлено данного типа микроциркуляторных нарушений, в группе курящих он выявлен у 3 из 30 обследованных (10%), в группе пациентов с ХОБЛ I стадии у 5 из 23 пациентов (21,7%), а среди пациентов с ХОБЛ II стадии у 11 из 25 человек (44%). Если оценивать суммарную частоту встречаемости спастического и застойно-стазического типов микроциркуляции, также отмечается нарастание их распространенности - у курящих данные микроциркуляторные нарушения выявлены у 11 из 30 человек (36,6%), среди пациентов с ХОБЛ I стадии - у 10 из 23 человек (43,5%), с ХОБЛ II стадии - у 14 из 25 обследованных (56%). Увеличение частоты встречаемости застойно-стазического типа микроциркуляторных нарушений может быть расценено как истощение

компенсаторных возможностей к вазодилатации и развитие гипореактивности в ответ на проведение окклюзионной пробы в связи с усилением дисфункции эндотелия, сопровождающейся недостатком выработки оксида азота.

При изучении корреляционных взаимосвязей, выявляется обратная зависимость величины средней перфузии от среднего колебания перфузии у курящих и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=-0,53$, $p<0,01$; $r=-0,53$, $p<0,01$; $r=-0,57$, $p<0,01$ соответственно) (рис. 23). Полученные данные можно расценивать как негативное влияние нарушения активных и пассивных регуляторных механизмов на величину перфузии тканей. При оценке вклада колебаний в эндотелиальном диапазоне на величину средней перфузии, нами выявлено отсутствие значимых корреляций между данными параметрами у курящих ($r=0,26$, $p=0,17$). В то же время, у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями отмечается высокая зависимость между средней перфузией и $A_{\text{эmax}}$ ($r=0,77$, $p<0,001$; $r=0,71$, $p<0,001$) (рис. 24). Учитывая однонаправленность изменений, отсутствие существенного влияния на величину средней перфузии со стороны колебаний в сосудистом диапазоне у пациентов с ХОБЛ I стадии ($r=-0,25$, $p=0,24$), отмеченное снижение средней перфузии в данной группе может быть обусловлено снижением вазодилатирующей способности эндотелия. Это подтверждается обратной зависимостью между $A_{\text{эmax}}$ и σ в группе пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=-0,44$, $p<0,05$, $r=-0,56$, $p<0,001$ соответственно). В группе пациентов с ХОБЛ II стадии отмечается корреляционная зависимость между величиной средней перфузии и амплитудой колебаний в сосудистом диапазоне ($r=0,66$, $p<0,01$). Указанная закономерность, вероятно, обусловлена выраженными процессами атеросклероза в сосудистой стенке. Нами были выявлены взаимосвязи между значениями $A_{\text{эmax}}$ и величиной ПФ_{max} как у курильщиков ($r=0,45$, $p<0,05$), так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=0,6$, $p<0,01$ и $r=0,7$, $p<0,001$ соответственно). Величина ПФ_{max} отражает степень выраженности постокклюзионной гиперемии, что в основном связано с выработкой оксида азота эндотелием. Учитывая связь величины $A_{\text{эmax}}$ с уровнем базальной секреции оксида азота, выявленные взаимосвязи

закономерно свидетельствуют об усилении дисфункции эндотелия по мере утяжеления ХОБЛ.

При оценке корреляционных взаимодействий Kv нами обнаружена обратная взаимосвязь с уровнем амплитуды эндотелиальных колебаний у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=-0,73$, $p<0,001$; $r=-0,64$, $p<0,001$ соответственно). Выявленные закономерности определяют вклад эндотелиальных механизмов регуляции микроциркуляции в общий уровень перфузии на уровне микроциркуляторного русла (рис. 25). У курильщиков данная закономерность отмечалась, однако не была достоверна ($r=-0,24$, $p=0,21$).

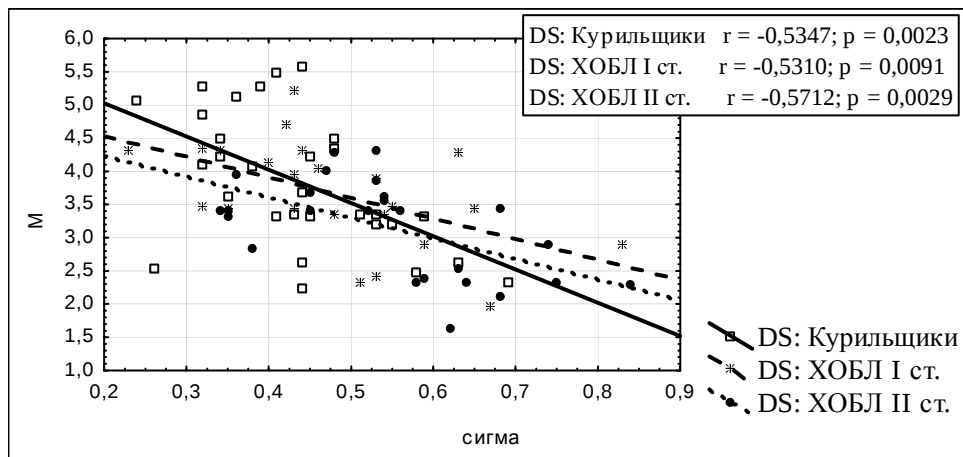


Рис.23. Корреляционная взаимосвязь между средней перфузией (M) и средним колебанием перфузии (σ) (курящие $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

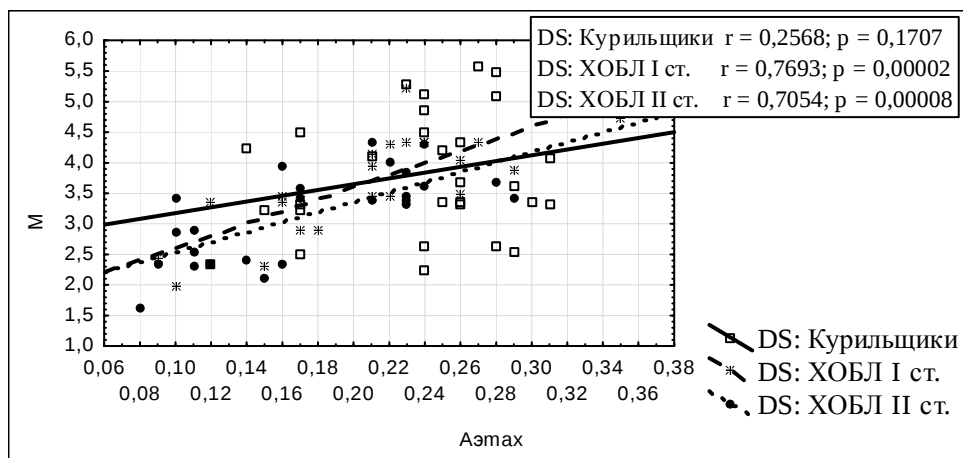


Рис.24. Корреляционная взаимосвязь между средней перфузией (M) и амплитудой колебаний в эндотелиальном диапазоне ($A_{\max}$) (курящие $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

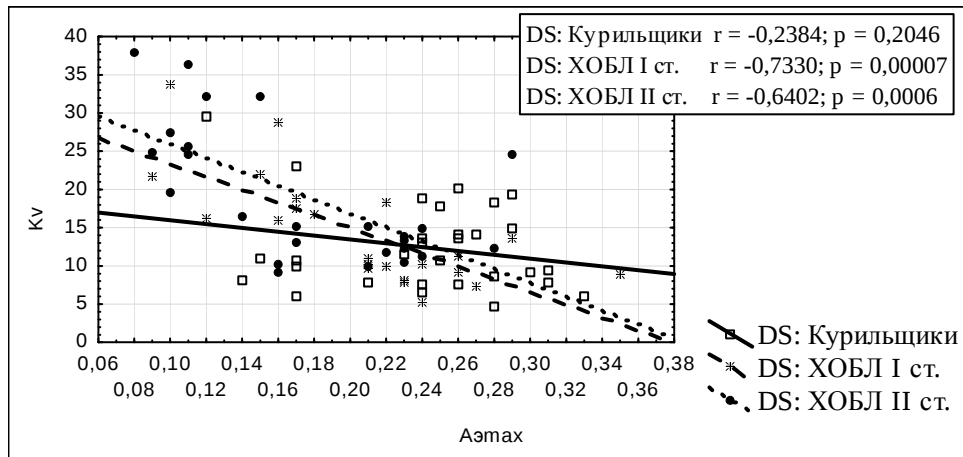


Рис.25. Корреляционная взаимосвязь между коэффициентом вариации (Kv) и амплитудой колебаний в эндотелиальном диапазоне (А_{мах}) (курящие n=30, ХОБЛ I стадия n=23, ХОБЛ II стадия n=25).

В ходе исследования было отмечено негативное влияние стажа курения на величину средней перфузии, достоверно выраженное у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r = -0,53$, $p < 0,01$ и $r = -0,5$, $p < 0,05$ соответственно). Также стаж курения влиял на качество перфузии, отражающееся в значении Kv. Данная тенденция отмечена как у курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r = 0,43$, $p < 0,05$; $r = 0,45$, $p < 0,05$; $r = 0,58$, $p < 0,01$ соответственно) (рис. 26).

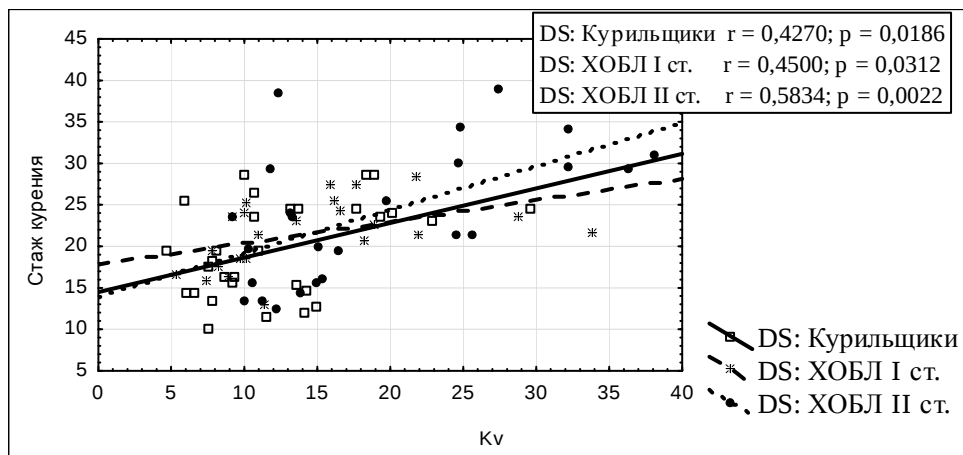


Рис.26. Влияние стажа курения на Kv (курящие n=30, ХОБЛ I стадия n=23, ХОБЛ II стадия n=25).

Кроме того, длительность курения оказывала негативное влияние на амплитуду колебаний в эндотелиальной диапозоне у курильщиков и

пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=-0,35$, $p=0,053$; $r=-0,6$, $p<0,05$; $r=-0,58$, $p<0,01$ соответственно). Достоверное влияние на амплитуду колебаний в сосудистом диапазоне выявлено у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=0,52$, $p<0,05$ и $r=0,48$, $p<0,05$), у курильщиков такой закономерности выявлено не было ($r=0,26$, $p=0,16$).

При анализе взаимосвязей между величиной СДЛА и амплитудой колебаний в эндотелиальном диапазоне нами обнаружена обратная зависимость между данными параметрами у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=-0,63$, $p<0,01$ и $r=-0,46$, $p<0,05$ соответственно), у курильщиков эта закономерность носила недостоверный характер ($r=-0,27$, $p=0,16$) (рис. 27).

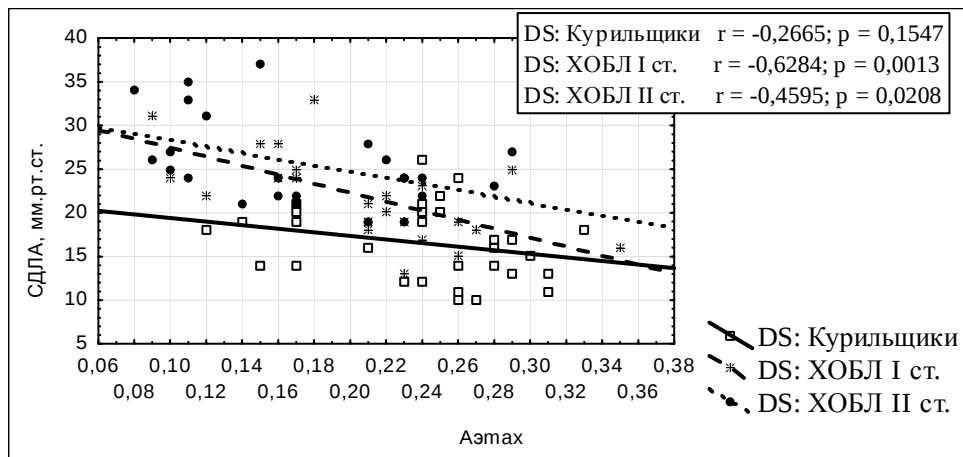


Рис.27. Взаимосвязь между уровнем СДЛА и $A_{\max}$. (курящие $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

Анализируя взаимосвязь $A_{\max}$ и показателей ЭхоКГ, отражающих процессы ремоделирования правых отделов сердца, нами выявлены тесные, но недостоверные корреляции у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями с КДР ПП ($r=-0,5$, $p=0,052$, $r=-0,74$, $p=0,064$ соответственно), КДР ПЖ ($r=-0,43$, $p=0,053$; $r=-0,34$, $p=0,16$ соответственно), а также со степенью выраженности диастолической дисфункции (E/A) ($r=0,53$, $p=0,052$; $r=0,71$, $p=0,059$ соответственно).

Нами были изучены взаимосвязи между атеросклеротическим поражением периферических артерий, показателями липидного спектра и параметрами лазерной доплеровской флоуметрии (таблица 10).

Таблица 10 - Корреляционные взаимосвязи между показателями липидного обмена и ЛДФ у курящих и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями

Показатели	Диагноз	М, пф. ед.	σ, пф.ед.	Kv, %	A _{эmax} , пф.ед.	A _{сmax} , пф.ед.
ЛПИ, у.е.	Курящие	0,38*	-0,45*	-0,51*	0,37*	-0,20
	ХОБЛ I ст.	0,47*	-0,43*	-0,51*	0,38	-0,42*
	ХОБЛ II ст.	0,66*	-0,58*	-0,67*	0,71**	-0,65*
ОХ, ммоль/л	Курящие	-0,50**	0,30	-0,03	-0,36	0,32
	ХОБЛ I ст.	-0,52**	0,20	0,35	-0,54*	0,14
	ХОБЛ II ст.	-0,52*	0,13*	0,19*	-0,27*	0,40*
ЛПНП, ммоль/л	Курящие	-0,40*	0,46*	0,01	-0,50*	0,43*
	ХОБЛ I ст.	-0,46*	0,41	0,29	-0,37	0,30
	ХОБЛ II ст.	-0,47*	0,36	0,43*	-0,34	0,44*
ЛПВП, ммоль/л	Курящие	0,24	-0,64**	-0,11	0,50*	-0,34
	ХОБЛ I ст.	0,33	-0,48*	-0,29	0,20	-0,18
	ХОБЛ II ст.	0,39*	-0,47*	-0,55*	0,24	-0,14
ТГ, ммоль/л	Курящие	-0,30	0,18	0,04	-0,29	0,35
	ХОБЛ I ст.	-0,54*	0,37	0,43*	-0,61**	0,25
	ХОБЛ II ст.	-0,46*	0,41*	0,50*	-0,43*	0,41*

Продолжение таблицы 10

Показатели	Диагноз	М, пф.ед.	σ , пф.ед.	Kv, %	A _{эмах} , пф.ед.	A _{смах} , пф.ед.
КА, у.е.	Курящие	-0,43*	0,66**	0,02	-0,59**	0,42*
	ХОБЛ I ст.	-0,62**	0,63**	0,47*	-0,56*	0,11
	ХОБЛ II ст.	-0,42*	0,42*	0,53*	-0,23	0,35
ТКИМ, мм.	Курящие	-0,51**	0,38*	0,28	-0,19	0,44*
	ХОБЛ I ст.	-0,46*	0,47*	0,42*	-0,38*	0,35*
	ХОБЛ II ст.	-0,72**	0,68*	0,69*	-0,73**	0,73**

Примечания: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Наиболее тесная связь с показателями липидного обмена отмечается у параметра средней перфузии как у курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. Данный параметр тесно коррелирует с показателями атерогенеза в сосудистой стенке, что отражается в прямой связи с величиной ЛПИ у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=0,38$, $p < 0,05$; $r=0,47$, $p < 0,05$ и $r=0,66$, $p < 0,05$ соответственно) и в обратной взаимосвязи с величиной ТКИМ ($r=-0,51$, $p < 0,05$; $r=-0,46$, $p < 0,05$ и $r=-0,72$, $p < 0,01$ соответственно). У курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями отмечаются корреляции между показателями ЛПИ и амплитудой колебаний в эндотелиальном диапазоне, наиболее тесная у пациентов с ХОБЛ II стадии ($r=0,37$, $p < 0,05$; $r=0,38$, $p=0,052$ и $r=0,71$, $p < 0,01$ соответственно), с амплитудой колебаний в сосудистом диапазоне ($r=-0,2$, $p=0,14$; $r=-0,42$, $p < 0,05$ и $r=-0,65$, $p < 0,05$ соответственно). Схожие взаимосвязи с данными показателями микроциркуляции обнаруживаются и у ТКИМ, что объяснимо системностью процесса атеросклероза. Выявленные корреляции между ЛПИ и A_{смах} отражают единство процессов поражения сосудистой стенки в процессе атерогенеза с изменениями в микроциркуляторном русле, что обусловлено увеличением жесткости сосудистой стенки по мере развития атеросклероза,

закономерным увеличением скорости пульсовой волны, приводящим в итоге к увеличению скорости притока крови в микроциркуляторное русло по приносящим артериолам. Это предположение находит свое подтверждение в данных литературы [43, 44]. Взаимосвязь между ЛПИ и $A_{\text{эмах}}$, вероятно, отражает взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического поражения сосудистой стенки. У курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями нами обнаружены корреляции между $A_{\text{эмах}}$ и ОХ ($r=-0,36$, $p=0,16$; $r=-0,54$, $p<0,05$ и $r=-0,27$, $p<0,05$ соответственно), ЛПНП ($r=-0,5$, $p<0,05$; $r=-0,37$, $p=0,055$ и $r=-0,34$, $p=0,068$ соответственно), ЛПВП ($r=0,5$, $p<0,05$; $r=0,2$, $p=0,14$ и $r=0,24$, $p=0,16$ соответственно), ТГ ($r=-0,29$, $p=0,25$; $r=-0,61$, $p<0,01$ и $r=-0,43$, $p<0,05$ соответственно), а также с коэффициентом атерогенности ($r=-0,59$, $p<0,01$; $r=-0,56$, $p<0,05$ и $r=-0,23$, $p=0,12$ соответственно). Выявленная взаимосвязь $A_{\text{эмах}}$ с показателями липидного спектра подтверждает предположение Г.Е. Гендлина (2011) о том, что липидные фракции, а также общий холестерин, относят к косвенным маркерам эндотелиальной дисфункции [16].

3.4. Изменения показателей биохимических маркеров повреждения эндотелия и системного воспаления у курящих лиц и больных с ХОБЛ I и II стадиями

У курящих лиц в патогенезе ХОБЛ и сердечно-сосудистых осложнений, важную роль играет развитие дисфункции эндотелия, а также хронического персистирующего воспаления в сосудистой стенке, которые приводят к развитию легочной гипертензии, являющейся важным предиктором выживаемости пациентов с ХОБЛ [2, 23].

Нами были изучены прямые маркеры дисфункции эндотелия – фактор Виллебранда и уровень эндотелина-1 в крови, а также не прямые маркеры, к которым относятся фибриноген и С-реактивный белок. Кроме того, нами был изучен уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который является ведущим фактором ангиогенеза, блокирует апоптоз эндотелиальных клеток,

усиливает проницаемость сосудистой стенки и вазодилатацию. По данным S.D. Aaron et al уровень VEGF коррелирует с интерлейкином 6, фактором некроза опухоли, системным воспалительным процессом и сосудистым ремоделированием [81] (таблица 11).

Таблица 11 - Показатели биохимических маркеров повреждения эндотелия у курящих и пациентов с ХОБЛ

Показатели	I группа (ХОБЛ I ст.)	II группа (ХОБЛ II ст.)	III группа (Курящие)	IV группа (Группа контроля)
Количество человек (n)	N=23	N=25	N=30	N=25
Фибриноген, г\л	3,49±0,18	4,22±0,21* **	2,98±0,13	3,15±0,15
СРБ, мг\мл	3,33±0,32* ** ***	5,16±0,33* ** ***	2,38±0,24	2,12±0,3
эндотелин-1, фмоль\мл	2,96±0,33*	3,84±0,4* ***	2,42±0,21*	1,19±0,19
VEGF, пг\мл	202,67±23,3* ** ***	246,18±31,8* ***	140,77±19,3	101,27±17,57
Фактор Виллебранда, %	97,04±3,5*	107,56±4,89*	92,53±2,19*	87±3,5

Примечания: * - $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля;

** - $p < 0,01$ в сравнении с предыдущей группой

*** - $p < 0,01$ в сравнении с группой курящих.

Нами было отмечено повышение маркеров системного воспаления у пациентов с ХОБЛ. Так, уровень фибриногена повышен на 10,7% ($p=0,059$) в сравнении с группой контроля у пациентов с ХОБЛ I стадии и на 33,9% ($p < 0,01$) у пациентов с ХОБЛ II стадии. У курящих лиц достоверных изменений данного показателя обнаружено не было.

Уровень С-реактивного белка повышен на 12,2% ($p=0,06$) в группе курящих в сравнении с группой контроля. У пациентов с ХОБЛ I стадии концентрация С-реактивного белка была больше на 57,1% ($p < 0,01$), у

пациентов с ХОБЛ II стадии на 143,3% ($p<0,01$) в сравнении с контрольной группой. Кроме того, нами отмечено достоверное повышение С-реактивного белка при сравнении групп между собой: у пациентов с ХОБЛ I стадии он повышен на 39,9% в сравнении с курящими, у пациентов с ХОБЛ II стадии концентрация СРБ выше, чем у пациентов с ХОБЛ I стадии на 54,9%.

При исследовании уровня эндотелина-1нами было отмечено повышение его концентрации в плазме курящих на 103,3% ($p<0,01$), у пациентов с ХОБЛ I стадии на 148,7% ($p<0,01$), у пациентов с ХОБЛ II стадии на 222,6% ($p<0,01$) в сравнении с группой контроля. В то же время, несмотря на повышение концентрации эндотелина-1 по мере прогрессирования ХОБЛ, достоверных различий при сравнении результатов исследования с группой курящих выявлено не было.

Уровень эндотелина-1 ассоциируется с более агрессивными процессами ремоделирования правых и левых отделов сердца с формированием хронического легочного сердца и развитием легочной гипертензии [43].

Фактор роста сосудистого эндотелия в нашем исследовании также имел тенденцию к повышению как у курильщиков (на 39% ($p=0,08$)), так и у пациентов с ХОБЛ – на I стадии заболевания на 100,1% ($p<0,01$), на II стадии заболевания на 143,1% ($p<0,01$). Также его уровень был достоверно выше при сравнении пациентов с ХОБЛ I стадии и курильщиков на 43,9% ($p<0,01$). Экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия усиливается под влиянием гипоксии, что находит свое отражение в увеличении его концентрации по мере утяжеления дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ [156]. VEGF стимулирует секрецию фактора Виллебранда эндотелиальными клетками. Нами было отмечено достоверное повышение уровня фактора Виллебранда у курильщиков на 6,4% ($p<0,01$), у пациентов с ХОБЛ I стадии на 11,5% ($p<0,01$), у пациентов с ХОБЛ II стадии на 23,6% ($p<0,01$). Установлено повышение фактора Виллебранда при заболеваниях, сопровождающихся развитием дисфункции эндотелия [4, 46].

При проведении корреляционного анализа, нами отмечена зависимость концентрации СРБ и фибриногена как у курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=0,7$, $p<0,001$; $r=0,61$, $p<0,01$; $r=0,66$, $p<0,001$ соответственно) (рис. 28). Концентрация эндотелина-1 коррелировала с уровнем фактора роста сосудистого эндотелия и у курильщиков, и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=0,59$, $p<0,01$; $r=0,57$, $p<0,01$; $r=0,78$, $p<0,001$ соответственно) (рис. 29). Поскольку VEGF стимулирует выработку фактора Виллебранда, нами закономерно выявлена прямая зависимость между этими показателями у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. ($r=0,73$, $p<0,001$; $r=0,67$, $p<0,001$; $r=0,88$, $p<0,001$ соответственно) (рис. 30).

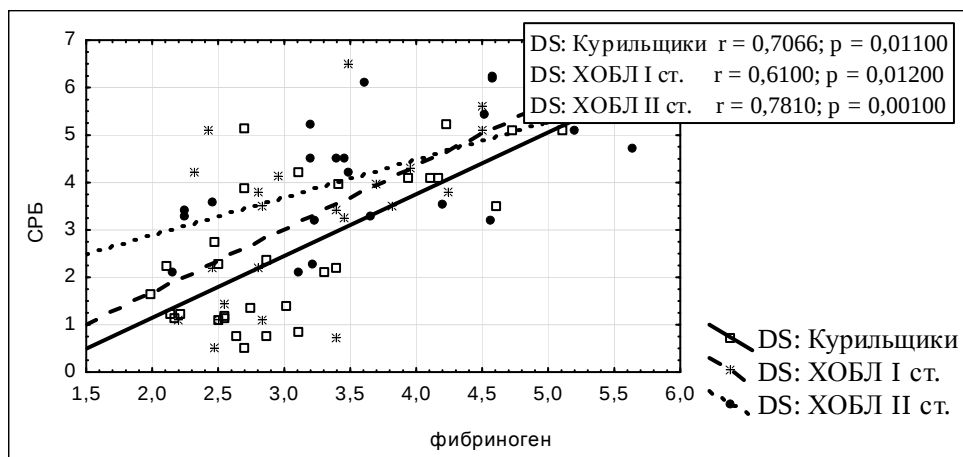


Рис.28. Корреляционная взаимосвязь между уровнем фибриногена и С-реактивного белка (курильщики $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

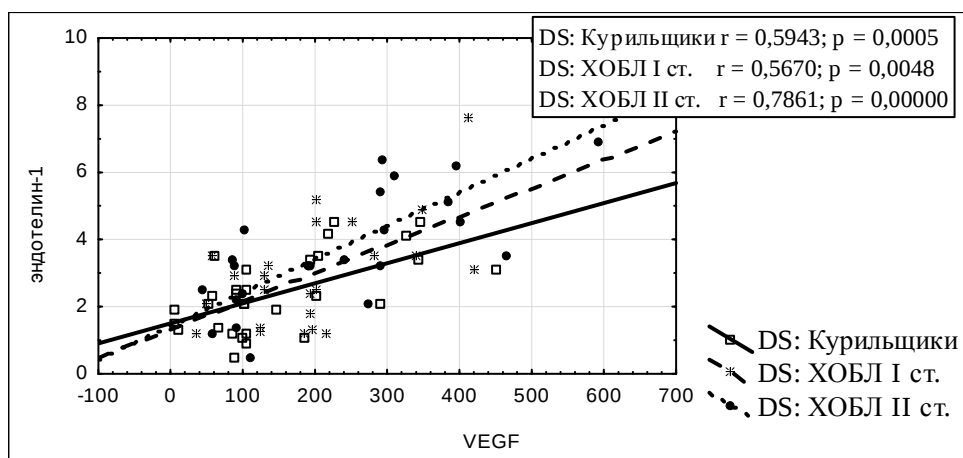


Рис.29. Корреляционная взаимосвязь между уровнем эндотелина-1 и фактором роста сосудистого эндотелия (курящие $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

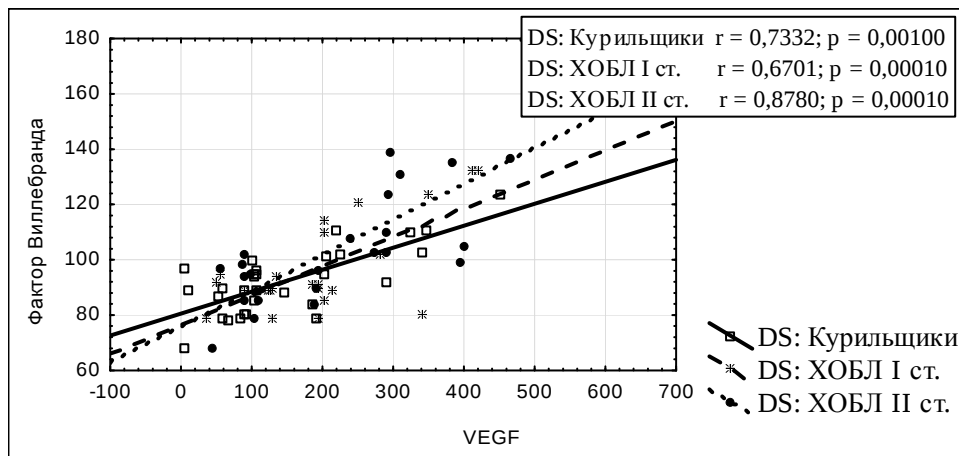


Рис.30. Корреляционная взаимосвязь между уровнем фактора роста сосудистого эндотелия и фактором Виллебранда (курящие n=30, ХОБЛ I стадия n=23, ХОБЛ II стадия n=25).

Уровень эндотелина-1 и у курильщиков, и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями также тесно коррелировал с маркерами системного воспаления - с СРБ ($r=0,68$, $p<0,001$; $r=0,67$, $p<0,001$ и $r=0,46$, $p<0,05$ соответственно), фибриногеном ($r=0,57$, $p<0,01$; $r=0,65$, $p<0,001$; $r=0,43$, $p<0,05$ соответственно), фактором Виллебранда ($r=0,49$, $p<0,01$; $r=0,63$, $p<0,01$; $r=0,69$, $p<0,001$ соответственно). Кроме того, фактор Виллебранда коррелировал с показателями системного воспаления у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями - с СРБ ($r=0,5$, $p<0,01$; $r=0,45$, $p<0,05$; $r=0,41$, $p<0,05$ соответственно) и с концентрацией фибриногена ($r=0,23$, $p=0,21$; $r=0,46$, $p<0,05$; $r=0,63$, $p<0,01$ соответственно). Выявленные закономерности отражают взаимосвязь и единство процессов системного воспаления и эндотелиальной дисфункции как у курильщиков, так и у больных с ХОБЛ на начальной стадии.

Результаты оценки взаимосвязей между нарушениями липидного обмена и системным воспалением, а также эндотелиальной дисфункцией представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Корреляционные взаимосвязи между системным воспалением, дисфункцией эндотелия и нарушениями липидного обмена у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями

Показатели	Диагноз	Фибриноген, г\л	СРБ, мг\л	Эндотелин-1, фмоль\мл	VEGF, пг\мл	Фактор Виллебранда, %
ЛПНП, усл. ед.	Курящие	-0,52*	-0,31	-0,18	-0,13	-0,28
	ХОБЛ I ст.	-0,44*	-0,51*	-0,57*	-0,42*	-0,39
	ХОБЛ II ст.	-0,59*	-0,47*	-0,66**	-0,75*	-0,79**
ОХ, ммоль\л	Курящие	0,42*	0,52*	0,36	0,50*	0,48*
	ХОБЛ I ст.	0,28	0,62*	0,44*	0,18	0,39
	ХОБЛ II ст.	0,66*	0,67*	0,22	0,20	0,46*
ЛПНП, ммоль\л	Курящие	0,66**	0,50*	0,44*	0,46*	0,44*
	ХОБЛ I ст.	0,48*	0,52*	0,29	0,27	0,53*
	ХОБЛ II ст.	0,66*	0,57*	0,26	0,24	0,46*
ЛПВП, ммоль\л	Курящие	-0,47*	-0,30	-0,45*	-0,06	-0,30
	ХОБЛ I ст.	-0,49*	-0,17	-0,36	-0,26	-0,42*
	ХОБЛ II ст.	0,05	0,13	-0,21	-0,12	0,04
ТГ, ммоль\л	Курящие	0,43*	0,37*	0,31	0,53*	0,42*
	ХОБЛ I ст.	0,30	0,69**	0,52*	0,40	0,37
	ХОБЛ II ст.	0,60*	0,37*	0,40*	0,59*	0,69*

Продолжение таблицы 12

Показатели	Диагноз	Фибриноген, г\л	СРБ, мг\л	Эндотелин-1, фмоль\мл	VEGF, пг\мл	Фактор Виллебранда, %
КА, усл.ед.	Курящие	0,70**	0,45*	0,47*	0,31	0,39*
	ХОБЛ I ст.	0,34	0,50*	0,55*	0,26	0,55*
	ХОБЛ II ст.	0,25	0,10	0,19	0,26	0,25
ТКИМ, мм.	Курящие	0,45*	0,65*	0,32	0,37*	0,42*
	ХОБЛ I ст.	0,38	0,65**	0,59*	0,50*	0,55*
	ХОБЛ II ст.	0,53*	0,41*	0,69**	0,74**	0,69**

Примечания: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

При исследовании, маркеры системного воспаления были связаны со степенью выраженности атеросклеротического поражения сосудов как у курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. Так, уровень фибриногена в данных группах пациентов был взаимосвязан с ЛПИ ($r = -0,52$, $p < 0,05$; $r = -0,44$, $p < 0,05$; $r = -0,59$, $p < 0,05$ соответственно) и с ТКИМ ($r = 0,45$, $p < 0,05$; $r = 0,38$, $p = 0,056$; $r = 0,53$, $p < 0,05$ соответственно). Уровень СРБ так же коррелировал в этих группах с ЛПИ ($r = -0,31$, $p = 0,15$; $r = -0,51$, $p < 0,05$; $r = -0,47$, $p < 0,05$ соответственно) и с ТКИМ ($r = 0,65$, $p < 0,05$; $r = 0,65$, $p < 0,01$; $r = -0,41$, $p < 0,05$ соответственно). То есть, уровень фибриногена обнаруживает более тесные связи и у курильщиков, и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями с величиной ЛПИ, уровень СРБ больше коррелирует в этих группах со значениями ТКИМ. Также стоит отметить взаимосвязь маркеров системного воспаления со степенью выраженности нарушений липидного обмена как у курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. Наиболее тесные взаимосвязи, как у курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ, отмечаются между концентрацией СРБ и уровнем общего холестерина ($r = 0,52$, $p < 0,05$; $r = 0,62$, $p < 0,05$; $r = 0,67$, $p < 0,05$ соответственно), уровнем ЛПНП ($r = 0,50$, $p < 0,05$;

$r=0,52$, $p<0,05$; $r=0,57$, $p<0,05$ соответственно), уровнем ТГ ($r=0,37$, $p<0,05$; $r=0,69$, $p<0,01$; $r=0,37$, $p<0,05$ соответственно).

Уровень эндотелина-1 также коррелировал со степенью выраженности атеросклеротических изменений в сосудах курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями, однако, достоверные взаимосвязи с ЛПИ ($r=-0,57$, $p<0,05$ и $r=-0,66$, $p<0,01$ соответственно) и ТКИМ ($r=0,59$, $p<0,05$ и $r=0,69$, $p<0,01$ соответственно) обнаруживаются только у пациентов с ХОБЛ, что может свидетельствовать о возрастающем вкладе дисфункции эндотелия в процессы атерогенеза на фоне развития необратимой бронхиальной обструкции у курильщиков. Уровень фактора Виллебранда коррелировал преимущественно с величиной ТКИМ как у курильщиков ($r=0,42$, $p<0,05$), так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=0,55$, $p<0,05$ и $r=0,69$, $p<0,01$ соответственно). Кроме того, у пациентов с ХОБЛ II стадии отмечалась взаимосвязь между уровнем фактора Виллебранда и ЛПИ ($r=-0,79$, $p<0,01$). Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции со степенью выраженности нарушений липидного обмена в большей степени прослеживается с концентрацией фактора Виллебранда. У курильщиков отмечены корреляции фактора Виллебранда с уровнем ОХ ($r=0,48$, $p<0,05$). У пациентов с ХОБЛ I стадии данные корреляции недостоверны ($r=0,39$, $p=0,08$), а у пациентов с ХОБЛ II стадии корреляции достоверны и умеренно выражены ($r=0,46$, $p<0,05$). Концентрация ЛПНП связана с уровнем фактора Виллебранда как у курильщиков ($r=0,44$, $p<0,05$), так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=0,53$, $p<0,05$ и $r=0,46$, $p<0,05$ соответственно). Обнаруженные закономерности связи уровня фактора Виллебранда со степенью выраженности атеросклероза и дислипотеинемии находят свое подтверждение в работах ряда авторов [90, 136, 187, 190].

Общность процессов атерогенеза и дисфункции эндотелия обусловлена влиянием гиперхолестеринемии, повышения концентрации ЛПНП на NO-синтазы, в частности на NOS-3, подавлением выработки цГМФ, подавлением захвата L-аргинина эндотелиоцитами, что приводит к снижению выработки

оксида азота, повышению синтеза вазоконстрикторов, в частности, эндотелина-1 [30, 93].

Нами отмечены умеренные корреляции между уровнем VEGF и степенью выраженности атеросклеротических поражений сосудов у пациентов с ХОБЛ I стадии - с ЛПИ ($r=-0,42$, $p<0,05$) и с ТКИМ ($r=0,5$, $p<0,05$). У пациентов с ХОБЛ II стадии отмечаются более тесные связи между концентрацией VEGF и ЛПИ ($r=-0,75$, $p<0,05$) и ТКИМ ($r=0,74$, $p<0,01$). Фактор роста сосудистого эндотелия является одним из основных факторов, защищающих эндотелий от апоптоза. Обнаруживаемое в ряде работ повышение концентрации VEGF на начальных стадиях ХОБЛ носит компенсаторный эндотелий-протективный характер. В данных работах показано резкое снижение концентрации VEGF у пациентов с III и IV стадиями ХОБЛ по мере истощения защитных механизмов [135, 161]. Таким образом, повышение уровня VEGF при нарастании атеросклеротического поражения сосудов можно расценивать как эндотелий-протективный ответ организма на увеличения тяжести эндотелиальной дисфункции, ассоциированной со степенью выраженности атеросклероза у пациентов с ХОБЛ I стадии.

Нами были проанализированы взаимосвязи между системным воспалением, нарушением функции эндотелия и процессами ремоделирования миокарда у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями (таблица 13).

У курильщиков не выявлено значимых корреляций между маркерами системного воспаления и процессами ремоделирования миокарда. Из маркеров эндотелиальной дисфункции в группе курильщиков отмечается слабая взаимосвязь между концентрацией эндотелина-1 и величиной ДСЛА ($r=0,44$, $p<0,05$), а также между уровнем VEGF и значениями СДЛА ($r=0,43$, $p<0,05$). Выявленные взаимосвязи могут свидетельствовать о преимущественном вкладе дисфункции эндотелия в отмечаемую тенденцию к повышению СДЛА в группе курильщиков.

Таблица 13 - Корреляционные взаимосвязи между системным воспалением, дисфункцией эндотелия и показателями Эхо КГ у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями

Показатели	Диагноз	Фибриноген, г\л	СРБ, мг\л	Эндотелин-1, фмоль\мл	VEGF, пг\мл	Фактор Виллебранда, %
МСРПП Ж (Е) м\с	Курящие	-0,19	-0,05	-0,20	-0,01	0,14
	ХОБЛ I ст.	-0,41	-0,50*	-0,55*	-0,39	-0,40
	ХОБЛ II ст.	-0,42*	-0,45*	-0,44*	-0,33*	-0,34*
МСППП Ж (А) м\с	Курящие	0,07	0,07	0,14	0,17	0,09
	ХОБЛ I ст.	0,37	0,64*	0,73**	0,29	0,40
	ХОБЛ II ст.	0,42*	0,42*	0,53*	0,36*	0,40*
Е\А	Курящие	-0,15	-0,09	-0,19	-0,13	-0,04
	ХОБЛ I ст.	-0,33	-0,63*	-0,72**	-0,30	-0,41
	ХОБЛ II ст.	-0,47*	-0,48*	-0,56*	-0,39*	-0,43*
СДЛА, мм.рт.ст.	Курящие	0,17	0,13	0,30	0,43*	0,32
	ХОБЛ I ст.	0,18	0,53*	0,71**	0,33	0,36
	ХОБЛ II ст.	0,37*	0,48*	0,55*	0,43*	0,44*
ФВ, %	Курящие	0,09	0,04	0,01	-0,22	-0,19
	ХОБЛ I ст.	0,31	0,12	-0,01	0,06	0,04
	ХОБЛ II ст.	-0,12	-0,22	-0,18	-0,23*	-0,19
КДР ПП, мм	Курящие	0,08	0,01	0,29	0,31	0,17
	ХОБЛ I ст.	0,32	0,64*	0,73**	0,30	0,42*
	ХОБЛ II ст.	0,42*	0,42*	0,57*	0,46*	0,48*

Продолжение таблицы 13

Показатели	Диагноз	Фибриноген, г\л	СРБ, мг\л	Эндо- лин-1, фмоль\м л	VEGF, пг\мл	Фактор Виллебр анда, %
КДР ПЖ, мм	Курящие	0,03	-0,10	0,35	0,27	0,02
	ХОБЛ I ст.	0,42*	0,55*	0,69**	0,26	0,33
	ХОБЛ II ст.	0,37*	0,41*	0,52*	0,34*	0,35*
ТПС ПЖ, мм	Курящие	0,00	0,13	-0,01	0,00	0,16
	ХОБЛ I ст.	0,03	0,51*	0,54*	0,26	0,26
	ХОБЛ II ст.	0,30*	0,46*	0,43*	0,31*	0,36*
ДСЛА, мм	Курящие	0,14	0,14	0,44*	0,17	0,26
	ХОБЛ I ст.	0,13	0,51*	0,42*	-0,01	0,16
	ХОБЛ II ст.	0,35*	0,51*	0,51*	0,30*	0,34*
ИММЛЖ , г\м ²	Курящие	0,42*	0,09	-0,20	-0,47*	-0,23
	ХОБЛ I ст.	-0,06	0,16	0,02	0,16	0,28
	ХОБЛ II ст.	0,21	0,20	0,12	-0,01	0,03

Примечания: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Наиболее значимые связи с процессами ремоделирования правых отделов сердца пациентов с ХОБЛ I и II стадиями выявлены у эндотелина-1. Так, уровень эндотелина-1 коррелировал со степенью выраженности диастолической дисфункции правого желудочка у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями - с МСРН ПЖ ($r = -0,55$, $p < 0,05$ и $r = -0,44$, $p < 0,05$ соответственно), МСПН ПЖ ($r = 0,73$, $p < 0,01$ и $r = 0,53$, $p < 0,05$ соответственно), Е\А ($r = -0,72$, $p < 0,01$ и $r = -0,56$, $p < 0,05$ соответственно). Кроме того, выявлены взаимосвязи между уровнем эндотелина-1 и морфометрическими показателями правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями - с КДР ПП ($r = 0,64$, $p < 0,01$

и $r=0,57$, $p<0,05$ соответственно), КРД ПЖ ($r=0,55$, $p<0,01$ и $r=0,52$, $p<0,05$ соответственно), ТПС ПЖ ($r=0,51$, $p<0,05$ и $r=0,43$, $p<0,05$ соответственно). Также концентрация эндотелина-1 прямо коррелировала с уровнем СДЛА ($r=0,71$, $p<0,01$ и $r=0,55$, $p<0,05$ соответственно) и ДСЛА ($r=0,42$, $p<0,05$ и $r=0,51$, $p<0,05$ соответственно) у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. Выявленные взаимосвязи отражают вклад развивающейся у пациентов с ХОБЛ эндотелиальной дисфункции в процессы ремоделирования миокарда правого предсердия, правого желудочка, а также диастолическую дисфункцию правого желудочка и развивающуюся в данной группе пациентов легочную гипертензию, что находит свое подтверждение в работах А.А. Некрасова и др. (2011), в которых отмечено более агрессивное течение ремоделирования правых отделов миокарда у пациентов с повышенным уровнем эндотелина-1, что обусловлено вазоконстрикторными влияниями данного пептида на легочный кровоток на фоне дефицита оксида азота, развившегося вследствие эндотелиальной дисфункции [43].

Среди маркеров системного воспаления СРБ показал наиболее тесные связи со степенью выраженности ремоделирования правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ I и II стадии. Так, уровень СРБ в данных группах пациентов коррелировал со степенью выраженности диастолической дисфункции правого желудочка - с МСРН ПЖ ($r=-0,5$, $p<0,05$ и $r=-0,45$, $p<0,05$ соответственно), МСПН ПЖ ($r=0,64$, $p<0,05$ и $r=0,42$, $p<0,05$ соответственно), Е\А ($r=-0,63$, $p<0,05$ и $r=-0,48$, $p<0,05$ соответственно). Также уровень СРБ был связан с КДР ПП ($r=0,64$, $p<0,05$ и $r=0,42$, $p<0,05$ соответственно), КДР ПЖ ($r=0,55$, $p<0,05$ и $r=0,41$, $p<0,05$ соответственно), ТПС ПЖ ($r=0,51$, $p<0,05$ и $r=0,46$, $p<0,05$ соответственно), величиной СДЛА ($r=0,53$, $p<0,05$ и $r=0,48$, $p<0,05$ соответственно) и ДСЛА ($r=0,51$, $p<0,05$ и $r=0,51$, $p<0,05$ соответственно). Уровень СРБ является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти согласно ряду эпидемиологических исследований [24, 166].

Таким образом, нами выявлена взаимосвязь системного воспаления и эндотелиальной дисфункции со степенью выраженности процессов ремоделирования правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. Наиболее значимым маркером системного воспаления в данной группе пациентов является уровень СРБ, а наиболее значимым маркером дисфункции эндотелия - эндотелин-1.

С целью выявления взаимосвязей между системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и нарушениями в микроциркуляторном русле у курящих и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями нами был проведен корреляционный анализ (таблица 14).

Таблица 14 - Корреляционные взаимосвязи между системным воспалением, дисфункцией эндотелия и показателями ЛДФ у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями

Показатель и	Диагноз	Фибриноген, г\л	СРБ, мг\л	Эндотелин-1, пг\мл	VEGF, фмоль\мл	Фактор Виллебранда, %
М, пф.ед.	Курящие	-0,44*	-0,28	-0,22	-0,32	-0,17
	ХОБЛ I ст.	-0,23	-0,45*	-0,75**	-0,41*	-0,46*
	ХОБЛ II ст.	-0,22	-0,36*	-0,81**	-0,63*	-0,55*
σ, пф.ед.	Курящие	0,48*	0,37*	0,36	0,24	0,28
	ХОБЛ I ст.	0,27	0,44*	0,66**	0,52*	0,81**
	ХОБЛ II ст.	0,44*	0,23	0,51*	0,55*	0,36
Kv, %	Курящие	0,04	0,06	-0,02	-0,10	0,13
	ХОБЛ I ст.	0,27	0,38	0,80**	0,42*	0,32
	ХОБЛ II ст.	0,38	0,18	0,56*	0,60*	0,49*

Продолжение таблицы 14

Показатели	Диагноз	Фибриноген, г\л	СРБ, мг\л	Эндотелин-1, пг\мл	VEGF, фмоль\мл	Фактор Виллебранда, %
А _{этах} , пф.ед.	Курящие	-0,19	-0,28	-0,58*	-0,31	-0,46*
	ХОБЛ I ст.	-0,38	-0,55*	-0,84**	-0,53*	-0,40*
	ХОБЛ II ст.	-0,57*	-0,38*	-0,83**	-0,68*	-0,65*
А _{стах} , пф.ед.	Курящие	0,61*	0,69*	0,42*	0,32	0,35
	ХОБЛ I ст.	0,45*	0,46*	0,51*	0,50*	0,18
	ХОБЛ II ст.	0,24	0,36	0,63*	0,56*	0,53*
М _{мин} , пф.ед.	Курящие	-0,12	-0,46*	-0,14	-0,14	-0,02
	ХОБЛ I ст.	-0,04	0,23	-0,04	0,00	0,14
	ХОБЛ II ст.	-0,28	-0,22	-0,23	-0,12	-0,05
ПФ _{тах} , пф.ед.	Курящие	-0,30	-0,34	-0,14	-0,17	0,05
	ХОБЛ I ст.	-0,40	-0,20	-0,30	-0,18	-0,22
	ХОБЛ II ст.	-0,57*	-0,31	-0,59*	-0,71*	-0,55*
М _{восст.} , пф.ед.	Курящие	-0,02	-0,30	-0,06	0,03	0,02
	ХОБЛ I ст.	-0,05	-0,05	-0,03	0,35	-0,04
	ХОБЛ II ст.	0,48*	0,22	-0,28	-0,13	0,09
РКК, %	Курящие	0,06	0,07	0,06	0,13	0,21
	ХОБЛ I ст.	0,12	0,15	0,17	0,20	0,11
	ХОБЛ II ст.	-0,03	-0,31	0,13	0,13	0,12

Примечания: * - p<0,05, ** - p<0,01.

Наиболее значимые взаимосвязи с показателями микроциркуляции отмечаются у концентрации эндотелина-1 у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. Так, концентрация эндотелина-1 коррелирует с параметрами базальной микроциркуляции - M ($r=-0,75$, $p<0,01$ и $r=-0,81$, $p<0,01$ соответственно), σ ($r=0,66$, $p<0,01$ и $r=0,51$, $p<0,05$ соответственно), Kv ($r=0,8$, $p<0,01$ и $r=0,56$, $p<0,05$ соответственно). То есть, повышение уровня эндотелина-1 у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ассоциировано с ухудшением микроциркуляции, а именно - со снижением перфузии тканей, активацией регуляторных механизмов на уровне микроциркуляторного русла. При анализе взаимосвязей концентрации эндотелина-1 с показателями осцилляций кровотока в сосудистом и эндотелиальном диапазоне нами обнаружены корреляции данных параметров как у курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. В данных группах пациентов эндотелин-1 коррелировал с $A_{\text{эmax}}$ ($r=-0,58$, $p<0,05$; $r=-0,84$, $p<0,01$ и $r=-0,83$, $p<0,01$ соответственно) и с $A_{\text{сmax}}$ ($r=0,42$, $p<0,05$; $r=0,51$, $p<0,05$ и $r=0,63$, $p<0,05$ соответственно). Кроме того, у пациентов с ХОБЛ II стадии отмечаются значимые корреляции между уровнем эндотелина-1 и показателем постокклюзионной гиперемии ПФ_{max} ($r=-0,59$, $p<0,05$). Таким образом, эндотелин-1 взаимосвязан с показателями базальной микроциркуляции, а также с осцилляциями в сосудистом и эндотелиальном диапазоне у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. У курильщиков выявляется взаимосвязь его концентрации с амплитудой колебаний в сосудистом и эндотелиальном диапазоне, что свидетельствует о влиянии эндотелина-1 не только на системный кровоток, но и на микроциркуляцию, преимущественно у пациентов с ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ на I и II стадиях заболевания также обнаруживаются корреляции микроциркуляторных нарушений с показателями VEGF, что отражает активацию эндотелий-протективных и антигипоксических механизмов в данной группе пациентов, при этом, более тесные корреляции отмечаются у пациентов с ХОБЛ II стадии - с величиной средней перфузии ($r=-0,63$, $p<0,05$), Kv ($r=0,6$, $p<0,05$), $A_{\text{эmax}}$ ($r=-0,68$, $p<0,05$), $A_{\text{сmax}}$ ($r=0,58$, $p<0,05$). Уровень фактора Виллебранда также коррелирует у

пациентов с ХОБЛ I и II стадиями со средней перфузией ($r=-0,46$, $p<0,05$ и $r=-0,55$, $p<0,05$ соответственно), колебаниями перфузии (σ) ($r=0,81$, $p<0,01$ и $r=0,36$, $p=0,08$ соответственно), а также с $A_{\text{эmax}}$ ($r=-0,4$, $p<0,05$ и $r=-0,65$, $p<0,05$ соответственно). Таким образом, нарастание дисфункции эндотелия у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ассоциировано с прогрессивным ухудшением перфузии микроциркуляторного русла, преимущественно за счет снижения вазодилатирующей способности эндотелия, проявляющейся в снижении показателя $A_{\text{эmax}}$, при этом, наиболее тесная связь с данным показателем микроциркуляции отмечается у эндотелина-1. В то же время, в данной группе пациентов нарастают вазоконстрикторные влияния эндотелина-1, компенсаторное увеличение концентрации VEGF и ассоциированное с ним нарастание уровня фактора Виллебранда.

Уровень С-реактивного белка ассоциирован с величиной средней перфузии у пациентов с ХОБЛ I стадии ($r=-0,45$, $p<0,05$) и с $A_{\text{эmax}}$ ($r=-0,55$, $p<0,05$). И у курильщиков, и у пациентов с ХОБЛ I стадии отмечаются взаимосвязи концентрации СРБ с σ ($r=0,37$, $p<0,05$ и $r=0,44$, $p<0,05$ соответственно) и с $A_{\text{сmax}}$ ($r=0,69$, $p<0,05$ и $r=0,46$, $p<0,05$ соответственно). В то же время, у пациентов с ХОБЛ II стадии взаимосвязь между уровнем С-реактивного белка и показателями микроциркуляции имеет тенденцию к ослаблению, что, вероятно, связано с преимущественным влиянием эндотелиальной дисфункции на показатели микроциркуляции в данной группе пациентов. Таким образом, системное воспаление у пациентов с ХОБЛ I стадии ассоциировано со степенью выраженности микроциркуляторных нарушений. Из маркеров системного воспаления наиболее тесная связь с показателями микроциркуляции отмечается у С-реактивного белка.

Также мы проанализировали связь маркеров эндотелиальной дисфункции со степенью выраженности бронхообструкции у курильщиков и пациентов с ХОБЛ. Выявлено, что уровень эндотелина-1 коррелирует с ОФВ1% у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=-0,51$, $p<0,05$ и $r=-0,43$, $p<0,05$

соответственно), отмечены корреляции с ОФВ1\ФЖЕЛ как у курильщиков ($r=-0,41$, $p<0,05$), так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=-0,56$, $p<0,01$ и $r=-0,71$, $p<0,001$ соответственно) (рис. 31, 32).

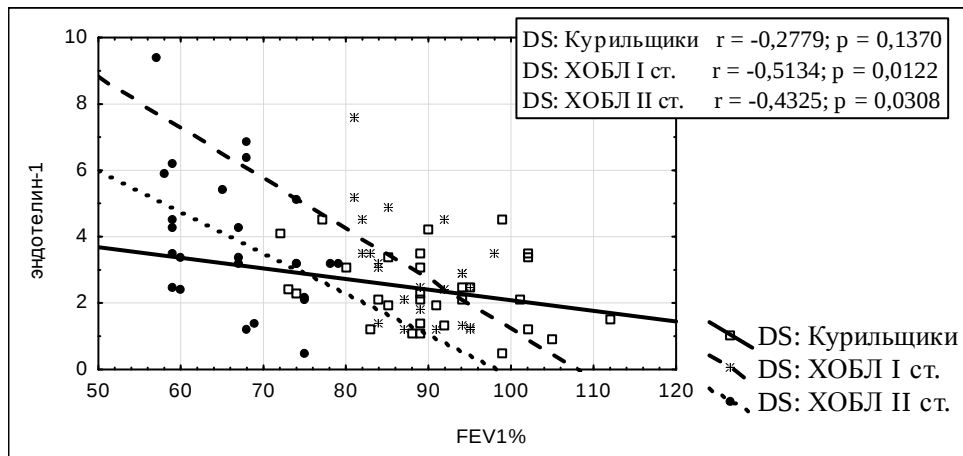


Рис.31. Корреляционная взаимосвязь между величиной ОФВ1% и концентрацией эндотелина-1 (курящие $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

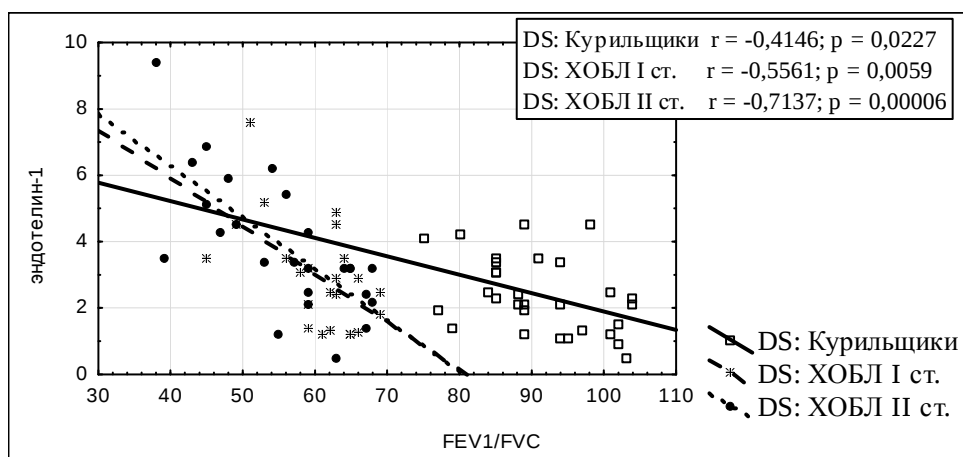


Рис.32. Корреляционная взаимосвязь между значениями ОФВ1\ФЖЕЛ и концентрацией эндотелина-1 (курящие $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

Кроме того, концентрация эндотелина-1 коррелирует со стажем курения у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=0,7$, $p<0,001$ и $r=0,82$, $p<0,001$), что отражает негативное влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у данной группы пациентов (рис.33).

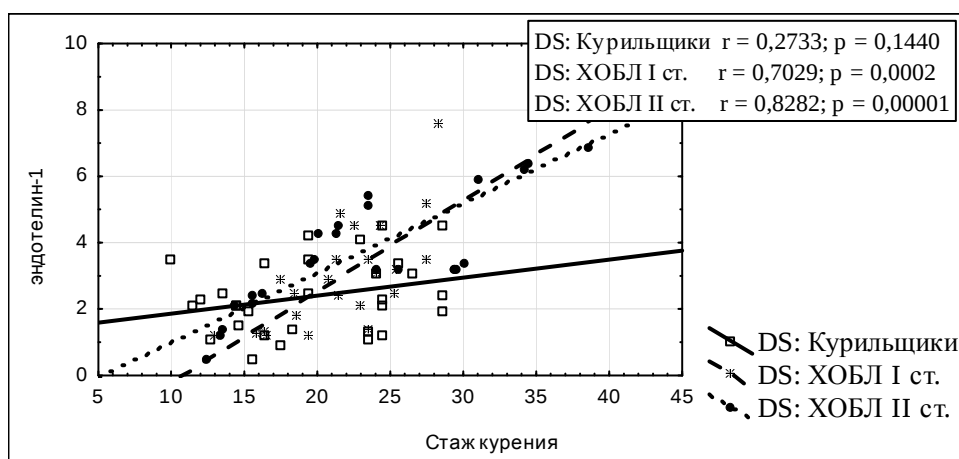


Рис.33. Корреляционная взаимосвязь между стажем курения и концентрацией эндотелина-1 (курящие $n=30$, ХОБЛ I стадия $n=23$, ХОБЛ II стадия $n=25$).

Таким образом, при изучении биохимических маркеров повреждения эндотелия, нами выявлено повышение концентрации не прямых маркеров – СРБ и фибриногена, причем отмечено достоверное повышение фибриногена у пациентов со II стадией ХОБЛ. Уровень СРБ достоверно повышен уже на I стадии ХОБЛ. Повышение прямых маркеров повреждения эндотелия – эндотелина-1 и фактора Виллебранда развивается у курящих и имеет тенденцию к увеличению по мере утяжеления ХОБЛ. Кроме того, максимальная концентрация эндотелина-1 в крови отмечается при сочетании легочной и сердечно-сосудистой патологии. Данное сочетание ассоциировано с максимальным риском развития в первую очередь сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов с начальными стадиями ХОБЛ, что обусловлено более агрессивными процессами ремоделирования миокарда и развитием легочной гипертензии, которая является независимым предиктором выживаемости пациентов с ХОБЛ. Усиление бронхиальной обструкции ассоциировано с повышением концентрации эндотелина-1 в крови у пациентов с ХОБЛ, что обусловлено выраженностью гипоксии в данной группе пациентов. Тесные взаимосвязи между уровнем СРБ и эндотелина-1 отражают на наш взгляд единство процессов системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХОБЛ. Нами также обнаружена тесная взаимосвязь между концентрацией эндотелина-1 и стажем курения у

пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. Выраженные влияния эндотелиальной дисфункции и системного воспаления на процессы ремоделирования миокарда отмечаются у пациентов с ХОБЛ уже с I стадии заболевания. Наиболее тесно с процессами ремоделирования связаны концентрации эндотелина-1 и СРБ, а также маркеры микроциркуляторных нарушений. У пациентов с ХОБЛ выявляется единство процессов атерогенеза, микроциркуляторных нарушений, ремоделирования миокарда правых отделов сердца, что находит свою связь с маркерами системного воспаления и эндотелиальной дисфункцией.

Для определения чувствительности и специфичности показателей лазерной доплеровской флоуметрии и маркеров дисфункции эндотелия нами был проведен ROC-анализ. Уровень эндотелина-1 в плазме выступал в качестве эталонного метода диагностики дисфункции эндотелия, при этом обследованные с концентрацией эндотелина-1 свыше 1,19 фмоль\мл были отнесены в группу пациентов с признаками эндотелиальной дисфункции (таблица 15).

Таблица 15 - Данные ROC-анализа чувствительности и специфичности параметров лазерной доплеровской флоуметрии и маркеров эндотелиальной дисфункции у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями

Показатель	Значение	Чувстви- тельность, %	Специфич- ность, %	Пло-щадь под кривой
$A_{сmax}$, пф.ед.	0.11	80	76	0.86
$A_{эmax}$, пф.ед.	0.24	82	73	0.87
K_v , пф.ед	13.2	57	58	0.66
σ , пф.ед.	0.47	68	79	0.77
M , пф.ед.	3.47	73	73	0.75
Фактор Виллебранда, %	92	68	67	0.73
VEGF, пг\мл	125.5	77	70	0.8

Согласно полученным нами данным, наибольшей чувствительностью для выявления дисфункции эндотелия из показателей ЛДФ обладают значения

амплитуды колебаний в сосудистом и эндотелиальном диапазоне, а также величина средней перфузии. Из биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции лучшие показатели чувствительности и специфичности отмечаются у фактора роста сосудистого эндотелия.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ХОБЛ является одной из главных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Во многих странах отмечается тенденция к увеличению распространенности ХОБЛ. При этом, по данным Европейского респираторного общества, только 25% случаев заболевания выявляются на ранних стадиях. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4% в структуре общей летальности и к 2020 г. ожидается, что она будет находиться на 3-м месте [18, 102, 145]. По заключению академика РАН А.Г. Чучалина, хроническая обструктивная болезнь легких - одна из важнейших проблем здравоохранения, вносящая существенный вклад в рост временной нетрудоспособности, увеличение случаев инвалидности и преждевременной смертности. В Российской Федерации в структуре распространенности болезней органов дыхания ХОБЛ занимает лидирующее положение, составляя более 55% патологии респираторной системы [75]. ХОБЛ рассматривают как заболевание дыхательных путей и легких с системными последствиями [13]. Одним из основных системных проявлений является ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наличие ХОБЛ увеличивает риск смерти от ССЗ в два-три раза, при этом увеличение риска не зависит от наличия других факторов, в частности, курения, гиперлипидемии, артериальной гипертензии. Причиной частой ассоциации ХОБЛ и ССЗ может быть общий фактор риска - курение, а также персистирующее системное воспаление.

Курение является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и, одновременно, одной из основных причин развития ХОБЛ. Кроме того, курение является основной причиной смертности в молодом возрасте от ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ [6].

Развитие атеросклероза и его осложнений, в частности, ИБС, представляет собой последовательную цепь событий, которую объединили понятием сердечно-сосудистого континуума [87]. Пусковым механизмом его

развития являются факторы риска, включающие курение, дислипидемию и системное воспаление. Доказано, что одной из наиболее важных точек приложения негативного воздействия факторов риска является сосудистый эндотелий. В основе развития эндотелиальной дисфункции лежит снижение выработки NO и активация выработки вазоконстрикторов, в частности, эндотелина-1 [87]. Дальнейшее прогрессирование эндотелиальной дисфункции приводит к нарушению барьерных функций эндотелия, развитию системного атеросклеротического поражения сосудов различной локализации, в том числе периферический артерий, сонных артерий, коронарных артерий. Коронарный атеросклероз является основной причиной развития ИБС и ХСН. Усиление прокоагуляционной активности эндотелия приводит к увеличению продукции тканевого активатора плазминогена 1 типа и фактора Виллебранда, что способствует повышению агрегационной активности тромбоцитов и увеличению риска развития атеротромбоза [19, 74, 143]. Кроме того, на начальных стадиях ХОБЛ отмечается активация сосудистой пролиферации, что проявляется в увеличении концентрации фактора роста сосудистого эндотелия в крови у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями [161].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция является одним из важнейших факторов развития и прогрессирования ИБС, обуславливая повышение риска сердечно-сосудистой смертности. Раннее выявление дисфункции эндотелия крайне важно, так как своевременная коррекция может способствовать замедлению прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний [11]. В то же время, нами не было обнаружено работ, посвященных комплексной оценке степени выраженности и наличию взаимосвязей между развитием дисфункции эндотелия у курильщиков и пациентов с ХОБЛ на ранних стадиях заболевания с системным воспалением, процессами ремоделирования правых отделов сердца, процессами атерогенеза и нарушениями микроциркуляции.

Для решения этой задачи нами были обследованы четыре группы пациентов. В первую группу вошли 23 пациента с ХОБЛ I стадии. Во вторую группу вошли 25 пациентов с ХОБЛ II стадии. В третью группу были включены 30 курильщиков без признаков бронхиальной обструкции на основании оценки ФВД. Четвертая группа - 25 относительно здоровых некурящие лица без признаков бронхиальной обструкции. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. Длительность курения, выраженная в ИК, также достоверно не различалась в группах курильщиков и пациентов с ХОБЛ.

В ряде крупных эпидемиологических исследований было продемонстрировано, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти пациентов, страдающих ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения [3]. Одной из причин ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний является курение. Курение приводит к миграции моноцитов под эндотелиальный слой, активирует хроническое воспаление в сосудистой стенке и ускоряет развитие системного атеросклероза. Курение, наряду с дислиппротеинемией и уровнем артериального давления, являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, потенцируя действия друг друга и способствуя прогрессированию ИБС [7].

Для оценки наличия и степени выраженности дислиппротеинемии у курящих и пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ нами был проведен анализ уровня общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, коэффициента атерогенности при биохимическом исследовании крови. С целью изучения взаимосвязи изменений липидного обмена и процессов ремоделирования сосудистой стенки производилась оценка ЛПИ и ТКИМ.

В группе курящих без признаков бронхиальной обструкции мы не выявили достоверных изменений липидного обмена в сравнении с группой контроля, нами отмечена лишь тенденция к увеличению уровня общего холестерина на 11,69% ($p=0,11$), ЛПНП - на 13,73% ($p=0,09$), ТГ - на 10,53% ($p=0,07$), КА - на 30,95% ($p=0,06$), и снижение ЛПВП на 8,86% ($p=0,1$).

У пациентов с ХОБЛ отмечались более выраженные и достоверные изменения липидного спектра в сравнении с контрольной группой. Так, концентрация общего холестерина в группе пациентов с ХОБЛ I стадии оказалась выше на 17,94% ($p<0,01$), а у пациентов с ХОБЛ II стадии - на 19,56% ($p<0,01$). Также было выявлено достоверное повышение уровня ЛПНП у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями соответственно на 27,48% ($p<0,01$) и 30,99% ($p<0,01$) по сравнению с группой контроля. Наблюдаемые изменения также были отмечены в работах С.Н. Авдеева и др. (2007) [2, 3].

Известно, что повышенный уровень ЛПНП ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [82].

У пациентов с ХОБЛ I стадии нами было обнаружено снижение уровня ЛПВП на 12,31% ($p<0,01$), у пациентов с ХОБЛ II стадии - на 18,23% ($p<0,01$).

Снижение концентрации ЛПВП также ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска. [179] Уровень триглицеридов в плазме у пациентов с ХОБЛ I стадии оказался выше на 38,16% ($p<0,01$), а у пациентов с ХОБЛ II стадии - на 45,39% ($p<0,01$) в сравнении с группой контроля. Повышение уровня триглицеридов ассоциировано с ростом риска коронарных осложнений [103].

Таким образом, нами были выявлены нарушения липидного спектра как у курящих лиц без признаков бронхиальной обструкции, так и у больных ХОБЛ. Эти нарушения достоверно более выражены у пациентов с ХОБЛ и усиливаются по мере прогрессирования бронхиальной обструкции. Атерогенность плазмы у пациентов с ХОБЛ обусловлена как повышением уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, так и снижением концентрации ЛПВП, что находит свое отражение в достоверном повышении коэффициента атерогенности.

Измерение лодыжечно-плечевого индекса использовалось нами с целью оценки наличия и степени выраженности атеросклеротического поражения

сосудов у обследованных. По данным популяционного исследования ARIC, снижение уровня ЛПИ менее 0,9 ассоциировано с ростом относительного риска наличия ИБС в 3,3 раза.

В группе курящих без признаков бронхиальной обструкции отмечалось достоверное снижение ЛПИ на 11,38% ($p < 0,01$) в сравнении с группой контроля. У пациентов ХОБЛ с I и II стадиями ЛПИ снизился соответственно на 23,58% и 25,2% ($p < 0,01$). Кроме того, величина ЛПИ у пациентов с ХОБЛ достоверно меньше по сравнению с курящими на 13,76% ($p < 0,01$) при I стадии заболевания и на 15,6% ($p < 0,01$) при II стадии. Полученные результаты согласуются с изменениями липидного обмена, которые были выявлены нами ранее - повышенная атерогенность плазмы пациентов с ХОБЛ приводит к более выраженным атеросклеротическим изменениям в их сосудах в сравнении с группой контроля и курящими без признаков бронхиальной обструкции [22, 54].

С целью выявления выраженности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов с ХОБЛ нами было проведено исследование ТКИМ.

У всех групп обследованных выявлено достоверное увеличение ТКИМ в сравнении с группой контроля. У курящих данный параметр выше на 22,99% ($p < 0,01$). У пациентов с ХОБЛ I стадии ТКИМ на 43,68% больше в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$) и на 16,82% ($p < 0,01$) в сравнении с курящими. ТКИМ у пациентов с ХОБЛ II стадии соответственно больше на 45,97% ($p < 0,01$) и на 18,69% ($p < 0,01$). Таким образом, изменения ТКИМ брахиоцефальных артерий соответствуют изменениям ЛПИ и нарушениям липидного обмена у курящих и пациентов с ХОБЛ, что согласуется с результатами ряда исследований [2, 3, 26].

При проведении корреляционного анализа, нами была выявлена взаимосвязь значений ЛПИ с показателями липидного обмена как у курящих,

так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями - с общим холестерином ($r=-0,34$, $p=0,054$; $r=-0,48$, $p<0,05$; $r=-0,51$, $p<0,01$ соответственно), с ЛПНП ($r=-0,48$, $p<0,05$; $r=-0,48$, $p<0,05$; $r=-0,61$, $p<0,05$ соответственно), с ЛПВП ($r=0,35$, $p=0,055$; $r=0,29$, $p=0,09$; $r=0,19$, $p=0,06$ соответственно) с триглицеридами ($r=-0,26$, $p=0,11$; $r=-0,46$, $p<0,05$; $r=-0,65$, $p<0,001$ соответственно) и коэффициентом атерогенности ($r=-0,52$, $p<0,05$; $r=-0,31$, $p=0,08$; $r=-0,39$, $p=0,051$ соответственно). Выявленные взаимосвязи отражают зависимость выраженности атеросклеротических изменений стенок сосудов от выраженности нарушений липидного обмена у курящих и пациентов с ХОБЛ. Более высокая взаимосвязь уровня ЛПИ с концентрацией ЛПНП и триглицеридов, вероятно, отражает их основной вклад в процессы атеросклеротического ремоделирования сосудов [54].

В процессе исследования нами была выявлена корреляционная зависимость ТКИМ с показателями липидного обмена как у курящих, так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями - общим холестерином ($r=0,65$, $p<0,05$; $r=0,60$, $p<0,05$, $r=0,42$, $p<0,05$ соответственно), с ЛПНП ($r=0,42$, $p<0,05$; $r=0,61$, $p<0,05$, $r=0,55$, $p<0,05$ соответственно), с ЛПВП ($r=-0,15$, $p=0,12$; $r=-0,16$, $p=0,1$, $r=-0,29$, $p=0,07$ соответственно) с триглицеридами ($r=0,3$, $p<0,05$; $r=0,6$, $p<0,05$, $r=0,47$, $p<0,05$ соответственно) с коэффициентом атерогенности ($r=0,34$, $p<0,05$; $r=0,50$, $p<0,05$, $r=0,58$, $p<0,05$ соответственно). Полученные данные подтверждают тесную взаимосвязь нарушений липидного обмена с процессами атеросклеротического ремоделирования сосудистой стенки брахиоцефальных артерий у больных ХОБЛ. Нами отмечены схожие тенденции при сравнении коэффициентов корреляции между показателями липидного обмена и величиной ТКИМ и ЛПИ. Учитывая единство процессов атерогенеза, нами был проведен корреляционный анализ между показателями ТКИМ и ЛПИ у курящих и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. В группе курильщиков отмечаются слабые и недостоверные корреляции между процессами атерогенеза в брахиоцефальных артериях и артериях нижних

конечностей ($r=-0,33$, $p=0,07$). В группе пациентов с ХОБЛ I и II стадиями определяются более тесные взаимосвязи, имеющие более высокий уровень достоверности ($r=-0,75$, $p<0,001$ и $r=-0,77$, $p<0,001$ соответственно). Полученные данные согласуются с результатами исследований ряда авторов [66, 98].

Таким образом, развитие у курильщиков ХОБЛ приводит к более выраженному и достоверному нарушению липидного обмена, увеличению жесткости и ремоделированию сосудистой стенки. Однако нами отмечено, что степень выраженности процессов атерогенеза в сосудистой стенке у курильщиков без признаков бронхиальной обструкции не соответствует степени выраженности нарушений липидного спектра - при наличии достоверного снижения величины ЛПНП и увеличения ТКИМ, выраженность нарушений липидного спектра в данной группе пациентов недостоверна в сравнении с группой контроля, что может свидетельствовать о преимущественном вкладе системного воспаления и дисфункции эндотелия в данной группе. В связи с этим, а также учитывая важную роль в патогенезе ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний дисфункции эндотелия и персистирующего системного воспаления, нами были изучены маркеры эндотелиальной дисфункции и системного воспаления.

Из прямых маркеров дисфункции эндотелия был изучен – фактор Виллебранда и уровень эндотелина-1 в крови, а также не прямые маркеры, к которым относятся фибриноген и С-реактивный белок. Кроме того, нами был изучен уровень фактора роста эндотелия сосудов.

Из маркеров системного воспаления, у курильщиков отмечается повышение уровня СРБ на 12,2% ($p=0,06$) в сравнении с группой контроля. У пациентов с ХОБЛ I стадии концентрация С-реактивного белка была больше на 57,1% ($p<0,01$), у пациентов с ХОБЛ II стадии на 143,3% ($p<0,01$) в сравнении с контрольной группой. Полученные данные находят свое подтверждение в работах ряда авторов, которыми также отмечено повышение

концентрации маркеров воспаления у пациентов с ХОБЛ даже вне обострения, что свидетельствует о наличии хронического персистирующего воспаления в данной группе пациентов [67, 180]. Уровень СРБ ассоциируется с числом обострений у пациентов с ХОБЛ, что в конечном итоге определяет выживаемость и качество жизни [75]. Уровень фибриногена у курильщиков не отличался по своим значениям от контрольной группы, был недостоверно повышен на 10,7% ($p=0,07$) у пациентов с ХОБЛ I стадии. Достоверное повышение нами отмечено лишь у пациентов с ХОБЛ II стадии на 33,9% ($p<0,01$). Таким образом, СРБ может считаться более чувствительным маркером системного воспаления у пациентов ХОБЛ, однако его показатели недостоверны в группе курильщиков без признаков бронхиальной обструкции.

При изучении концентрации фактора Виллебранда в крови обследованных групп, нами было выявлено достоверное повышение уровня фактора Виллебранда у курильщиков на 6,4% ($p<0,01$), у пациентов с ХОБЛ I стадии на 11,5% ($p<0,01$), у пациентов с ХОБЛ II стадии на 23,6% ($p<0,01$). Установлено повышение фактора Виллебранда при заболеваниях, сопровождающихся развитием дисфункции эндотелия [5, 46]. Выявленное в нашем исследовании повышение концентрации фактора Виллебранда в крови пациентов с ХОБЛ находят свое подтверждение в работах ряда авторов [5, 35]. Таким образом, повышение протромбогенной активности эндотелия отмечается уже в группе курильщиков и в дальнейшем прогрессирует по мере утяжеления ХОБЛ.

Фактор роста сосудистого эндотелия в нашем исследовании также имел тенденцию к повышению как у курильщиков (на 39% ($p=0,08$)), так и у пациентов с ХОБЛ – на I стадии заболевания на 100,1% ($p<0,01$), на II стадии заболевания на 143,1% ($p<0,01$). Также его уровень был достоверно выше при сравнении пациентов с ХОБЛ I стадии и курильщиков на 43,9% ($p<0,01$). Экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия усиливается под влиянием

гипоксии, что находит свое отражение в увеличении его концентрации по мере утяжеления дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ. [156] В работах Victor Pinto-Plata et al было продемонстрировано достоверное повышение концентрации VEGF у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями в сравнении с группой контроля. При этом у пациентов с ХОБЛ III и IV стадиями ХОБЛ отмечено снижение уровня VEGF в плазме до показателей контрольной группы относительно здоровых лиц [161]. У пациентов с обострением ХОБЛ отмечается достоверное повышение концентрации VEGF в плазме как в сравнении с контрольной группой, так и в сравнении с пациентами со стабильным течением ХОБЛ [135].

VEGF может быть одним из ключевых факторов взаимосвязи между ХОБЛ и ИБС, так как системное воспаление является общей точкой приложения патогенеза данных состояний. Также одним из механизмов связи может являться состояние гиперкоагуляции, проявляющееся прямой взаимосвязью концентрации VEGF и уровня интерлейкина-6, фибриногена, фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена и ряда других прокоагуляционных факторов [94]. При стабильном течении ХОБЛ отмечается прямая корреляционная зависимость между уровнем С-реактивного белка и концентрацией VEGF в плазме данных пациентов, что указывает на его вклад в системное воспаление. Эти данные подтверждаются повышением концентрации VEGF в крови пациентов с обострением ХОБЛ, однако в настоящее время не накоплено достаточно данных о вкладе фактора роста сосудистого эндотелия в патогенез ХОБЛ [84].

При исследовании уровня эндотелина-1нами было отмечено повышение его концентрации в плазме курящих лиц на 103,3% ($p < 0,01$), у пациентов с ХОБЛ I стадии на 148,7% ($p < 0,01$), у пациентов с ХОБЛ II стадии на 222,6% ($p < 0,01$) в сравнении с группой контроля. В то же время, несмотря на повышение концентрации эндотелина-1 по мере прогрессирования ХОБЛ, достоверных различий при сравнении результатов исследования с группой

курящих выявлено не было. В работах А.Г. Прибылова показана связь уровня эндотелина-1 и курения – концентрация эндотелина-1 у курящих выше в 5-10 раз в сравнении с некурящими, что согласуется с результатами нашего исследования [64]. Многие исследователи отмечали достоверно более высокие концентрации эндотелина-1 при сочетании ХОБЛ и ИБС [41].

Уровень эндотелина-1 ассоциируется с более агрессивными процессами ремоделирования правых и левых отделов сердца с формированием хронического легочного сердца и развитием легочной гипертензии [43].

Концентрация эндотелина-1 может считаться наиболее ранним маркером эндотелиальной дисфункции в группе курильщиков и пациентов с ХОБЛ. Учитывая наличие достоверных атеросклеротических изменений сосудов в группе курильщиков при недостоверном нарушении липидного обмена и недостоверном повышении маркеров системного воспаления, именно повышение концентрации ЭТ-1 может свидетельствовать о преимущественном влиянии эндотелиальной дисфункции на развитие атеросклеротического поражения сосудов в данной группе пациентов. Данное предположение находит свое подтверждение в выявленных нами взаимосвязях между уровнем эндотелина-1 и степенью выраженности атеросклеротических изменений в сосудах курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями, однако достоверные взаимосвязи с ЛПИ ($r=-0,57$, $p<0,05$ и $r=-0,66$, $p<0,01$ соответственно) и ТКИМ ($r=0,59$, $p<0,05$ и $r=0,69$, $p<0,01$ соответственно) обнаруживаются только у пациентов с ХОБЛ, что может свидетельствовать о возрастающем вкладе дисфункции эндотелия в процессы атерогенеза на фоне развития необратимой бронхиальной обструкции у курильщиков. Уровень фактора Виллебранда коррелировал преимущественно с величиной ТКИМ как у курильщиков ($r=0,42$, $p<0,05$), так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ($r=0,55$, $p<0,05$ и $r=0,69$, $p<0,01$ соответственно). Кроме того, у пациентов с ХОБЛ II стадии отмечалась взаимосвязь между уровнем фактора Виллебранда и ЛПИ ($r=-0,79$, $p<0,01$). Степень выраженности

системного воспаления также коррелирует с выраженностью атеросклеротического поражения сосудов у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. Уровень СРБ коррелировал в этих группах с ЛПИ ($r=-0,31$, $p=0,15$; $r=-0,51$, $p<0,05$; $r=-0,47$ $p<0,05$ соответственно) и с ТКИМ ($r=0,65$, $p<0,05$; $r=0,65$, $p<0,01$; $r=-0,41$ $p<0,05$ соответственно).

Таким образом, в нашем исследовании выявлена взаимосвязь между системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическим поражением сосудов. У курильщиков отмечается преимущественное влияние на атерогенез системного воспаления, в частности, СРБ, при появлении необратимой бронхиальной обструкции возрастает роль эндотелиальной дисфункции и дислипотеинемии.

Учитывая, что сердечно-сосудистая система функционирует как единое целое, мы посчитали целесообразным изучить в данной работе особенности ремоделирования миокарда у больных ХОБЛ, а также взаимосвязь ремоделирования с системным воспалением и дисфункцией эндотелия. Морфофункциональные показатели правых отделов сердца оценивались методом ЭхоКГ. В группе курильщиков в сравнении с контрольной группой обнаружено повышение СДЛА на 26% ($p<0,01$), увеличение диаметра ствола легочной артерии на 12% ($p<0,01$), а также начальные признаки дилатации правого предсердия, проявляющиеся в увеличении КДР ПП на 5,9% ($p<0,01$). Начальные процессы ремоделирования правых отделов сердца в группе курящих лиц обусловлены влиянием табачного дыма как непосредственно на легочную ткань, что приводит к развитию гипоксии, гипоксемии, деструкции легочной ткани с формированием эмфизематозных изменений, так и нарушению функции эндотелия, приводящее к формированию дисбаланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами и развитию сосудистого спазма в малом круге кровообращения. У пациентов с ХОБЛ отмечается прогрессивное нарастание СДЛА как в сравнении с группой контроля, так и в сравнении с курящими пациентами. Среди пациентов с ХОБЛ I стадии оно

достоверно выше на 67%, а с ХОБЛ II стадии на 95,7% в сравнении с группой контроля ($p<0,01$), однако СДЛА более 25 мм.рт.ст. отмечалось лишь у 8,7% пациентов с ХОБЛ I стадии и у 20% пациентов с ХОБЛ II стадии. На фоне нарастающей легочной гипертензии отмечается нарастание величины КДР ПП у пациентов с ХОБЛ I стадии на 9,2% больше в сравнении с группой контроля, у пациентов с ХОБЛ II стадии - на 13,3% ($p<0,01$). Сравнение КДР ПЖ у пациентов с ХОБЛ показало достоверные различия как с группой контроля, так и с группой курящих. Данный параметр у пациентов с ХОБЛ I стадии был больше на 23,3% и 17,9% в сравнении с группой контроля и группой курящих соответственно ($p<0,01$). У пациентов с ХОБЛ II стадии КДР ПЖ увеличился на 34,3% и 28,4% соответственно ($p<0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о прогрессирующем ремоделировании правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ, как в сравнении с группой контроля, так и в сравнении с курящими, что может быть связано с более выраженной гипоксией, гипоксемией, гиперкапнией, морфологическими изменениями на уровне легочных капилляров, гиперплазией их стенок, спазмом сосудов вследствие дисфункции эндотелия, характерных для пациентов с ХОБЛ. При оценке транстрикуспидального кровотока у пациентов с ХОБЛ в сравнении с группой контроля было выявлено достоверное снижение максимальной скорости раннего наполнения правого желудочка - у пациентов с ХОБЛ I стадии на 10,3%, у пациентов с ХОБЛ II стадии на 18,9% ($p<0,01$). МСПН ПЖ выросла аналогично у пациентов с ХОБЛ I стадии на 20,5%, у пациентов с ХОБЛ II стадии на 35,9%. Изменился также параметр E/A - у пациентов с ХОБЛ I стадии он снизился 20,4%, у пациентов с ХОБЛ II стадии на 36,1% ($p<0,01$). Таким образом, диастолическая дисфункция правого желудочка выявляется уже на начальных стадиях ХОБЛ и прогрессирует по мере развития заболевания.

Полученные нами результаты демонстрируют, что начальные процессы ремоделирования правых отделов сердца отмечаются уже у курящих лиц без

признаков бронхиальной обструкции. В данной группе пациентов преобладает повышение среднего давления в легочной артерии в сравнении с группой контроля, а также отмечаются начальные процессы ремоделирования правого предсердия, выражающиеся в увеличении КДР ПП. В то же время, убедительных данных за нарушение систолической функции левого желудочка в данной группе пациентов не получено. У пациентов с ХОБЛ отмечается прогрессирование морфофункциональных изменений как правого предсердия, так и правого желудочка на фоне увеличения СДЛА и ДСЛА, однако легочная гипертензия со значениями более 25 мм.рт.ст. развивается у сравнительно небольшого числа пациентов - у 2-х из 23 пациентов с ХОБЛ I стадии (8,7%) и у 5 пациентов из 25 с ХОБЛ II стадии (20%). Наличие морфофункциональных изменений у пациентов с ХОБЛ без легочной гипертензии было отмечено в работах Д.В. Преображенского и соавт. (2009) [63]. В данной работе наличие правожелудочковой недостаточности было выявлено у 30% госпитализированных, при этом легочная гипертензия отмечалась лишь у 40% из этой группы. Схожие данные были получены и в работе А.А. Некрасова (2011) [56, 57]. В его работе показано наличие ремоделирования правых отделов сердца в группе пациентов без легочной гипертензии, при этом, процессы ремоделирования при динамическом наблюдении за данной группой пациентов шли не менее активно, чем в группе пациентов с легочной гипертензией. Данное наблюдение было объяснено наличием корреляций степени прироста СДЛА с уровнями факторов системного воспаления, в частности, с ФНО- α , ИЛ-6.

При оценке наличия и степени выраженности влияния системного воспаления и дисфункции эндотелия на процессы ремоделирования миокарда у курильщиков и пациентов с ХОБЛ нами был проведен корреляционный анализ. У курильщиков определялась слабая связь между концентрацией эндотелина-1 величиной ДСЛА ($r=0,44$, $p<0,05$), а также между уровнем VEGF и значениями СДЛА ($r=0,43$, $p<0,05$). Выявленные взаимосвязи могут

свидетельствовать о преимущественном вкладе дисфункции эндотелия в отмечаемую тенденцию к повышению СДЛА в данной группе пациентов. Вклад системного воспаления в процессы ремоделирования миокарда более значим в группе пациентов с ХОБЛ. Так, нами отмечены корреляции между концентрацией СРБ и степенью выраженности диастолической дисфункции правого желудочка - с МСРН ПЖ ($r=-0,5$, $p<0,05$ и $r=-0,45$, $p<0,05$ соответственно), МСПН ПЖ ($r=0,64$, $p<0,05$ и $r=0,42$, $p<0,05$ соответственно), Е\А ($r=-0,63$, $p<0,05$ и $r=-0,48$, $p<0,05$ соответственно). Также уровень СРБ был связан с КДР ПП ($r=0,64$, $p<0,05$ и $r=0,42$, $p<0,05$ соответственно), КДР ПЖ ($r=0,55$, $p<0,05$ и $r=0,41$, $p<0,05$ соответственно), ТПС ПЖ ($r=0,51$, $p<0,05$ и $r=0,46$, $p<0,05$ соответственно), величиной СДЛА ($r=0,53$, $p<0,05$ и $r=0,48$, $p<0,05$ соответственно) и ДСЛА ($r=0,51$, $p<0,05$ и $r=0,51$, $p<0,05$ соответственно). Из маркеров дисфункции эндотелия наиболее тесные связи с показателями ЭхоКГ выявлены у эндотелина-1. Так, уровень эндотелина-1 коррелировал со степенью выраженности диастолической дисфункции правого желудочка у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями - с МСРН ПЖ ($r=-0,55$, $p<0,05$ и $r=-0,44$, $p<0,05$ соответственно), МСПН ПЖ ($r=0,73$, $p<0,01$ и $r=0,53$, $p<0,05$ соответственно), Е\А ($r=-0,72$, $p<0,01$ и $r=-0,56$, $p<0,05$ соответственно). Кроме того, выявлены взаимосвязи между уровнем эндотелина-1 и морфометрическими показателями правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями - с КДР ПП ($r=0,64$, $p<0,01$ и $r=0,57$, $p<0,05$ соответственно), КРД ПЖ ($r=0,55$, $p<0,01$ и $r=0,52$, $p<0,05$ соответственно), ТПС ПЖ ($r=0,51$, $p<0,05$ и $r=0,43$, $p<0,05$ соответственно). Также концентрация эндотелина-1 прямо коррелировала с уровнем СДЛА ($r=0,71$, $p<0,01$ и $r=0,55$, $p<0,05$ соответственно) и ДСЛА ($r=0,42$, $p<0,05$ и $r=0,51$, $p<0,05$ соответственно) у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. Выявленные взаимосвязи отражают вклад развивающейся у пациентов с ХОБЛ эндотелиальной дисфункции в процессы ремоделирования миокарда правого предсердия, правого желудочка, а также диастолическую дисфункцию правого желудочка и развивающуюся в данной группе пациентов легочную

гипертензию, что находит свое подтверждение в работах А.А. Некрасова и соавт. (2011), в которых отмечено более агрессивное течение ремоделирования правых отделов миокарда у пациентов с повышенным уровнем эндотелина-1, что обусловлено вазоконстрикторными влияниями данного пептида на легочный кровоток на фоне дефицита NO, развившегося вследствие эндотелиальной дисфункции [43].

Таким образом, нами выявлена взаимосвязь системного воспаления и эндотелиальной дисфункции со степенью выраженности процессов ремоделирования правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. Наиболее значимым маркером системного воспаления в данной группе пациентов является уровень СРБ, а наиболее значимым маркером дисфункции эндотелия - эндотелин-1.

Исследование микроциркуляции методом ЛДФ у курящих и пациентов с ХОБЛ, выявило изменения в базальном кровотоке, проявляющиеся прогрессивным снижением перфузии тканей – средняя перфузия у курильщиков снижена на 1,28% ($p=0,058$), у пациентов с ХОБЛ I стадии на 6,17% ($p=0,053$), однако достоверное снижение перфузии выявлено у пациентов с ХОБЛ II стадии (-18,77% ($p<0,01$)). Нами отмечено увеличение активности как активных, так и пассивных регуляторных механизмов. Для оценки вклада активных механизмов регуляции в среднее колебание перфузии используется параметр коэффициент вариации (K_v), выражающийся отношением $K_v = \sigma/M \cdot 100\%$. Величина K_v позволяет нивелировать влияние пассивных дыхательных и сосудистых ритмов на среднюю перфузию. Отмечается тенденция к увеличению K_v как у курящих лиц на 7,9% ($p=0,053$), так и у пациентов с ХОБЛ I стадии на 23,9% ($p=0,051$), однако достоверное его повышение выявлено лишь у пациентов с ХОБЛ II стадии (+73,03%, $p<0,01$), что соотносится с достоверным снижением величины средней перфузии в данной группе пациентов. При этом достоверные изменения отмечены у пациентов с ХОБЛ II стадии. При изучении амплитудно-частотного спектра

колебаний микроциркуляции, нами были выявлены процессы, отражающие развитие эндотелиальной дисфункции, достоверно более выраженные у пациентов ХОБЛ уже с I стадии заболевания. Эти процессы проявлялись снижением амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне частот у пациентов с ХОБЛ I стадии на 16% ($p<0,01$), у пациентов с ХОБЛ II стадии на 28% ($p<0,01$). Амплитуда колебаний в эндотелиальном диапазоне у курильщиков не отличалась у контрольной группы. Учитывая прямую зависимость амплитуды колебаний в данном диапазоне с уровнем базальной секреции NO, как с одним из основных механизмов физиологической вазодилатации, можно предположить, что выявленные изменения обусловлены развитием эндотелиальной дисфункции в данной группе пациентов. При исследовании амплитуды колебаний перфузии в сосудистом диапазоне выявлено их увеличение в группе пациентов с ХОБЛ I стадии на 30% ($p<0,01$), в группе пациентов с ХОБЛ II стадии на 50% ($p<0,01$). Учитывая сопоставимость возрастов в группах контроля и пациентов с ХОБЛ, выявленные изменения можно расценивать как проявление прогрессирующего и более выраженного атеросклеротического процесса в сосудистой стенке по мере прогрессирования ХОБЛ.

Кроме того, нами было выявлено увеличение частоты встречаемости неблагоприятных в прогностическом плане типов микроциркуляторных нарушений по мере прогрессирования ХОБЛ. В группе контроля не было выявлено застойно-стазического типа микроциркуляторных нарушений, в группе курящих он выявлен у 3 из 30 обследованных (10%), в группе пациентов с ХОБЛ I стадии у 5 из 23 пациентов (21,7%), а среди пациентов с ХОБЛ II стадии у 11 из 25 человек (44%). Если оценивать суммарную частоту встречаемости спастического и застойно-стазического типов микроциркуляции, также отмечается нарастание их распространенности - у курящих данные микроциркуляторные нарушения выявлены у 11 из 30 человек (36,6%), среди пациентов с ХОБЛ I стадии - у 10 из 23 человек (43,5%),

с ХОБЛ II стадии - у 14 из 25 обследованных (56%). Увеличение частоты встречаемости застойно-стазического типа микроциркуляторных нарушений может быть расценено как истощение компенсаторных возможностей к вазодилатации и развитие гипореактивности в ответ на проведение окклюзионной пробы в связи с усилением дисфункции эндотелия, сопровождающейся недостатком выработки NO.

При оценке корреляционных взаимосвязей, выявлено влияние амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне на общую перфузию у пациентов с ХОБЛ I и II стадии ($r=0,77$, $p<0,001$; $r=0,71$, $p<0,001$ соответственно), что отражается в снижении перфузии при снижении $A_{\text{эmax}}$. У курильщиков данные взаимосвязи недостоверны ($r=0,26$, $p=0,17$). Вклад эндотелиальных колебаний в общие колебания перфузии отражается в обратной зависимости - то есть нами отмечена активация регуляторных механизмов по мере снижения $A_{\text{эmax}}$ как у курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадии. В ходе исследования было отмечено негативное влияние стажа курения на величину средней перфузии, достоверно выраженное у пациентов с ХОБЛ I и II стадии ($r=-0,53$, $p<0,01$ и $r=-0,5$, $p<0,05$ соответственно), что, вероятно, обусловлено снижением базисной вазодилатирующей способности эндотелия, кроме того, стаж курения у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадии влиял на повышение жесткости сосудистой стенки, что нашло свое отражение в увеличении амплитуды колебаний в сосудистом диапазоне ($r=-0,35$, $p=0,053$; $r=-0,6$, $p<0,05$; $r=-0,58$, $p<0,01$ соответственно).

В группе пациентов с ХОБЛ I и II стадии отмечается недостоверная взаимосвязь между выраженностью нарушений вазодилатирующей способности эндотелия, оцененной косвенно по величине $A_{\text{эmax}}$ с процессами ремоделирования правых отделов сердца, а также с величиной СДЛА. Нами отмечены корреляции между $A_{\text{эmax}}$ и КДР ПП ($r=-0,5$, $p=0,052$, $r=-0,74$, $p=0,064$ соответственно), КДР ПЖ ($r=-0,43$, $p=0,053$; $r=-0,34$, $p=0,16$ соответственно), а также со степенью выраженности диастолической дисфункции (E/A) ($r=0,53$,

$p=0,052$; $r=0,71$, $p=0,059$ соответственно). Так как снижение $A_{\text{эmax}}$ свидетельствует о наличии и степени выраженности эндотелиальной дисфункции, проявляющейся снижением выработки оксида азота, полученные данные, вероятно, отражают вклад нарушенной функции эндотелия в системные процессы ремоделирования правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями.

Показатели базальной микроциркуляции коррелируют со степенью выраженности атеросклеротического поражения сосудистой стенки, при этом по мере увеличения поражения отмечается снижение средней перфузии, активация регуляторных механизмов в микроциркуляторном русле, снижение качества перфузии, проявляющееся увеличением K_v . Наиболее тесная связь с показателями липидного обмена отмечается у параметра средней перфузии как у курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадии. Данный параметр тесно коррелирует с показателями атерогенеза в сосудистой стенке, что отражается в прямой связи с величиной ЛПИ у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадии ($r=0,38$, $p<0,05$; $r=0,47$, $p<0,05$ и $r=0,66$, $p<0,05$ соответственно) и в обратной взаимосвязи с величиной ТКИМ ($r=-0,51$, $p<0,05$; $r=-0,46$, $p<0,05$ и $r=-0,72$, $p<0,01$ соответственно). У курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадии отмечаются корреляции между показателями ЛПИ и амплитудой колебаний в эндотелиальном диапазоне, наиболее тесные у пациентов с ХОБЛ II стадии ($r=0,37$, $p<0,05$; $r=0,38$, $p=0,052$ и $r=0,71$, $p<0,01$ соответственно), с амплитудой колебаний в сосудистом диапазоне ($r=-0,2$, $p=0,14$; $r=-0,42$, $p<0,05$ и $r=-0,65$, $p<0,05$ соответственно). Схожие взаимосвязи с данными показателями микроциркуляции обнаруживаются и у ТКИМ, что объяснимо системностью процесса атеросклероза. Выявленные корреляции между ЛПИ и $A_{\text{сmax}}$ отражают единство процессов поражения сосудистой стенки в процессе атерогенеза с изменениями в микроциркуляторном русле, что обусловлено увеличением жесткости сосудистой стенки по мере развития атеросклероза, закономерным увеличением скорости пульсовой волны,

приводящим в итоге к увеличению скорости притока крови в микроциркуляторное русло по приносящим артериолам.

Кроме того, осцилляции в эндотелиальном диапазоне взаимосвязаны со степенью выраженности дислипидотеинемии. Так, $A_{\text{эmax}}$ коррелирует с ОХ ($r=-0,36$, $p=0,16$; $r=-0,54$, $p<0,05$ и $r=-0,27$, $p<0,05$ соответственно), ЛПНП ($r=-0,5$, $p<0,05$; $r=-0,37$, $p=0,055$ и $r=-0,34$, $p=0,068$ соответственно), ЛПВП ($r=0,5$, $p<0,05$; $r=0,2$, $p=0,14$ и $r=0,24$, $p=0,16$ соответственно), ТГ ($r=-0,29$, $p=0,25$; $r=-0,61$, $p<0,01$ и $r=-0,43$, $p<0,05$ соответственно), а также с коэффициентом атерогенности ($r=-0,59$, $p<0,01$; $r=-0,56$, $p<0,05$ и $r=-0,23$, $p=0,12$ соответственно). Выявленная взаимосвязь $A_{\text{эmax}}$ с показателями липидного спектра подтверждает предположение Гендлина Г.Е. (2011) о том, что липидные фракции, а также общий холестерин, относят к косвенным маркерам эндотелиальной дисфункции [16]. Наиболее тесные связи отмечаются у курильщиков, по мере развития и утяжеления ХОБЛ выявленные взаимосвязи ослабевают, однако, усиление корреляций между $A_{\text{эmax}}$ и ЛПИ и ТКМ, вероятно, может быть объяснено преимущественным влиянием развивающейся у пациентов с ХОБЛ эндотелиальной дисфункции на процессы атерогенеза в сосудистой стенке. У курильщиков снижение $A_{\text{эmax}}$ преимущественно ассоциировано с увеличением концентрации ЛПНП, снижением концентрации ЛПВП, увеличением значения коэффициента атерогенности. У пациентов с ХОБЛ I стадии снижение $A_{\text{эmax}}$ в основном связано с увеличением концентрации ОХ, ТГ и величиной коэффициента атерогенности. У пациентов со II стадией ХОБЛ достоверные взаимосвязи сохраняются лишь с уровнем ТГ.

В связи с выявленной закономерностью ослабления взаимосвязей между $A_{\text{эmax}}$ и показателями липидного обмена при усиливающимися взаимосвязях с величиной атеросклеротического поражения сосудов, нами были оценены корреляции между нарушениями микроциркуляции и показателями системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у курильщиков и

пациентов с ХОБЛ. Наиболее значимые взаимосвязи с показателями микроциркуляции отмечаются у концентрации эндотелина-1 у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. Так, концентрация эндотелина-1 коррелирует с параметрами базальной микроциркуляции - M ($r=-0,75$, $p<0,01$ и $r=-0,81$, $p<0,01$ соответственно), σ ($r=0,66$, $p<0,01$ и $r=0,51$, $p<0,05$ соответственно), K_v ($r=0,8$, $p<0,01$ и $r=0,56$, $p<0,05$ соответственно). То есть, повышение уровня эндотелина-1 у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ассоциировано с ухудшением микроциркуляции, а именно - со снижением перфузии тканей, активацией регуляторных механизмов на уровне микроциркуляторного русла. При анализе взаимосвязей концентрации эндотелина-1 с показателями осцилляций кровотока в сосудистом и эндотелиальном диапазоне нами обнаружены корреляции данных параметров как у курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. В данных группах пациентов эндотелин-1 коррелировал с $A_{\text{эmax}}$ ($r=-0,58$, $p<0,05$; $r=-0,84$, $p<0,01$ и $r=-0,83$, $p<0,01$ соответственно) и с $A_{\text{сmax}}$ ($r=0,42$, $p<0,05$; $r=0,51$, $p<0,05$ и $r=0,63$, $p<0,05$ соответственно). Кроме того, у пациентов с ХОБЛ II стадии отмечаются значимые корреляции между уровнем эндотелина-1 и показателем постокклюзионной гиперемии ПФ_{max} ($r=-0,59$, $p<0,05$). Таким образом, эндотелин-1 взаимосвязан с показателями базальной микроциркуляции, а также с осцилляциями в сосудистом и эндотелиальном диапазоне у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями. У курильщиков выявляется взаимосвязь его концентрации с амплитудой колебаний в сосудистом и эндотелиальном диапазоне, что свидетельствует о влиянии эндотелина-1 не только на системный кровоток, но и на микроциркуляцию, преимущественно у пациентов с ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ на I и II стадии заболевания также обнаруживаются корреляции микроциркуляторных нарушений с показателями VEGF, что отражает активацию эндотелий-протективных и антигипоксических механизмов в данной группе пациентов, при этом, более тесные корреляции отмечаются у пациентов с ХОБЛ II стадии - с величиной средней перфузии ($r=-0,63$, $p<0,05$), K_v ($r=0,6$, $p<0,05$), $A_{\text{эmax}}$ ($r=-0,68$, $p<0,05$),

$A_{\text{сmax}}$ ($r=0,58$, $p<0,05$). Уровень фактора Виллебранда также коррелирует у пациентов с ХОБЛ I и II стадии со средней перфузией ($r=-0,46$, $p<0,05$ и $r=-0,55$, $p<0,05$ соответственно), колебаниями перфузии (σ) ($r=0,81$, $p<0,01$ и $r=0,36$, $p=0,08$ соответственно), а также с $A_{\text{эmax}}$ ($r=-0,4$, $p<0,05$ и $r=-0,65$, $p<0,05$ соответственно). Таким образом, нарастание дисфункции эндотелия у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ассоциировано с прогрессивным ухудшением перфузии микроциркуляторного русла, преимущественно за счет снижения вазодилатирующей способности эндотелия, проявляющейся в снижении показателя $A_{\text{эmax}}$, при этом, наиболее тесная связь с данным показателем микроциркуляции отмечается у эндотелина-1. В то же время, в данной группе пациентов нарастают вазоконстрикторные влияния эндотелина-1, компенсаторное увеличение концентрации VEGF и ассоциированное с ним нарастание уровня фактора Виллебранда.

Уровень С-реактивного белка ассоциирован с величиной средней перфузии у пациентов с ХОБЛ I стадии ($r=-0,45$, $p<0,05$) и с $A_{\text{эmax}}$ ($r=-0,55$, $p<0,05$). И у курильщиков, и у пациентов с ХОБЛ I стадии отмечаются взаимосвязи концентрации СРБ с σ ($r=0,37$, $p<0,05$ и $r=0,44$, $p<0,05$ соответственно) и с $A_{\text{сmax}}$ ($r=0,69$, $p<0,05$ и $r=0,46$, $p<0,05$ соответственно). В то же время, у пациентов с ХОБЛ II стадии взаимосвязь между уровнем С-реактивного белка и показателями микроциркуляции имеет тенденцию к ослаблению, что, вероятно, связано с преимущественным влиянием эндотелиальной дисфункции на показатели микроциркуляции в данной группе пациентов. Таким образом, системное воспаление у пациентов с ХОБЛ I стадии ассоциировано со степенью выраженности микроциркуляторных нарушений. Из маркеров системного воспаления наиболее тесная связь с показателями микроциркуляции отмечается у С-реактивного белка.

При сравнительном анализе чувствительности и специфичности показателей ЛДФ и биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции нами выявлено, что лучшей прогностической ценностью обладают значения

амплитуды колебаний в сосудистом и эндотелиальном диапазоне, а также концентрация фактора роста сосудистого эндотелия.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ выявляется единство процессов атерогенеза, микроциркуляторных нарушений, ремоделирования миокарда правых отделов сердца, что находит свою связь с маркерами системного воспаления и эндотелиальной дисфункцией.

ВЫВОДЫ

1. У курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях заболевания выявляется эндотелиальная дисфункция, наиболее чувствительным маркером которой служит повышенный уровень эндотелина-1, концентрация которого выше в крови у курильщиков в сравнении с контрольной группой на 103 %. Наличие прогностически неблагоприятных типов микроциркуляторных нарушений отмечено у 37 % курильщиков, у 44 % пациентов с хронической обструктивной болезнью легких I стадии и у 56 % больных хронической обструктивной болезнью легких II стадии.
2. Атеросклеротическое поражение периферических артерий отмечается как у курильщиков, так и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях заболевания, что проявляется достоверным прогрессивным снижением лодыжечно-плечевого индекса (на 11 %, на 24 % и на 25% соответственно). Толщина комплекса интима-медиа в группе курильщиков достоверно больше на 23 %, в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких - на 45 % в сравнении с показателями в группе контроля.
3. У курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях выявлено прогрессирующее повышение среднего давления в легочной артерии в сравнении с группой контроля, однако легочная гипертензия определяется лишь у 14,5 % пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Во всех обследованных группах зарегистрировано увеличение конечно-диастолического размера правого предсердия, кроме того, в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких также был достоверно увеличен конечно-диастолический размер правого желудочка. Наличие диастолической дисфункции правого желудочка у пациентов с хронической обструктивной болезнью проявляется

достоверным снижением соотношения максимальной скорости раннего и позднего диастолического наполнения правого желудочка.

4. Параметры средней перфузии, коэффициента вариации, а также амплитуды колебаний в сосудистом и эндотелиальном диапазонах тесно коррелируют с лодыжечно-плечевым индексом, толщиной комплекса интима-медиа, а также с концентрацией эндотелина-1, фактора роста сосудистого эндотелия и уровнем С-реактивного белка у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

5. Уровень эндотелина-1 в плазме более 1,19 фмоль/мл, концентрация фактора Виллебранда более 92 %, а также показатели средней перфузии менее 3,47 пф.ед. и амплитуды колебаний в сосудистом и эндотелиальной диапазонах (более 0,11 пф.ед. и менее 0,24 пф.ед., соответственно) при изучении микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии могут считаться наиболее информативными маркерами эндотелиальной дисфункции при развитии атеросклеротического поражения периферических артерий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на начальных стадиях заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проводить оценку функционального состояния микроциркуляторного русла у курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на начальных стадиях заболевания методом лазерной доплеровской флоуметрии для своевременного выявления эндотелиальной дисфункции. Для этого нужно использовать параметры средней перфузии (менее 3,47 пф.ед.), коэффициента вариации (более 13,2 %), амплитуды колебаний в сосудистом (более 0,11 пф.ед.) и эндотелиальном (менее 0,24 пф.ед.) диапазонах.
2. При исследовании микроциркуляторных нарушений необходимо определять значения исходной средней перфузии и ее соотношение с резервом тканевого кровотока. Снижение параметра исходной средней перфузии менее 3,5 пф.ед. и выявление повышенных значений резерва тканевого кровотока более 250 % следует расценивать как спастический тип микроциркуляторных нарушений. Снижение резерва тканевого кровотока менее 100 % на фоне сниженной исходной средней перфузии менее 3,5 пф.ед свидетельствует о застойно-стазическом типе нарушения микроциркуляции. Данные варианты микроциркуляторных нарушений ассоциируются с прогрессированием хронической обструктивной болезни легких и могут учитываться при персонализированной терапии.
3. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких повышение концентрации эндотелина-1 в плазме более 1,19 фмоль/мл, а также фактора Виллебранда выше 92 % и фактора роста сосудистого эндотелия более 125,5 пг/мл следует расценивать как показатели наиболее высокого риска развития атеросклеротического поражения артерий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, Н.С. Клиническое значение С-реактивного белка при ХОБЛ [Текст] / Н.С. Авдеев // Медицинский вестник. – 2009. – № 487. – С. 46–50.
2. Авдеев, С.Н. Одышка: механизмы развития, оценка и лечение [Текст] : пособие для врачей / С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин. – М., 2002. – С.1 - 25.
3. Авдеев, С.Н. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмонологические взаимоотношения [Текст] / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Сердце. – 2007. – Т. 6, № 6(38). – С. 305–309.
4. Авдеев, С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации [Текст] / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2007. – № 18(1). – С. 5–13.
5. Агапитов, Л.И. Эндотелин-1 и фактор Виллебранда в развитии легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией [Текст] / Л.И. Агапитов, Ю.М. Белозеров, Ю.Л. Мизерницкий // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 1. – С. 11–13.
6. Арутюнов, Г.П. Курение как фактор риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Что делать практикующему врачу сегодня и как формировать стандарт завтра [Текст] / Г.П. Арутюнов // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 4(22). – С. 176–186.
7. Бахтияров, Р.З. Современные методы исследования эндотелия [Текст] / Р.З. Бахтияров // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 76–79.
8. Белевский, А.С. Андрей Белевский: проблема ХОБЛ еще не решена, но наши возможности расширились [Текст] / А.С. Белевский // Ремедиум. – 2013. – №5. - С.34-35.

9. Белов, А.А. Оценка функции внешнего дыхания : методические подходы и диагностическое значение [Текст] / А.А. Белов, Н.А. Лакшина. – М. : ММА им. И.М. Сеченова, 2006. – 68 с.
10. Болезни органов дыхания [Текст] / под ред. Н.Р. Палеева. – М. : Медицина, 2000. – 728 с.
11. Булаева, Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии [Текст] / Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14–22.
12. Булдакова, И.А. Изменения артериального сосудистого русла при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / И.А. Булдакова, А.А. Григоренко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С.115–118.
13. Власов, Т.Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса [Текст] / Т.Д. Власов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – № 4. – С. 68–73.
14. Возрастные особенности осцилляций периферического кровотока в коже [Текст] / Г.В. Красников, С.Г. Матрусов, Г.М. Пискунова [и др.] // Третий Всерос. симп. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике. – М., 2000. – С. 32–34.
15. Глобальная инициатива по Хронической Обструктивной Болезни Лёгких. Пересмотр 2008 г. [Текст]. – М. : Атмосфера, 2009. – 101 с.
16. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (Пересмотр 2011 г.) [Текст] / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 80с.

17. Гомазков, О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты [Текст] / О.А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50–58.
18. Даниленко, С.А. Микрогемоциркуляторные нарушения в слизистой оболочке бронхов при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / С.А. Даниленко, Ю.С. Ландышев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 1(33). – С. 38–41.
19. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (Российские рекомендации, IV пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК [Текст]. – М., 2009. – 82 с.
20. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови [Текст] / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50–52.
21. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика [Текст] / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – М. : Гэотар-Медиа, 2012. – 436с.
22. Жданов, В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией [Текст] / В.Ф. Жданов // Актуальные проблемы пульмонологии. сб. науч. тр. – Л., 1991. – С. 89–93.
23. Жулина, Н.И. Динамика показателей микроциркуляции при восстановительном лечении больных старшей возрастной группы с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н.И. Жулина, О.В. Смирнова // Клиническая геронтология. – 2006. – Т. 12, № 9. – С. 25–26.

24. Изменение метаболизма оксида азота при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической ишемией головного мозга [Текст] / С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Т.В. Ли [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 56–65.
25. Инжутова, А.И. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [Текст] / А.И. Инжутова, М.М. Петрова // Проблемы женского здоровья. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 59–66.
26. Канищева, Е.М. Возможность оценки состояния микроциркуляторного русла и стенок крупных сосудов [Текст] / Е.М. Канищева, А.А. Федорович // Сердце. – 2010. – Т. 9, № 1(51). – С. 65–70.
27. Кароли, Н.А. Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ [Текст] / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 77–80.
28. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца [Текст] / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиническая медицина. – 2005. – № 6. – С. 72–76.
29. Карпов, Ю.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы [Текст] / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин, О.А. Фомичева // Сердце. – 2003. – Т. 2, № 4(10). – С. 190–193.
30. Кириченко, А.А. Значение скринингового измерения лодыжечно-плечевого индекса у здоровых людей [Текст] / А.А. Кириченко, С.С. Иванов // Функциональная диагностика. – 2008. – № 3. – С. 16–22.
31. Клеточные реакции в легких при обострении хронических заболеваний органов дыхания [Текст] / О.П. Макарова, Л.Н. Шишкина, А.П. Огиренко [и др.] // Пульмонология. – 2001. – № 2. – С. 63–68.

32. Клинико-функциональные характеристики артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Т.В. Адашева, И.В. Федорова, В.С. Задионченко [и др.] // Сердце. – 2009. – № 6. – С. 345–351.
33. Клиническая ультразвуковая диагностика [Текст] / Н.М. Мухарлямов, Ю.Н. Беленков, О.Ю. Атьков. – М. : Медицина, 1987. – 328 с.
34. Кожная микроциркуляция у больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / М.К. Яценко, Л.П. Воронина, Г.А. Трубников // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 12. – С. 12.
35. Козлов, В.И. Исследование колебаний кровотока в системе микроциркуляции [Текст] / В.И. Козлов, В.В. Сидоров // Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике. Материалы II Всерос. симп. – М., 1998. – С. 8–14.
36. Кокосов, А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк [Текст] / А.Н. Кокосов // Терапевтический архив. – 2000. – № 3. – С. 75–76.
37. Корж, А.Н. Значение эндотелиальной дисфункции в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы [Текст] / А.Н. Корж // Междунар. мед. журнал. – 2003. – № 3. – С. 10–14.
38. Крупаткин, А.И. Исследование информационных процессов в микрососудистых сетях с помощью вейвлет-анализа колебательных структур кровотока [Текст] / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров // Микроциркуляция. – 2009. – Т. 8, № 3(31). – С. 22–31.
39. Крупаткин, А.И. Пульсовые и дыхательные осцилляции кровотока в микроциркуляторном русле человека [Текст] / А.И. Крупаткин // Физиология человека. – 2008. – Т. 34, № 3. – С. 70–76.

40. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови [Текст] : рук. для врачей / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – М. : Медицина, 2005. – 122 с.
41. Лиханос, О.В. Вазоактивные простаноиды и фактор Виллебранда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / О.В. Лиханос, А.В. Ягода // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. – № 2(18). – С. 77–78.
42. Макарова, М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 109–117.
43. Микроциркуляция в кардиологии [Текст] : рук. для врачей / под ред. В.И. Маколкина. – М. : Визарт, 2004. – 135 с.
44. Моткина, Е.В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и хроническое воспаление при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е.В. Моткина, В.А. Невзорова // Тихоокеанский Медицинский Журнал. – 2005. – № 2. – С. 34–37.
45. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии [Текст]. – М. : Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. – 176 с.
46. Некрасов, А.А. Иммуновоспалительные механизмы в ремоделировании сердца у больных с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А.А. Некрасов // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 1(63). – С.42–46.

47. Некрасов, А.А. Эндотелин-1 в развитии легочной гипертензии и ремоделировании сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов, О.В. Мельниченко // Кардиология. Медицинский альманах. – 2011. – № 3(16). – С. 120–122.
48. Определение содержания циркулирующих CD32+ CD40+-микрочастиц - модификация метода оценки деструкции эндотелиальных клеток [Текст] / Н.Л. Куценко, Л.Г. Савченко, Э.И. Кайдашева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 7. – С. 20–23.
49. Особенности ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] : методические рек. / под ред. О.Л. Барбаша. – Кемерово, 2012. – 55 с.
50. Особенности гемодинамики у больных внебольничной пневмонией [Текст] / П.Н. Кораблин, Е.Г. Ефимова, А.А. Гудухин [и др.] // XVII Нац. конгр. по болезням органов дыхания : сб. тр. конгр. – Казань, 2007. – С. 127.
51. Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме: роль системного воспаления [Текст] / А.С. Рязанов, С.А. Киреев, Н.Н. Еременко // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 49–51.
52. От коррекции эндотелиальной дисфункции к улучшению макрогемодинамики у больных хроническим легочным сердцем [Текст] / В.С. Задионченко, И.В. Погонченкова, А.М. Щикота [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 62–68.

53. Подзолков, В.И. Эндотелиальная дисфункция как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом [Текст] / В.И. Подзолков, Т.В. Королева, К.С. Даабуль // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № S2. – С. 253.
54. Поливода, С.Н. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [Текст] / С.Н. Поливода, А.А. Черепок // Украинский ревматологический журнал. – 2000. – № 1. – С. 13–17.
55. Попова, А.А. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования [Текст] / А.А. Попова, Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 64, № 4. – С. 7–11.
56. Преображенский, Д.В. Правожелудочковая сердечная недостаточность у госпитализированных больных с хронической обструктивной болезнью легких: частота и клинико-инструментальные особенности [Текст] / Д.В. Преображенский, И.В. Талызина, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2009. – № 47(7/8). – С. 42–45.
57. Пронина, Е.Ю. Вершина Айсберга: Эпидемиология ХОБЛ (Обзор литературы) [Текст] / Е.Ю. Пронина // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, вып. 3. – С. 18–22.
58. Роль легочной гипертензии, эндотелиальной дисфункции, медиаторов воспаления в патогенезе ХОБЛ, ассоциированной с ИБС [Текст] / С.А. Прибылов, А.Г. Овсянников, О.Ю. Прусакова [и др.] // Курский науч.-практ. вест. Человек и его здоровье. – 2011. – № 4. – С. 149–154.

59. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких [Текст] / Н.М. Мухарлямов, Ж.С. Саттбеков, В.В. Сучков // Кардиология. – 1974. – № 12(34). – С. 55–61.
60. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией [Текст] / А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова [и др.]. – М. : Атмосфера, 2008. – 72 с.
61. Соколов, Е.И. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца [Текст] / Е.И. Соколов, Т.И. Гришина, С.Р. Штин // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 25–30.
62. Состояние системного воспаления и показатели легочной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца [Текст] / В.А. Невзорова, О.В. Голотина, О.И. Шекунова [и др.] // Кардиоангиология и ревматология. – 2010. – № 6. – С.28–32.
63. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения [Текст] / О.В. Иванова, Т.В. Балахонова, Г.Н. Соболева [и др.] // Кардиология. – 1997. – № 7. – С. 41–46.
64. Сравнительные возможности различных методов исследования микроциркуляции у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Т.А. Федорова, А.В. Мамонов, П.Н. Масыкин // Микроциркуляция. – 2007. – № 1. – С. 55–60.

65. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS/ERS, пересмотр 2004 г.) [Текст] / пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. – М. : Атмосфера, 2005. – 94 с.
66. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и их сочетанием [Текст] / В.К. Федулов, Г.Н. Соболева, А.Н. Рогоза [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 73–79.
67. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и качество жизни у людей пожилого возраста, зависимость от табакокурения и взаимосвязь с сердечнососудистой патологией [Текст] : науч.-практич. пособие / В.М. Сухов, Н.Г. Залогина, Е.В. Сухова [и др.]. – Самара, 2009. – 99 с.
68. Черногубова, Е.А. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертонии [Текст] / Е.А. Черногубова, З.И. Микашинович // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Сер. Естественные науки. – 2011. – № 2. – С. 120–122.
69. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть II. ХОБЛ и некардиальные поражения [Текст] / А.Г. Чучалин // РМЖ. – 2008. – № 5. – С. 246–249.
70. Шмелев, Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / Е.И. Шмелев // Респираторная медицина : рук. / Е.И. Шмелев ; под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2007. – С. 597–601.
71. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе хронической обструктивной болезни легких на фоне курения и отказа от него [Текст] / О.В. Жила, Н.Л. Шапорова, М.А. Меншутина [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 15–20.

72. Эндотелиальная дисфункция и болезни органов дыхания [Текст] / Т.А. Бродская, В.А. Невзорова, Б.И. Гельцер [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 3. – С. 76–84.
73. Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) при хронических заболеваниях печени [Текст] / А.П. Щёктова, А.В. Кривцов, И.А. Булатова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 109.
74. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени [Текст] / Л.А. Шпагина, О.Н. Герасименко, И.С. Шпагин [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 47–54.
75. Эндотелиальная дисфункция и фактор курения у пациентов с ишемической болезнью сердца при тестировании лучевой артерии перед коронарным шунтированием [Текст] / О.В. Каменская, Л.М. Булатецкая, А.С. Клинова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – № 1. – С.33–37.
76. Эндотелиальная дисфункция у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н.Ю. Григорьева, Е.Г. Шарабин, К.Н. Конторщикова [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – № 8. – С. 41–43.
77. Эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов и уровень С-реактивного белка у больных с артериальной гипертензией [Текст] / Т.А. Дронова, Н.В. Юдина, В.Г. Козицкая [и др.] // Курский науч.-практич. вестник Человек и его здоровье. – 2012. – № 1. – С. 82–88.

78. Эндотелий - структурная основа системы кровообращения: история проблемы [Текст] / Ю.Л. Шевченко, П.Е. Асташев, С.А. Матвеев [и др.] // Вестник Нац. медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 9–15.
79. Эндотелий как орган-мишень. Как лечить измененный эндотелий? Что мы знаем в начале XXI века? [Текст] / Г.Е. Гендлин, О.А. Тренина, Г.И. Строжаков // Сердце. – 2011. – Т. 10, № 1(57). – С. 32–37.
80. Эпидемиология и факторы риска хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья [Текст] / А.В. Жестков, В.В. Косарев, С.А. Бабанов [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2009. – № 1. – С. 42–44.
81. ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association [Text] / V.V. McLaughlin, S.L. Archer, D.B. Badesch [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – № 53. – P. 1573–1619.
82. Adhesion molecules, endothelin-1 and lung function in seven population-based cohorts [Text] / E.C. Oelsner, T.D. Pottinger, K.M. Burkart [et al.] // Biomarkers. – 2013. – № 18(3). – P. 196–203.
83. Airway angiogenesis in stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S.S. Kristan, M.M. Marc, I. Kern [et al.] // Scandinavian Journal of Immunology. – 2011. – № 75. – P. 109–114.

84. Anischenko, V. Development of the method of the bulbar conjunctiva images estimation for investigation of microcirculation state in cardiovascular diseases [Text] / V. Anischenko, E. Konstantinova // *Annales Academiae Medicae Bialostocensis*. – 2005. – № 50. – P. 31–33.
85. Ankle Brachial Index Collaboration, Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality A Meta-analysis [Text] // *JAMA*. – 2008. – № 300(2). – P. 197–208.
86. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis [Text] / M.M. McDermott, K. Liu, M.H. Criqui [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – № 162(1). – P. 33–41.
87. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation [Text] / L.E. Vanfleteren, M.A. Spruit, M.T. Groenen [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Dec. 5. – P. 5–11.
88. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis [Text] / D.A. Lawlor, S. Ebrahim, G. Davey Smith // *Thorax*. – 2005. – № 60(10). – P. 851–858.
89. Associations between endothelial nitric oxide synthase A/B, angiotensin converting enzyme I/D and serotonin transporter L/S gene polymorphisms with pulmonary hypertension in COPD patients [Text] / S.S. Ulasli, F.O. Eyuboglu, H. Verdi [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2013. – № 40(10). – P. 5625–5633.
90. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [Text] / Z.J. Zheng, A.R. Sharrett [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1997. – № 131(1). – P. 115–125.

91. Barbera, J.A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J.A. Barbera, V.I. Peinado, S. Santos // Eur. Respir. J. – 2003. – № 21. – P. 892–905.
92. Barnes, P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD [Text] / P.J. Barnes, B.P. Celli // Eur. Respir. J. – 2009. – № 33. – P. 1165–1185.
93. Basic fibroblast growth factor as a potential stent coating material inducing endothelial cell proliferation [Text] / N. Kitamura, T. Hasebe, T. Matsumoto [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2014. – Vol. 21(5). – P. 477–485.
94. Bollinger, A. Clinical capillaroscopy, a guide to its use in clinical research and practice [Text] / A. Bollinger, B. Fagrell. – Toronto : Hogrefe&Huber Publishers, 1990. – 166 p.
95. Borgos, J. Principles of instrumentation: Calibration and technical issues [Text] / J. Borgos // Laser Doppler. – London, Los Angeles, Nicosia : Med-Orion Publishing Company, 1994. – P. 3–16.
96. Brightling, C.E. Biomarkers that Predict and Guide Therapy for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / C.E. Brightling // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2013. – № 10. – P. 214–219.
97. Brock, T.A. Tumor-secreted vascular permeability factor increases cytosolic Ca²⁺ and von Willebrand factor release in human endothelial cells [Text] / T.A. Brock, H.F. Dvorak, D.R. Senger // Am. J. Pathol. – 1992. – № 138. – P. 213–221.
98. Campbell, W.B. Inducible endothelium-derived hyperpolarizing factor: role of the 15-lipoxygenase-EDHF pathway [Text] / W.B. Campbell, K.M. Gauthier // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2013. – Vol. 61(3). – P. 176–187.
99. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population [Text] / P. Lange, R. Mogelvang, J.L. Marott [et al.] // COPD. – 2010. – № 7. – P. 5–10.

100. CD8(+) Tc-lymphocytes immunodeviation in peripheral blood and airway from patients of chronic obstructive pulmonary disease and changes after short-term smoking cessation [Text] / M.Q. Yu, X.S. Liu, J.M. Wang [et al.] // Chin. Med. J. (Engl.). – 2013. – № 126(19). – P. 3608–3615.
101. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD [Text] / S. Santos, V.I. Peinado, J. Ramirez [et al.] // Eur. Respir. J. – 2002. – № 19. – P. 632–638.
102. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty - a BOLD analysis [Text] / P. Burney, A. Jithoo, B. Kato [et al.] // Thorax. – 2013. – № 18. – P. 1231–1235.
103. Circulating Hematopoietic Progenitor Cells are Decreased in COPD [Text] / W.J. Janssen, Z.X. Yunt, A. Muldrow [et al.] // COPD. – 2014. – Vol. 11(3). – P. 277–289.
104. Circulating inflammatory and hemostatic biomarkers are associated with risk of myocardial infarction and coronary death, but not angina pectoris, in older men [Text] / S.G. Wannamethee, P.H. Whincup, A.G. Shaper [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2009. – № 7. – P. 1605–1611.
105. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Arschang Valipour, Martin Schreder Michael Woltz, Sleman Saliba, Sonja Kapioutis [et al.] // Clinical Science. – 2008. – № 115. – P. 225–232.
106. COPD prevalence in Hungary in general population. A screening based on questionnaires and spirometry compared to X – ray screening [Text] / J. Strausz, Z. Gyori, A. Weltner [et al.] // 14-th ERS Annual Congress. – Glasgow, 2004. – P. 358.

107. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy [Text] / P.M. Ridker, C.P. Cannon, D. Morrow [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – № 352. – P. 20–28.
108. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD [Text] / J.P. de Torres, V. Pinto-Plata, C. Casanova [et al.] // Chest. – 2008. – № 133(6). – P. 1336–1343.
109. Dames, K.K. Airflow pattern complexity during resting breathing in patients with COPD: Effect of airway obstruction [Text] / K.K. Dames, A.J. Lopes, P.L. de Melo // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2013. – № 12(192). – P. 39–47.
110. Demystifying triglycerides: A practical approach for the clinician [Text] / R.L. Dunbar, D.J. Rader // Cleveland Clinic. J. Med. – 2005. – № 5. – P. 661–668.
111. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry [Text] / S. Kahan Sameena, A. Michael, J. Solomon [et al.] // Cytometry Part B (Clinical Cytometry). – 2005. – № 64B. – P. 1–8.
112. Drummond, M.B. Obstructive airway disease in urban populations [Text] / M.B. Drummond // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2013. – № 23. – P. 134–144.
113. Dynamic of proinflammatory cytokines system and nonspecific markers of inflammation in patients with COPD before and after treatment with broncholitics [Text] / O.A. Tsvetkova, O.O. Voronkova // European Respiratory Society Munich. – 2006. – № 306. – P. 347.
114. Early and long term coronary artery bypass grafting outcomes in patients under 45 years of age [Text] / R. Zwoliński, S. Jander, S. Ostrowski [et al.] // Kardiolog. Pol. – 2013. – № 71(1). – P. 32–39.
115. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients [Text] / R. Polosa, M. Malerba, R.R. Cacciola [et al.] // Intern. Emerg. Med. – 2013. – № 8(7). – P. 567–574.

116. Effect of lipoteichoic acid on IL-2 and IL-5 release from T lymphocytes in asthma and COPD [Text] / Z. Mat, B. Grensemann, Y. Yakin [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2012. – № 13(3). – P. 284–289.
117. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema [Text] / Y. Kasahara, R.M. Tudor, C.D. Cool [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 737–744.
118. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD [Text] / V.I. Peinado, J.A. Barbera, J. Ramirez [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 1998. – № 18. – P. 908–913.
119. Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction [Text] / T.M. Kolettis, M. Barton, D. Langleben [et al.] // Cardiol. Rev. – 2013. – Vol. 21(5). – P. 249–256.
120. Endothelin-1 downregulates angiotensin-converting enzyme-2 expression in human bronchial epithelial cells [Text] / H. Zhang, Y. Li, Y. Zeng [et al.] // Pharmacology. – 2013. – № 91(5/6). – P. 297–304.
121. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S. Santos, V.I. Peinado, J. Ramirez [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – № 167. – P. 1250–1256.
122. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [Text] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 21751. – P. 1–44.
123. Evaluation of the influence of recombinant human tumor necrosis factor on adhesive ability of human fetal umbilical vein endothelial cells to K562 and L1210 cells [Text] / V.A. Barilka, V.L. Matlan, S.V. Prymak [et al.] // Exp. Oncol. – 2013. – № 35(4). – P. 313–317.

124. Exhaled and arterial levels of endothelin-1 are increased and correlate with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension [Text] / Pierluigi Carratu, Cristina Scoditti, Mauro Maniscalco [et al.] // BMC. – 2008. – № 8. – P. 20–22.
125. Exhaled breath condensate in pulmonary arterial hypertension [Text] / G. Warwick, E. Kotlyar, S. Chow [et al.] // J. Breath. Res. – 2012. – № 6(3). – P.36–38.
126. Expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) in pulmonary arteries of patients with severe COPD [Text] / M. Melgosa, V.I. Peinado, S. Santos [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – № 22. – P. 200–212.
127. Factor VIII complex and endothelial damage [Text] / B. Boneu, M. Abbal, J. Plante [et al.] // Lancet. – 1975. – Vol. 30. – P. 325–333.
128. Félétou, M. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses [Text] / M. Félétou, R. Köhler, P.M. Vanhoutte // Ann. Med. – 2012. – № 44(7). – P. 694–716.
129. Furchgott, R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [Text] / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // Nature. – 1980. – № 288. – P. 373–376.
130. Galiè, N. New horizons in pulmonary arterial hypertension therapies [Text] / N. Galiè, A.H. Ghofrani // Eur. Respir. Rev. – 2013. – № 122. – P. 503–514.
131. Genome-wide association study of lung function phenotypes in a founder population [Text] / T.C. Yao, G. Du, L. Han [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – № 133(1). – P. 248–255.
132. Giaid, A. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension [Text] / A. Giaid, D. Saleh // N. Engl. J. Med. – 1995. – № 333. – P. 214–221.

133. Goldenberg, N.M. From the Journal archives: Understanding the mechanism(s) regulating hypoxic pulmonary vasoconstriction: how an early study has led to novel translational approaches [Text] / N.M. Goldenberg, G.M. Hare // *Can. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 61, № 2. – P. 195–199.
134. Gologanu, D. Pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. Gologanu, C. Stanescu, M.A. Bogdan // *Rom. J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 50(4). – P. 259–268.
135. Haemostatic and inflammatory markers are independently associated with myocardial infarction in men and women [Text] / P. Wennberg, F. Wensley, E. Di Angelantonio [et al.] // *Thromb. Res.* – 2012. – № 129. – P. 68–73.
136. Halina Batura-Gabryel Biomarkers in COPD – do we need them? [Text] / Halina Batura-Gabryel // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2011. – № 79. – P. 144–150.
137. Harrison, D.G. Cellular and molecular mechanism of endothelial cell dysfunction [Text] / D.G. Harrison // *J. Clin. Investig.* – 1997. – № 100. – P. 2153–2157.
138. Heiss, G. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study [Text] / G. Heiss, A.R. Sharrett, R. Barnes et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 134 (3). – P. 250–256.
139. Hemostasis, inflammation, and fatal and nonfatal coronary heart disease: long-term follow-up of the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort [Text] / A.M. Kucharska-Newton, D.J. Couper, J.S. Pankow [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – № 29. – P. 2182–2190.
140. Heritability of chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes in smokers [Text] / J.J. Zhou, M.H. Cho, P.J. Castaldi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – № 188(8). – P. 941–947.

141. Identification of vascular progenitor cells in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / V.I. Peinado, J. Ramirez, J. Roca [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2006. – № 34. – P. 257–263.
142. Increased expression of placenta growth factor in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S.L. Cheng, H.C. Wang, C.J. Yu [et al.] // *Thorax.* – 2008. – Vol.63. – P. 500–506.
143. Inflammatory and repair serum biomarker pattern. Association in clinical outcomes in COPD [Text] / V. Pinto-Plata, C. Casanova, Juan P de Torres [et al.] // *Respiratory Research.* – 2012. – № 13(71). – P. 1–8.
144. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema [Text] / Y. Kasahara, R.M. Tudor, L. Taraseviciene-Stewart [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106. – P. 1311–1319.
145. Jain, A. Endothelin-1-induced endoplasmic reticulum stress in disease [Text] / A. Jain // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2013. – Vol. 346(2). – P. 163–172.
146. Keiji, Kuba Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases [Text] / Keiji Kuba, Yumiko Imai, Josef M Penninger // *Current Opinion in Pharmacology.* – 2006. – Vol. 6, Iss. 3. – P. 271–276.
147. Le Cras, T.D. Nitric oxide production in the hypoxic lung [Text] / T.D. Le Cras, I.F. McMurtry // *Am. J. Physiol.* – 2001. – № 280. – P. 575–578.
148. Man, S.F. Vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators [Text] / S.F. Man, S. Van Eeden, D.D. Sin // *Can. J. Cardiol.* – 2012. – № 28(6). – P. 653–661.
149. Markers of lung disease in exhaled breath: nitric oxide [Text] / Barbara Waag Carlson, J. Choi, L.A. Hoffman [et al.] // *Biological Research for Nursing.* – 2006. – № 7(4). – P. 248.

150. Mathers, C.D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [Text] / C.D. Mathers, D. Loncar // PLoS Med. – 2006. – № 3(11). – P.442–444.
151. Montnemery, P. Prevalence of obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in relation to living environment and socio – economic group [Text] / P. Montnemery, P. Bengtsson, A. Elliot // Respir. Med. – 2001. – Vol. 95, № 9. – P.744–752.
152. Multi analyte profiling and variability of inflammatory markers in blood and induced sputum in patients with stable COPD [Text] / S.D. Aaron, K.L. Vandemheen, T. Ramsay [et al.] // Respir. Res. – 2010. – № 22. – P. 11–41.
153. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [Text] / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
154. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique [Text] / A. Kitabatake, M. Inoue, M. Asao [et al.] // Circulation. – 1983. – Vol. 68. – P. 302–303.
155. Oh, J.Y. Lung inflammation in COPD: why does it matter? [Text] / J.Y. Oh, D.D. Sin // Med. Rep. – 2012. – № 4. – P. 23–25.
156. Orihara, K. Pathophysiological roles of microvascular alterations in pulmonary inflammatory diseases: possible implications of tumor necrosis factor-alpha and CXC chemokines [Text] / K. Orihara, A. Matsuda // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2008. – № 3(4). – P. 619–627.
157. Oxidative stress and endothelial dysfunction: Clinical evidence and therapeutic implications [Text] / Y. Higashi, T. Maruhashi, K. Noma [et al.] // Trends Cardiovasc. Med. – 2014. – Vol. 24(4). – P. 165–169.

158. Plasma endothelin-1 levels and clinical correlates in patients with chronic heart failure [Text] / T. Kinugawa [et al.] // J. Card. Fail. – 2003. – № 9(4). – P. 318–324.
159. Plasticity of CD133(+) cells: role in pulmonary vascular remodeling [Text] / M. Diez, J.A. Barbera, E. Ferrer [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2007. – № 76. – P.517–527.
160. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor [Text] / Y.H. Kusumanto, W.A. Dam, G.A. Hospers [et al.] // Angiogenesis. – 2003. – № 6. – P. 283–287.
161. Possible effects of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / H. Kanazawa, K. Asai, K. Hirata [et al.] // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 114. – P. 354–358.
162. Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients with acute coronary syndromes [Text] / C. Heeschen, S. Dimmeler, C.W. Hamm [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 524–530.
163. Progranulin is a substrate for neutrophil-elastase and proteinase-3 in the airway and its concentration correlates with mediators of airway inflammation in COPD [Text] / M.J. Ungurs, N.J. Sinden, R.A. Stockley // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. – 2014. – № 306(1). – P. 80–87.
164. Prostacyclin prevents pulmonary endothelial cell apoptosis induced by cigarette smoke [Text] / S.P. Nana-Sinkam, J.D. Lee, S. Sotto-Santiago [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – № 175. – P. 676–685.
165. Pulmonary vascular abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung transplant [Text] / V.I. Peinado, F.P. Gómez, J.A. Barberà [et al.] // J. Heart Lung Transplant. – 2013. – № 32(12). – P. 1262–1269.

166. Rahman, I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms [Text] / I. Rahman // Cell. Biochem. Biophys. – 2005. – № 43(1). – P. 167–188.
167. Raja, S.G. Treating pulmonary arterial hypertension: current treatments and future prospects [Text] / S.G. Raja, S.M. Raja // Ther. Adv Chronic Dis. – 2011. – № 2(6). – P. 359–370.
168. Reduced expression of prostacyclin synthase and nitric oxide synthase in subcutaneous arteries of type 2 diabetic patients [Text] / Safiah Mokhtar S, M Vanhoutte P, W S Leung S. [et al.] // Tohoku J. Exp. Med. – 2013. – № 231(3). – P. 217–222.
169. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins [Text] / P. Kvandal, A. Stefanovska, M. Veber [et al.] // Microvascular Research. – 2003. – Vol. 65. – P. 160–171.
170. Relationship and responsiveness of three upper-limb tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / T. Janaudis-Ferreira, K. Hill, R.S. Goldstein [et al.] // Physiother. Can. – 2013. – Vol. 65(1). – P. 40–43.
171. Rennard, S. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary lung disease and cardiovascular disease [Text] / S. Rennard // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – № 2(1). – P. 94–100.
172. Review of exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A.F. Gelb, P.J. Barnes, S.C. George [et al.] // J. Breath. Res. – 2012. – № 6(4). – P.145–156.
173. Serum levels of VEGF and bFGF in hypoxic patients with exacerbated COPD [Text] / G. Pavlisa, V. Kusec, S.O. Kolonik [et al.] // Eur. Cytocine Netw. – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 92–98.

174. Serum vascular endothelial growth factor and its receptor level in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. Kierszniewska-Stepien, T. Pietras, P. Gorski [et al.] // Eur. Cytokine Network. – 2006. – Vol. 17. – P. 75–79.
175. Sin, D.D. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: a «vulnerable» relationship [Text] / D.D. Sin, W. MacNee // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – № 187(1). – P. 2–4.
176. Sin, D.D. Why patient with chronic pulmonary lung disease at increased of cardiovascular diseases? [Text] / D.D. Sin, S.F. Man // Circulation. – 2003. – №107(11). – P. 1514–1519.
177. Smad3 mediates cigarette smoke extract (CSE) induction of VEGF release by human fetal lung fibroblast [Text] / M. Farid, N. Kanaji, M. Nakanishi [et al.] // Toxicol. Lett. – 2013. – № 4(220). – P. 126–134.
178. Sofia, M. Increased 24-hour endothelin-1 urinary excretion in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Sofia, M. Mormile, S. Faraone // Respiration. – 1994. – № 61(5). – P. 263–268.
179. Some aspects of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD [Text] / O. Firă-Mladinescu, L. Vasile, C. Suciu [et al.] // Pneumologia. – 2008. – № 57(1). – P. 7–16.
180. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Roland, A. Bhowmik, R.J. Sapsford [et al.] // Thorax. – 2001. – № 56. – P. 30–35.
181. Stockley, R.A. α 1-Antitrypsin Deficiency: What Has It Ever Done for Us? [Text] / R.A. Stockley // Chest. – 2013. – № 144(6). – P. 1923–1929.
182. Systemic inflammation in young adults is associated with abnormal lung function in middle age [Text] / R. Kalhan, B.T. Tran, L.A. Colangelo [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5(7). – P. e11431.

183. Teixeira-Mendonça, C. Pathophysiology of pulmonary hypertension in newborns: Therapeutic indications [Text] / C. Teixeira-Mendonça, T. Henriques-Coelho // Rev. Port. Cardiol. – 2013. – № 32(12). – P. 1005–1012.
184. The nature of small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J.C. Hogg, F. Chu, S. Utokaparch [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 2645–2653.
185. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease [Text] / S. Van Eeden, J. Leipsic, S.F. Paul Man [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – № 186(1). – P. 11–16.
186. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life [Text] / S.O. Shaheen, D.J. Barker, A.W. Shiell [et al.] // J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – № 149. – P. 616–619.
187. The role of endothelin system in cardiovascular disease and the potential therapeutic perspectives of its inhibition [Text] / A. Kaoukis, S. Deftereios, K. Raisakis [et al.] // Curr. Top Med. Chem. – 2013. – Vol. 13(2). – P. 95–114.
188. The role of endothelin-1 and its receptor blockers on the liver function [Text] / L. Michalski, P. Kleniewska, A. Piechota-Polańczyk [et al.] // Gen. Physiol. Biophys. – 2012. – № 31(4). – P. 383–388.
189. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors [Text] / C.J. Murray, J. Abraham, M.K. Ali [et al.] // JAMA. – 2013. – № 310(6). – P.591–608.
190. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) [Text] // JAMA. – 2001. – Vol. 11. – P. 2486–2497.

191. UK health performance: findings of the Global Burden of Disease Study 2010 [Text] / C.J. Murray, M.A. Richards, J.N. Newton [et al.] // Lancet. – 2013. – №381. – P. 997–1020.
192. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation [Text] / P.H. Brekke, T. Omland, P. Smith [et al.] // Respir. Med. – 2008. – № 102(9). – P.1243–1247.
193. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in Northern Sweden [Text] / M. Lindstrom, E.J. Jonsson, K. Larsson [et al.] // Int. J. TUBERG. Lungs Dis. – 2002. – Vol. 6, № 1. – P. 76–84.
194. Urinary C-type natriuretic peptide: A New Heart Failure Biomarker [Text] / R. Zakeri, S.J. Sangaralingham, S.M. Sandberg [et al.] // JACC Heart Fail. – 2013. – № 1(2). – P. 135–141.
195. Validation and development of an immunonephelometric assay for the determination of alpha-1 antitrypsin levels in dried blood spots from patients with COPD [Text] / L.R. Zillmer, R. Russo, B.M. Manzano [et al.] // J. Bras Pneumol. – 2013. – № 39(5). – P. 547–554.
196. Van der Molen, T. COPD management: role of symptom assessment in routine clinical practice [Text] / T. Van der Molen, T.M. Miravittles, J.W. Kocks // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2013. – № 8. – P. 461–471.
197. Vascular dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: the role of redox balance [Text] / S.J. Ives, R.A. Harris, M.A. Witman [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 63(3). – P. 459–467.
198. Weir, E. COPD death rates: projecting a female trajectory [Text] / E. Weir // CMAJ. – 2004. – № 170(3). – P. 334–338.

199. Wright, J.L. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health Nocturnal Oxygen Therapy Trial [Text] / J.L. Wright, T. Petty, W.M. Thurlbeck // Lung. – 1992. – № 170. – P. 109–124.
200. Xie, X. Correlation between serum marker variations and pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease [Text] / X. Xie, X. Wang, Y. Zhang [et al.] // Nan. Fang. Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2013. – Oct. – № 33(10). – P. 1458–1462.
201. Yang, I.A. Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities [Text] / I.A. Yang, J.W. Holloway, K.M. Fong // J. Thorac. Dis. – 2013. – Oct. 5. – P. 454–462.