

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

УДК: 616.13-008.6:[616.24-007.272+616.12-008.315](043.3)

Привалова Анастасія Олександрівна

ОСОБЛИВОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ РИГІДНОСТІ ТА
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА
ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ В
ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ
НЕДОСТАТНІСТЮ

14.01.38 – загальна практика-сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

Винниченко Людмила Боголюбівна

Канд. мед. наук, доцент кафедри сімейної медицини

Суми – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури	9
1.1. Визначення поняття і характеристика ХОЗЛ	9
1.2. Питання коморбідності ХОЗЛ і ХСН. Спільні фактори ризику.....	10
1.3. Артеріальна ригідність як показник серцево-судинного ризику при ХОЗЛ.....	12
1.4. Ендотеліальна дисфункція. Роль у розвитку коморбідної патології.....	16
РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження.....	21
РОЗДІЛ 3. Результати та обговорення клінічних та інструментальних методів обстеження.....	27
3.1. Обговорення та аналіз результатів дослідження артеріальної ригідності у хворих на ізольоване ХОЗЛ та в поєднанні з ХСН	27
3.2. Обговорення та аналіз результатів дослідження ендотеліальної дисфункції у хворих на ізольоване ХОЗЛ та в поєднанні з ХСН	37
3.3. Аналіз взаємозв'язку показників артеріальної ригідності та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН	41
ВИСНОВКИ	42
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

GOLD - The Global Initiative for Obstructive Lung Disease (Глобальна стратегія лікування та профілактики ХОЗЛ)

mMRC – modified Medical Research Council (шкала вираженості задишки)

NO – оксид азоту

АТ – артеріальний тиск

АР – артеріальна ригідність

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГМК – гладком'язові клітини

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДТ – діастолічний тиск

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕКГ - електрокардіограма

ЕТ-1 – ендотелін-1

ЕхоКС – ехокардіоскопія

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

МОЗ – міністерство охорони здоров'я

ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

ПТ – пульсовий тиск

САТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

СРБ – С-реактивний білок

ССЗ – серцево-судинні захворювання

СТ – систолічний тиск

ТШХ – тест з 6-хвилинною ходьбою

ФЖЄЛ – форсована життєва ємнїсть легень

ФЗД – функція зовнїшнього дихання

ФК – функціональний клас

ФН – фізичне навантаження

ФП – функціональна проба

ХОЗЛ – хронїчне обструктивне захворювання легень

ЦАТ – центральний аортальний тиск

ЧДР – частота дихальних рухів

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШОЕ – швидкїсть осїдання еритроцитів

ШРПХ – швидкїсть розповсюдження пульсової хвилі

ВСТУП

Актуальність теми

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є широко розповсюдженим захворюванням. Згідно з даними ВООЗ, на ХОЗЛ страждають близько 600 млн осіб. Незважаючи на значні досягнення у вивченні хвороби, вона і сьогодні призводить до ранньої інвалідизації й смертності хворих та являє собою значну соціальну й економічну проблему для суспільства [1].

Поширеність, захворюваність і смертність від ХОЗЛ відрізняються в різних країнах, а також між різними групами населення всередині країни [2]. ХОЗЛ виникає в результаті впливу комплексу факторів ризику протягом тривалого часу. За прогнозами, поширеність ХОЗЛ і збитки від нього в найближчі десятиліття будуть зростати, що обумовлено впливом факторів ризику ХОЗЛ і змінами вікової структури населення світу (чим довше люди живуть, тим довший час піддаються впливу чинників ризику розвитку ХОЗЛ) [3, 4].

Серед лідируючих причин смерті у хворих на ХОЗЛ одне з перших місць займають ішемічна хвороба серця (ІХС) і серцева недостатність (СН) [5-7]. За даними великих популяційних досліджень, ризик смерті від серцево - судинних захворювань (ССЗ) у хворих на ХОЗЛ підвищений в 2-3 рази і становить приблизно 50% від загальної кількості смертельних випадків [8-11], а частота госпіталізацій з приводу серцево - судинних захворювань вища, ніж при загостренні самого ХОЗЛ [8, 10, 12]. Найчастішими причинами госпіталізації є ХСН і ІХС [5, 6, 13], причому перша зустрічається в 3 рази частіше, ніж у загальній популяції [9]. Приблизно у 30% пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ можна очікувати наявності СН тій чи іншій мірі вираженості [14], і посилення СН слід диференціювати з загостренням ХОЗЛ. Приблизно у 30% пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні з приводу СН, спостерігається ХОЗЛ [15], а супутня ХОЗЛ часто стає причиною госпіталізації пацієнтів з приводу гострої СН [16], причому ХОЗЛ суттєво впливає на

прогноз, оскільки ОФВ1 є серйозним прогностичним фактором смертності від СН [4, 17].

Механізми взаємовідносин кардіоваскулярної патології та ХОЗЛ вивчені недостатньо. Можливі патогенетичні механізми включають ендотеліальну дисфункцію, пошкодження судинної стінки, що формуються під впливом гіпоксемії, тютюнового диму, оксидативного стресу, системного запалення низької градації [18, 19]. Під впливом зазначених факторів також може розвиватися підвищення ригідності (жорсткості) артерій, що посилює судинні порушення і сприяє формуванню судинної дисфункції. Надлишкова ригідність, з одного боку, відображає зміни геометрії і функції артерій, що далеко зайшли, а з іншого - істотно впливає на гемодинаміку, збільшуючи постнавантаження на міокард і погіршуючи коронарну перфузію [20-22].

В останні роки інтерес до досліджень жорсткості судинного русла посилюється, що пов'язано з необхідністю отримати надійні критерії стратифікації ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, доступні в клінічній практиці [20-22].

Мета і задачі дослідження. Метою наукової роботи є вивчення особливостей артеріальної ригідності та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН.

Відповідно до поставленої мети були визначені наступні задачі дослідження:

1. Оцінити артеріальну ригідність та ендотеліальну дисфункцію у хворих на ХОЗЛ в залежності від стадії захворювання.
2. Оцінити артеріальну ригідність та ендотеліальну дисфункцію у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН.
3. Простежити взаємозв'язок артеріальної ригідності та ендотеліальної дисфункції з системними проявами ХОЗЛ (індексом маси тіла, біомаркерами системного запалення, дисфункцією скелетних м'язів), параметрами функції зовнішнього дихання, гемодинамічними параметрами.

Об'єкт дослідження – хворі на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН та хворі на ХОЗЛ без ХСН, група контролю (здорові добровольці).

Предмет дослідження – анамнестичні дані, клінічні прояви, дані інструментальних і лабораторних методів обстеження.

Методи дослідження: при виконанні дослідження було використано загальноприйняті методи клінічного та лабораторного обстеження, об'єктивне обстеження хворих, спірографію, сфігмографію.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі проведених досліджень була доведена доцільність використання неінвазивного методу оцінки стану судинної стінки – аппланаційної сфігмографії та визначення рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) в сироватці крові з метою діагностики артеріальної ригідності та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ та в поєднанні з ХСН. Отримані дані можуть бути використані в роботі пульмонологів, кардіологів та сімейних лікарів. Результати роботи впроваджені в практику роботи пульмонологічного відділення КУ СМКЛ №1.

Особистий внесок здобувача. Робота виконана на кафедрі сімейної медицини та на базі КУ СМКЛ №1. Представлені в роботі матеріали є особистим внеском автора.

Огляд літератури, підбір та обробка фактичного матеріалу, розподіл хворих на групи, теоретичне обґрунтування, статистична обробка матеріалу виконані автором самостійно. Підготовка матеріалів до друку проводилась сумісно з науковим керівником.

Апробація результатів дослідження. Робота апробована на засіданні кафедри сімейної медицини медичного інституту СумДУ 16 травня 2017р.

Публікації. За матеріалами магістерської роботи: опубліковано 2 наукових праці у збірниках тез конференцій («Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 21-22 квітня 2016р.»); «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та

молодих вчених, м. Суми, 20-21 квітня 2017р.»); стаття прийнята до друку у науковому журналі «Вісник СумДУ» у березні 2017р. Всі публікації повністю відображають зміст проведених досліджень.

Обсяг і структура магістерської роботи. Матеріали викладені на 57 сторінках друкованого тексту. Робота складається з вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел. Серед них 78 праць кирилицею та 37 латиною, що складає 12 сторінок. Робота ілюстрована 8 таблицями та 8 рисунками.

РОЗДІЛ 1. Огляд літератури

1.1. Визначення поняття і характеристика ХОЗЛ

ХОЗЛ – це захворювання, яке можна запобігти і лікувати, характеризується персистуючим обмеженням швидкості повітряного потоку, яке зазвичай прогресує і пов'язане з підвищеною хронічною запальною відповіддю легень на дію патогенних часток або газів. У низки пацієнтів загострення і супутні захворювання можуть впливати на загальну тяжкість ХОЗЛ [4].

Хронічне обмеження швидкості повітряного потоку, характерне для ХОЗЛ, викликається як ураженням дрібних бронхів (обструктивний бронхіоліт), так і деструкцією паренхіми (емфізема), причому ступінь переважання того або іншого різниться у різних хворих. Хронічне запалення викликає структурні зміни і звуження дрібних бронхів. Деструкція легеневої паренхіми, яка також є результатом запалення, призводить до втрати прикріплення альвеол до дрібних бронхів і зменшення еластичної тяги легень; в свою чергу, ці зміни зменшують здатність дихальних шляхів залишатися розкритими під час видиху. Обмеження швидкості повітряного потоку найкраще вимірюється за допомогою спірометрії, оскільки це найбільш поширений метод дослідження функції легень [4].

ХОЗЛ розвивається в результаті взаємодії генетичних факторів і факторів навколишнього середовища. Так, якщо навіть двоє людей мають однаковий стаж паління, ХОЗЛ може розвинути тільки у одного з них – через відмінності в генетичній схильності до захворювання або в кількості прожитих років. Фактори ризику ХОЗЛ можуть також бути пов'язані один з одним більш складним чином. Наприклад, стать може вплинути на те, чи почне людина палити, чи буде піддаватися впливу професійних або атмосферних факторів; соціально-економічний статус може впливати на масу тіла дитини при народженні (яка впливає на ріст і розвиток легень і, в свою чергу, на схильність

до даної патології); більша очікувана тривалість життя зумовить більший час впливу факторів ризику [4].

Характерні для ХОЗЛ патоморфологічні зміни виявляють в проксимальних дихальних шляхах, периферичних дихальних шляхах, паренхімі легень і легеневих судинах [23]. Ці патологічні зміни включають ознаки хронічного запалення зі збільшенням кількості специфічних типів запальних клітин в різних відділах легень, а також структурні зміни, зумовлені чергуванням процесів ушкодження і відновлення. Загалом запальні і структурні зміни збільшуються з підвищенням ступеня тяжкості захворювання і зберігаються навіть після припинення паління [4].

1.2. Питання коморбідності ХОЗЛ і ХСН. Спільні фактори ризику

Стає все більш очевидним, що наявність супутніх захворювань при ХОЗЛ у вираженій мірі впливає на якість життя і виживання пацієнтів [24]. Обмеження швидкості повітряного потоку і особливо гіперінфляція негативно впливають на роботу серця і газообмін [25]. Циркуючі в крові запальні медіатори можуть сприяти втраті м'язової маси і кахексії, а також можуть провокувати розвиток або посилювати перебіг супутніх захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, остеопороз, діабет, метаболічний синдром і депресія [4].

Поліморбідність є однією з особливостей сучасної клініки внутрішніх хвороб, а серцево-судинна патологія в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень залишаються одними з найбільш поширених захворювань серед дорослого населення розвинених країн [26-29].

ХОЗЛ є незалежним предиктором смерті і високої частоти повторних госпіталізацій у пацієнтів з ХСН. З огляду на високу поширеність двох захворювань і спільність факторів ризику, у великої кількості пацієнтів є поєднання цих захворювань [30]. Взаємне обтяження і прогресування при поєднанні патології бронхолегеневої системи та серцево-судинних захворювань обумовлено багатьма факторами [31].

Важливим фактором у прогресуванні перебігу поєднаної патології є наявність спільних факторів ризику, таких як вік та тривале тютюнопаління [26-29].

На сьогоднішній день існують загальні погляди щодо спільних шляхів у розвитку ХОЗЛ і серцево-судинних захворювань внаслідок тютюнопаління: запалення, оксидативний стрес, дисфункція ендотелію [32-33]. Цигарковий дим сприяє активації вільнорадикальних процесів не тільки в легенях, а і в системному кровообігу. Згодом у дихальних шляхах розвивається хронічний запальний процес, який супроводжується утворенням великої кількості медіаторів запалення. Їх системна дія супроводжується активацією процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) клітинних мембран, що призводить до пошкодження клітин і схильності до розвитку атерогенних і тромботичних ускладнень. Крім того, паління призводить до активації симпатичної нервової системи, що супроводжується вивільненням катехоламінів і стимулює активність вазопресину, внаслідок чого підвищується артеріальний тиск та збільшується частота серцевих скорочень. Також відомо, що паління послаблює барорефлекс із-за посилення ригідності артерій та знижує відповідну протидію на надлишкову симпатичну активацію [34, 35]. Близько 80–90 % хворих ХОЗЛ є активними курцями, у яких спостерігаються максимальні показники смертності від ХОЗЛ, швидше розвиваються незворотні обструктивні зміни, наростає задишка та ін. Так, відомо, що у курців задишка з'являється до 40-річного віку, а у тих, хто не палить, – на 13–15 років пізніше [36, 37]. Паління також сприяє розвитку та прогресуванню атеросклеротичного процесу, провокує гострі коронарні події, збільшує ризик інсульту, оклюзійного ураження гілок аорти на периферійних артеріях [38].

У зв'язку з наявністю тісної анатомо-фізіологічної взаємодії між респіраторною та серцево-судинною системами порушення нормального функціонування однієї з них призводить до гіперфункції іншої. Так, при серцевій недостатності розвивається компенсаторна гіпервентиляція легень, яка об'єктивно сприймається як задишка. У свою чергу, зниження функції легень

призводить до гіперфункції серця внаслідок активації симпатoadреналової системи та збільшення сили і частоти серцевих скорочень. Це компенсаторний механізм, який забезпечує збільшення хвилинного об'єму кровообігу і поліпшення доставки кисню до тканин [31].

1.3. Артеріальна ригідність як показник серцево-судинного ризику при ХОЗЛ

Більшість відомих факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень реалізує свою дію через зміну властивостей судинної стінки. Відомо, що збільшення ригідності (жорсткості) артерій корелює з віком, дисліпідемією, підвищенням рівнів інсуліну і глюкози в плазмі крові, вираженістю абдомінального ожиріння, ендотеліальної дисфункції [39, 40]. У зв'язку з цим жорсткість артерій може бути сукупним чинником серцево-судинного ризику при зазначених станах, а також розглядатися як незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень в популяції в цілому [41].

В останні роки отримала розвиток концепція ушкодження серця у хворих на ХОЗЛ, що базується на системних проявах захворювання. Гіпоксія, оксидативний стрес, системне запалення, підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та інші фактори призводять до пошкодження кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, молекул еластичного каркасу серця і судин шляхом включення процесів патологічного ремоделювання і фіброзу [42, 43].

Одним із інтегральних показників серцево-судинного ризику у пацієнтів з ХОЗЛ є судинна жорсткість, яка залежить від рівня артеріального тиску, гіперхолестеринемії, паління, маси тіла, віку та інших показників [44, 45].

Відповідно до особливостей будови виділяють три типи артерій: еластичний, м'язовий і змішаний (м'язово-еластичний). Класифікація ґрунтується на співвідношенні кількості м'язових клітин і еластичних волокон в середній оболонці судини [46]. До артерій еластичного типу відносять судини

великого калібру, такі як аорта і легенева артерія. Артерії м'язового типу - судини середнього калібру (тулуба і кінцівок) і дрібного (артеріоли). У міру віддалення від серця зменшуються діаметр артерій, кількість еластичних волокон в судинній стінці, а кількість м'язових волокон збільшується [41].

Якщо аорта складається в основному з великої кількості еластичних волокон, то в складі дрібних артеріол переважають клітини гладеньких м'язів. Будова судин визначає їх функціональні особливості. Еластичні властивості артерій змінюються по ходу артеріальної системи: проксимальні - більш податливі, дистальні - більш жорсткі [47].

Дослідники вказують на вибіркового характер ураження судин в залежності від їх типу. За даними S. Laurent і співавт. [48], стійка зміна архітекtonіки стінок артерій пов'язана головним чином з порушенням співвідношення колагенових і еластинових волокон, зміною їх структури і взаємного розташування. Таким чином, в силу анатомічних особливостей порушення артеріальної жорсткості насамперед відбувається у великих артеріальних судинах. По відношенню до них ремоделювання характеризується збільшенням їх жорсткості і розширенням. Великі провідні артерії, і в першу чергу аорта, схильні до патологічних впливів більшою мірою, ніж периферичні [49, 50].

Основні компоненти артеріальної стінки - колаген, еластин, гладком'язові клітини. Процес збільшення жорсткості судинної стінки залежить від її еластичного каркасу, швидкості і вираженості вікової інволюції еластину, вікового і патологічно обумовленого підвищення жорсткості колагену (колаген в стінках аорти молодій людини в 500 разів жорсткіше, ніж еластин, а у віці від 20 до 70 років різниця збільшується до 1000 разів) [51]. Процеси підвищення жорсткості артерій, як маркера судинного старіння, обумовлені зниженням вмісту в стінках судин еластину і збільшенням концентрації колагену, а також якісними змінами артеріальної стінки у зв'язку з порушенням ендотелій-опосередкованої вазодилатації [28, 42, 43, 52, 53, 54].

Такі зміни в артеріальній стінці при серцево-судинних захворюваннях виникають раніше, ніж пошкодження серця або порушення функції нирок. Перевантаження об'ємом і тиском створює умови для ремоделювання артерій, яке змінює механічні властивості судин: розтяжність, жорсткість і зворотну її величину – еластичність, вивчення яких дозволяє виявити ступінь ураження судинної стінки. З іншого боку, такі зміни судинної стінки впливають на гемодинаміку, збільшуючи постнавантаження на міокард і погіршуючи коронарну перфузію [53, 55].

Посилення жорсткості артерій безпосередньо впливає на показники співвідношення систолічного і діастолічного артеріального тиску (АТ) та демпфуючої функції великих артерій [28, 42, 56].

Основним маркером, який визначає артеріальну ригідність, є швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) [44, 45]. За допомогою ШРПХ в клінічній практиці та науковій діяльності можна оцінити судинний тонус, скласти уявлення про стан регіонарного кровотоку, про органічну або функціональну природу судинних змін, вивчити фармакодинаміку вазоактивних лікарських засобів [57, 58].

В останні роки все більше уваги приділяється визначенню ШРПХ. У момент систоли деякий обсяг крові надходить в аорту, тиск в початковій частині її підвищується, стінки розтягуються. Потім хвиля тиску та, як наслідок, розтягнення судинної стінки розповсюджуються далі до периферії і визначаються як пульсова хвиля. Таким чином, при ритмічному викиданні крові серцем в артеріальних судинах виникають пульсові хвилі, які послідовно розповсюджуються. Пульсові хвилі поширюються в судинах з певною швидкістю, яка, проте, аж ніяк не відображає лінійної швидкості руху крові [59].

ШРПХ - це динамічна величина, і вона не може бути постійною у однієї і тієї ж людини. Швидкість розповсюдження пульсової хвилі залежить від морфологічної будови судини (еластичний або м'язовий типи), його діаметра або поперечного перерізу просвіту, жорсткості судинної стінки, стану системи

згортання і протизгортальної системи крові, порушення ліпідного та вуглеводного обмінів, віку, артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), антропометричних даних і ряду інших показників [58, 60].

ШРПХ можна дослідити різними методами [44, 45]. Велике значення дослідників приділяється неінвазивному вимірюванню рівня тиску в аорті та показників, які характеризують жорсткість артерій. Оцінка жорсткості судин, зокрема шляхом визначення швидкості поширення пульсової хвилі каротидно-феморальним методом, дозволяє встановити пошкодження артерій на доклінічному етапі, виявити групу ризику серцево-судинних подій. Сучасні технології дозволяють здійснити неінвазивний контурний аналіз не лише периферичних, а й центральних пульсових хвиль, виміряти рівні центрального артеріального тиску, визначити аугментацію та ампліфікацію, швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) та оцінити ступінь кардіоваскулярного ризику [29, 61].

Насьогодні еталонним являється метод аппланаційної тонометрії на апараті SphygmoCor з дослідженням розповсюдження ШПХ на каротидно-феморальному сегменті. ШРПХ є незалежним предиктором загальної та серцево-судинної смертності [62, 63].

За допомогою приладу SphygmoCor (AtCor Medical, Австралія) пульсові хвилі реєструються послідовно високочастотним аппланаційним тонометром, який накладається на проксимальну (сонну) і, з коротким проміжком, на дистальну (стегнову) артерії, при цьому одночасно реєструється електрокардіограма (ЕКГ).

ШРПХ вираховується з використанням часу проходження хвилі між точками реєстрації, який визначається за допомогою зубця R на ЕКГ. Для цього визначається час між зубцем R на ЕКГ та виникненням пульсації [62, 64].

Центральний аортальний тиск (ЦАТ), або тиск на висхідній частині аорти тісно пов'язаний з еластичними властивостями судин. ЦАТ в більшій мірі, ніж артеріальний тиск, виміряний на плечі, відображає кровотік в коронарних і

мозкових судинах і є більш значимим предиктором серцево-судинних подій [62, 65].

1.4. Ендотеліальна дисфункція. Роль у розвитку коморбідної патології

Необхідно враховувати, що ригідність судин частково пов'язана з ендотеліальною дисфункцією (ЕД) [66], яка характеризується дисбалансом між вивільненням вазоактивних речовин із ендотелію, наприклад зниженням рівня ендотеліального оксиду азоту (NO) та підвищенням рівня ендотеліну-1 [67].

У вітчизняній літературі дані про порушення функції ендотелію у хворих на ХОЗЛ нечисленні. На тлі дисфункції ендотелію створюються сприятливі умови для формування функціональних і органічних порушень центральної, легеневої гемодинаміки з подальшим ремоделюванням лівих і правих відділів серця з формуванням легеневої гіпертензії [68].

Відповідно до сучасних уявлень ендотелій являє собою моношар клітин, що вистеляє внутрішню поверхню судин, і є аутокринним, паракринним й ендокринним органом із численними регуляторними функціями. Ендотелій бере участь у регуляції судинного тону, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезу факторів запалення та їх інгібіторів, здійснює бар'єрні функції [69]. Ендотелій відіграє важливу роль у передачі сигналів різних нейрогуморальних систем на субендотеліальні структури, забезпечує динамічну рівновагу між вазодилатуючими і вазоконстрикторними факторами, регулює ріст і проліферацію субендотеліальних клітинних і неклітинних структур, впливає на судинну проникність. Синтез ендотелієм вазоактивних речовин залежить від морфофункціонального стану ендотеліоцитів, активності ферментативних систем, рівня ендотелій-залежних регуляторів, до яких відносять циркулюючі гормони, катехоламіни, вазопресин, брадикінін, ацетилхолін, гістамін, серотонін та ін. Порушення функції ендотелію займає одне з ключових місць у розвитку серцево-судинних захворювань. Вважається, що різноманітні вазоспастичні стимули можуть викликати пошкодження ендотелію й дисбаланс вазоактивних медіаторів [70].

Відомо, що у фізіологічних умовах ендотелій секретує вазоконстриктори (ангіотензин II, ендотелін-1, вільні радикали, тромбоксан A2, супероксид-аніон, інгібітор тканинного активатора плазміногену) та вазодилататори (оксид азоту, ендотеліальний гіперполяризуючий релаксуючий фактор, простациклін, тканинний активатор плазміногену, натрійуретичний пептид С-типу), ефекти яких в нормальних умовах збалансовані. Дисфункція ендотелію – це, насамперед, дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів, з одного боку, і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів – з іншого [71-73].

Під дією різноманітних факторів ризику розвивається ЕД з переважанням вазоконстрикторних реакцій у вигляді підвищеного судинного тонуусу і місцевого спазму. При нетривалій дії пошкоджувальних факторів функція судин швидко відновлюється, проте, їх тривала дія, на думку багатьох дослідників, викликає поступове виснаження і спотворює компенсаторну здатність ендотелію до дилатації, а відповіддю ендотеліоцитів на звичайні стимули є вазоконстрикція і проліферація [71-73].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є одним із універсальних механізмів патогенезу багатьох захворювань. Причинами ЕД можуть бути різні фактори: ішемія/гіпоксія тканин, вікові зміни, вільнорадикальне пошкодження, дисліпопротеїнемія, вплив цитокінів, ендогенні (печінкова та ниркова недостатність) та екзогенні інтоксикації. Виділяють декілька форм ЕД: вазомоторну, яка проявляється порушенням утворення монооксиду нітрогену (NO), простацикліну, підвищенням синтезу ендотеліну-1 (ET-1) та ін.; гемостатичну, що характеризується зміною утворення тромбогенних та антитромбогенних ендотеліальних факторів; адгезивну, яка супроводжується гіперекспресією ендотеліальних молекул адгезії; ангіогенну - з надлишковим утворенням ангіогенних факторів або ймовірною зміною чутливості до них [74].

Як відомо, ендотеліальна дисфункція обмежує вазодилататорні резерви, сприяє підвищенню ризику тромбоутворення, тромбозу, системного емболізму,

активації імункомпетентних клітин та медіаторів цитокінового каскаду, які ініціюють системну імунзапальну активацію [75, 76]. Недостатній синтез ендотелій-залежного релаксуючого фактора NO і зниження ендотелій-залежної вазодилатації корелюють з надмірним виділенням ендотеліну-1 (ET-1) [77, 78].

Маловивченим залишається це питання у хворих на ХОЗЛ, у той час як при цьому захворюванні створюються сприятливі умови для пошкодження ендотелію. На початку розвитку ХОЗЛ відбувається підвищення активності синтезу оксиду азоту, яке направлено на розслаблення спазмованої гладкої мускулатури бронхів і судин малого кола кровообігу. В міру прогресування захворювання знижується активність синтезу оксиду азоту, що порушує рівновагу між дилатуючими й констрикторними механізмами у бік останніх [79, 80]. Оксид азоту не тільки регулює судинний тонус, але так само попереджує проліферацію і міграцію гладком'язових клітин, стимулює їх апоптоз і пригнічує утворення колагену в стінці судини [81, 82]. В результаті ЕД знижується здатність ендотелію судин вивільняти, синтезувати та інактивувати оксид азоту [83-85].

Одним з факторів судинного пошкодження при ХОЗЛ вважають гіпоксію, яка запускає складний комплекс міжклітинних взаємодій з участю цитокінів і факторів росту. Внаслідок гіпоксії виникає потовщення інтими за рахунок гіпертрофії і гіперплазії ендотелію та субендотеліальних прошарків з порушенням ендотеліальної функції релаксації [79, 80].

Ще один механізм дії гіпоксії на ендотелій пов'язаний з його впливом на синтез ендотеліну: стимуляція експресії гена ендотеліну-1 та його рецепторів типу А в ендотеліальних і гладком'язових клітинах [86].

У розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ робить свій внесок і паління внаслідок як прямої пошкоджуючої дії на клітини токсичними речовинами тютюнового диму, так і стимуляції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і активації запального процесу [87]. При хронічному впливі тютюнового диму відбувається необоротне потовщення стінок і порушення механічних властивостей не тільки легневих, але і великих системних артерій [88, 89].

Деякі агресивні поллютанти тютюнового диму здатні прямо пошкоджувати ендотеліоцити та інші структурні елементи артерій [88]. При цьому у курців навіть з легким перебігом ХОЗЛ спостерігаються потовщення інтими легневих артерій, проліферація гладком'язових клітин, депозиція еластину і колагену [81, 88]. Активація процесів ПОЛ є фізіологічним процесом у відповідь на несприятливий вплив, вираженість якого лімітується антиоксидантним захистом (АОЗ) [90, 91]. Порушення взаємозв'язку між прооксидантною і антиоксидантною системами тканин під дією екзогенних або ендогенних факторів веде до накопичення в організмі токсичних продуктів і розвитку патологічного процесу [91-94]. За даними ряду дослідників, надмірне посилення ПОЛ веде до послаблення імунної відповіді, посилення апоптозу імуніцитів, може бути промотором активації системи прозапальних цитокінів, сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції [95-97].

Оксидантний стрес, один з ключових патогенетичних факторів ХОЗЛ [88], призводить до дезорганізації структури колагену, пошкодження клітинних і молекулярних структур, активує прокоагулянтні й ростові фактори в судинній стінці, що веде до її деструктуризації й фіброзування. Оксидативні механізми визнані одними з провідних в ремодельованні судинних стінок [88, 98]. У літературі досить даних про те, які зміни архітекtonіки стінок судин малого кола кровообігу відбуваються при ХОЗЛ, що вже на ранніх стадіях захворювання спостерігається пошкодження ендотелію, гіпертрофія гладеньких м'язів і інфільтрація стінок артерій клітинами запалення. При прогресуванні захворювання відбувається подальше потовщення стінок артерій за рахунок гіпертрофії гладкої мускулатури, відкладення протеогліканів і колагену, зміни складу і структури колагену [81, 88, 99, 100].

В даний час прийняті наступні основні методи оцінки ЕД: функціональні тести ендотелій-залежної вазодилатації, визначення циркулюючих маркерів функції ендотелія, визначення молекул клітинної адгезії [101].

Останні роки проводиться активний пошук альтернативних методів. Однак провідні експерти в області вивчення функції ендотелію підкреслюють,

що до теперішнього часу відсутня оптимальна методологія вивчення різноманітних аспектів ЕД, включаючи діагностичні критерії, не розроблено стандартизацію проведення досліджень [101, 102]. Нині ендотеліальна дисфункція розглядається не тільки як складова частина патологічного процесу, але і як первинний пусковий механізм розвитку багатьох захворювань, що обтяжує їх подальший перебіг [62].

РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження

Пацієнти для дослідження були відібрані в пульмонологічному, кардіологічному відділеннях КУ СМКЛ №1 м. Суми. В дослідженні прийняли участь 94 особи віком від 40 до 75 років.

Всім пацієнтам були проведені наступні методи обстеження: збір анамнезу, фізикальне обстеження, що включало оцінку загального стану, вимірювання систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску на обох руках в сидячому положенні хворого за стандартною методикою, підрахунок частоти серцевих скорочень (ЧСС), підрахунок частоти дихальних рухів (ЧДР), антропометрію.

Оцінювали ХОЗЛ, ґрунтуючись на ступені вираженості задишки за модифікованою шкалою mMRC (Medical Research Council), згідно якої 0 ступінь – задишка тільки при дуже інтенсивному фізичному навантаженні, 1 ступінь – задишка при швидкій ходьбі, незначному підйомі, 2 ступінь – задишка змушує йти повільніше, ніж люди того ж віку, 3 ступінь – задишка змушує зупинятися при ходьбі приблизно через кожні 100м, 4 ступінь – задишка не дозволяє вийти з дому або виникає при переодяганні [103].

Оцінка толерантності до фізичного навантаження: тест з 6-ти хвилинною ходьбою проводився за стандартною методикою. Пацієнти були проінструктовані про цілі та правила проведення тесту. Це була ходьба по коридору, попередньо виміряному і розділеному на інтервали в 1м. Пацієнти мали пройти якомога більшу відстань за 6 хвилин. При необхідності досліджуваним особам дозволялося уповільнювати темп ходьби, зупинятися і відпочивати під час проведення тесту, але вони повинні були відновити ходьбу, як тільки вважатимуть це можливим. Тест припиняли при виникненні наступних симптомів: біль в грудній клітці, важка задишка, головокружіння, посилення втоми. До та після проведення тесту вимірювались ЧСС, ЧДР, АТ, сатурація кисню.

Оцінка м'язової сили: проводилась динамометрія м'язової сили груп м'язів (кистьова, станова) і розрахунок показників відсоткового відношення м'язової сили до маси тіла за формулами:

$$\text{Відносна величина сили кисті (\%)} = \frac{\text{Сила кисті (кг)} \times 100\%}{\text{Маса тіла (кг)}}$$

$$\text{Відносна станова сила (\%)} = \frac{\text{Станова сила (кг)} \times 100\%}{\text{Маса тіла (кг)}}$$

Лабораторне обстеження пацієнтів проводили, керуючись загальноприйнятими методиками. Дослідження периферичної крові включало визначення вмісту еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів і їх якісного складу у вигляді лейкоцитарної формули, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Біохімічні дослідження: визначення рівня загального холестерину, С-реактивного білка (СРБ). Визначення ендотеліну-1 в сироватці крові проводилось методом імуноферментного аналізу. За нормальне значення ендотеліну-1 в сироватці крові було прийняте середнє значення даного показника у 18 здорових добровольців – 0,19 фмоль/мл. Використані методи дослідження дозволяли оцінити рівень загального запального процесу, системного запалення, вираженість ендотеліальної дисфункції.

Функцію зовнішнього дихання досліджували на апараті “Комплекс спірографічний - Спіроком”, виробник НАУ ”ХАІ” Визначали об’єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ1), форсовану життєву ємкість легень (ФЖЄЛ), індекс Тифно - ОФВ1/ФЖЄЛ.

Для пульсоксиметрії використовувався пульсоксиметр Неасо СМС50В. Оцінювались наступні показники: ступінь насиченості киснем крові, частота серцевих скорочень за хвилину.

Вимірювання показників центральної гемодинаміки та артеріальної ригідності всім пацієнтам, включеним у дослідження, проводилось з

використанням методу аппланаційної тонометрії за допомогою приладу SphygmoCor (AtCorMedical, Австралія).

Система SphygmoCor є «золотим стандартом» вимірювання ШРПХ, володіє найбільшою доказовою базою в якості предиктора серцево-судинних подій, представляє повну систему оцінки артеріальної жорсткості, відбитої хвилі і впливу цих параметрів на серцево-судинну систему.

Механізм роботи апарату SphygmoCor заснований на використанні датчиків тиску для визначення ШРПХ. Пульсова хвиля реєструється єдиним високоточним аппланаційним тонометром (Millar®) послідовно з коротким часовим проміжком на сонній і стегновій артеріях. Одночасно проводиться запис електрокардіограми (ЕКГ). Принцип аппланаційної тонометрії полягає в притискуванні артерії сенсором до твердої структури (наприклад, кісткової). ШРПХ обчислюється за допомогою оцінки часу, що витрачається хвилиною на проходження між точками реєстрації, і становить час між зубцем R на ЕКГ і виникненням пульсації в тій чи іншій точці реєстрації. Для оцінки відстані вимірюється дистанція від точки пульсації на сонній артерії до яремної вирізки і від яремної вирізки до точки пульсації на стегновій артерії. Потім обчислюється різниця між другою і першою дистанціями - таким чином реєструється більш точний показник ШРПХ. Крім останньої, оцінювались наступні показники: систолічний (СТ), діастолічний (ДТ), пульсовий тиск в аорті (ПТ), тиск аугментації в аорті.

Програмне забезпечення SphygmoCor CvMS обробляє отриману інформацію [104].

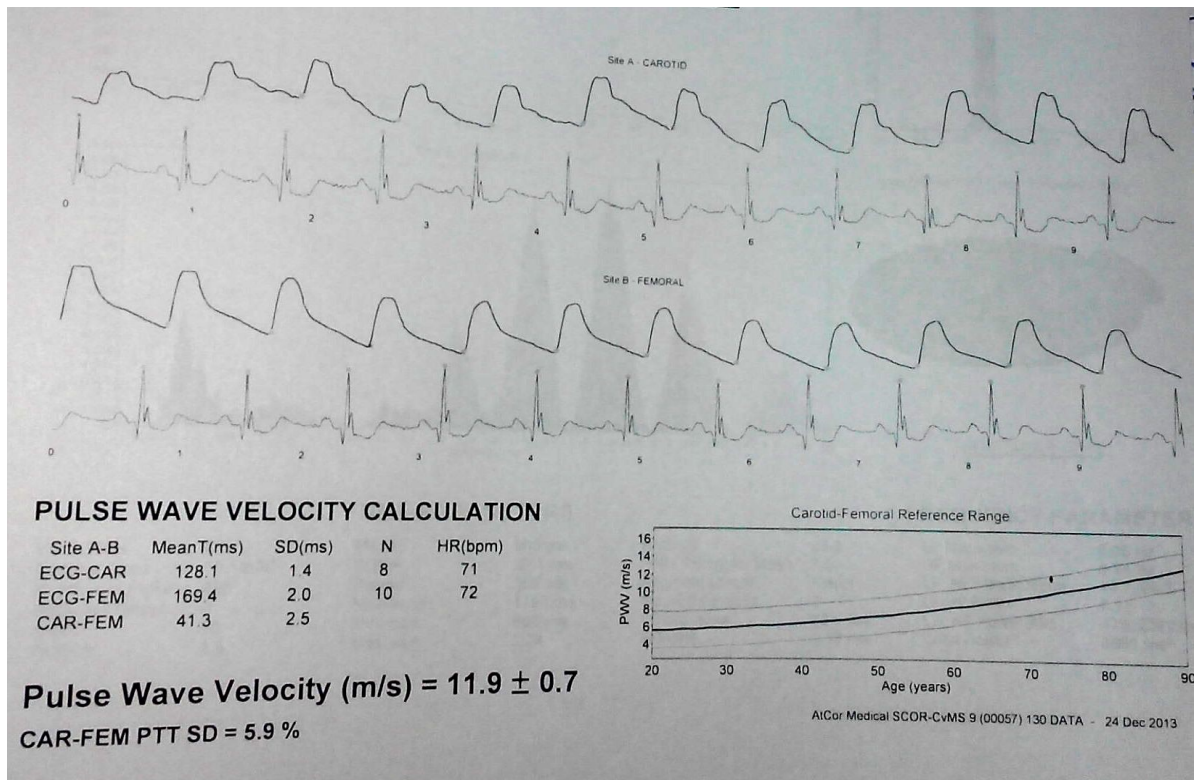


Рисунок 2.1. ШРПХ: запис та обчислений результат

Для коректного підбору учасників дослідження були використані наступні критерії включення: чоловіча стать, вік $\geq 40 \leq 80$ років, вживання тютюну (≥ 10 пачко-років – дійсна або минула історія паління), обструкція дихальних шляхів (учасники з вимірним співвідношенням пост-альбутерол/сальбутамол ОФВ1/ФЖЄЛ, що становить $\leq 0,70$ від належних та ОФВ1 $\leq 0,70$ від належних величин), задишка (учасники повинні мати 2 або більше бали по модифікованій шкалі задишки), серцево-судинні захворювання (ХСН на тлі ІХС – клінічно та при обстеженні).

Критеріями виключення були: наявність у хворих гострих (інфільтративних) захворювань легень, гострої коронарної патології, неопластичних захворювань.

Діагноз ХОЗЛ ставили згідно Протоколу надання медичної допомоги хворим на ХОЗЛ, затвердженому наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 [105], та положеннями, сформульованими в документі GOLD (Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [106], на основі даних анамнезу,

загальноклінічного обстеження, ЕКГ, ЕхоКС, рентгенографії органів грудної клітки, визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД).

В залежності від особливостей клінічного перебігу хвороби й вираженості вентиляційних порушень, хворі на ХОЗЛ були розділені на 2 підгрупи: 1-у підгрупу склали 30 осіб (53,6%) з показниками ОФВ1 від 70% до 50% від належних величин, тобто II стадії захворювання; 2-у підгрупу - 26 пацієнтів (46,4%) з ОФВ1 від 50% до 30% від належних, тобто III стадії. Хворі з IV стадією ХОЗЛ не були включені в дослідження.

Для уточнення функціонального класу ХСН був використаний тест з 6-хвилинною ходьбою (ТШХ). Тяжкість і динаміку основних симптомів ХСН оцінювали за допомогою шкали клінічного стану хворого з ХСН – ШОКС (модифікація В.Ю.Марєєва, 2000).

Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel». Вірогідність розходження визначали за допомогою критерію Стьюдента.

Таким чином, хворих було розподілено на дві групи:

I група – пацієнти які мають ізольоване ХОЗЛ – 56 осіб чоловічої статі, які знаходились на лікуванні в пульмонологічному відділенні КУ СМКЛ №1, віком від 40 до 75 років (середній вік $54,5 \pm 1,2$ р).

II група – хворі на ХОЗЛ у поєднанні з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) – 20 осіб, що знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному, пульмонологічному відділеннях КУ СМКЛ №1, віком від 55 до 72 років (середній вік $58,5 \pm 1,6$ р).

Детальна характеристика хворих представлена в табл. 2.1

Таблиця 2.1. Загальна характеристика груп хворих

Параметри	ХОЗЛ	ХОЗЛ та ХСН
Кількість, особи	56	20
Вік	54,5±1,2	58,5±1,6
Тривалість захворювання, років	12,6±3,8	12,1±6,5
Стаж паління, пачко-років	30±5,6	26±2,1
ІМТ, кг/м ²	25,7±0,7	28,6±1,2*
ЧСС, за хв..	78,4±3,2	85,62±1,5*
ЧД, за хв..	18,45±0,9	20,4±0,3*
ОФВ1, %	65,1±3,8	53,4±2,97*

Примітка. Достовірність розбіжностей між 1-ю (ХОЗЛ) та 2-ю групою (ХОЗЛ +ХСН): *p < 0,05.

Контрольну групу склали 18 чоловіків, що палять, без ознак ХОЗЛ та ХСН, середній вік 53,4±1,4р. зі стажем паління 22,3±1,3р.

РОЗДІЛ 3. Результати та обговорення клінічних та інструментальних методів обстеження

Хворі були співставні за віком в усіх досліджуваних групах. Згідно з даними таблиці 1 тривалість захворювання та стаж паління не мали статистичної відмінності між групами дослідження. Аліментарний статус у хворих на ХОЗЛ був з тенденцією до зниження і середній індекс маси тіла (ІМТ) складав $25,7 \pm 0,7$ кг/м². ІМТ у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН був статистично вищим – $28,6 \pm 1,2$ кг/м² (Табл. 2.1).

Хворі обох досліджуваних груп мали бронхообструкцію середнього ступеня важкості, проте показник об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) був статистично нижчим у пацієнтів з комбінованою патологією в порівнянні з ізольованим ХОЗЛ і склав відповідно $53,4 \pm 2,97\%$ та $65,1 \pm 3,8\%$ від належних. Частота серцевих скорочень (ЧСС) та частота дихальних рухів (ЧДР) теж статистично вищими були у пацієнтів з комбінованою патологією і склали $78,4 \pm 3,2$ й $85,62 \pm 1,5$ та $18,45 \pm 0,9$ й $20,4 \pm 0,3$ відповідно.

Всі пацієнти були курцями з середнім індексом паління в 1-й групі – $30 \pm 5,6$, у 2-й групі – $26 \pm 2,1$.

Обидві підгрупи хворих на ХОЗЛ (1-а підгрупа – хворі з II стадією захворювання; 2-а підгрупа – з III стадією) були співставними за віком. Тривалість захворювання у пацієнтів II ст. в середньому склала $10,8 \pm 1,4$ р., III ст. – $13,7 \pm 3,4$ р.

3.1. Обговорення та аналіз результатів дослідження артеріальної ригідності у хворих на ізольоване ХОЗЛ та в поєднанні з ХСН

Аналіз показників, що характеризують механічні властивості аорти показав, що у хворих на ХОЗЛ порівняно із пацієнтами контрольної групи, спостерігається достовірне підвищення жорсткості центральних артерій стабільного характеру, що проявляється збільшенням ШРПХ в аорті ($9,7 \pm 0,9$

м/с та $6,3 \pm 0,6$ м/с відповідно) та підвищенням тиску аугментації ($9,1 \pm 0,05$ мм рт.ст. та $6,1 \pm 0,9$ мм рт.ст. відповідно) (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1. Основні показники сфігмографії у хворих на ХОЗЛ II й III стадій та групи контролю

Показник	ХОЗЛ IIст.	ХОЗЛ IIIст.	ХОЗЛ	Група контролю
Кількість хворих (n)	30	26	56	18
СТ в аорті (мм рт.ст.)	$128,3 \pm 2,5$	$133,8 \pm 1,0^*$	$130,5 \pm 1,8$	$115,4 \pm 2,1^{\bullet\bullet\bullet}$
ДТ в аорті (мм рт.ст.)	$85,9 \pm 0,9$	$90,1 \pm 1,8^*$	$87,5 \pm 1,4$	$78,8 \pm 3,1^{\bullet}$
ПТ в аорті (мм рт.ст.)	$40,3 \pm 1,5$	$49,9 \pm 2,1^{***}$	$44,8 \pm 1,8$	$35,3 \pm 1,9^{\bullet\bullet\bullet}$
Тиск аугментації в аорті (мм рт.ст.)	$7,8 \pm 1,2$	$10,4 \pm 0,02^*$	$9,1 \pm 0,05$	$6,1 \pm 0,9^{\bullet\bullet}$
ШРПХ (м/с)	$7,9 \pm 0,5$	$11,8 \pm 1,1^{**}$	$9,7 \pm 0,9$	$6,3 \pm 0,6^{\bullet}$

Примітки:

1. Достовірність розбіжностей між підгрупами хворих з ХОЗЛ: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

2. Достовірність розбіжностей між хворими на ХОЗЛ та групою контролю: $\bullet p < 0,05$, $\bullet\bullet p < 0,01$, $\bullet\bullet\bullet p < 0,001$.

Середнє значення ШРПХ у хворих на ХОЗЛ II та III ст. складає $7,9 \pm 0,5$ м/с та $11,8 \pm 1,1$ м/с відповідно. Середнє значення тиску аугментації в аорті складає $7,8 \pm 1,2$ мм рт. ст. та $10,4 \pm 0,02$ мм рт. ст. відповідно у пацієнтів з II та III стадією ХОЗЛ. Отже, збільшення АР наростає синхронно з тяжкістю захворювання, а розбіжність є статистично достовірною (Рис.3.1).

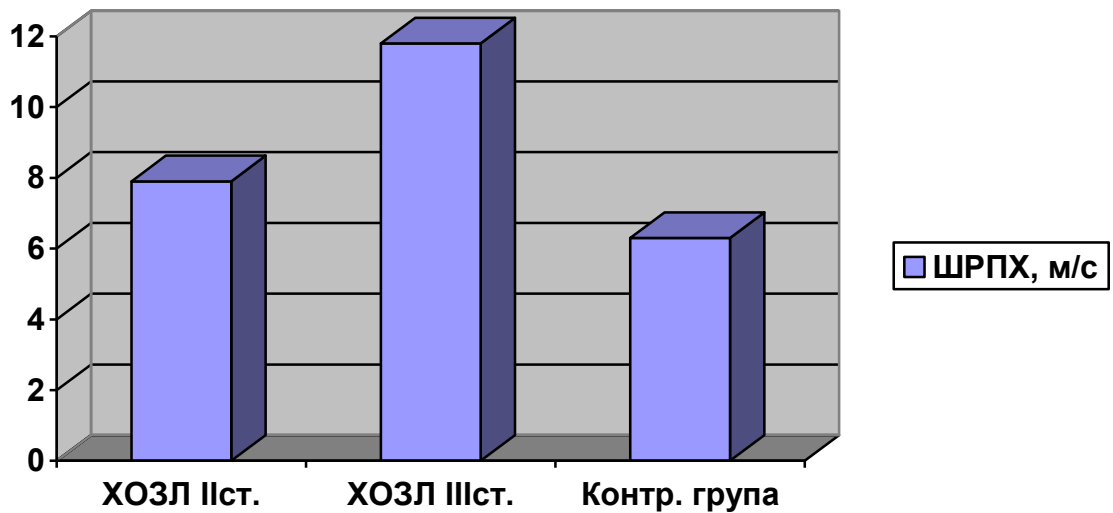


Рисунок 3.1. Співставлення ШРПХ у хворих на ХОЗЛ II й III ст. та групи контролю

У своїх дослідженнях R.Sabit et al. виявили підвищену AP у хворих на ХОЗЛ, в порівнянні зі здоровими добровольцями того ж віку [107], що може свідчити про вплив гіпоксії на стан судинної стінки, а David A. McAllister et al. спостерігали підвищену AP у хворих на ХОЗЛ, більш високу у пацієнтів з важким ступенем, в порівнянні з легким і середнім ступенями тяжкості ХОЗЛ [108]. М.А. Макарова та С.Н. Авдеев також відзначили більш виражену AP при ХОЗЛ, ніж у здорових добровольців та прослідкували лінійну залежність AP від ступеня тяжкості захворювання [101].

Вищевказані показники артеріальної жорсткості, виміряні за допомогою приладу SphygmoCor, оцінювались і для групи пацієнтів, хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ХСН.

Таблиця 3.2. Основні показники сфігмографії у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ в поєднанні з ХСН

Показник	ХОЗЛ	ХОЗЛ та ХСН
Кількість хворих (n)	56	20
СТ в аорті (мм рт.ст.)	130,5±1,8	135,6±1,0*
ДТ в аорті (мм рт.ст.)	87,5±1,4	90,7±0,4*
ПТ в аорті (мм рт.ст.)	44,8±1,8	48,6±0,5*
Тиск аугментації в аорті (мм рт.ст.)	9,1±0,05	10,8±0,7*
ШРПХ (м/с)	9,7±0,9	12,8±0,7**

Примітка. Достовірність розбіжностей між групами хворих: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

В групі хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН було виявлено достовірно більш прискорену ШРПХ в порівнянні з такими без супутньої ХСН і вона склала 12,8±0,7 м/с та 9,7±0,9 м/с відповідно. Показники систолічного, діастолічного, пульсового тиску в аорті, тиску аугментації в аорті у хворих на ХОЗЛ з супутньою ХСН достовірно були вищими, ніж у хворих з ізольованим ХОЗЛ (Табл. 3.2).

На ШРПХ більшою мірою впливає рівень систолічного артеріального тиску і пульсовий тиск. Пульсовий тиск асоціюється з величиною маси міокарда лівого шлуночка і, отже, зі ступенем гіпертрофії лівого шлуночка. Підвищення систолічного артеріального тиску і пульсового тиску має пряму залежність зі збільшенням ригідності судин, що призводить до зростання ШРПХ. На думку ряду авторів, пульсовий тиск можна вважати реальним показником віку артерій, який далеко не завжди відповідає біологічному віку людини. У меншій мірі на показники еластичності артеріальної стінки впливає рівень діастолічного АТ [58, 109].

У кожній із 2-х груп (ХОЗЛ та ХОЗЛ+ХСН) усі пацієнти були розподілені на 2 підгрупи в залежності від індексу маси тіла (ІМТ): 1а підгрупа – 36 осіб з ІМТ < 24,9 кг/м², 1в підгрупа – 20 осіб з ІМТ >25 кг/м² та 2а і 2в підгрупи (13 осіб та 7 осіб відповідно). В 1а підгрупі пацієнтів середнє значення ШРПХ склало 10,9±0,5 м/с, у 1в підгрупі – 8,6±1,0 м/с, тоді як в 2а та 2в підгрупах ці показники склали 13,4±0,6 м/с і 11,2±0,6 м/с відповідно.

Спостерігається достовірне підвищення ШРПХ ($p < 0,05$) у хворих, які мають ІМТ < 24,9 кг/м² порівняно з тими, у яких ІМТ > 25 кг/м² в обох досліджуваних групах (Рис. 3.2).

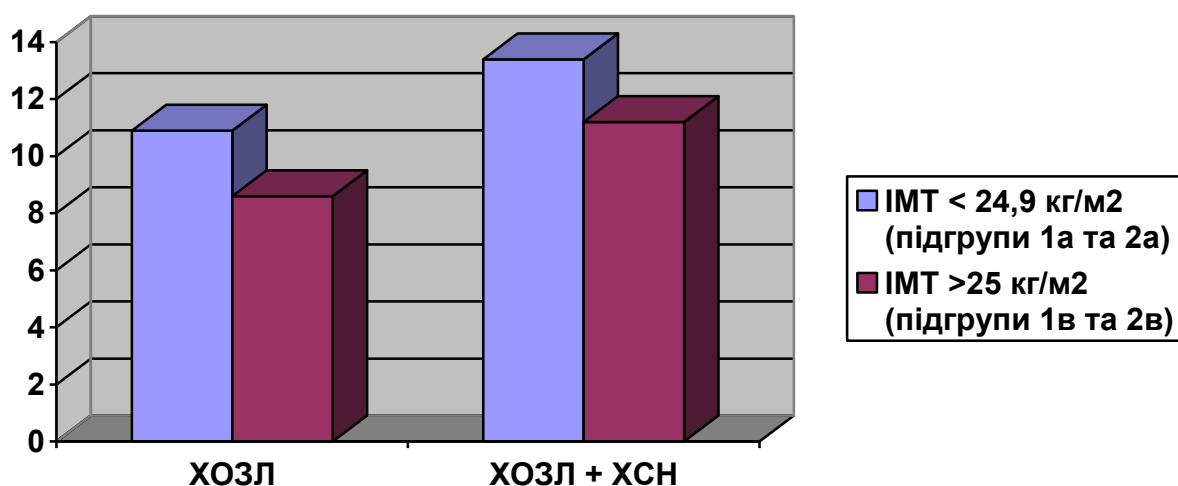


Рисунок 3.2. Показники сфігмографії (ШРПХ, м/с) у пацієнтів з ХОЗЛ та поєднаною патологією в залежності від ІМТ

Окрім вивчення показників АР в спокої, було вирішено провести вимірювання ШРПХ та тиску аугментації в аорті після виконання функціональних проб, а саме тесту з 6-ти хвилинною ходьбою (Табл. 3.3).

Таблиця 3.3. Показники АР після проведення тесту з фізичним навантаженням у хворих на ХОЗЛ

Показник	ХОЗЛ Іст. (n-30)	ХОЗЛ ІІст. (n-26)	ХОЗЛ (n-56)	Контроль (n-18)
Тиск аугментації в аорті, мм рт.ст.	9,6 ± 1,0*	11,1 ± 0,4***	10,6 ± 1,2**	7,2 ± 0,3
ШРПХ, м/с	9,8 ± 0,5*	12,7 ± 0,7***	11,2 ± 0,3***	7,6 ± 0,9

Примітка. Достовірність розбіжностей порівняно з групою контролю: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001.

Було виявлено підвищення ШРПХ у пацієнтів з ХОЗЛ Іст. та у осіб контрольної групи – на 24% та 20% відповідно, порівняно з вимірюванням в спокої (середнє значення ШРПХ після фізичного навантаження складало 9,8 ± 0,5 м/с і 7,6 ± 0,9 м/с відповідно), а у пацієнтів з ХОЗЛ ІІст. цей показник залишався без суттєвої динаміки: підвищення – до 8% порівняно з вимірюванням в спокої (середнє значення ШРПХ після фізичного навантаження складало 12,7 ± 0,7 м/с). Тиск аугментації в аорті змінювався у відповідності зі змінами ШРПХ і склав у хворих на ХОЗЛ Іст. – 9,6 ± 1,0 мм рт.ст., ІІст. – 11,1 ± 0,4 мм рт.ст., в контрольній групі – 7,2 ± 0,3 мм рт.ст. (Рис. 3.3).

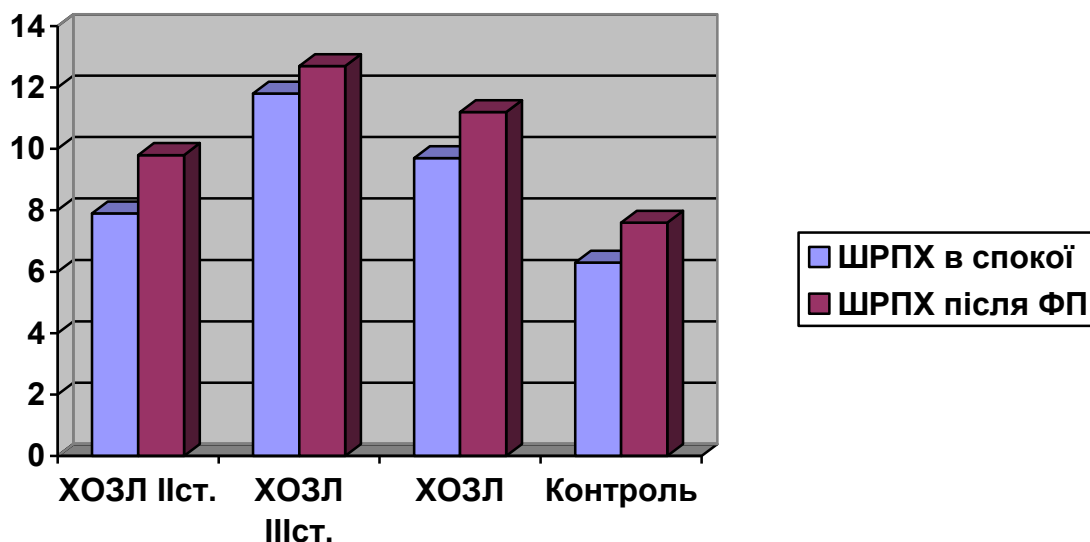


Рисунок 3.3. Зміни ШРПХ (м/с), виміряної до та після проведення ФП у досліджуваних хворих.

Проаналізовані дані свідчать про те, що більш високим базальним значенням ШРПХ та тиску аугментації в аорті у пацієнтів з ХОЗЛ відповідає низька реакція на фізичне навантаження і навпаки.

Таблиця 3.4. Показники АР після проведення тесту з фізичним навантаженням у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ в поєднанні з ХСН

Показник	ХОЗЛ (n-56)	ХОЗЛ + ХСН (n-20)
Тиск аугментації в аорті, (мм рт.ст.)	10,6 ± 1,2	11,4 ± 0,3
ШРПХ, м/с	11,2 ± 0,3	13,2 ± 0,8*

Примітка. Достовірність розбіжностей між групами хворих: * $p < 0,05$.

Що ж стосується пацієнтів з комбінованою патологією, то у них була виявлена більш ослаблена реакція як ШРПХ (Рис.3.4), так і тиску аугментації в аорті порівняно з хворими на ізольоване ХОЗЛ.

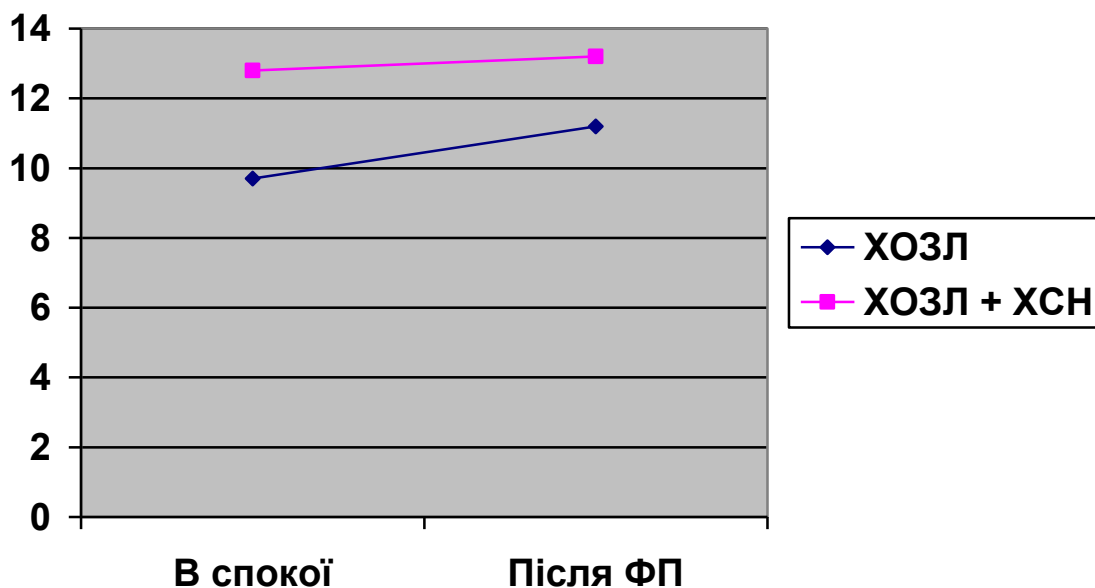


Рисунок 3.4. ШРПХ (м/с) у пацієнтів з ХОЗЛ та ХОЗЛ в поєднанні з ХСН до та після проведення ФП

Такі зміни показників АР, у відповідь на проведення проби з фізичним навантаженням, можуть вказувати на зниження компенсаторних можливостей судинної системи в цілому, через досить високу жорсткість судинної стінки у пацієнтів з тяжчим ступенем ХОЗЛ та комбінованою патологією.

Бродська Т.А. та ін. [110] зробили фізіологічне обґрунтування проби з ФН при дослідженні жорсткості аорти та запатентували такий спосіб. Вони вважають, що проба з ФН дає уявлення про ефективність регулюючої ролі аорти при інтенсифікації кровообігу. Чим вище потенційна здатність аорти до опору надлишкового центрального артеріального тиску і чим кращими є її демпфуючі властивості, тим більший рівень зміни ШРПХ буде спостерігатися при ФН. Підвищення ударного і хвилинного об'ємів крові, частоти серцевих скорочень, артеріального тиску в нормі супроводжується збільшенням ШРПХ, відповідним інтенсивності ФН. Збільшення ШРПХ в даному випадку

характеризує ступінь цілеспрямованого компенсаторного підвищення жорсткості (тону) великих артерій, необхідного для переміщення збільшеного об'єму крові в судинній системі, і пов'язано, перш за все, з позитивною тонотропною дією симпатичної нервової системи. Вони припускають, що при ФН більший рівень ШРПХ буде спостерігатися за умови вищої потенційної здатності аорти до опору надлишковому центральному АТ і кращих її демпфуючих властивостях. Така реакція носить транзиторний, функціональний характер і забезпечує адекватну відповідь судинної системи на ФН. Ступінь прискорення ШРПХ в цих умовах характеризує функціональні можливості великих артерій в перебудові гемодинаміки при м'язовій роботі.

За даними досліджень, проведених Бродською Т.А. та ін. [110], у здорових осіб проба з ФН в певній мірі збільшувала ШРПХ (від +15 до +25% від вихідного рівня) і ІА (від +5 до +15% від вихідного рівня). Надмірно підвищена (понад +25%) або знижена (менше +15%) реакція ШРПХ на навантаження, так само як і відсутність реактивності (близько 0%) може характеризувати порушення (підвищення або зниження) артеріальної ригідності:

1) приріст ШРПХ більше 25% може бути обумовлений ендogenous факторами, надмірною тонотропною відповіддю судинної стінки на симпатичну стимуляцію і є чинником значного збільшення кардіоваскулярного ризику в умовах психофізичних навантажень у таких пацієнтів;

2) приріст ШРПХ менше 15% означає недостатність необхідної регулятивної ролі аорти при інтенсифікації кровообігу – можна розцінювати як приховане в спокої порушення механічних властивостей аорти;

3) приріст ШРПХ близько 0% може бути обумовлений вираженими порушеннями механічних властивостей стінок аорти, що не дозволяє їй реагувати на пропонований вплив (ригідна аорта), а також наростаючою гіподинамією міокарда лівого шлуночка і слабкою тонотропною відповіддю судинної стінки на симпатичну стимуляцію.

Отже, для виявлення прихованих порушень судинної стінки, вимірювання показників артеріальної ригідності до та після проведення проби з ФН є досить надійним та ефективним діагностичним методом.

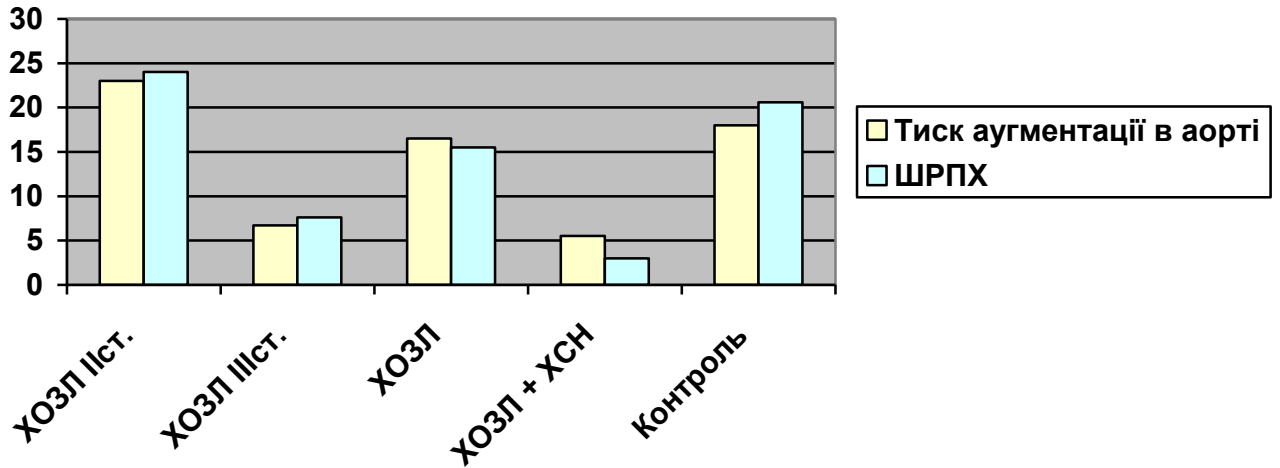


Рисунок 3.5. Середній приріст (%) показників АР серед пацієнтів усіх досліджуваних груп після проведення ФП

Найнижчий приріст ШРПХ та тиску аугментації в аорті спостерігався в групі пацієнтів з ХОЗЛ ІІст. та комбінованою патологією (ХОЗЛ в поєднанні з ХСН) (Рис. 3.5). А у пацієнтів з ХОЗЛ Іст. приріст ШРПХ після проведення проби з ФН є дуже близьким до верхньої межі нормальних відхилень, що може свідчити про підвищення ризику виникнення серцево-судинної патології у цих пацієнтів.

3.2. Обговорення та аналіз результатів дослідження ендотеліальної дисфункції у хворих на ізольоване ХОЗЛ та в поєднанні з ХСН

Пацієнтам обох досліджуваних груп проводилось визначення концентрації ендотеліну-1 в сироватці крові. Середнє значення концентрації ендотеліну-1 в 1-й підгрупі пацієнтів склало $0,69 \pm 0,05$ фмоль/мл, у 2-й підгрупі – $0,82 \pm 0,03$ фмоль/мл (Рис. 3.6). Отримані показники свідчать про підвищення концентрації ендотеліну-1 сироватки крові, а також тенденцію до підвищення рівня останнього синхронно з наростанням тяжкості захворювання, яка є статистично достовірною ($p < 0,05$).

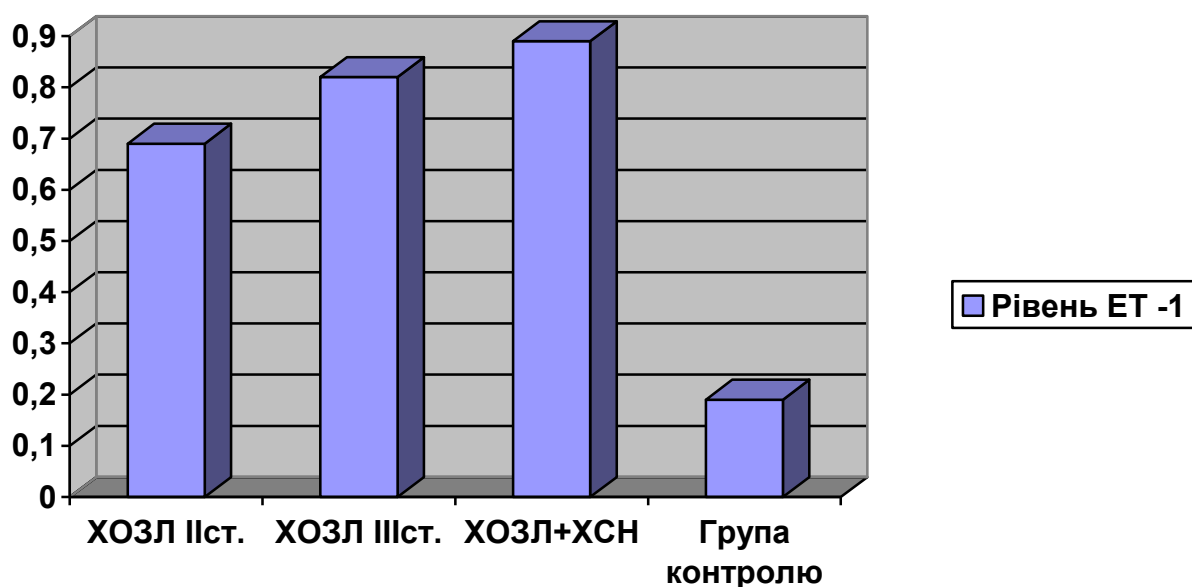


Рисунок 3.6. Наростання сироваткового рівня ET-1 (фмоль/мл) синхронно з тяжкістю ХОЗЛ, а також при поєднанні ХОЗЛ з ХСН

В групі хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН було виявлено достовірне підвищення концентрації ET-1 в сироватці крові порівняно з контрольною групою і вона склала $0,89 \pm 0,06$ фмоль/мл та $0,19 \pm 0,08$ фмоль/мл відповідно ($p < 0,001$). Рівень ET-1 був достовірно вищим у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН в порівнянні з ізольованим ХОЗЛ і склав $0,89 \pm 0,06$ фмоль/мл та $0,74 \pm 0,04$ фмоль/мл відповідно ($p < 0,05$).

Прогресування ЕД у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН вивчалось низкою авторів [112, 113]. У своїх працях вони показали, що у хворих на ХОЗЛ має місце порушення ендотеліальної функції, що характеризується підвищенням в сироватці крові ендотеліну-1, а асоціація ХОЗЛ з ІХС характеризується елевацією ендотеліну-1 в плазмі крові в декілька разів порівняно з контролем [36].

Згідно даних кореляційного аналізу було виявлено достовірну кореляцію сироваткового рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) з клініко-функціональними параметрами ХОЗЛ (Табл. 3.5), а саме – помірний прямий кореляційний зв'язок між ендотеліальною дисфункцією та ЧСС, ЧДР, помірний зворотній кореляційний зв'язок між ендотеліальною дисфункцією та ІМТ, тестом з фізичним навантаженням.

Таблиця 3.5. Кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем ЕТ-1 та клініко-функціональними параметрами ХОЗЛ

Показник	r	p
ІМТ, кг/м ²	- 0,45	p<0,01
ЧСС, за хв.	0,38	p<0,05
ЧДР, за хв.	0,31	p<0,05
Тест з 6-ти хвилинною ходьбою, м	- 0,61	p<0,01

Результати вимірювань м'язової сили показали зменшення відносних величин сили кістей та показника відносної станової сили в обох групах пацієнтів з ХОЗЛ. В групі контролю зниження сили скелетної мускулатури не було встановлено.

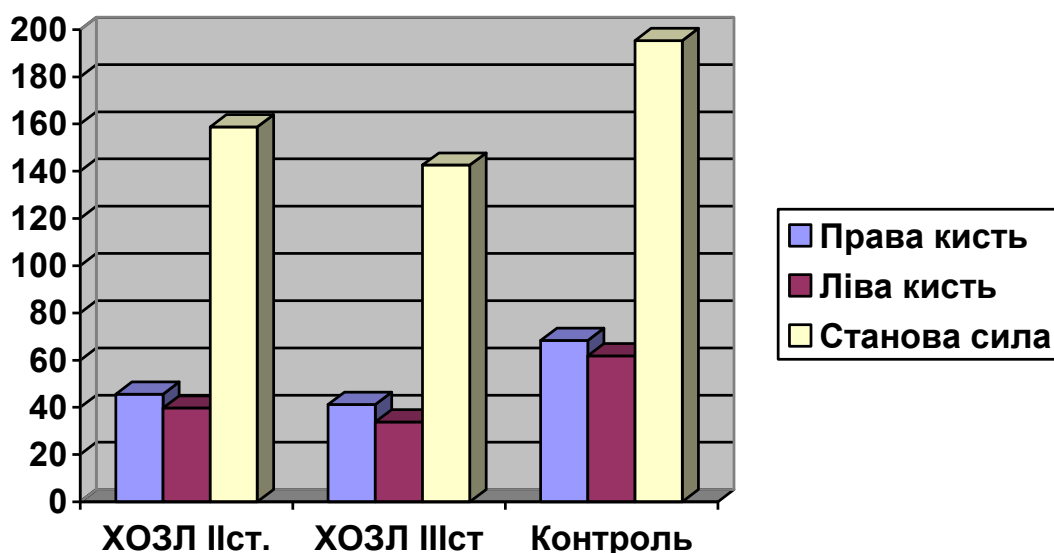


Рисунок 3.7. Середні величини відносних показників м'язової сили (%)

Кореляційний аналіз продемонстрував зв'язок між силовими характеристиками скелетної мускулатури та ступенем тяжкості ХОЗЛ: ступінь тяжкості захворювання знаходиться в прямому співвідношенні з силою окремих м'язових груп, які не беруть участь в акті дихання (права кисть – $r=0,64$, ліва кисть – $r=0,71$, станова сила – $r=0,51$).

Зворотній кореляційний зв'язок між показниками сили скелетної мускулатури, розрахованими у відсотковому співвідношенні, та ШРПХ (м/с) і рівнем ендотеліну-1 сироватки крові (фмоль/мл) був статистично достовірним ($p<0,05$) (Табл. 3.6).

Табл. 3.6. Взаємозв'язок сили скелетної мускулатури з ШРПХ (м/с) та рівнем ендотеліну – 1 (фмоль/мл)

Показник	r	r
Права кисть, %	- 0,81	- 0,98
Ліва кисть, %	- 0,80	- 0,98
Станова сила, %	- 0,89	- 0,99

C-реактивний білок (СРБ) вважається найбільш інформативним та детально вивченим маркером системного запалення при ХОЗЛ.

Розмах індивідуальних величин СРБ у пацієнтів з ХОЗЛ коливався від 2,95 до 7,62 мг/л. Найбільш високий рівень СРБ (від 4,65 до 7,62 мг/л) було виявлено у 13 пацієнтів, у 10 з них мало місце ХОЗЛ Шст. Середній рівень СРБ був достовірно вищим у хворих на ХОЗЛ Шст. порівняно з Іст. тяжкості захворювання. Різниця середніх значень лейкоцитів у 1-й та 2-й групах була статистично недостовірною (Табл. 3.7).

Таблиця 3.7. Середні значення маркерів системного запалення при ХОЗЛ

Показник	ХОЗЛ Іст. (n-30)	ХОЗЛ Шст. (n-26)
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$7,89 \pm 0,5$	$7,51 \pm 0,3$
СРБ, мг/л	$3,49 \pm 0,31$	$4,16 \pm 0,08$ *

Примітка. Достовірність розбіжностей між групами хворих: * $p < 0,05$.

Був виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем СРБ та ендотеліальною дисфункцією ($r = 0,89$, $p < 0,05$), між рівнем СРБ та артеріальною ригідністю ($r = 0,93$, $p < 0,05$). Порівняльний аналіз не виявив достовірної різниці між середнім вмістом СРБ у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН та ізольоване ХОЗЛ.

3.3. Аналіз взаємозв'язку показників артеріальної ригідності та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН

В результаті статистичної обробки було виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем ендотеліну-1 та ШРПХ ($r = 0,88$). Такий взаємозв'язок ендотеліальної дисфункції та артеріальної ригідності можна пояснити впливом функції ендотелію на стан артеріальної стінки, і, в першу чергу, для судин м'язового типу. Пусковим фактором розвитку патологічних процесів в судинній стінці є порушення функції ендотелію, що призводить до порушення балансу медіаторів вазодилатації і констрикції судин і підвищення судинного тонуусу. Тривале існування ендотеліального дисбалансу викликає гіпертрофію і гіперплазію гладком'язових клітин (ГМК) судинної стінки, що призводить до порушення еластичних властивостей судини. Збільшення маси ГМК збільшує ступінь вазоконстрикції у відповідь на нейрогормони й призводить до підвищення периферичного судинного опору та артеріальної ригідності [114, 115].

ВИСНОВКИ

- Пацієнти з ХОЗЛ в порівнянні зі здоровими добровольцями мають більш виражену АР та ЕД: показники контурного аналізу пульсової хвилі та сироваткового рівня ендотеліну-1 достовірно вищі у перших, ніж у других (середні значення ШРПХ складають: $9,7 \pm 0,9$ м/с та $6,3 \pm 0,6$ м/с відповідно, середні значення показника ЕТ-1 – $0,74 \pm 0,04$ фмоль/мл та $0,19 \pm 0,08$ фмоль/мл відповідно).

- Ступені вираженості АР та ЕД мають лінійну залежність від стадії захворювання ХОЗЛ (середні значення ШРПХ у хворих на ХОЗЛ II та III ст. склали: $7,9 \pm 0,5$ м/с та $11,8 \pm 1,1$ м/с відповідно; середні значення тиску аугментації в аорті – $7,8 \pm 1,2$ мм рт. ст. та $10,4 \pm 0,02$ мм рт. ст. відповідно).

- У хворих на ХОЗЛ з супутньою ХСН на тлі ІХС АР та ЕД є достовірно вищими в порівнянні з хворими на ізольоване ХОЗЛ (середні значення ШРПХ склали: $12,8 \pm 0,7$ м/с та $9,7 \pm 0,9$ м/с відповідно; середні значення ЕТ-1 в сироватці крові – $0,89 \pm 0,06$ фмоль/мл та $0,74 \pm 0,04$ фмоль/мл відповідно).

- У хворих обох досліджуваних груп виявлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок між АР та ІМТ (у пацієнтів з ХОЗЛ середні значення ШРПХ склали: $10,9 \pm 0,5$ м/с при $ІМТ < 24,9$ кг/м² та $8,6 \pm 1,0$ м/с при $ІМТ > 25$ кг/м², тоді як у пацієнтів з поєднаною патологією ці показники склали: $13,4 \pm 0,6$ м/с та $11,2 \pm 0,6$ м/с відповідно).

- У пацієнтів обох досліджуваних груп більш високим показникам АР відповідає низька реакція на фізичне навантаження і навпаки (середні значення ШРПХ до проведення проби з фізичним навантаженням та після у пацієнтів з ХОЗЛ II ст. склали: $7,9 \pm 0,5$ м/с та $9,8 \pm 0,5$ м/с відповідно, у пацієнтів з ХОЗЛ III ст. відповідно – $11,8 \pm 1,1$ м/с та $12,7 \pm 0,7$ м/с, у пацієнтів з поєднаною патологією ці показники були такими: $12,8 \pm 0,7$ м/с та $13,2 \pm 0,8$ м/с; тиск аугментації в аорті змінювався прямо пропорційно зі змінами ШРПХ).

- При ХОЗЛ виявлені: прямі кореляційні зв'язки між ЕД та ЧСС ($r = 0,38$, $p < 0,05$) й ЧДР ($r = 0,31$, $p < 0,05$), зворотні – з ІМТ ($r = -0,45$, $p < 0,01$),

дистанцією, пройденою протягом тесту з 6-ти хвилинною ходою ($r = -0,61$, $p < 0,01$).

- У хворих на ХОЗЛ виявлені: прямі кореляційні зв'язки між СРБ та показниками ЕД ($r = 0,89$) й АР ($r = 0,93$), зворотні – між силою скелетних м'язів та показниками ЕД ($r = -0,99$) і АР ($r = -0,89$), що підтверджує роль системних проявів ХОЗЛ у формуванні судинної патології ($p < 0,05$).

- При ХОЗЛ простежується сильний прямий кореляційний зв'язок між АР та ЕД ($r = 0,88$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Для ранньої діагностики ускладнень з боку серцево-судинної системи та оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на ХОЗЛ є доцільним проведення неінвазивного дослідження АР методом аппланаційної сфігмографії, який є зручним у використанні як в амбулаторній, так і в стаціонарній практиці.

- Визначення рівня ендотеліну-1 сироватки крові з метою дослідження ЕД доповнює можливості методу сфігмографії та може бути додатковим інформативним критерієм тяжкості ХОЗЛ і підвищення серцево-судинного ризику у таких хворих.

- Оскільки найбільш високе підвищення артеріальної ригідності та ендотеліальної дисфункції спостерігається у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН, можливо ці дані можуть бути використані в якості додаткових діагностичних критеріїв стратифікації ризику захворювань серцево-судинної системи та їх ускладнень.

- При неможливості проведення сфігмографії чи дослідження концентрації ET-1 в сироватці крові через економічні причини, в рутинній практиці тест з 6-хвилинною ходьбою, який є дуже простим у виконанні, повинен бути рекомендованим до виконання усім пацієнтам з ХОЗЛ, оскільки низька реакція на фізичне навантаження опосередковано може свідчити про високі базальні значення ШРПХ та тиску аугментації в аорті, що потрібно враховувати під час лікування таких хворих.

- Отримані дані про стан АР та ЕД у хворих на ХОЗЛ відкривають можливості ранньої доклінічної діагностики порушень кровообігу, контролю якості терапії та профілактики кардіоваскулярних ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2010. URL: www.goldcopd.org.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006; 3(11): e442.
3. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. Lancet. 2009; 374: 733-43.
4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. Москва: Российское респираторное общество, 2012. С. 63.
5. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно - сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. Пульмонология. 2008. №1. С.5-10.
6. Алиева К.М., Ибрагимова М.И., Масуев К.А. Ремоделирование и диастолическая функция правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста. Пульмонология, 2007. №5. С.80-83.
7. Боровков Н.Н., Григорьева Н.Ю. Клинико-функциональные особенности состояния сердца у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких Терапевтический архив. 2006. №12. С.24-27.
8. Сивцева А.И. Формирование хронического легочного сердца и возможности медикаментозной коррекции процесса ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ: автореф. дис. на соискание учен. степени доктора мед. наук: 14.00.06/ Российский государственный медицинский университет федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Москва, 2009. 51 с.
9. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left

ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007. №28. P.2539-2550.

10. Maeder M.T., Kaye D.M. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. Vol.53. №11. P.905 - 918.

11. Thierry H., Le Jemtel, Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. №49. P.171-180.

12. Трубников Г.А., Уклистая Т.А., Андросюк Н.Г., Гринберг Б.А. Ремоделирование сердца в свете изменений иммунного статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2006. №4. С.34-38.

13. Струтынский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация. Москва: МЕДпресс-информ, 2007. 3-е изд. 208 с.

14. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 1887-94.

15. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 292-8.

16. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med*. 2008; 264: 361-9.

17. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 685-91.

18. Agusti A. G. N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 347-360.
19. Sin D. D., Man S. F. P. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation.* 2003; 107: 1514-1519.
20. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2588-2605.
21. Орлова Я. А., Агеев Ф. Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце.* 2006. № 5(2). С. 65-69.
22. Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина.* 2012. №9. С.38-42.
23. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2004; 364: 709-21.
24. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
25. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010; 362: 217-27.
26. Гайнитдинова В.В., Бакиров А.Б., Ахметзянова Э.Х. [и др.] Артериальная ригидность периферических сосудов у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и при её сочетании с артериальной гипертензией. *Казанский медицинский журнал.* 2013. № 6. С. 808-812.
27. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2011. № 4. С. 109-117.
28. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M.T. [et al.] Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. *Eur. Respir. J.* 2014. 43(5). P. 1306-1315.

29. Гопко О.Ф., Приходько Н.П. Особливості пружно-еластичних властивостей судин у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та супутньою серцево-судинною патологією. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2014. №4(48), Том 14. С.56-59.
30. Кондратюк В.Е., Боровцова А.Ю. Сложность диагностики хронической сердечной недостаточности у коморбидных пациентов. Ліки України. 2015. №4. С. 29-32.
31. Капустник В.А., Архіпкіна О.Л. Механізми асоціації артеріальної гіпертензії і хронічного обструктивного захворювання легень. Експериментальна і клінічна медицина. 2012. № 1 (54). С.116-121.
32. Burke A., Fitzgerald G. A. Oxidative stress and smoking induced vascular injury. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2003. Vol. 46. P. 79–90.
33. Puranik R., Celermajer D. S. Smoking and endothelial function. *Prog. Cardio-vasc. Dis.* 2003. Vol. 45. P. 443–458.
34. Леонова М. В., Манешина О.А. Курение и лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: фармакокинетические и фармакодинамические аспекты. *Сердце.* 2007. Т. 6, № 6. С. 316–321.
35. Ambrose J. A., Barua R. S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43 (10). P. 1731–1737.
36. Чучалин А. Г. Болезни органов дыхания и табакокурение. *Терап. архив.* 2009. № 3. С. 5–9.
37. Lee E. J., In K. H., Kim J. H. [et al.] Proteomic analysis in lung tissue of smokers and COPD patients. *Chest.* 2009. Vol. 135. P. 344–352.
38. Вихрева О. В., Шальнова С. А., Деев А. Д. Лечение табачной зависимости с помощью никотинзаместительной терапии как один из методов снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005. № 1. С. 24–25.

39. Кочкина М. С., Затеищиков Д. А., Сидоренко Б. А. Измерение жесткости сосудов и ее клиническое значение. Кардиология 2005. №1. С.63—71.
40. Недогода С. В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии. Consilium Medicum: Бол. сердца и сосудов 2006. №4. С.25—29.
41. Оттева Э.Н., Клинкова Е.В., Гарбузова О.Г. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая медицина. 2012. №1. С.4-12.
42. Корнева В.А., Отмахов В.В., Дружилов М.А. [и др.] Артериальная жесткость – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний. CardioСоматика. 2012. Вып. 3, №1. С. 34-37.
43. Сторожалов Г., Червякова Ю. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных с артериальной гипертензией. Врач. 2005. № 11. С. 33-36.
44. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006. Vol. 27. P. 2588-2605.
45. Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Царенок С.Ю. Эластические свойства сосудов у больных хронической обструктивной болезнью легких, коморбидной с артериальной гипертензией. Дальневосточный медицинский журнал. 2013. №2. С.10-12.
46. Асмар Р. Обратимость структурных изменений на фоне приема ингибиторов АПФ — исследование COMPLIOR. в КН.: Клиническое исследование лекарственных средств в России. Хабаровск; 2002. 1.
47. Афанасьев Ю. И., Кузнецов С. Л., Юрин Н. А. и др. Гистология, цитология и эмбриология: Учебник. 6-е изд. Москва: Медицина, 2004.
48. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. Hypertension 2005; 45: 1050—1054.

49. Ziemán S. J. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 932—943.

50. Бродская Т. А., Гельцер Б. И., Невзорова В. А. Артериальная ригидность и болезни органов дыхания. Владивосток: Дальнаука, 2008. С. 14—21.

51. Бойцов С. А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии. *Consilium Medicum.* 2006. Том 1, №3. С. 20—27.

52. Лукьянов М.М., Бойцов С. А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска. *Сердце.* 2010. Вып. 9, № 3 (53). С. 156-160.

53. Поливода С.Н., Черепок А.А., Сычев Р.А. Методические подходы к обследованию больных и клинической интерпретации данных при оценке эластических свойств артериальных сосудов на современном этапе. *Український кардіологічний журнал.* 2003. № 2. С. 109-117.

54. Червякова Ю.Б. Оценка эластических свойств артерий у больных с артериальной гипертензией разных возрастных групп : автореф. дисс. канд. мед. наук.: 14.00.05/ Российский государственный медицинский университет. Москва, 2007. 26 с.

55. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S. [et al.] Arterial stiffness and cardiovascular events Study: the Framingham Heart. *Circulation.* 2010. Vol. 121, №4. P. 505-511.

56. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. [и др.] Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2010. Ч.1, № 1. С. 8-14.

57. Кочкина М.С., Затейщиков Д.А., Сидоренко В.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение. *Кардиология.* 2005. №1. С. 63—71.

58. Илюхин О.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки. *Вестник*

Волгоградского государственного медицинского университета. 2006. №1(17). С. 3-8.

59. Asmar R. Arterial stiffness and pulse wave velocity clinical applications. Paris, 1999. 167 p.

60. Титов В.И., Чорбинская С.А., Белова Б.А. Отраженная волна и изолированная систолическая артериальная гипертензия: вопросы патогенеза и терапии. Кардиология. 2002. Т. 42, № 3. С. 95–98.

61. Радченко А.Д., Михеева К.В., Сиренко Ю.Н. и др. Клиническое исследование ЭЛИЗА. Результаты 6-месячного наблюдения/ Донецк: Изд. дом «Заславский», 2011. 64 с.

62. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2014. №26. С. 3-14.

63. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006. Vol. 27. P. 2588-2605.

64. Назарова О.А., Масленникова О.М., Фомин В.Ю. Оценка эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней. Иваново, 2007.

65. Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. Eur. Respir. J. 2003; 22: 809–814.

66. Wilkinson I.B. Nitric oxide regulates local artery distensibility in vivo. Circulation 2002; 105: 213–217.

67. Kinlay S., Creager M.A., Fukumoto M. et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. Hypertension 2001; 38: 1049–1053.

68. Распутіна Л.В. Маркери системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного

захворювання легень та гіпертонічної хвороби. Астма та алергія. 2012. № 2. С. 17–21.

69. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 432 с.

70. Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. Кардиология. 2001. № 2. С. 50–56.

71. Абрагамович О.О., А.Ф. Файник та ін. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця. Укр. кард. журн. 2007. №4. С. 81-87.

72. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции. Фармаптека. 2004. № 6. С. 62-72.

73. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. Consilium medicum Ukraina. 2008. №11. С. 38-40.

74. Жила О.В., Шапорова Н.Л., Меншутина М.А. и др. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ. Земский врач. 2012. № 15. С. 67-69.

75. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. Эндотелиальная дисфункция: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами АПФ. Consilium Medicum. 2001. № 3 С.61-65.

76. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчиль О.В. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронат. Росс. кард. журн. 2005. №4. С. 68-72.

77. Ельский В.Н. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний. Журн. АМН України. 2008. №14. С.51-62.

78. Заремба Є.Х., Бесєдіна А.С., Заремба О.В. Визначення рівня ендотеліну-1 для оцінки корекції ендотеліальної дисфункції у хворих хронічною серцевою. Медична і клінічна хімія. 2011. Т.13, №4. С. 73-74.

79. Бродская Т. А., Невзорова В. А., Гельцер Б. И., Моткина Е. В. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания. Терап. архив. 2007. № 3. С. 76–84.

80. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В. и др. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: клинико-патогенетические параллели и возможности терапии. Рос. кардиол. журн. 2009. № 6 (80). С. 62–68.

81. Булдакова И.А., Григоренко А.А. Изменения артериального сосудистого русла при хронической обструктивной болезни легких. Дальневосточный медицинский журнал. 2011. №4. С. 115-118.

82. Камчатнов П., Чугунов А., Умарова Х. и др. Хронические расстройства мозгового кровообращения. Врач. 2008. №4. С. 14-17.

83. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. и др. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания. Тер. архив. 2007. Т. 79, №3. С. 76-84.

84. Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: практ. рук-во для врачей/ ред. А.Г. Чучалина. Москва, 2004. 62 с.

85. Rossi M. et al. Blunted post-ischemic increase of the endothelial skin blood flowmotion component as early sign of endothelial dysfunction in chronic kidney disease patients. Microvasc. Res. 2008. Vol. 75, №3. P. 315-322.

86. Earley S., Nelin L. D., Chicoine G., Walker B. R. Hypoxia-induced pulmonary endothelin-1 expression is unaltered by nitric oxide. J. Appl. Physiol. 2002. Vol. 92. P. 1152–1158.

87. Кароли Н.А., Ребров А.П.. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клин. медицина. 2005. № 9. С. 10–15.

88. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Котельников В.Н. и др. Эндотелиальная дисфункция церебральных и магистральных артерий при хронической обструктивной болезни. Бюллетень эксперим. биологии и медицины. 2007. Т. 144, №12. С. 613-617.

89. Dourado V.Z., Tanni S.E., Vale S.A. et al. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Bras. Pneumol.* 2006. Vol. 32, №2. P. 161-171.
90. Курик Л.М. Фізико-хімічні аспекти синглетно-кисневої терапії у лікуванні патологічних процесів. *Укр. пульмонологічний журнал.* 2006. № 1. С. 66-68.
91. Дубинська Г.М., Ізюмська О.М., Минах О.М. та ін. Показники перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи та імунітету у здорових людей і людей із підвищеною сприйнятливістю до інфекцій дихальних шляхів. *Лаб. Діагностика.* 2005. №2. С.18-21.
92. Гончарук Є.Г., Коршун М.М. Вільнорадикальне окислення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля (огляд літератури та власних досліджень). *Журн. АМН України.* 2004. № 1. С.131-150.
93. Каладзе М.М., Юр'єва А.В., Кацел А.М.. Показники ендогенної інтоксикації у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* 2004. №2. С. 32-36.
94. Соодаева С.К. Свободно радикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. *Пульмонология.* 2012. №1. С.5-10.
95. Ащеулова Т.В., Заика М.В., Герасимчук Н.Н. Взаимосвязь иммунной активации и оксидативного стресса при прогрессировании артериальной гипертензии. *Укр. тер. ж.* 2007. № 2. С. 12-16.
96. Часовских Н.Ю., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Белки семейства bcl-2 участвуют в редоксзависимой дисрегуляции апоптоза мононуклеарных лейкоцитов крови при воспалении. *Иммунология.* 2009. № 2. С. 98-101.
97. Соколова Л.І. Стан жирнокислотного метаболізму та ультраструктури клітинних мембран у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Укр. пульмон. ж.* 2009. № 3. С.55-57.

98. Santos S., Pienado V.I., Ramirez J. et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 19. P. 632-638.

99. Камчатнов П., Чугунов А., Умарова Х. и др. Хронические расстройства мозгового кровообращения. *Врач.* 2008. №4. С. 14-17.

100. Усачева Е.В., Чернакова В.А., Машбич С.М., Овсянников Н.В. Легочное сердце: вопросы диагностики и лечения: метод. рек./ ред. З.Ш. Головцовой. Омск, 2008. 36 с.

101. Макарова М.А., Авдеев С.Н.. Неинвазивное исследование состояния артерий: определение эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у пациентов с легочной патологией. *Практическая пульмонология.* 2014. № 3. С. 29-34.

102. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. Системные гипертензии. Приложение к *Consilium Medicum.* 2005. № 1(7). С. 5.

103. Фещенко Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ. *Український пульмонологічний журнал.* 2012. № 2. С. 6-8.

104. Ливенцева М.М., Черняк С.В., Нечесова Т.А.. Характеристика свойств сосудистой стенки при артериальной гипертензии и коррекция выявленных нарушений с помощью препарата Экватор. *Ліки України.* 2016. №3(199). С. 44-48.

105. Протокол надання медичної допомоги хворим з хронічним обструктивним захворюванням легень, затверджений наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013р.

106. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. Москва: Российское респираторное общество, 2014. 92 с., ил.

107. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H. et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 1259–1265.

108. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1208–1214.

109. Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Чаляби Т.А. и др. Изменения скорости распространения пульсовой волны при артериальной гипертензии. *Юж.-Рос. мед. жур.* 2002. № 3. С. 39–43.

110. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А. Способ комплексной оценки артериальной ригидности с применением функциональных проб: пат. 2378981. Владивостокский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. №2008121453/14, заявл. 27.05.2008, опубл. 20.01.2010. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/237/2378981.html>.

111. Панфилов В.И. Нарушения легочной и центральной гемодинамики, эндотелиальная дисфункция и их коррекция у больных ХОБЛ пожилого возраста: автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук: 14.00.43/ Курский государственный медицинский университет. Курск, 2006.

112. Прибылов С.А. Легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и их коррекция лизиноприлом у больных с сердечной недостаточностью при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Кардиология.* 2006. Т. 46, №9. С. 36-40.

113. Алиуллин Р.А. Эндотелиальная дисфункция, нарушения гемодинамики и их коррекция кораксаном у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ в условиях поликлинической практики. *Современные проблемы науки и образования.* 2011. № 6.

114. Болотова Н.В., Посохова Н.В., Новикова Е.П., Дронова Е.Г., Евсеева Е.А. Состояние сосудистой стенки у детей и подростков с метаболическим синдромом. Проблемы эндокринологии, №2, 2014. С.8-12.

115. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S.E., Kristinsson A., McInnes G.T., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J. For the ASCOT Investigators Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required or atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 9489: 895—906.