



Неинвазивное исследование состояния артерий: определение эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у пациентов с легочной патологией

М.А. Макарова, С.Н. Авдеев

Сосуды – один из основных органов-мишеней, которые поражаются при различных заболеваниях. Потеря эластичности сосудов – один из главных факторов прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. По мнению ряда исследователей, эндотелиальная дисфункция ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском. Данные проведенных исследований свидетельствуют о наличии повышенной артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, идиопатическим легочным фиброзом, синдромом ожирения–гиповентиляции. Важным аспектом является потенциальная возможность медикаментозного и немедикаментозного воздействия на эти изменения. Определение структурно-функциональных изменений сосудов у больных с легочной патологией может иметь важное клинико-прогностическое значение, а также повлиять на терапевтические и профилактические подходы к респираторным заболеваниям.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, артериальная ригидность.

Актуальность проблемы

В настоящее время активная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) способствует многоплановому и тщательному изучению различных факторов риска, связанных с развитием атеросклероза. Исследование влияния классических факторов риска в различные периоды онтогенеза на скорость биологического старения как у практически здоровых лиц, так и у пациентов с патологией наряду с поиском и изучением “новых” факторов является актуальной задачей современной медицины.

Сосуды – один из основных органов-мишеней, которые поражаются при различных заболеваниях. Потеря эластичности сосудов – один из главных факторов прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. По мнению ряда исследователей, эндотелиальная дисфункция (ЭД), которой в последние годы уделяется серьезное внимание, ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском [3–5].

ФГБУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России, Москва.
Марина Алексеевна Макарова – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности.
Сергей Николаевич Авдеев – профессор, рук. клинического отдела.

К настоящему времени наиболее полно изучены особенности формирования и клиническое значение повышенной артериальной ригидности (АР) у пациентов кардиологического профиля (при атеросклерозе, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца) [2, 6, 7].

В последние годы актуальными являются исследования, посвященные изучению механических свойств артерий у больных с респираторными заболеваниями, а именно клинико-патогенетических и функциональных аспектов этих нарушений [8–10]. Возможно, что именно АР и ЭД являются связующим звеном между бронхолегочной патологией и ССЗ. Изменение АР и функции эндотелия может не только иметь прогностическое значение, но и оказывать влияние на терапевтические подходы при заболеваниях органов дыхания [11, 12].

Оценка состояния артерий в практической медицине

В ряде национальных рекомендаций для выявления доклинических признаков атеросклероза указывается на необходимость оценки показателей, характеризующих состояние артерий. В стандарт обследования с позиций оценки уровня риска вошло три основных параметра:



1) признаки субклинического поражения сонных артерий (утолщение комплекса интима–медиа и наличие бляшек);

2) признаки поражения сосудов нижних конечностей (снижение лодыжечно-плечевого индекса);

3) скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) как интегральный показатель повышения сосудистой ригидности [13].

Широкое распространение в научных исследованиях получили методы оценки структурно-функционального состояния артерий по параметрам вазорегулирующего аспекта ЭД и ригидности артериальной стенки. В клинической и научной практике наиболее востребованы методы определения толщины комплекса интима–медиа сонных артерий, выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях и определения лодыжечного индекса давления.

В разделе рекомендаций также обсуждается важность оценки состояния эндотелия. Этот параметр пока еще не вошел в стандарты стратификации риска, но, очевидно, будет использоваться в ближайшее время в качестве раннего интегрального показателя сосудистого повреждения.

Артериальная ригидность. Методы определения АР

Артериальная ригидность – изменение диаметра сосуда в ответ на изменение давления. В настоящее время имеется достаточно данных, свидетельствующих о важности определения ригидности артериальной стенки как показателя, характеризующего сосудистое ремоделирование [14].

Наряду со специальными инвазивными методами (прямые внутриартериальные) существуют и неинвазивные методы определения биомеханических характеристик артерий. В связи с доказанной хорошей корреляцией между инвазивными и неинвазивными методами исследования последние широко используются для научных и практических целей. С методологической точки зрения важно, что для оценки ригидности сосудистой системы предложены методы изучения системной, локальной и региональной АР.

Наиболее доступными на данный момент являются косвенные методы определения региональной ригидности кровеносных сосудов, в первую очередь метод определения скорости распространения по магистральным сосудам пульсовой волны давления [15, 16].

Для оценки ригидности аорты обычно используется каротидно-фemorальная СРПВ (СРПВ_{кф}). На сегодняшний день доказано, что СРПВ_{кф} является независимым предиктором общей и сер-

дечно-сосудистой смертности у больных артериальной гипертензией (АГ) и в общей популяции [17–19]. Определена связь СРПВ_{кф} с возрастом, полом, величиной артериального давления (АД), уровнем холестерина, курением, индексом массы тела (ИМТ) и другими факторами риска ССЗ [11, 20].

Европейский консенсус экспертов по АР (2006) и Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ (2008) рекомендуют использовать СРПВ_{кф} в качестве доклинического критерия поражения магистральных сосудов при АГ [11, 20]. Пороговым значением для выявления повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений признана величина СРПВ_{кф} >12 м/с.

Большое количество исследований с определением СРПВ_{кф} выполнено на аппарате Complior (Artech Medical, Франция). Этим прибором пульсовые волны регистрируются одновременно в двух точках артериального дерева с помощью пьезоэлектрических датчиков [21–24]. Аппарат позволяет исследовать ригидность аорты (каротидная–фemorальная артерии), артерий верхних (каротидная–плечевая) и нижних (фemorальная–задняя артерия стопы) конечностей.

С помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) пульсовые волны регистрируются последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывается на проксимальную (сонную) и, с коротким промежутком, на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрируется ЭКГ. Каротидно-фemorальная СРПВ вычисляется с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Для этого определяется время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации [25].

Аппарат PulseTrace PWV (Micro Medical, Великобритания) регистрирует последовательно пульсовые волны в сонной и бедренной артериях, но с помощью доплеровского датчика и с сопоставлением с зубцом R на ЭКГ определяет СРПВ_{кф} в аорте. Метод отличается простотой в проведении и рекомендован для эпидемиологических исследований.

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

Прибор PulseTrace PCA (Micro Medical, Великобритания) позволяет оценить АР и сосудистый



тонус с помощью регистрации цифровой пульсовой волны.

Теория распространения и отражения давления пульсовой волны объясняет изменение пульсовой волны по мере продвижения по артериальной системе таким образом, что, анализируя форму пульсовой волны при помощи Pulse Contour Analys (PCA), можно определять ригидность крупных артерий и сосудистый тонус. Прибор PulseTrace PCA позволяет рассчитать два простых индекса: индекс ригидности (SI) и индекс отражения (RI).

Индекс ригидности рассчитывается как отношение роста ко времени распространения пульсовой волны от нижней части тела до пальца руки. Этот параметр коррелирует с параметром СРПВ, который является “золотым стандартом” в измерении АР. В то время как множество факторов оказывают влияние на объем пульсовой волны, доминирующим фактором остается эластичность сосудистой стенки. Это подтверждается сравнительными исследованиями АР с использованием “золотого стандарта” – СРПВ (сонная–бедренная артерии) и параметра SI (PulseTrace PCA) [26, 27]. Данные этих исследований свидетельствуют о том, что параметр SI является показателем АР. Связь между АР и факторами риска ССЗ является установленной, и параметр SI может использоваться в измерении и контроле ригидности сосудов с помощью простого, не зависящего от пользователя способа воспроизведения.

Индекс отражения – параметр, позволяющий измерить сосудистый тонус и оценить эндотелиальную функцию сосудов. Индекс отражения рассчитывается как процент отношения амплитуды диастолического пика к амплитуде систолического пика пульса. В ряде исследований была выявлена корреляция между показателем RI и сосудистым тонусом (диаметром крупных сосудов), позволяющая оценить эндотелиальную функцию или изменения сосудистого тонуса на фоне применяемой терапии или в процессе заболевания, например при гипертензии беременных [26, 28, 29]. Основное достоинство метода состоит в том, что пульсовую волну пальца можно определить очень легко, и это делает указанный метод полезным в эпидемиологических исследованиях [30].

Эндотелиальная дисфункция. Методология исследования ЭД

Новые данные о роли эндотелиального слоя стенки сосудов имеют концептуальное значение для понимания атерогенеза. Теперь кажется странным, что до последнего десятилетия XX века врачи не подозревали о существовании самого “весомого” и постоянно активного пара-

кринного аппарата организма, представленного повсеместно монослоем клеток эндотелия, которые непосредственно управляют сосудистым тонусом и контролируют структуру стенки сосудов. С позиции биомедицинской химии тканевые и клеточные химические регуляторы представляют собой комплексную полифункциональную структуру управления сердечно-сосудистой системой. Суть патологии заключается в нарушении соразмерности регуляторных факторов в системе их сопряженных взаимоотношений. Длительное поддержание активного мышечного тонуса биологически нерентабельно: если необходимость сужения просвета сосуда затягивается, начинается органическая перестройка стенки сосуда с сужением его просвета – ремоделирование артерий.

Сформирована концепция ЭД как ключевого звена атерогенеза. Оценена роль дисбаланса констриктивных и вазодилатирующих стимулов. Эндотелий оказался гигантским паракринным органом, функционально и структурно обеспечивающим регуляцию кровообращения.

Дисфункцию эндотелия считают одной из причин, приводящих к усиленному проникновению липидных субстанций (липопротеидов низкой плотности) в субэндотелиальные слои сосудистой стенки. При атерогенезе речь идет о локальных изменениях эндотелиального слоя в крупных и средних артериях, зонах турбулентного кровотока [31].

Методы исследования функции эндотелия периферических и коронарных артерий основываются на оценке его способности продуцировать оксид азота (NO) в ответ на фармакологические (ацетилхолин, метахолин, брадикинин, гистамин) или физические (изменение кровотока) стимулы, а также на прямом определении уровня NO и оценке косвенных показателей эндотелиальной функции (фактор Виллебранда, тканевый активатор плазминогена, тромбомодулин). В клинической практике функция эндотелия изучается лабораторными (циркулирующие маркеры) и инструментальными методами.

В настоящее время приняты следующие основные методы оценки ЭД [32]:

- 1) функциональные тесты эндотелийзависимой вазодилатации:
 - инвазивный коронарный или предплечный тест;
 - неинвазивный коронарный тест;
 - неинвазивный ультразвуковой метод;
 - оценка ЭД по СРПВ;
- 2) определение циркулирующих маркеров функции эндотелия;
- 3) определение молекул клеточной адгезии.



Впервые ЭД в клинической практике с помощью ультразвукового исследования была выявлена в тесте с реактивной гиперемией на плечевой артерии [33]. Основным анализируемым параметром этого теста является относительное изменение диаметра плечевой артерии (в %) в ответ на повышение скорости кровотока в артерии, приводящее к увеличению напряжения сдвига, воздействующего на эндотелий, в пробе с реактивной гиперемией – потокзависимая вазодилатация плечевой артерии. В настоящее время это широко используемый метод оценки вазомоторной функции эндотелия [34]. При ЭД наблюдается снижение вазодилатации или патологическая вазоконстрикция [35].

При всех достоинствах этого метода имеются определенные ограничения в его использовании: необходимость в дорогостоящей ультразвуковой аппаратуре экспертного класса, в высококвалифицированных специалистах, высокая трудоемкость, что делает возможным его использование лишь в крупных научных центрах в исследовательских целях.

В последние годы проводится активный поиск альтернативных методов. Изучается возможность оценки ЭД методом анализа пульсового кровенаполнения и СРПВ при проведении эндотелийстимулирующих проб. Так, предлагается исследование пульсового кровенаполнения методом фотоплетизмографии при ингаляции сальбутамола или вазомоторной функции эндотелия при пробе с реактивной гиперемией и физической нагрузкой [36, 37]. Существуют описания оценки функции эндотелия при исследовании изменения пульсового кровенаполнения во время проведения пробы с реактивной гиперемией методом периферической артериальной тонометрии или пальцевой плетизмографии [38]. Оценка вазомоторной функции эндотелия проводится также методом лазерной доплеровской флоуметрии [39, 40].

Однако ведущие эксперты в области изучения функции эндотелия подчеркивают, что до настоящего времени отсутствует оптимальная методология изучения различных аспектов ЭД, включая диагностические критерии, не разработана стандартизация проведения исследований [41, 42].

Результаты исследований ригидности крупных артерий и ЭД у пациентов с различной респираторной патологией фотоплетизмографическим методом с помощью прибора PulseTrace PCA 2

Было обследовано 17 пациентов с **бронхиальной астмой (БА)** (средний возраст $61,3 \pm 16,2$ года) [43]. У больных БА SI составил

$8,44 \pm 2,21$ м/с, RI – $63,94 \pm 13,49\%$, у пациентов группы контроля – $6,88 \pm 0,95$ м/с и $52,35 \pm 14,61\%$ соответственно ($p < 0,05$). У больных БА выявлена положительная корреляционная связь SI с возрастом ($r = 0,67$; $p = 0,004$), уровнем общего холестерина в крови ($r = 0,77$; $p = 0,003$), базальной степенью насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурация), измеренной методом пульсоксиметрии (SpO_2), в ночное время ($r = 0,69$; $p = 0,02$), с фракцией выброса левого желудочка ($r = 0,73$; $p = 0,03$) и отрицательная корреляционная связь с ИМТ ($r = -0,59$; $p = 0,02$). Индекс отражения положительно коррелировал с фракцией выброса левого желудочка ($r = 0,85$; $p = 0,003$) и отрицательно – с частотой сердечных сокращений (ЧСС) ($r = -0,63$; $p = 0,009$) и ИМТ ($r = -0,66$; $p = 0,005$).

Было выявлено значимое повышение SI и RI у больных БА в сравнении с пациентами контрольной группы; продемонстрирована взаимосвязь этих индексов с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска и ночной гипоксемией.

В других исследованиях оценивали ригидность и ЭД крупных артерий у пациентов с **ожирением–гиповентиляцией (СОГ)** [44–46].

Обследовано 30 пациентов с СОГ (ИМТ $47,5 \pm 7,6$ кг/м², средний возраст $56,6 \pm 7,9$ года) и 38 человек группы контроля (ИМТ $25,6 \pm 5,2$ кг/м², средний возраст $28,2 \pm 7,6$ года). Эндотелиальную функцию оценивали по изменению RI цифровой пульсовой волны в ответ на ингаляцию эндотелийзависимого вазодилататора сальбутамола (ΔRI_{SALB}).

Индекс ригидности был достоверно выше у пациентов с СОГ, чем в группе контроля: $7,7 \pm 1,7$ против $7,1 \pm 1,4$ м/с. У пациентов с СОГ выявлены значимые корреляционные связи между SI и базальной ночной SpO_2 ($r = -0,81$) и индексом курения ($r = 0,51$). ΔRI_{SALB} был достоверно ниже у пациентов с СОГ, чем в группе контроля: $7,0 \pm 2,1$ против $11,1 \pm 1,5\%$. ΔRI_{SALB} коррелировал с парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови ($r = -0,66$; $p < 0,01$), форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) ($r = 0,52$; $p < 0,05$) и диастолическим АД ($r = -0,49$; $p < 0,05$).

Таким образом, AP и ЭД у пациентов с СОГ значительно изменены. Ночная гипоксемия и индекс курения независимо были ассоциированы с AP. Дневная гиперкапния и снижение ФЖЕЛ были связаны с ЭД.

Также была проведена оценка ригидности и ЭД крупных артерий у пациентов с **идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ)** [47, 48].

В исследование было включено 25 больных ИЛФ (средний возраст $62,5 \pm 10,5$ года, ФЖЕЛ



80,2 ± 17,8%; диффузионная способность легких по оксиду углерода (D_{LCO}) 37,9 ± 14,5%; парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) 58,3 ± 14,6 мм рт. ст.). У больных ИЛФ SI был значимо более высоким и составил 9,81 ± 3,07 м/с (в группе контроля 6,86 ± 0,92 м/с). Индекс ригидности коррелировал с базальной SpO_2 в ночное время ($r = -0,70$; $p = 0,035$), временем с SpO_2 менее 88% в ночной период ($r = 0,67$; $p = 0,049$), минимальной SpO_2 во время теста с 6-минутной ходьбой ($r = -0,67$; $p = 0,03$). ΔRI_{SALB} был достоверно ниже у больных ИЛФ, чем в группе контроля – 3,0 против 11,5%.

Выводы проведенного исследования следующие: выявлено достоверное повышение SI у больных ИЛФ в сравнении с контролем, продемонстрирована зависимость SI от ночной гипоксемии и десатурации во время теста с 6-минутной ходьбой, обнаружено достоверное нарушение эндотелиальной функции у больных ИЛФ.

Было проведено исследование ригидности и ЭД крупных артерий у пациентов с **хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)** [49–51]. Обследован 41 больной ХОБЛ (средний возраст 64,5 ± 7,6 года, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) 37,7 ± 14,1%, PaO_2 63,2 ± 11,2 мм рт. ст.). У больных ХОБЛ SI составил 11,3 ± 3,3 м/с, RI – 69,1 ± 16,6%, у пациентов группы контроля – 6,9 ± 0,9 м/с и 53,6 ± 14,7% соответственно ($p < 0,05$). ΔRI_{SALB} у больных ХОБЛ был достоверно ниже, чем в группе контроля, – 1,15 против 11,50%. По мере увеличения стадии ХОБЛ показатель ΔRI_{SALB} значимо уменьшался. Эндотелин-1 сыворотки крови у больных ХОБЛ был выше нормальных значений – 0,47 против 0,26 фмоль/мл ($p < 0,05$). Уровень эндотелина-1 коррелировал с RI ($r = 0,44$; $p = 0,02$) и ΔRI_{SALB} ($r = -0,46$; $p = 0,03$). Выявлены достоверные взаимосвязи индексов с клинико-функциональными показателями, такими как ИМТ, остаточный объем легких (ООЛ), D_{LCO} , $ОФВ_1$, ЧСС, частота дыхательных движений (ЧДД), степень тяжести одышки по шкале MRC (Medical Research Council), С-реактивный белок (СРБ) и др.

Таким образом, AP при ХОБЛ достоверно более выраженная, чем у больных БА и ССЗ и у здоровых добровольцев. Увеличение AP имеет линейную зависимость от степени тяжести заболевания. При ХОБЛ выявлена ЭД, также более выраженная, чем в группах сравнения. Обнаружена зависимость AP от клинико-функциональных параметров: ИМТ, ООЛ, D_{LCO} , $ОФВ_1$, ЧСС, ЧДД, степени тяжести одышки по MRC, пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой, СРБ. У больных ХОБЛ артериальная ригидность имеет корреляционную связь с ЭД.

Заключение

Данные, полученные при анализе исследований, включавших пациентов с различной респираторной патологией, позволяют говорить о наличии у обследованных повышенной AP и ЭД, которые имеют достоверные корреляционные взаимосвязи с клинико-функциональными показателями основного заболевания. Важным аспектом является наличие фактов и потенциальной возможности медикаментозного и немедикаментозного воздействия на эти изменения. Определение структурно-функциональных изменений сосудов у больных может иметь существенное клинико-прогностическое значение, а также повлиять на терапевтические и профилактические подходы к респираторной патологии. В связи с изложенным требуется дальнейшее изучение этого вопроса.

Список литературы

1. Коробейникова Э.Н. // Лаб. дело. 1989. № 7. С. 8.
2. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. // Сердце. 2006. Т. 5. № 2. С. 65.
3. Ryan G. et al. // J. Epidemiol. Community Health. 1999. V. 53. P. 230.
4. Engström G. et al. // J. Hypertens. 2001. V. 19. P. 295.
5. Truelsen T. et al. // Int. J. Epidemiol. 2001. V. 30. P. 145.
6. Недогода С.В., Чаляби Т.А. // Consilium Medicum. Болезни сердца и сосудов. 2006. № 4. С. 25.
7. Laurent S. et al. // Stroke. 2003. V. 34. P. 1203.
8. Sabit R. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 175. P. 1259.
9. Boussuges A. et al. // Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2007. V. 27. P. 284.
10. Бродская Т.А. и др. Артериальная ригидность и болезни органов дыхания (патофизиологические механизмы и клиническое значение). Владивосток, 2008. С. 103–230.
11. Laurent S. et al. // Eur. Heart J. 2006. V. 27. P. 2588.
12. Pyke K.E., Tschakovsky M.E. // J. Physiol. 2005. V. 568. P. 357.
13. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2011. № 10(6). Прилож. 2. С. 1.
14. Mancia G. et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology // J. Hypertens. 2007. V. 25. P. 1105.
15. Asmar R. Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity. Clinical Applications. Paris, 1999. P. 150.
16. Boutouyrie P., Pannier B. // Central Aortic Blood Pressure / Ed. by S. Laurent, J. Cockcroft. Amsterdam, 2008. P. 41.
17. Laurent S. et al. // Hypertension. 2001. V. 37. P. 1236.
18. Shokawa T. // Circ. J. 2005. V. 69. P. 259.
19. Mattace-Raso F.U. et al. // Circulation. 2006. V. 113. P. 657.
20. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2008. № 6. С. 1.
21. Asmar R. et al. // Hypertension. 1995. V. 26. P. 485.
22. Amar J. et al. // J. Hypertens. 2001. V. 19. P. 381.
23. Недогода С.В. и др. // Южно-Российский мед. журн. 2002. № 3. С. 39.
24. Лопатин Ю.М. и др. // Сердечн. недостат. 2004. № 5. С. 130.
25. Blacher J. et al. // Circulation. 1999. V. 99. P. 2434.
26. Millasseau S.C. et al. // Clin. Sci. 2002. V. 103. P. 371.
27. Chowienzyk P.J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 1999. V. 34. P. 2007.

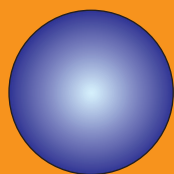


28. Laucevicius A. et al. // *Seminars in Cardiology*. 2002. V. 8. P. 87.
29. Melson L.C. et al. // *Hypertension in Pregnanc*. 2000. V. 19. Suppl. 1. P. 120.
30. Millasseau S.C. et al. // *Hypertension*. 2000. V. 36. P. 952.
31. Гогин Е.Е., Гогин Г.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. М., 2006. С. 201–240.
32. Vapaatalo H., Mervaala E. // *Med. Sci. Monitor*. 2001. V. 5. P. 1075.
33. Celermajer D.S. et al. // *Lancet*. 1992. V. 340. P. 1111.
34. Corretti M.C. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002. V. 39. P. 257.
35. Иванова О.В. и др. // *Кардиология*. 1998. № 3. С. 37.
36. Naka K.K. et al. // *Eur. Heart J*. 2006. V. 27. P. 302.
37. Sugawara J. et al. // *Hypertension*. 2004. V. 44. P. 119.
38. Misyael E. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003. V. 42. P. 1149.
39. Vittoni F. et al. // *J. Hypertens*. 2003. V. 21. P. 30.
40. Басте З.А. и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2005. № 1. С. 23.
41. Небиеридзе Д.В. // *Consilium Medicum*. Системные гипертензии. 2005. № 1(7). С. 5.
42. Deanfield J. et al. // *J. Hypertens*. 2005. V. 23. P. 7.
43. Макарова М.А. и др. // Материалы III Научно-практической конференции “Актуальные вопросы респираторной медицины”. М., 2011. С. 37.
44. Макарова М.А. и др. // Сборник трудов конгресса. XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2010. С. 288.
45. Макарова М.А. и др. // Материалы II Научно-практической конференции “Актуальные вопросы респираторной медицины”. М., 2010. С. 43.
46. Avdeev S. et al. // *Eur. Respir. J*. 2010. V. 36. P. 54.
47. Avdeev S. et al. // *Eur. Respir. J*. 2011. V. 38. Suppl. 55. P. 101s.
48. Макарова М.А. и др. // Сборник трудов конгресса. XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М., 2011. С. 141.
49. Макарова М.А. и др. // *Пульмонология*. 2011. № 6. С. 73.
50. Макарова М.А. и др. // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2012. № 3. С. 62.
51. Макарова М.А. и др. // *Пульмонология*. 2013. № 3. С. 36.

Уважаемые читатели!

Издательство “Атмосфера” идет в ногу со временем и открывает на своем сайте раздел **электронных версий** своих книг. Теперь вы можете приобрести не только традиционную бумажную книгу в картонном переплете, но и .pdf-файл, снабженный гиперссылками на каждую главу издания. В электронной версии проще отыскать рисунок и таблицу. Чтобы обратиться к ним, достаточно нажать на ссылку на каждый из них. Исчезла зависимость от тиража – вы можете приобрести даже те бестселлеры, тираж которых уже разошелся, такие как “Саркоидоз” (<http://atm-press.ru/index.php/knigi/respiratornaya-meditsina/sarko-detail>) или “Заболевания органов дыхания при беременности” (<http://atm-press.ru/index.php/knigi/respiratornaya-meditsina/dihanie-detail>). Упростилось получение вами книг – в течение двух рабочих дней после оплаты требуемые файлы придут на ваш e-mail. Ну и наконец, цена – электронные версии наших книг гораздо дешевле, чем бумажные издания.

Заказывайте электронные версии книг издательства “Атмосфера” на сайте <http://atm-press.ru>, а также по телефону: (495) 730-63-51 и по e-mail: atm-press2012@yandex.ru



АТМОСФЕРА
atm-press.ru

На сайте atm-press.ru вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги, журналы и диски по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте atm-press.ru в **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете архивы журналов “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Нервные болезни”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Лечебное дело”, “Астма и аллергия”, “Нервы”, переводы на русский язык руководств и брошюр.