

Особенности функционального состояния эндотелия у больных бронхиальной астмой в зависимости от типов циркадного ритма артериального давления

Н.А. Кароли, А.А. Рощина, А.П. Ребров

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Росздрава», кафедра госпитальной терапии, Саратов, Россия

Кароли Н.А. — доцент кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Росздрава», доктор медицинских наук; Рощина А.А. — ассистент кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава»; Ребров А.П. — заведующий кафедрой госпитальной терапии ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», доктор медицинских наук, профессор.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», кафедра госпитальной терапии, ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, Россия, 410012. E-mail: rebrov@sgu.ru (Кароли Нина Анатольевна).

Резюме

Цель исследования — изучение особенностей функционального состояния эндотелия в зависимости от типов суточного профиля артериального давления (АД). **Материалы и методы.** Сосудодвигательная функция эндотелия оценивалась по данным доплерографического исследования плечевой артерии. Обследовано 62 больных бронхиальной астмой в возрасте от 25 до 60 лет, находившихся на госпитализации в пульмонологическом отделении Областной клинической больницы г. Саратова. Группу контроля для оценки сосудодвигательной функции эндотелия составили 30 практически здоровых лиц. По данным суточного мониторирования АД (СМАД), выделены 2 группы пациентов в зависимости от степени ночного снижения систолического АД (СНС САД): тип «dipper» (СНС САД 10–20 %) и тип «non-dipper» (СНС САД 0–10 %). **Результаты.** Преобладали пациенты с недостаточным ночным снижением артериального давления (51,6 %). Дисфункция эндотелия после пробы с реактивной гиперемией у (52 %) обследуемых группы «dipper» и (45 %) группы «non-dipper» отмечалась достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы (6,4 %). Кроме того, у 6 пациентов группы «non-dipper» отсутствовал ответ на механический стимул. У больных бронхиальной астмой выявлена отрицательная корреляция между СНС систолического, диастолического АД и нитроглицерин (НТГ) индуцированной дилатацией. **Заключение.** Отмечено, что у пациентов с астмой наблюдается нарушение вазорегулирующей функции эндотелия, ассоциированное с циркадными ритмами АД и более выраженное у пациентов с недостаточным снижением ночного АД.

Ключевые слова: циркадный ритм артериального давления, эндотелиальная дисфункция, бронхиальная астма, суточное мониторирование артериального давления.

Endothelial function in patients with asthma according to circadian blood pressure profile

N.A. Karoli, A.A. Roschina, A.P. Rebrov

Razumovsky Saratov State Medical University, Hospital Therapy Department, Saratov, Russia

Corresponding author: Razumovsky Saratov State Medical University, 112 Bolshaya Kazachya st., Hospital Therapy Department, Saratov, Russia, 410012. E-mail: rebrov@sgu.ru (Nina A. Karoli, MD, PhD, Docent at the Hospital Therapy Department).

Abstract

Objective. To assess the endothelial function in patients with bronchial asthma with different types of blood pressure (BP) circadian rhythm. **Design and methods.** 62 patients with bronchial asthma (25–60 years old) were recruited in the study. Control group included 30 healthy people and 77 patients with essential arterial hypertension composed second group. 24-h blood pressure monitoring and examination of endothelial function were performed. 2 groups of patients («dippers» and «non-dippers») were formed based on ambulatory 24-h blood pressure monitoring. **Results.** «Non-dipper» type was significantly prevalent in patients with bronchial asthma in comparison with patients with essential arterial hypertension (51,6 vs 33,7 %). The flow-dependent endothelial dysfunction is more common in patients with asthma (dippers and non-dippers) than in control group. Negative correlation between nitroglycerin-dependent vasodilation and the degree of night

systolic and diastolic blood pressure decrease was found. **Conclusion.** We found associations between endothelial dysfunction and BP circadian rhythm in patients with bronchial asthma, especially in «non-dippers».

Key words: blood pressure circadian rhythm, endothelial dysfunction, bronchial asthma, 24-hour blood pressure monitoring.

Статья поступила в редакцию: 02.10.09. и принята к печати: 26.11.09.

Введение

Бронхиальная астма представляет значительную медико-социальную проблему, значение комплексной диагностики, особенности лечения делают ее одной из центральных проблем в пульмонологии и аллергологии. Однако велика роль влияния данной патологии на функции других органов и систем, так, например, очевидна взаимосвязь с кардиоваскулярной системой. Неослабевающий научный и практический интерес вызывают особенности эндотелиальной дисфункции, вазорегулирующей активности эндотелия у больных бронхиальной астмой. Эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, выстилающим все сосуды организма человека. В последние десятилетия стало ясно, что эндотелий является важным модулятором многих биофизиологических свойств сосудистой стенки [1]. Дисфункция эндотелия является одним из наиболее важных механизмов непрерывного прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, оказывающим влияние на ее прогноз [2–4], признана роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании гемодинамических нарушений у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких [5–7].

Исследования последних лет доказали, что пациенты с недостаточным снижением ночного артериального давления (АД) выделяются в группу повышенного риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка, инсульта, инфаркта миокарда, что позволяет использовать степень ночного снижения (СНС) АД в качестве важного диагностического и прогностического критерия развития сердечно-сосудистых катастроф [8–9].

Ряд исследований продемонстрировал высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и артериальной гипертензии, у больных бронхиальной астмой [10]. В связи с этим несомненный клинико-практический интерес представляет изучение особенностей влияния циркадного ритма АД на вазорегулирующую функцию эндотелия у больных бронхиальной астмой.

Материалы и методы

Обследовано 62 пациента, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Областной клинической больницы г. Саратова с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы, согласно рекомендациям GINA. Средний возраст больных составил $42,5 \pm 11,1$ года, из них 44 женщины и 18 мужчин, в среднем длительность заболевания составила $14,5 \pm 2,1$ года (от 8 до 20 лет). Преобладали пациенты с тяжелым течением бронхиальной астмы. Все пациенты получали стандартную терапию соответственно тяжести заболевания: ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), пролонгированные

β_2 -адреномиметики. Критериями исключения являлись возраст менее 18 лет и старше 60 лет, подтвержденный диагноз ишемической болезни сердца (ИБС), наличие застойной сердечной недостаточности, онкологических заболеваний, сахарного диабета, острых и хронических воспалительных заболеваний в фазе обострения. В группу контроля для оценки сосудодвигательной функции эндотелия методом доплерографии плечевой артерии (ПА) с проведением функциональных проб вошли 30 относительно здоровых взрослых мужчин и женщин, средний возраст которых составил $39,6 \pm 5,3$ года. Все группы были сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим данным и длительности заболевания.

Всем обследуемым пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата МДП-НС-01 (Москва). Процедура мониторирования АД начиналась в период между 9 и 11 ч утра и продолжалась не менее 24 ч. С 8 до 23 ч измерения АД проводились с 15-минутным, с 23 до 8 ч — с 30-минутным интервалами. При определении величины степени ночного снижения АД учитывался индивидуальный временной диапазон «день–ночь». При расчете показателей нагрузки давлением в качестве критического дневного АД было принято значение 140/90 мм рт. ст. и ночного — 120/80 мм рт. ст. При оценке вариабельности использовалась величина стандартного отклонения значений АД от кривой суточного ритма.

Сосудодвигательную функцию эндотелия исследовали линейным датчиком с фазированной решеткой и частотой сканирования 7 МГц на ПА с помощью аппарата ACUSON 128XP/10 по методике, основанной на измерении диаметра сосуда и скорости кровотока в периферических сосудах и описанной D.S. Celermajer et al. (1992). Исследование проводилось в утренние часы, натощак. С целью оценки эндотелий-зависимой вазодилатации проводилась проба с реактивной гиперемией (РГ), для оценки эндотелий-независимого стимула проводилась проба с экзогенными нитроvasодилататорами (нитроглицерин (НТГ) 0,05 мг). Артерия лоцировалась в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба. Исследование проводилось в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот). При стандартизации состояния пациента измеряли исходный диаметр ПА и максимальную скорость кровотока в ней с помощью спектрального анализа. Для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра выше изображения ПА и накачивали ее до полной окклюзии на 5 минут. Измерение диаметра проводили за 30 секунд до спуска воздуха из манжеты. На 30-й и 60-й секундах после спуска манжеты повторно измеряли диаметр ПА и скорость кровотока в ней. Через 15 минут отдыха, после восстановления диаметра ПА,

пациент получал сублингвально 0,05 мг нитроглицерина, после чего проводили измерение диаметра ПА каждую минуту в течение 5 минут. Изменения диаметра ПА при отсутствии кровотока во время пробы с РГ и после приема НТГ оценивали в процентном отношении к исходной величине. Принято считать нормальной реакцией плечевой артерии на пробу с «реактивной гиперемией» увеличение диаметра сосуда после декомпрессии более чем на 10 %, меньшее значение или вазоконстрикция считаются патологическими [12–13]. Аналогично в процентном отношении к исходной величине оценивали изменения скорости кровотока при РГ.

При статистическом анализе использовали пакет программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc. США). Среди методов обработки использовалась описательная статистика, нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Сравнение групп по количественным признакам осуществлялось методом корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену, по качественным признакам — с использованием критерия χ^2 . Во всех видах статистического анализа проверяли двусторонние гипотезы; нулевые гипотезы отклонялись при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ с учетом нормированного распределения признаков в выборке и в виде $Me [25 \%; 75 \%]$ — для ненормированного распределения количественных и качественных признаков в выборке.

Результаты и обсуждение

При исследовании суточного ритма систолического АД (САД) было выявлено, что среди пациентов с бронхиальной астмой преобладает тип «non-dipper» (51,6 %) (СНС АД меньше 10 %, но больше 0 %). Тип «dipper» (СНС АД более 10 % и менее 20 %) встречается лишь у трети пациентов (32,3 %). Кроме того, у 8 больных (12,9 %) бронхиальной астмой отмечалась ночная гипертензия, при которой ночное АД превышало дневное — «night-peaker» (показатель ночного снижения АД имел

отрицательное значение) и лишь у 2 (3,2 %) пациентов отмечалось чрезмерное ночное падение АД — «over-dipper».

В зависимости от полученных результатов СМАД были выделены 2 группы пациентов: 20 человек с циркадным ритмом АД типа «dipper» и 32 пациента с суточным профилем типа «non-dipper» (табл. 1). Остальные пациенты не были включены в статистический анализ ввиду малочисленности групп. По данным СМАД обследуемые из групп «dipper» и «non-dipper» были сопоставимы по уровню среднесуточного САД ($122,3 \pm 7,5$ и $121,6 \pm 16,2$ мм рт. ст. соответственно) и среднесуточного диастолического АД (ДАД, $71,30 \pm 6,30$ и $74,2 \pm 10,2$ мм рт. ст. соответственно). Также пациенты были сопоставимы по объему получаемой терапии.

Возможной причиной изменения суточного профиля АД у больных бронхиальной астмой являются периоды гипоксемии и гиперкапнии в результате ночных приступов одышки, что приводит к нейрогуморальной активации симпатической нервной системы [5]. В ходе нашего исследования у пациентов с бронхиальной астмой выявлена достоверная взаимосвязь между частотой ночных приступов одышки и такими показателями нагрузки давлением, как индекс площади ночного САД ($r = -0,20$, $p < 0,05$) и ДАД ($r = -0,21$, $p < 0,05$), отрицательная корреляция частоты ночных эпизодов одышки и стандартного отклонения суточного ($r = -0,22$, $p < 0,05$) и дневного САД ($r = -0,22$, $p < 0,05$). Выявлена взаимосвязь СНС САД с тяжестью течения бронхиальной астмы ($\sigma = -0,27$, $p < 0,05$), то есть при увеличении тяжести астмы отмечается тенденция к недостаточному снижению АД и даже гипертензии в ночное время.

Важная роль в патогенезе нарушений системной гемодинамики отводится эндотелиальной дисфункции, в связи с этим мы попытались оценить функцию эндотелия у больных астмой в зависимости от циркадных ритмов АД, используя пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Показатели	Dipper, n = 20	Non-dipper, n = 32
Возраст, лет	39,3 ± 11,6	48,5 ± 10,5
Пол: мужчины, %	40	28
Женщины, %	60	72
Индекс массы тела, кг/м ²	29,6 ± 6,0	28,9 ± 6,0
Длительность БА, лет	13,0 ± 1,9	14,9 ± 1,6
Легкое течение БА, %	0	6
Средне-тяжелое течение БА, %	25	41
Тяжелое течение БА, %	75	53
ОФВ ₁ , %	62,5 ± 24,2	56,5 ± 20,4
ПСВ, %	66,9 ± 19,1	69,1 ± 17,1
Суточная вариабельность ПСВ, %	28,6 [20,0;037,1]	20,0 [14,3;25,0]
Наличие АГ, %	75	88
Длительность АГ, лет	3,0 [2,0–6,0]	4,0 [2,0;10,0]
САД при осмотре, мм рт. ст.	140,7 ± 21,5	140,9 ± 21,5
ДАД при осмотре, мм рт. ст.	90,4 ± 11,2	88,9 ± 12,2

Примечание: БА — бронхиальная астма; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду; ПСВ — пиковая скорость выдоха; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (M ± Σ, ME [25%; 75%])

Показатели	Больные бронхиальной астмой		Группа контроля n = 31
	Dipper n = 20	Non-dipper n = 32	
Исходный диаметр ПА, мм	3,97 ± 0,73	3,92 ± 0,51	3,76 ± 0,55
Толщина стенки ПА, мм	0,34 ± 0,09	0,38 ± 0,12	0,35 ± 0,09
Скорость кровотока, м/с	0,64 ± 0,15	0,66 ± 0,16	0,69 ± 0,15
Потокозависимая дилатация, %	10,87 ± 5,80**	10,76 ± 5,77**	15,09 ± 4,37
НТГ-индуцированная дилатация ПА, %	16,11 ± 6,77	20,91 ± 9,36*	17,02 ± 5,12
Реактивная гиперемия, %	147,57 ± 25,18	149,91 ± 70,84	154,01 ± 19,2
t ₀ дин/см ²	34,88 ± 10,70	34,48 ± 9,54	42,36 ± 5,40
t ₁ дин/см ²	48,06 ± 11,82	45,32 ± 14,96	51,77 ± 14,70
Δt дин/см ²	13,18 [7,6; 17,3]	11,19 [3,76; 16,7]	14,47 [8,1; 17,78]
ΔD, см	0,03 [0,02; 0,04]*	0,03 [0,02; 0,04]*	0,04 [0,02; 0,05]
K, усл. ед.	0,03 [0,0; 0,05]	-0,00 [0,0; 0,03]*	0,08 [0,01; 0,04]
Индекс 1, усл. ед.	2, 1,69 ± 0,73**	1,71 ± 0,78***	1,14 ± 0,20
Индекс 2, усл. ед.	21,30 [9,57; 27,34]**	16,67 [8,63; 17,8]*	10,4 [8,09; 12,85]

Примечание: ПА — плечевая артерия; НТГ — нитроглицерин; индекс 1 — отношение НТГ-индуцированной дилатации к потокозависимой дилатации плечевой артерии; индекс 2 — отношение реактивной гиперемии к потокозависимой дилатации; τ₀ — исходное напряжение сдвига; τ₁ — напряжение сдвига при пробе с реактивной гиперемией; Δt — изменение напряжения сдвига; ΔD — изменение диаметра плечевой артерии; K — коэффициент чувствительности плечевой артерии; уровень значимости по сравнению с группой контроля: * — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001.

Эндоотелий — это место образования ряда факторов релаксации и констрикции, именно баланс этих факторов и определяет тонус сосудов и, соответственно, величину местного кровотока [1]. Эндоотелий-зависимая или потокозависимая дилатация ПА характеризует способность эндотелия синтезировать сосудорасширяющую молекулу NO в ответ на реактивную гиперемию. При оценке показателей функционального состояния эндотелия (табл. 2) было установлено, что у больных бронхиальной астмой независимо от типа циркадного ритма отмечается более низкий уровень потокозависимой дилатации по сравнению со здоровыми лицами. Потокозависимая дилатация менее 10 % отмечена у 45 % пациентов из группы «dipper» и у 53 % больных бронхиальной астмой из группы «non-dipper», что достоверно чаще, чем аналогичный показатель в группе контроля (6,4 %, p < 0,001). Полученные результаты свидетельствуют о наличии нарушений вазорегулирующей функции эндотелия у больных бронхиальной астмой вне зависимости от циркадных ритмов АД.

Расширение сосудов под действием эндоотелий-независимых вазодилататоров (проба с нитроглицерином) связано с их непосредственным влиянием на гладкомышечные клетки. При оценке эндоотелий-независимой дилатации ПА чувствительность к экзогенным нитратам у пациентов с бронхиальной астмой группы «non-dipper» была достоверно выше по сравнению с контрольной группой (20,91 ± 9,36 и 17,02 ± 5,12 усл. ед., p < 0,05). Кроме того, наблюдалась взаимосвязь между СНС САД и НТГ-индуцированной дилатацией (r = -0,37, p < 0,01), СНС ДАД и НТГ-индуцированной дилатацией (r = -0,34, p < 0,05).

Несмотря на малочисленность группы (8 человек) больных БА с ночной гипертензией — «night-peaker», при анализе основных параметров вазорегулирующей функции эндотелия выявлена тенденция к увеличению толщины стенки ПА (0,40 ± 0,11) по сравнению с группой

«dipper» (0,34 ± 0,09) и группой контроля (0,35 ± 0,09), по остальным маркерам дисфункции эндотелия различий не найдено.

Для более полной характеристики выявляемых нарушений мы ввели два индекса, первый из которых отражает соотношение между реакцией ПА на экзогенно введенный нитроглицерин (эндоотелий-независимая дилатация) и на РГ (эндоотелий-зависимая дилатация). Второй индекс отражает соотношение между РГ и изменением диаметра ПА в ответ на увеличение скорости кровотока. У больных бронхиальной астмой как в группе «dipper», так и в группе «non-dipper» оба показателя были повышены по сравнению с аналогичными параметрами группы контроля.

Сравнение результатов исследования функции эндотелия в разных группах больных представляет определенные трудности, так как у одних пациентов значительно возрастала скорость кровотока при пробе с РГ, но не происходило достоверного изменения диаметра, а у других меньше изменялась скорость кровотока при значимом увеличении диаметра артерии. Учитывая это, у больных бронхиальной астмой обеих групп проведен расчет чувствительности ПА к изменению стимула — напряжению сдвига на эндоотелии.

Чувствительность артерий к скорости кровотока связана со способностью эндоотелиоцитов воспринимать действующее на них со стороны текущей крови напряжение сдвига. Напряжение сдвига участвует в регуляции синтеза и экспрессии эндоотелий-зависимых факторов. Считается, что поскольку напряжение сдвига пропорционально произведению расхода жидкости на ее вязкость, то повышение скорости кровотока должно, увеличивая напряжение сдвига, вызывать расширение артерий [14]. Введение расчетного показателя чувствительности ПА позволяет оценить изменения эндоотелий-зависимой вазодилатации, зависящие как от скорости кровотока, так и от изменения диаметра.

Напряжение сдвига на эндотелии (τ) вычислялось по формуле [15]: $\tau = 4\eta V/D$, где η — вязкость крови (в среднем 0.05 Пз), V — скорость кровотока в артерии, D — диаметр сосуда.

По этой формуле мы вычислили исходное напряжение сдвига на эндотелии (τ_0) и напряжение сдвига на эндотелии при пробе с РГ (τ). Зная изменение стимула — напряжения сдвига ($\Delta\tau$) и соответствующее ему изменение диаметра ПА (ΔD), мы вычислили чувствительность ПА к напряжению сдвига, то есть ее способность к вазодилатации (K): $K = (\Delta D/D_0)/(\Delta\tau/\tau_0)$. Чем больше K , тем лучше регуляция тонуса артерии в зависимости от изменения стимула.

Среднее значение исходного стимула — напряжения сдвига на эндотелии у больных бронхиальной астмой двух групп не отличалось от аналогичного показателя у здоровых лиц. Напряжение сдвига во время пробы с РГ у пациентов обеих исследуемых групп также было сопоставимо у здоровых лиц и у больных бронхиальной астмой. В то же время изменение диаметра ПА в процессе пробы с РГ у пациентов с бронхиальной астмой оказалось меньше, чем у здоровых людей. Установлено, что среднее значение чувствительности ПА к напряжению сдвига на эндотелии у пациентов группы «non-dipper» меньше аналогичного показателя у здоровых лиц ($p < 0,05$).

При индивидуальном анализе выявлено, что у 2 пациентов из группы «dipper» и у 6 пациентов из группы «non-dipper» отсутствовало изменение диаметра ПА после пробы с РГ ($\Delta D = 0$), соответственно, и чувствительность ПА к напряжению сдвига была равна 0, еще у двоих пациентов из группы «non-dipper» реакция чувствительности ПА к напряжению сдвига была в отрицательном диапазоне ($K < 0$), что свидетельствует о парадоксальной вазоконстрикторной реакции периферических сосудов этих больных в ответ на механический стимул.

Возможно, полученные нами расчетные показатели не являются абсолютными, но относительные изменения показателей напряжения сдвига и изменения артериального диаметра до и после РГ у больных бронхиальной астмой свидетельствуют о более выраженном нарушении сосудистой функции у пациентов с недостаточным снижением ночного АД.

Выводы

Среди пациентов с бронхиальной астмой преобладают лица с тяжелым течением заболевания и недостаточным снижением ночного АД (51,6%), у трети пациентов наблюдалось нормальное снижение АД в ночное время (32,3%), у 12,9% больных ночное АД превышало дневное, и лишь у 3,2% пациентов отмечалось чрезмерное ночное падение.

Величина эндотелий-зависимой дилатации ПА достоверно ниже ($p < 0,01$) у больных бронхиальной астмой независимо от циркадного ритма АД («dipper» — $10,87 \pm 5,80\%$ и «non-dipper» — $10,76 \pm 5,77\%$) по сравнению с пациентами группы контроля ($15,09 \pm 4,37\%$).

Изменения функционального состояния сосудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой ассоцииро-

ваны с циркадными ритмами АД и более выражены у пациентов с недостаточным снижением ночного АД.

Литература

1. Затеищиков А.А., Затеищиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. — 1998. — № 9. — С. 68–80.
2. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. — 2003. — № 1. — С. 22.
3. Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. Эндотелиальная дисфункция у больных легочной гипертензией // Кардиология. — 1997. — № 3. — С. 25–29.
4. Thuillez C., Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects // J. Hum. Hypertens. — 2005. — Vol. 19. — P. 21–25.
5. Budhiraja R., Tuder R.M., Hassoun P.M. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension // Circulation. — 2004. — Vol. 109, № 159. — P. 165.
6. Юлдашева И.А. Состояние эндотелия сосудов легких у больных бронхиальной астмой // Клинич. мед. — 2004. — Т. 82, № 5. — С. 36–39.
7. Кароли Н.А., Ребров А.П. Вазорегулирующая активность эндотелия и легочная гипертензия // Терапевт. арх. — 2004. — № 12. — С. 39–44.
8. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. — М.: «Русский врач», 1998. — 99 с.
9. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study // Am. J. Hypertens. — 1997. — Vol. 10, № 11. — P. 1201–1207.
10. Задионченко В.С., Адашева Е.В., Шилова Е.В. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Рус. мед. журн. — 2003. — № 9. — С. 535–538.
11. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. — 1992. — Vol. 340, № 8828. — P. 1111–1115.
12. Imai Y., Tsuji I., Nagai K. et al. Circadian blood pressure variation related to morbidity and mortality from cerebrovascular and cardiovascular diseases // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1996. — Vol. 783. — P. 172–185.
13. Vogel R.A. Coronary risk factors. Endothelial function and atherosclerosis: a review // Clin. Cardiol. — 1997. — Vol. 20. — P. 426–432.
14. Смиешко В., Хаютин В.М., Герова М. Чувствительность малой артерии мышечного типа к скорости кровотока: реакция саморегуляции просвета артерии // Физиол. журн. СССР. — 1979. — № 2. — С. 291–298.
15. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертонией // Кардиология. — 1998. — № 3. — С. 37–42.