

Жесткость сосудистой стенки у лиц с интерстициальными заболеваниями легких

Е.И.Леонова, Е.И.Шмелев, Е.А.Шергина

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»:
107564, Москва, Яузская аллея, 2

Информация об авторах

Леонова Елена Игоревна — к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (906) 755-36-54; e-mail: zei86@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785 90-31; e-mail: eishmelev@mail.ru

Шергина Елена Александровна — к. м. н., заведующая отделением функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-48; e-mail: e.shergina@ctri.ru

Резюме

При высоком уровне сердечно-сосудистой коморбидности среди пациентов с заболеваниями легких требуется изучение факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Жесткость сосудистой стенки (ЖСС) как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий остается неизученным среди пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ). **Целью** данной работы явилось изучение состояния ЖСС и ее взаимосвязи с систолической функцией правого желудочка (ПЖ) у больных ИЗЛ. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты с хроническим течением гиперсенситивного пневмонита (ГП) ($n = 50$) и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) ($n = 26$). Проводились компьютерная томография органов грудной клетки, бодиплетизмография, спирометрия, измерялась диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), выполнялась оценка газов крови и параметров ЖСС. **Результаты.** У 26 (52 %) пациентов с ГП и 14 пациентов с ИЛФ выявлено повышение скорости пульсовой волны в аорте ($СПВ_{Ao}$). По данным корреляционного анализа, проведенного у пациентов обеих групп, показаны статистически значимые взаимосвязи между $СПВ_{Ao}$ и DL_{CO} ($p < 0,05$), парциальным давлением кислорода в крови (PaO_2) ($p < 0,05$), легочным фиброзом (ЛФ) ($p = 0,001$) и распространенностью «матового стекла». Показатели систолической функции ПЖ — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, индекс работы миокарда ПЖ, а также систолическая скорость движения трикуспидального кольца значимо коррелировали с показателями $СПВ_{Ao}$, амбулаторного индекса ригидности артерий и индекса аугментации ($p < 0,05$). **Заключение.** Для больных ГП и ИЛФ характерно частое повышение ЖСС, а факторами, взаимосвязанными с ее повышением, являются выраженность гипоксемии, ЛФ, нарушение DL_{CO} . Показатели ЖСС связаны с систолической дисфункцией ПЖ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, жесткость сосудистой стенки.

Для цитирования: Леонова Е.И., Шмелев Е.И., Шергина Е.А. Жесткость сосудистой стенки у лиц с интерстициальными заболеваниями легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 582–589. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-582-589

Arterial stiffness in patients with interstitial lung diseases

Elena I. Leonova, Evgeniy I. Shmelev, Elena A. Shergina

Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Author information

Elena I. Leonova, Candidate of Medicine, Researcher, Division of Differential Diagnosis of Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (906) 755-36-54; e-mail: zei86@mail.ru

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Differential Diagnosis of Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785 90-31; e-mail: eishmelev@mail.ru

Elena A. Shergina, Candidate of Medicine, Head of Department of Functional Diagnosis, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-48; e-mail: e.shergina@ctri.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate arterial wall stiffness and its relationship with right ventricle systolic function (RVSF) in patients with interstitial lung disease. **Methods.** Fifty patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (HP) and 26 patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) were included. Spirometry, body plethysmography were performed, lung diffusion capacity for carbon monoxide (DL_{CO}), blood gases and arterial wall stiffness were measured. High resolution computed tomography (HRCT) of the chest was assessed using Kazerooni scale. **Results.** The aortic pulse wave velocity (PWV, m/s) was increased in 26 (52%) patients with HP and in 14 patients with IPF. Correlation analysis showed statistically significant association between PWV_{Ao} and DL_{CO} ($p < 0.05$), partial oxygen pressure in the arterial blood (PaO_2) ($p < 0.05$), pulmonary fibrosis ($p = 0.001$), and the extension of ground glass opacities ($p < 0.05$). Tricuspid annual plane systolic excursion (TAPSE), right ventricular myocardial performance index (MPI) and tricuspid annular systolic velocity (S') were significantly related to PWV_{Ao} , ambulatory arterial stiffness index (AASI) and augmentation index (AIx) ($p < 0.05$). **Conclusion.** Increased arterial stiffness was often found in patients with HP and IPF. The increased arterial stiffness is associated with hypoxemia, pulmonary fibrosis and decreased lung diffusion capacity. The arterial stiffness is also related to the right ventricular systolic dysfunction.

Key words: interstitial lung diseases, arterial wall stiffness.

For citation: Leonova E.I., Shmelev E.I., Shergina E.A. Arterial stiffness in patients with interstitial lung diseases. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 582–589 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-582-589

В структуре коморбидности среди пациентов с заболеваниями легких наиболее распространенными являются сердечно-сосудистые заболевания [1]. Как известно, правожелудочковая (ПЖ) сердечная недостаточность (СН) является частым осложнением у больных с заболеваниями легких. Показано, что при дисфункции ПЖ повышается риск смерти среди пациентов как с легочным фиброзом (ЛФ) [2], так и с кардиальной патологией [3].

Повышение жесткости сосудистой стенки (ЖСС) – независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [4, 5]. По данным предыдущих исследований показано влияние ЖСС на развитие в общей популяции ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда, СН с сохранной фракцией выброса [4–6], а также подтверждено ее влияние на развитие хронической ПЖ СН [7].

Однако у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) ЖСС и ее взаимосвязь с показателями внутрисердечной гемодинамики практически не изучались, при этом исследование показателей ригидности сосудистой стенки и выявление факторов, ассоциированных с ее повышением, изучение влияния ЖСС на развитие СН у больных ИЗЛ представляет большой научно-практический интерес.

Целью исследования явилось изучение состояния ЖСС и ее взаимосвязи с систолической функцией ПЖ у больных хроническим гиперсенситивным пневмонитом (ГП) и идиопатическим ЛФ (ИЛФ).

Материалы и методы

Одномоментное описательное выборочное исследование проводилось на базе отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Протокол одобрен локальным этическим комитетом. Обязательным условием включения в исследование являлось подписанное пациентами информированное согласие. В исследование были включены пациенты ($n = 50$) с хроническим течением ГП и ИЛФ ($n = 26$). В схему терапии всех больных ГП включались системные глюкокортикостероиды (ГКС); при терапии ИЛФ некоторым больным ($n = 6$) назначались антифибротические препараты, остальные пациенты специфической терапии не получали.

Критериями включения в исследование являлись наличие морфологически верифицированного ГП или диагноза ИЛФ, установленного согласно клиническим рекомендациям [8, 9]. В исследование не включались пациенты со стенокардией и анемическими указаниями, согласно представленной медицинской документации (выписки из амбулаторных карт, историй болезни при стационарном лечении), на ИБС, острые нарушения мозгового кровообращения, врожденные и приобретенные пороки сердца, аритмии, артериальную гипертензию II и III

степени, а также лица, у которых проводились оперативные вмешательства на сердце, сонных артериях или крупных сосудах, с сахарным диабетом, нарушениями функции щитовидной железы, хронической болезнью почек, онкологическими заболеваниями, тромбоэмболией легочной артерии.

Всем больным при включении в исследование проводилось компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) на аппарате *Siemens Somatom Emotion* (*Siemens*, Германия). Проводилась полуколичественная оценка рентгенологических данных по шкале *E.A.Kazerooni* [10]. В верхнем, среднем и нижнем легочных полях оценивался альвеолярный компонент («матовое стекло», либо перилимфатическая диссеминация) и интерстициальный компонент («сотовое легкое» и утолщение межлобулярных септ) по 5-балльной шкале: 0 – поражения альвеол нет, 1 балл – «матовое стекло» (диссеминация) поражает < 5 % доли, 2 балла – 5–24 % доли, 3 балла – 25–49 % доли, 4 балла – 50–75 % доли, 5 баллов – > 75 % доли. Интерстициальный компонент: 0 – поражения интерстиция нет, 1 балл – утолщение межлобулярных септ – «сотовости» нет, 2 балла – «сотовое легкое» (\pm утолщение септ) поражает < 25 % доли, 3 балла – «сотовое легкое» (\pm утолщение септ) поражает 25–49 % доли, 4 балла – «сотовое легкое» поражает 50–75 % доли, 5 баллов – «сотовое легкое» поражает > 75 % доли [10]. Проводилось суточное мониторирование показателей ЖСС с помощью аппарата *ВРLab МнСДП-2* («Петр Телегин», Россия). Оценивались показатель средней скорости пульсовой волны в аорте (СПВ_{Ао}), амбулаторный индекс ригидности артерий (ААСI), индекс аугментации (АIX). Для здоровых людей СПВ_{Ао} составляет 5,5–8,0 м/с. За пороговое значение принято считать СПВ_{Ао} > 10 м/с [11, 12].

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось на аппарате *Vivid 7 Expert* (*GE Medical Systems*, США) в М- и В- режимах, а также с использованием импульсно-волновой, постоянно-волновой и тканевой доплерографии. Проводилась оценка размеров полостей желудочков, объема левого желудочка (ЛЖ) по биплановому методу дисков (модифицированный метод *Simpson*), индексированного объема левого предсердия, площади правого предсердия, толщина стенок ЛЖ и ПЖ, межжелудочковой перегородки, рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ, оценивались среднее и систолическое давление в легочной артерии, систолическая и диастолическая функция ЛЖ, систолическая функция ПЖ – систолическая экскурсия латеральной части трикуспидального кольца (*tricuspid annular plane systolic excursion* – *TAPSE*), индекс работы миокарда ПЖ (*myocardial performance index* – *MPI*), измеренный при помощи тканевой доплерографии, а также систолическая скорость движения трикуспидального кольца – *S'*) [13–15]. Всем больным выполнялись спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом однократного вдоха с за-

Таблица 1
Сравнительный анализ данных пациентов с гиперсенситивным пневмонитом и идиопатическим легочным фиброзом со снижением систолической функции и нормальной функцией правого желудочка
Table 1
Comparison between the patients' groups

Характеристика	Группа пациентов					
	ГП со снижением систолической функции ПЖ (n = 20)	ГП с нормальной функцией ПЖ (n = 30)	p	ИЛФ со снижением систолической функции ПЖ (n = 12)	ИЛФ с нормальной функцией ПЖ (n = 14)	p
Пол:			NS			NS
мужской	8	14		7	8	
женский	12	16		5	6	
Возраст, годы	49,5 [41,5; 58,5]	51,0 [40,0; 60,0]	NS	69,5 [67,5; 71,5]	69,0 [67,5; 71,0]	NS
Длительность ГП / ИЛФ, годы	3,0 [2,0; 4,5]	3,0 [1,8; 4,25]	NS	2,5 [1,25; 3,5]	2,25 [1,0; 3,0]	0,03
Курение:						
курящие	6	11	NS	7	7	NS
некурящие	14	19		5	7	
Индекс массы тела, кг / м ²	21,0 [19,5; 22,5]	21,0 [18,5; 23,0]	NS	20,0 [18,0; 21,5]	20,5 [18,5; 22,5]	NS
Терапия:						
метипред 1 / 1,5 / 2 таблетки	8 / 9 / 3	12 / 11 / 7	NS	–	–	
антифибротические препараты	–	–		3	3	NS
без терапии	–	–		9	11	NS
Функция внешнего дыхания						
ОФВ ₁ , %	68,0 [52,5; 89,5]	74,2 [56,0; 90,5]	0,04	67,5 [52,0; 78,0]	75,0 [57,0; 89,0]	0,014
ЖЕЛ, %	67,0 [53,5; 80,0]	81,5 [57,0; 85,7]	0,001	68,0 [50,0; 76,0]	78,0 [58,0; 87,0]	0,021
ОЕЛ, л	73,0 [55,0; 80,0]	81,0 [57,8; 97,5]	0,003	72,0 [56,0; 81,0]	79,0 [58,0; 92,0]	0,032
ВГО, л	78,0 [72,5; 89]	86,0 [79,0; 101,0]	0,002	73,0 [68,0; 90,0]	82,0 [73,0; 96,0]	< 0,001
DL _{CO} Hb, ммоль / мин, кПа	26,0 [23,0; 30,0]	48,0 [28,2; 68,5]	0,001	24,5 [20,0; 29,0]	32,5 [28,0; 50,0]	< 0,001
PaO ₂ , мм рт. ст.	59,0 [56,0; 73,0]	65,5 [63,0; 76,0]	0,02	58,0 [55,0; 70,0]	63,0 [59,0; 73,0]	0,036
КТВР ОГК:						
альвеолярный компонент	5,0 [4,0; 6,0]	3,0 [1,25; 3,75]	0,01	2,5 [1,0; 3,0]	1,5 [1,0; 3,5]	NS
интерстициальный компонент	3,0 [2,0; 4,5]	2,0 [1,5; 3,0]	0,021	3,5 [2,5; 4,5]	2,0 [1,5; 3,0]	0,001
Показатели ЭхоКГ						
Индекс объема левого предсердия, мл / м ²	23,0 [22,5; 30,5]	22,0 [19,5; 29,5]	NS	23,0 [21,0; 29,0]	24,0 [23,0; 30]	NS
Индекс массы миокарда ЛЖ, г / м ²	113,0 [107,0; 120,0]	116,0 [103,0; 119,0]	NS	112,0 [108,0; 119,0]	113,0 [98,0; 117,0]	NS
Задняя стенка ЛЖ, мм	8,0 [7,5; 10,0]	8,5 [7,0; 9,5]	NS	7,5 [7,0; 9,0]	8,0 [7,0; 10,0]	NS
E / E' митральная	4,80 [3,5; 5,0]	3,9 [3,0; 5,0]	NS	4,0 [2,7; 5,0]	3,5 [2,5; 4,7]	NS
Межжелудочковая перегородка, мм	8,5 [7,0; 10,0]	8,0 [7,5; 9,5]	NS	7,9 [7,0; 10,0]	8,25 [7,0; 10,5]	NS
Фракция выброса ЛЖ по Симпсону, %	63,0 [59,0; 66,0]	62,0 [58,0; 67,0]	NS	61,0 [54,0; 68,0]	60,5 [56,0; 69,0]	NS
ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.	26,0 [19,0; 35,5]	24,5 [19,0; 30,0]	0,033	30,0 [26,0; 35,0]	28,0 [26,0; 31,0]	NS
Площадь правого предсердия, см ²	30,0 [17,7; 40,0]	18,0 [16,0; 23]	0,02	28,0 [23,5; 40,5]	18,5 [15,5; 24,0]	0,018
Средний диаметр ПЖ, мм	36,5 [33,5; 39,5]	32,5 [30,5; 34,0]	0,015	37,5 [36,5; 39,5]	35,5 [34,0; 37,0]	0,004
Стенка ПЖ, мм	6,0 [5,0; 8,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,019	6,0 [5,5; 7,0]	5,5 [4,5; 6,0]	0,045
TAPSE, мм	13,0 [11,0; 15,0]	19,5 [18,5; 22,0]	< 0,001	11,0 [9,5; 14,0]	20,5 [18,0; 23,0]	0,012
S' трикуспидальный, см / с	8,0 [6,5; 9,5]	13,5 [12,5; 17,0]	< 0,001	7,5 [7,0; 9,0]	14,5 [12,0; 17,0]	0,003
MPI	0,68 [0,56; 0,72]	0,38 [0,34; 0,45]	< 0,001	0,63 [0,58; 0,69]	0,35 [0,30; 0,44]	0,001
Показатели суточного мониторирования АД и ЖСС						
СПВ _{АО} , м / с	13,5 [12,5; 14,0]	10,5 [9,5; 11,0]	< 0,001	12,8 [11,5; 14,5]	10,0 [9,6; 11,5]	< 0,001
AASI	0,46 [0,37; 0,64]	0,40 [0,29; 0,50]	0,01	0,45 [0,29; 0,54]	0,39 [0,34; 0,48]	0,031
ДАД _{ср.} , мм рт. ст.	70 [65; 78]	68,0 [65,0; 76,0]	NS	71,0 [63,0; 78,0]	74,0 [62,0; 79,0]	NS
AIX, %	-1,00 [-29,75; 1,50]	-1,7 [-26,5; 1,3]	0,039	-9,00 [-24,00; 10,0]	-3,6 [-18,9; 5,2]	0,029
САД _{ср.} , мм рт. ст.	108,0 [110,0; 120,0]	106,0 [113,0; 113,0; 121,0]	NS	111,0 [107; 121,0]	110,0 [105,0; 122,0]	NS

Примечание: ГП – гиперсенситивный пневмонит; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; DL_{CO} Hb – трансфер-фактор СО с поправкой по гемоглобину; PaO₂ – насыщение крови кислородом; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОГК – органы грудной клетки; E – пиковая скорость раннего наполнения; E' – пиковая скорость раннего наполнения (тканевая доплерография); ЛЖ – левый желудочек; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии; ПЖ – правый желудочек; TAPSE – систолическая экскурсия латеральной части трикуспидального кольца; S' – систолическая скорость движения миокарда трикуспидального кольца; MPI – индекс работы миокарда; АД – артериальное давление; ЖСС – жесткость сосудистой стенки; СПВ_{АО} – скорость пульсовой волны в аорте; AASI – амбулаторный индекс ригидности артерий; ДАД_{ср.} – среднее диастолическое артериальное давление; AIX – индекс аугментации; САД_{ср.} – среднее систолическое артериальное давление; данные представлены в виде медианы и 1-го и 3-го квартилей (Me [k25%; k75%]). В графах «Пол», «Курение» и «Терапия» представлены абсолютные значения.

Notes. Data are given as median with the first & the third quartiles (Me [k25%; k75%]). Gender, smoking and therapy data are given as absolute values.

держкой дыхания (*single-breath*) с помощью аппарата *Master Screen Body / Diffusion* (Jaeger, Германия). Определялись газы артериализированной капиллярной крови (автоматический газоанализатор *Easy Blood Gas* (Medica, США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM *SpSS Statistics* (версия 20,0). Данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей. Выполнялся сравнительный анализ групп с помощью критерия Манна–Уитни и двустороннего точного критерия Фишера. Проводился множественный корреляционный анализ с исключением пола и возраста при использовании коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Проводилась логистическая регрессия с построением модели факторов, определяющих наличие систолической дисфункции ПЖ, повышение ЖСС (СПВ_{Ао}). Статистически значимым считался результат при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Повышение ЖСС (СПВ_{Ао}) выявлено у 26 (52 %) пациентов с ГП и 14 пациентов с ИЛФ. При оценке правых камер сердца у 20 (40 %) больных ГП и 12 пациентов с ИЛФ выявлена систолическая дисфункция ПЖ.

Обе выборки были поделены на 4 группы – пациенты с хроническим ГП и снижением систолической функции ПЖ; лица с ГП и нормальной функцией ПЖ; больные ИЛФ и снижением систолической функции ПЖ; больные ИЛФ с нормальной функцией ПЖ.

При сравнительном анализе группы больных с ГП были сопоставимы по полу и возрасту. Отмечалось статистически значимое различие выраженности рестриктивных нарушений по DL_{CO} – общей (ОЕЛ) и жизненной емкости легких с меньшими значениями у больных со снижением систоли-

ческой функции ПЖ, значительное повышение показателей ЖСС у пациентов со сниженной систолической функцией ПЖ по сравнению с лицами с нормальной функцией ПЖ (табл. 1).

Все пациенты с ГП получали ГКС в различных дозах, при сравнении которых статистически значимых различий между группами не отмечено (см. табл. 1).

При сравнении пациентов с ИЛФ с нарушением систолической функции ПЖ и больных с нормальной функцией ПЖ значимых различий по полу и возрасту не установлено. Выявлено статистически значимое различие с худшими показателями среди пациентов с нарушением систолической функции ПЖ по длительности заболевания, показателям функции внешнего дыхания и ЖСС (см. табл. 1).

По результатам множественного корреляционного анализа с исключением пола и возраста у больных с хроническим ГП показатель СПВ_{Ао} (м / с) значимо коррелировал с DL_{CO} ($R = -0,610$; $p = 0,002$), парциальным давлением кислорода в артериальной крови (PaO₂) ($R = -0,631$; $p = 0,01$), выраженностью ЛФ ($R = 0,831$; $p = 0,01$) и «матового стекла» ($R = 0,674$; $p = 0,02$) (табл. 2). Показатель AASI взаимосвязан с рестриктивными нарушениями вентиляционной способности легких (ОЕЛ) ($R = -0,689$; $p = 0,001$), DL_{CO} ($p = 0,001$) и распространенностью «сотового легкого» ($R = -0,695$; $p = 0,002$). Показатель AIX (%) коррелировал с такими показателями, как уровень гипоксемии (PaO₂) и распространенность «матового стекла» по данным КТВР ОГК (см. табл. 2). Значимой корреляции между дозировками ГКС с показателями ЖСС не отмечено ($p > 0,05$).

Показатель систолической функции ПЖ (TAPSE) значимо коррелировал с показателем ОЕЛ ($R = 0,589$; $p < 0,001$), распространенностью «сотового легкого» и «матового стекла» ($p < 0,05$), систолическим давлением в легочной артерии ($R = -0,398$; $p = 0,04$) и DL_{CO} ($p < 0,001$) (табл. 2). Значения MPI и S' стати-

Таблица 2
Данные корреляционного анализа
Table 2
Correlation analysis

Показатель	Пациенты с хроническим ГП		Пациенты с ИЛФ	
	Коэффициент корреляции, R	P (корреляции)	Коэффициент корреляции, R	P (корреляции)
Взаимосвязь показателей ЖСС с данными спирометрии и КТВР ОГК				
СПВ _{Ао} , м / с				
DL _{CO} ммоль / мин, кПа	-0,610	0,002	-0,739	0,01
PaO ₂ мм рт. ст.	-0,631	0,01	-0,619	0,03
«Матовое стекло», баллы	0,674	0,002	-	NS
ЛФ, баллы	0,831	0,001	0,798	0,001
AASI				
ОЕЛ, л	-0,689	0,001	-0,728	0,001
DL _{CO} ммоль / мин, кПа	0,830	0,001	-0,592	< 0,001
ЛФ, баллы	-0,695	0,002	-0,685	< 0,001
AIX, %				
PaO ₂ мм рт. ст.	-0,739	0,01	-0,586	0,004
«Матовое стекло», баллы	-0,494	0,01	-	NS

Продолжение табл. 2 см. на стр. 586

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 585

Взаимосвязь показателей ЭхоКГ с данными спирометрии и КТВР ОГК				
TAPSE, мм				
ОЕЛ, л	0,589	< 0,001	0,483	0,036
«Матовое стекло», баллы	-0,683	0,006	-	NS
ЛФ, баллы	-0,804	0,001	0,739	< 0,001
DL _{CO} ммоль / мин, кПа	0,795	< 0,001	0,632	0,008
МРИ				
ЛФ, баллы	0,496	0,013	0,819	< 0,001
РаО ₂ мм рт. ст.	-0,699	0,03	0,439	0,04
S' трикуспидальный см / с				
ЛФ, баллы	-0,639	0,011	-0,668	0,003
РаО ₂ мм рт. ст.	0,518	0,01	0,439	0,04
Взаимосвязь показателей ЭхоКГ и ЖСС				
TAPSE, мм				
СПВ _{Ао} , м / с	-0,816	< 0,001	-0,832	< 0,001
МРИ				
AASI	0,676	0,003	0,439	0,016
AIX, %	0,568	0,039	0,398	0,036
СПВ _{Ао} , м / с	0,803	0,001	0,678	0,01
S' трикуспидальный, см / с				
AASI	-0,609	0,001	-0,508	0,03
AIX, %	0,479	0,029	0,388	0,023
СПВ _{Ао} , м / с	-0,889	< 0,001	-0,763	< 0,001

Примечание: ГП – гиперсенситивный пневмонит; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ЖСС – жесткость сосудистой стенки; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОГК – органы грудной клетки; СПВ_{Ао} – скорость пульсовой волны в аорте; РаО₂ – насыщение крови кислородом; ЛФ – легочный фиброз; AASI – амбулаторный индекс ригидности артерий; ОЕЛ – общая емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; AIX – индекс аугментации; ЭхоКГ – эхокардиография; TAPSE – систолическая экскурсия латеральной части трикуспидального кольца; S' – систолическая скорость движения миокарда трикуспидального кольца; для определения взаимосвязи признаков использовался анализ частных корреляций с исключением возраста, пола с коэффициентом ранговой корреляции Спирмена.

Notes. Partial correlation analysis with Spearman rank correlation was used to investigate interrelationships between variables. Age and gender were excluded.

стически значимо коррелировали с показателями гипоксемии и выраженностью ЛФ (см. табл. 2).

Также отмечалась статистически значимая взаимосвязь между показателями ЖСС и систолической функции ПЖ: TAPSE коррелировал с показателем СПВ_{Ао} ($R = -0,894; p < 0,001$); МРИ и S' были статистически значимо взаимосвязаны с СПВ_{Ао}, AIX и AASI ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Продемонстрированы статистически значимые взаимосвязи данных корреляционного анализа с поправкой на пол и возраст у больных с ИЛФ с показателями ЖСС с DL_{CO}, РаО₂ и распространенностью «сотового легкого» (табл. 3). Показатель систолической функции ПЖ TAPSE значимо коррелировал с таковыми ОЕЛ, распространенности «сотового легкого», СДЛА ($R = -0,301, p = 0,038$), DL_{CO} и ЖСС. Остальные показатели систолической

функции ПЖ значимо коррелировали с уровнем гипоксемии, распространенностью «сотового легкого» и СПВ_{Ао} (см. табл. 3).

По результатам анализа логистической регрессии установлено, что факторами, связанными с повышением СПВ_{Ао} у больных хроническим ГП, являются снижение DL_{CO}, выраженность «матового стекла» и «сотового легкого» (ЛФ) на КТВР ОГК. Факторами, связанными с систолической дисфункцией ПЖ среди пациентов с ГП, являются ЛФ, снижение DL_{CO} и ЖСС (см. табл. 3). При этом факторами, связанными с повышением ЖСС у пациентов с ИЛФ в логистической регрессии, явились снижение DL_{CO} и выраженность «сотового легкого», в то время как факторами, связанными со снижением систолической функции ПЖ, явились ЖСС и ЛФ (табл. 4).

Таблица 3
Параметры моделей логистической регрессии для пациентов с гиперсенситивным пневмонитом
Table 3
Parameters of logistic regression models for patients with hypersensitivity pneumonitis

Категориальные	СПВ _{Ао} , м / с		ЛФ		Распространенность «матового стекла»		DL _{CO} ммоль / мин, кПа		Согласие модели, %
	зависимые								
	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	
СПВ _{Ао} , м / с	-	-	8,9	0,001	6,1	0,003	6,9	0,001	94,5
TAPSE, мм	8,6	0,001	8,5	0,001	-	-	7,1	0,01	90,1

Примечание: СПВ_{Ао} – скорость распространения пульсовой волны в аорте; ЛФ – легочный фиброз; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; TAPSE – систолическая экскурсия латеральной части трикуспидального кольца; данные представлены в виде χ² Вальда; p – статистическая значимость.

Notes. Data are given as χ² Wald test; p is a level of statistical significance.

Таблица 4
 Параметры моделей логистической регрессии для пациентов с идиопатическим легочным фиброзом
 Table 4
 Parameters of logistic regression models for patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Категориальные	СПВ _{АО} , м / с		ЛФ		DL _{CO} ммоль / мин, кПа		Согласие модели, %
	зависимые						
	χ^2 Вальда	p	χ^2 Вальда	p	χ^2 Вальда	p	
СПВ _{АО} , м / с	–	–	9,3	0,001	7,1	0,01	93,0
TAPSE, мм	8,3	0,012	8,9	0,004	–	–	88,1

Примечание: СПВ_{АО} – скорость распространения пульсовой волны в аорте; ЛФ – легочный фиброз; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; TAPSE – систолическая экскурсия латеральной части трикуспидального кольца; данные представлены в виде χ^2 Вальда; p – статистическая значимость.

Notes. Data are given as χ^2 Wald test; p is a level of statistical significance.

По результатам исследования показано, что у пациентов с ИЛФ и хроническим ГП часто обнаруживается систолическая дисфункция ПЖ, что согласуется с данными других исследований [2, 10, 16]. Выявлена также взаимосвязь систолической функции ПЖ с нарушением вентиляционной функции легких по рестриктивному типу, показателями DL_{CO}, гипоксемией и ЛФ. В исследованиях [10, 17] у больных ИЗЛ ранее также описано влияние гипоксемии и рестриктивных нарушений легочной функции на функцию ПЖ. Также в исследовании [18] выявлена взаимосвязь между ЛФ по данным КТВР и функцией ПЖ.

В настоящем исследовании отмечено повышение ЖСС у 52 % больных ГП и 54 % – ИЛФ, что указывает на высокий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов данной категории, что согласуется с данными других исследований [1, 19], по результатам которых продемонстрирована высокая частота сердечно-сосудистой коморбидности при ИЗЛ.

Влияние терапии ГКС на состояние ЖСС в данном исследовании не установлено, что, возможно, связано с тем, что все пациенты принимали ГКС в сопоставимых дозировках. Однако по данным исследования [20], посвященного определению влияния низких доз ГКС на состояние сосудистой стенки на примере больных ревматоидным артритом, значимого прямого эффекта ГКС на сосудистую ригидность не выявлено. Для установления возможной прямой связи ЖСС с приемом ГКС у больных ГП необходимы дальнейшие исследования.

С нарушением эластичности сосудистой стенки отмечена взаимосвязь таких показателей, как гипоксемия, снижение DL_{CO} и ЛФ, что свидетельствует о влиянии легочного процесса на ЖСС. При этом стоит отметить, что данная взаимосвязь показателей неинвазивного измерения ЖСС (СПВ_{АО}) среди больных ИЗЛ с рентгенографическими и спирометрическими показателями ранее не изучалась. По данным аналогичного исследования у больных хронической обструктивной болезнью легких продемонстрировано, что фактор гипоксемии взаимосвязан с сосудистой ригидностью [21, 22].

По результатам настоящего исследования при сравнении групп пациентов с нарушением систолической функции ПЖ с больными с нормальной систолической функцией ПЖ выявлены статистически значимые различия по показателям ЖСС, не-

смотря на сопоставимость групп по возрасту и полу. Также с помощью корреляционного анализа с поправкой на возраст и в логистической регрессии показана взаимосвязь повышения ЖСС с наличием систолической дисфункции ПЖ как при ИЛФ, так и при ГП. Ранее взаимосвязь показателей эластичности аорты с функцией ПЖ показана в общей популяции [7]. В исследовании [2] установлено, что значение показателя ЖСС у пациентов с ИЛФ, измеренное с помощью катетеризации правых отделов, также ассоциировано с систолической дисфункцией ПЖ, при этом оба показателя рассматривались как предикторы неблагоприятных исходов.

Согласно полученным данным, повышение ЖСС также может быть рассмотрено в дальнейших исследованиях в качестве возможного фактора риска развития ПЖ СН в случае как ГП, так и ИЛФ.

В целом по данным исследования показана частая встречаемость систолической дисфункции ПЖ и нарушений эластичности сосудистой стенки среди больных ГП и ИЛФ. Установлена взаимосвязь рестриктивных нарушений вентиляционной функции легких и снижения DL_{CO} с нарушением функции ПЖ. Помимо этого, выявлены взаимосвязи между показателями ЖСС и систолической функцией ПЖ, однако при этом требуются дальнейшие исследования состояния сосудистой стенки как фактора риска развития недостаточности ПЖ у больных ИЗЛ. С учетом показанных по результатам предыдущих исследований данных о взаимосвязи ПЖ СН со смертностью, а также выявленной взаимосвязи таковой с ЖСС, необходимы дальнейшие исследования прогностической роли ЖСС у больных ИЗЛ.

Заключение

Продemonстрировано, что для больных хроническим ГП и ИЛФ характерно повышение показателей ЖСС. Факторами, ассоциированными с повышением ЖСС, являются выраженность гипоксемии, ЛФ и нарушение DL_{CO}. Согласно корреляционному анализу и логистической регрессии, у пациентов с хроническим ГП и ИЛФ показатели ЖСС связаны с систолической дисфункцией ПЖ.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для уточнения прогностической ценности повышения ЖСС у больных данной категории.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Статья подготовлена в ходе выполнения темы научно-исследовательской работы № 0515-2019-0014 в части «Определение возможности коррекции нарушений центральной гемодинамики у больных интерстициальными болезнями легких».

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest in relation to this publication. The study was performed within the framework of the research No.0515-2019-0014 "Treatment of central hemodynamic abnormalities in patients with interstitial lung diseases".

Литература

- Dalleywater W., Powell H.A., Hubbard R.B., Navaratnam V. Risk factors for cardiovascular disease in people with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015; 147 (1): 150–156. DOI: 10.1378/chest.14-0041.
- Rivera-Lebron B.N., Forfia P.R., Kreider M. et al. Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013; 144 (2): 564–570. DOI: 10.1378/chest.12-2298.
- Akintunde A.A. Right ventricular function in patients with heart failure in a cardiac clinic in Southwest Nigeria. *Nigerian Med. J.* 2017; 58 (1): 7–12. DOI: 10.4103/0300-1652.218411.
- Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C. et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (7): 636–646. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
- Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (13): 1318–1327. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
- Vriz O., Magne J., Jarosh J. et al. Local carotid arterial stiffness is an independent determinant of left ventricular remodeling in never-treated hypertensive patients. *Blood Press*. 2019; 28 (1): 23–33. DOI: 10.1080/08037051.2018.1511369.
- Al-Naamani N., Chirinos J.A., Zamani P. et al. Association of Systemic Arterial Properties with Right Ventricular Morphology: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) – Right Ventricle Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (12): pii: e004162. DOI: 10.1161/JAHA.116.004162.
- Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
- Panagiotou M., Church A.C., Johnson M.K., Peacock A.J. Pulmonary vascular and cardiac impairment in interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (143): pii: 160053. DOI: 10.1183/16000617.0053-2016.
- Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens.* 2012; 30 (3): 445–448. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
- Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L. et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *J. Hypertens.* 2015; 66 (3): 698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033.
- Rudski L.G., Lai W.W., Afzalalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T. et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.* 2017; 18 (12): 1301–1310. DOI: 10.1093/ehjci/jex244.
- Kolb T.M., Hassoun P.M. Right Ventricular Dysfunction in Chronic Lung Disease. *Cardiol. Clin.* 2012; 30 (2): 243–256. DOI: 10.1016/j.ccl.2012.03.005.
- Hsia C.C. Cardiopulmonary limitations to exercise in restrictive lung disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1999; 31 (1, Suppl.): S28–32. DOI: 10.1097/00005768-199901001-00005.
- Cottin V., Le Pavec J., Prévot G. et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 105–111. DOI: 10.1183/09031936.00038709.
- Broder M., Change E., Papoyan E. et al. Risk of cardiovascular comorbidities in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of Medicare data. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): PA4919. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA4919.
- Petersons C.J., Mangelsdorf B.L., Poljak A. et al. Low dose prednisolone and insulin sensitivity differentially affect arterial stiffness and endothelial function: an open interventional and cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2017; 258: 34–39. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.033.
- Кароли Н.И., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Суточные показатели артериальной ригидности у мужчин с различными фенотипами хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией. *Клиницист*. 2015; 9 (1): 37–41. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-37-41.
- Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2013; (3): 36–40. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40.

Поступила 28.01.19

References

- Dalleywater W., Powell H.A., Hubbard R.B., Navaratnam V. Risk factors for cardiovascular disease in people with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015; 147 (1): 150–156. DOI: 10.1378/chest.14-0041.

2. Rivera-Lebron B.N., Forfia P.R., Kreider M. et al. Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013; 144 (2): 564–570. DOI: 10.1378/chest.12-2298.
3. Akintunde A.A. Right ventricular function in patients with heart failure in a cardiac clinic in Southwest Nigeria. *Nigerian Med. J.* 2017; 58 (1): 7–12. DOI: 10.4103/0300-1652.218411.
4. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C. et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (7): 636–646. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
5. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (13): 1318–1327. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
6. Vriz O., Magne J., Jarosh J. et al. Local carotid arterial stiffness is an independent determinant of left ventricular remodeling in never-treated hypertensive patients. *Blood Press.* 2019; 28 (1): 23–33. DOI: 10.1080/08037051.2018.1511369.
7. Al-Naamani N., Chirinos J.A., Zamani P. et al. Association of Systemic Arterial Properties with Right Ventricular Morphology: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) – Right Ventricle Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (12): pii: e004162. DOI: 10.1161/JAHA.116.004162.
8. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
9. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Federal Guidelines]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
10. Panagiotou M., Church A.C., Johnson M.K., Peacock A.J. Pulmonary vascular and cardiac impairment in interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (143): pii: 160053. DOI: 10.1183/16000617.0053-2016.
11. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens.* 2012; 30 (3): 445–448. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
12. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L. et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *J. Hypertens.* 2015; 66 (3): 698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033.
13. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
14. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
15. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T. et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.* 2017; 18 (12): 1301–1310. DOI: 10.1093/ehjci/jex244.
16. Kolb T.M., Hassoun P.M. Right Ventricular Dysfunction in Chronic Lung Disease. *Cardiol. Clin.* 2012; 30 (2): 243–256. DOI: 10.1016/j.ccl.2012.03.005.
17. Hsia C.C. Cardiopulmonary limitations to exercise in restrictive lung disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1999; 31 (1, Suppl.): S28–32. DOI: 10.1097/00005768-199901001-00005.
18. Cottin V., Le Pavec J., Prévot G. et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 105–111. DOI: 10.1183/09031936.00038709.
19. Broder M., Change E., Papoyan E. et al. Risk of cardiovascular comorbidities in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of Medicare data. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): PA4919. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA4919.
20. Petersons C.J., Mangelsdorf B.L., Poljak A. et al. Low dose prednisolone and insulin sensitivity differentially affect arterial stiffness and endothelial function: an open interventional and cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2017; 258: 34–39. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.033.
21. Karoli N.A., Dolishnyaya G.R., Rebrov A.P. [Diurnal arterial stiffness in males with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension comorbidity]. *Klinicist*. 2015; 9 (1): 37–41. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-37-41 (in Russian).
22. Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. [Hypoxemia as a potential risk factor for endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2013; (3): 36–40 (in Russian).

Received January 28, 2019