

# Возможности коррекции капиллярного кровообращения в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной патологией

В.П.Золотницкая, Н.А.Кузубова, О.Н.Титова, Е.А.Суркова, А.А.Шумилов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

## Информация об авторах

**Золотницкая Валентина Петровна** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории хронической обструктивной патологии легких Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-63-12; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

**Кузубова Наталия Анатольевна** – д. м. н., заведующая отделом хронической обструктивной патологии легких Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 234-17-69; e-mail: kuzubova@mail.ru

**Титова Ольга Николаевна** – д. м. н., директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 346-30-07; e-mail: titovaon@spb-gmu.ru

**Суркова Елена Аркадьевна** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 994-53-24; e-mail: easurkova@mail.ru

**Шумилов Алексей Александрович** – младший научный сотрудник отдела хронической обструктивной патологии легких Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. (812) 338-67-18; e-mail: aleksey.a.shumilov@mail.ru

## Резюме

У большинства пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в возрастной категории 50 лет и старше отмечаются системные проявления заболевания – атеросклероз с формированием ишемической болезни сердца, системная артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия; достоверно чаще, чем в среднем в популяции, развивается тромбоэмболия легочной артерии, или *thrombosis in situ*. В настоящее время медикаментозное лечение ХОБЛ направлено на уменьшение бронхиальной обструкции и воспалительных изменений в бронхах и паренхиме легких. Однако современные стандартные схемы лечения не оказывают непосредственного влияния на сосудистые нарушения, играющие важную роль не только в патогенезе ХОБЛ, но и при развитии коморбидной патологии, усугубляющей течение заболевания и ухудшающей прогноз. **Целью** исследования явилось определение особенностей формирования сосудистых нарушений в легких и возможности коррекции легочной микроциркуляции у больных ХОБЛ с системными проявлениями. **Материалы и методы.** Проведен комплексный анализ изменений кровообращения в респираторной зоне, молекулярных маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД), давления в легочной артерии и функции газообмена легких у больных ХОБЛ среднетяжелой ( $n = 64$ ) и тяжелой ( $n = 70$ ) степени на фоне лечения препаратами базисной терапии и в сочетании с эндотелиопротектором. **Результаты.** Получены данные, свидетельствующие о том, что нарушения перфузии возникают в различных отделах легких, что, вероятно, связано с различным механизмом развития перфузионных нарушений, т. к. коррелирует с уровнем различных маркеров в крови: при верхнедолевом типе нарушений – с уровнями молекул адгезии sP-селектина и sVCAM-1, способствующих трансмиграции лейкоцитов в очаг воспаления; при нижнедолевом типе – с уровнем сосудисто-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), а при диффузном – с уровнем эндотелина-1. Показано, что применение препарата Вессел Дуэ Ф (сулодексид) оказывает влияние на функцию эндотелия, способствует восстановлению кровообращения в легких, снижению давления в легочной артерии и уменьшению показателей белков-маркеров ЭД. **Заключение.** Преимущественная локализация нарушений микроциркуляции коррелирует с выраженностью нарушений вентилиционной функции легких, определяет прогноз заболевания и указывает на необходимость применения препаратов с эндотелиотропным действием у больных ХОБЛ, особенно при нижнедолевом типе нарушений микроциркуляции.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, хроническая обструктивная болезнь легких, сулодексид.

Для цитирования: Золотницкая В.П., Кузубова Н.А., Титова О.Н., Суркова Е.А., Шумилов А.А. Возможности коррекции капиллярного кровообращения в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной патологией. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 767–775. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-767-775

## An opportunity to improve pulmonary capillary circulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity

Valentina P. Zolotnitskaya, Natal'ya A. Kuzubova, Olga N. Titova, Elena A. Surkova, Aleksey A. Shumilov

Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6/8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

### Author information

**Valentina P. Zolotnitskaya**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Chronic Obstructive Lung Diseases, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-63-12; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

**Natal'ya A. Kuzubova**, Doctor of Medicine, Head of Division of Chronic Obstructive Lung Diseases, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 234-17-69; e-mail: kuzubova@mail.ru  
**Ol'ga N. Titova**, Doctor of Medicine, Director of Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 346-30-07; e-mail: titovaon@spb-gmu.ru  
**Elena A. Surkova**, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of Diagnosis of Autoimmune Diseases, Scientific Center of Molecular Medicine, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 994-53-24; e-mail: easurkova@mail.ru  
**Aleksey A. Shumilov**, Junior Researcher, Division of Chronic Obstructive Lung Diseases, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-18; e-mail: aleksey.a.shumilov@mail.ru

### Abstract

This study was aimed at investigating pathogenesis of pulmonary vascular abnormalities in COPD with systemic features, and ways to treat these circulatory disorders. **Methods.** We analyzed pulmonary vascular parameters, molecular markers of endothelial dysfunction, pulmonary artery pressure (PAP) and gas exchange in patients with moderate ( $n = 64$ ) and severe ( $n = 70$ ) COPD treated with basic therapy with or without an endothelial protector. **Results.** The results showed that perfusion disorders could appear in different parts of the lungs, probably, due to different mechanisms of these abnormalities. Localization of perfusion disorders was related to blood levels of molecular markers of endothelial dysfunction: adhesion molecules sP-selectin and sVCAM-1 were related to perfusion abnormalities in the upper lobes, VEGF-A was related to perfusion abnormalities in the lower lobes, and diffuse perfusion abnormalities were related to endothelin-1. Additional treatment with sulodexide improved endothelial function and pulmonary circulation, decreased PAP and blood concentrations of molecular markers of endothelial dysfunction. **Conclusion.** Predominant localization of microcirculatory abnormalities in COPD patients, especially in the lower lobes, is related to ventilation abnormalities, could predict clinical course of the disease and indicates the need in endotheliotropic therapy.

**Key words:** microcirculation, endothelial dysfunction, chronic obstructive pulmonary disease, sulodexide.

For citation: Zolotnitskaya V.P., Kuzubova N.A., Titova O.N., Surkova E.A., Shumilov A.A. An opportunity to improve pulmonary capillary circulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 767–775 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-767-775

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является широко распространенным заболеванием. Как свидетельствуют современные эпидемиологические исследования, в мире ХОБЛ страдают около 210 млн человек, в России эта патология в структуре заболеваемости болезнями органов дыхания занимает 1-е место (55 %) по сравнению с бронхиальной астмой (БА) – 19 % и пневмонией – 14 % [1, 2]. В отличие от многих других заболеваний, смертность от ХОБЛ не только не уменьшается, но, напротив, возрастает [3]. В развитых странах общие экономические расходы, связанные с ХОБЛ, в структуре легочных заболеваний занимают 2-е место после рака легких и 1-е – по прямым затратам, превышая прямые расходы на БА в 1,9 раза. Экономическое бремя ХОБЛ с учетом не прямых затрат, в т. ч. в связи с нетрудоспособностью или менее эффективной работой, в России составляет 24,1 млрд руб. [2, 4].

Патологический процесс, начинающийся в бронхах, затрагивает все без исключения функциональные и структурные элементы легочной ткани, в т. ч. альвеолярную ткань, сосудистое русло, плевру, а также дыхательную мускулатуру. При хронической гипоксемии и персистирующем воспалении происходит не только повреждение сосудистого эндотелия и снижение продукции эндогенных релаксирующих факторов – простаглицлина, простаглицлина, оксида азота, но и повышается образование факторов вазоконстрикции – эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбосана и т. п., усиливающих адгезию тромбоцитов и вызывающих микротромбозы [5–7]. У пациентов с ХОБЛ достоверно чаще, чем в среднем в популяции развивается тромбоз легочной артерии (*thrombosis in situ*) [8–10], а у большинства пациентов после 50 лет выявляются системные проявления заболевания, в т. ч. атеросклероз с формированием ишемической болезни сердца (ИБС), системная артериальная гипертензия (АГ) и дисциркуляторная

энцефалопатия [11]. Сердечно-сосудистые заболевания оказывают влияние на течение ХОБЛ, качество жизни, частоту обострений, прогноз и смертность, поэтому таким больным в комплексную терапию целесообразно включать препараты, обладающие ангиопротективным действием и уменьшающие тромбообразование [12].

В настоящее время терапия ХОБЛ направлена на уменьшение бронхиальной обструкции и воспалительных изменений в бронхах и паренхиме легких. В соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества, Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2016) [13] и Федеральными клиническими рекомендациями по ХОБЛ (2017) [14], ведущее значение отводится бронхолитическим препаратам длительного действия (холинолитические препараты,  $\beta_2$ -агонисты) или их комбинациям. Однако современные стандартные фармакологические схемы не оказывают непосредственного влияния на сосудистые нарушения, играющие важную роль в патогенезе этого заболевания и способствующие его прогрессированию [15]. Целью настоящей работы явилось определение особенностей формирования сосудистых нарушений в легких и возможности коррекции легочной микроциркуляции у больных ХОБЛ с системными проявлениями.

### Материалы и методы

Проведен комплексный анализ изменений кровообращения в легких, маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД), систолического давления в легочной артерии (СДЛА) у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения с системными проявлениями заболевания – дисциркуляторной энцефалопатией и системной АГ с эпизодами повышения артериального давления (АД) до 180 / 100 мм рт. ст. и эпизоди-

ческими транзиторными ишемическими атаками (до 2 случаев в течение 1 года) с диагнозом гипертоническая болезнь II степени, стадия III, риск сердечно-сосудистых осложнений III (группа А); а также у пациентов с ХОБЛ среднетяжелой стадии ( $n = 64$ : все мужчины; средний возраст —  $55,3 \pm 4,2$  года); группа В; ХОБЛ тяжелой стадии ( $n = 70$ : все мужчины; средний возраст —  $60,9 \pm 3,8$  года); группа D. Пациенты получали лечение по 2 схемам: 1-я — базисная терапия (в соответствии с рекомендациями GOLD); 2-я — базисная терапия + сулодексид (Вессел Дуэ Ф) в суточной дозе 500 ЛО (2 капсулы по 250 липопротеинлипазных единиц); курсовое лечение — 2 курса в год в течение 1 мес. (1 раз в 6 мес.) — при среднетяжелой ХОБЛ (группа В) и 4 курса в год в течение 1 мес. (1 раз в 3 мес.) — при тяжелой ХОБЛ (группа D). В качестве базисной терапии применялась комбинация препаратов олодатерол 2,5 мкг 1 раз в день ( $\beta_2$ -адреномиметик длительного действия) + тиотропия бромид 2,5 мкг (М-холиноблокатор) (фармакологическая группа —  $\beta$ -адреномиметики в комбинациях).

С целью контроля сопутствующей патологии (гипертонической болезни) всем пациентам дополнительно назначалась блокаторы ренин-альдостероновой системы (согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение АГ», 4-й пересмотр, 2010). Все пациенты на фоне терапии достигали снижения АД до целевого уровня (систолическое АД —  $131,0 \pm 5,7$  мм рт. ст., диастолическое —  $84,0 \pm 4,3$  мм рт. ст.).

Для оценки степени тяжести одышки применялась модифицированная шкала одышки (*Medical Research Council Dyspnea Scale* — mMRC), толерантности к физическим нагрузкам — 6-минутный шаговый тест (6-МШТ). У больных проанализированы результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) легких, СДЛА, состояние лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий и показателей газообмена (парциальное давление кислорода —  $P_{aO_2}$  и углекислого газа —  $P_{aCO_2}$ ).

ОФЭКТ выполнялась на двухдетекторной гамма-камере *Philips Forte 2005* (*Philips*, США). Обработка исследования проводилась с использованием высокочастотного фильтра *Furye* трансформации по методу *Henning*; компьютерно-томографические исследования выполнялись при помощи мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографов *Asteion* (*Toshiba*, Япония) и *Bright Speed* (*General Electric*, США); комплексное исследование дыхательной функции легких — с помощью аппарата *Micro Medical Limited PO Box 6 Rochester Kent England ME1 2AZ* (*Erich Jaeger*, Германия); исследование СДЛА — с помощью доплер-эхокардиографа экспертного класса *General Electric VIVID-7 Dimension* (*General Electric*, США, 2005). Состояние лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий оценивалось по содержанию в сыворотке крови молекул, синтезирующихся на активированном эндотелии и участвующих в не-

посредственном взаимодействии лейкоцитов с эндотелием (P-селектином, молекул адгезии — sVCAM-1). Степень ЭД оценивалась по содержанию в сыворотке крови ЭТ-1, увеличение концентрации которого ведет к формированию легочной гипертензии, а также по количеству фактора роста эндотелия (VEGF), вызывающего гипертрофию стенок легочной артерии. Уровни P-селектина, VEGF-A, sVCAM-1 и ЭТ-1 в сыворотке крови больных ХОБЛ определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем фирмы *eBioscience* (*eBioscience*, Австрия). Показатели оптической плотности образцов измерялись с помощью фотометра *Bio-Tec* (*Bio-Tek Instruments, Inc.*, США) при длине волны 450 нм с использованием референтной длины волны 630 нм.

Оценка параметров у всех больных проведена дважды — при поступлении в клинику, до начала лечения и после проведения одной из двух схем терапии через 1 год.

## Результаты и обсуждение

При проведении исследования больные каждой группы были разделены на подгруппы, в зависимости от локализации изменений микроциркуляции в легких — верхнедолевой, нижнедолевой типы, а также диффузное расположение нарушений кровообращения во всех отделах легких. Оценивались концентрация маркеров ЭД и степень изменения СДЛА.

У 43 (67,2 %) пациентов со среднетяжелой ХОБЛ преобладали изменения микроциркуляции в верхних долях легких. Изменения микроциркуляции коррелировали с выявляемым повышением белковых маркеров ЭД, причем у пациентов с верхнедолевым типом преобладало повышение маркеров клеточной адгезии (sP-селектина и sVCAM-1) ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,81$ ), способствующих трансмиграции лейкоцитов в очаг воспаления; при нижнедолевом типе с уровнем сосудисто-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,79$ ) и сосудосуживающего пептида ЭТ-1 ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,61$ ), а при диффузном — с уровнем ЭТ-1 ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,73$ ) (рис. 1А, В). Появилась тенденция к увеличению СДЛА ( $34,2 \pm 1,57$  мм рт. ст.) (см. рис. 1С).

Динамика изменений микроциркуляции в легких в зависимости от проводимой схемы лечения имела свои особенности. У пациентов с верхнедолевым типом нарушений микроциркуляции, получающих дополнительно препарат с ангипротективными свойствами, отмечено достоверное увеличение ( $p < 0,05$ ) перфузии во всех отделах легких, в отличие от лиц, принимающих стандартную терапию, где отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение перфузии только в верхних долях. Результаты, характеризующие изменение кровообращения в легких, коррелировали в средней степени ( $r = 0,39$ ) со снижением в крови уровня молекул клеточной адгезии — sVCAM-1 и P-селектина и в низкой степени ( $r = 0,14$ ) — со снижением значений ЭТ-1 (рис. 2).

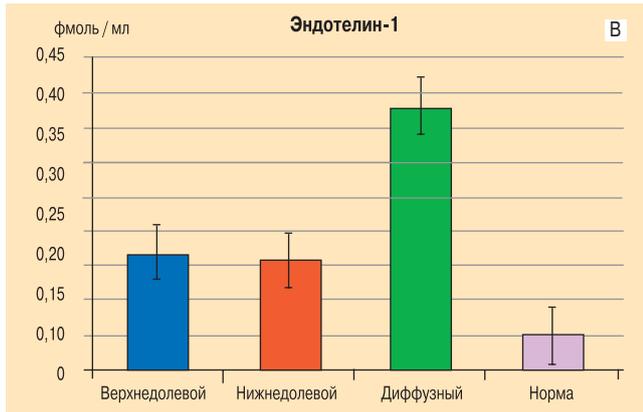
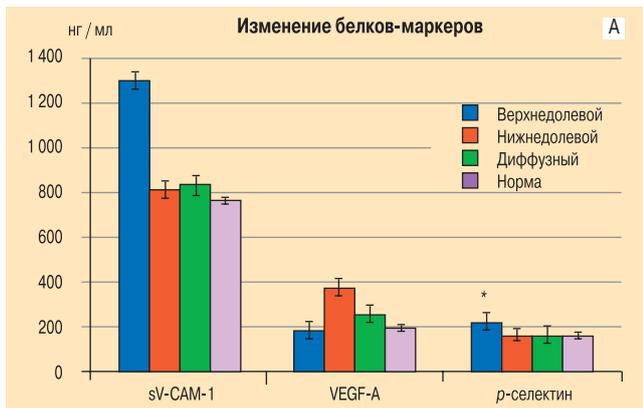


Рис. 1. Изменение белков-маркеров эндотелиальной дисфункции и систолического давления в легочной артерии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого течения с разными типами нарушений микроциркуляции в легких: А – изменение показателей sVCAM-1, P-селектина, VEGF-A; В – изменение показателей сосудосуживающего пептида (эндотелин-1); С – изменение систолического давления в легочной артерии

Figure 1. Protein markers of endothelial dysfunction and systolic pressure in the pulmonary artery in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease and different microcirculation abnormalities. A, change sVCAM-1, P-selectin, and VEGF-A; B, change in vasoconstrictor peptide (endothelin-1); C, change in systolic pressure in the pulmonary artery

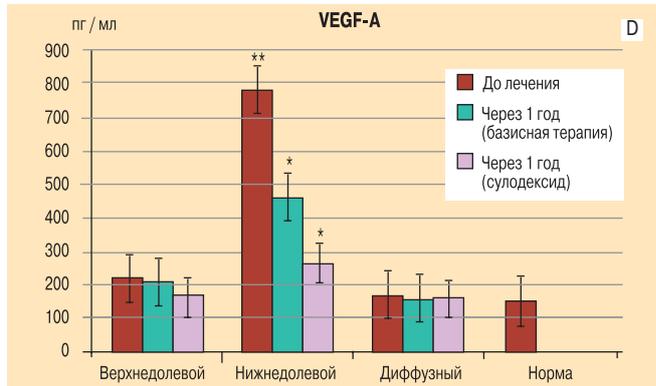
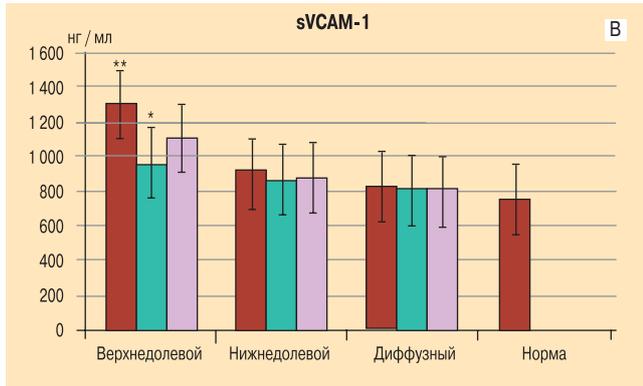
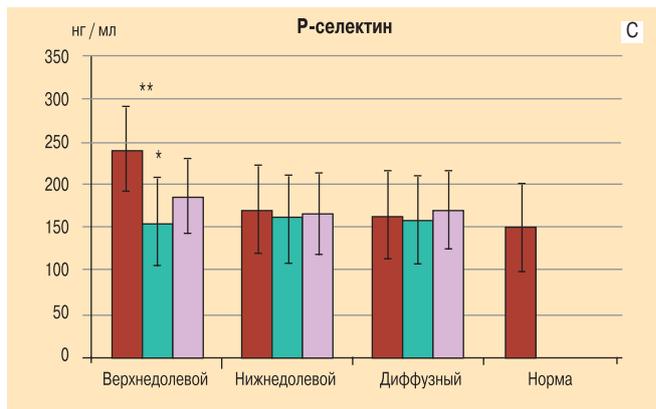
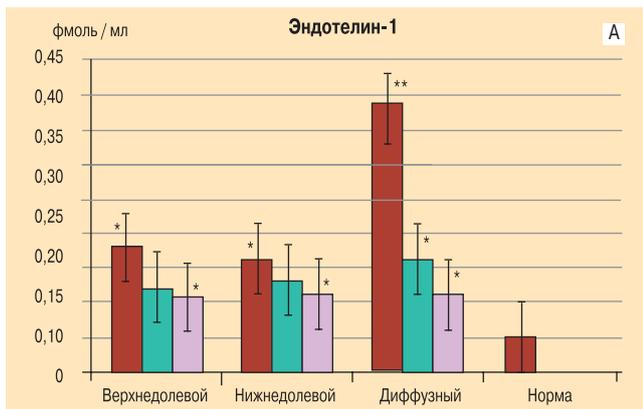
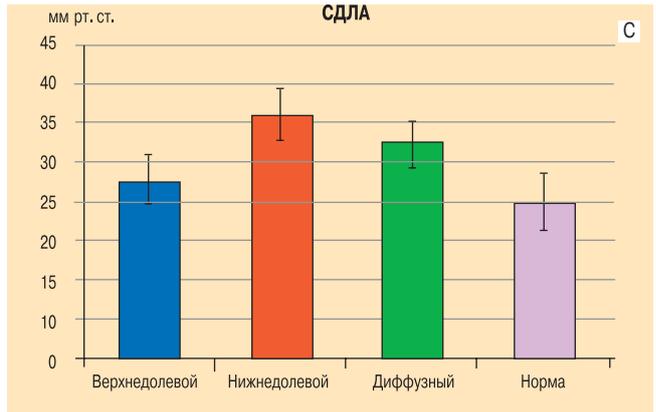


Рис. 2. Содержание белков-маркеров эндотелиальной дисфункции и белков клеточной адгезии в сыворотке крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких средней тяжести в зависимости от типа нарушений кровотока и медикаментозной коррекции: А – изменение показателей сосудосуживающего пептида (эндотелин-1); В – изменение показателей молекулы клеточной адгезии (sVCAM-1); С – изменение показателей молекулы клеточной адгезии (P-селектин); D – изменение показателей сосудисто-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A)

Figure 2. Protein markers of endothelial dysfunction and cell adhesion proteins in the blood of patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease in dependence of microcirculation abnormalities and the treatment regimen. A, change in blood concentration of vasoconstrictor peptide (endothelin-1); B, change in blood concentration of cell adhesion molecule (sVCAM-1); C, change in blood concentration of cell adhesion molecule (P-selectin); D, change in blood concentration of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)

В группе пациентов с нижнедолевым типом нарушений отмечались наиболее выраженные изменения микроциркуляции, дефицит перфузии составил  $-33,7 \pm 4,1$  %. При проведении стандартной терапии достоверного улучшения микроциркуляции не выявлено ( $p > 0,05$ ), однако отмечено незначительное усиление микроциркуляции в сравнении с исходными показателями на 5–10 % (рис. 3А, В), что существенно отличалось от полученных результатов в группе пациентов, получающих дополнительно препарат сулодексид, у которых кровоток в равной степени увеличивался во всех отделах легких ( $p < 0,05$ ) (см. рис. 3С, D), что коррелировало в средней степени ( $r = 0,43$ ) со снижением показателей ЭТ-1 и VEGF-A (см. рис. 2).

У пациентов с диффузным (гомогенным) типом изменения микроциркуляции отмечались менее выраженные изменения микроциркуляции, дефицит перфузии составил  $-27,6 \pm 5,1$  %. При лечении пациентов препаратами базисной терапии наблюдалось снижение уровня молекул адгезии ( $p < 0,05$ ), что коррелировало с увеличением микроциркуляции в верхних и средних отделах легких ( $r = 0,54$ ), однако достоверного снижения уровня VEGF-A и показателей ЭТ-1 не выявлено, в отличие от лиц, дополнительно принимающих препарат сулодексид. В этой группе наряду с увеличением микроциркуляции во всех отделах легких достоверно снизились показатели VEGF-A и ЭТ-1 ( $p < 0,05$ ) (см. рис. 2).

Кроме этого, у лиц, получающих препарат Вессел Дуэ Ф (сулодексид), статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) снизился уровень СДЛА – до  $30,35 \pm 1,9$  мм рт. ст., что коррелировало в средней степени ( $r = -0,45$ ) с повышением уровня  $\text{PaO}_2$  (с  $62,4 \pm 3,9$  до  $69,2 \pm 2,7$  мм рт. ст.); достоверных различий по

уровню  $\text{PaCO}_2$  ( $36,3 \pm 2,4$  мм рт. ст.) не выявлено; при этом повысилось качество жизни – результаты 6-МШТ улучшились с  $195,1 \pm 11,3$  до  $355,3 \pm 9,6$  шагов, а mMRC – с  $2,3 \pm 0,13$  до  $1,5 \pm 0,14$  балла.

По результатам анализа комплексного исследования у пациентов с нижнедолевым расположением нарушений кровотока установлено достоверно большее ( $p < 0,05$ ) снижение перфузии в легких по сравнению с другими подгруппами; при этом нарушения коррелировали с повышением показателей ЭТ-1 ( $r = 0,52$ ) и VEGF-A ( $r = 0,79$ ). Это может свидетельствовать о том, что нарушения кровообращения в нижних долях легких в большей степени обусловлены гипертрофией стенок легочной артерии, ведущей к уменьшению ее просвета. Считается, что VEGF-A является одним из основных факторов роста, оказывающих непосредственное влияние на ремоделирование сосудов при БА и ХОБЛ. Ингибирование синтеза VEGF-A и его рецепторов рассматривается как одно из важных условий терапевтического воздействия [16]. У пациентов с верхнедолевым типом изменений перфузии нарушение кровообращения в легких может быть обусловлено ЭД легочной артерии, т. е. наблюдается дисбаланс между факторами, обеспечивающими миграцию клеток крови в сосудистую стенку в связи с образованием пристеночных микротромбов или развитием стаза в микрососудах легких, о чем свидетельствует высокая корреляционная зависимость ( $r = 0,749$ ) от повышения показателей молекул адгезии (sVCAM-1 и P-селектина). При диффузном типе нарушений микроциркуляции выявлены наименьшие изменения кровотока, однако при сравнении с другими подгруппами отмечалось достоверная разница ( $p < 0,05$ ) в увеличении уровня ЭТ-1 – белка-маркера ЭД.

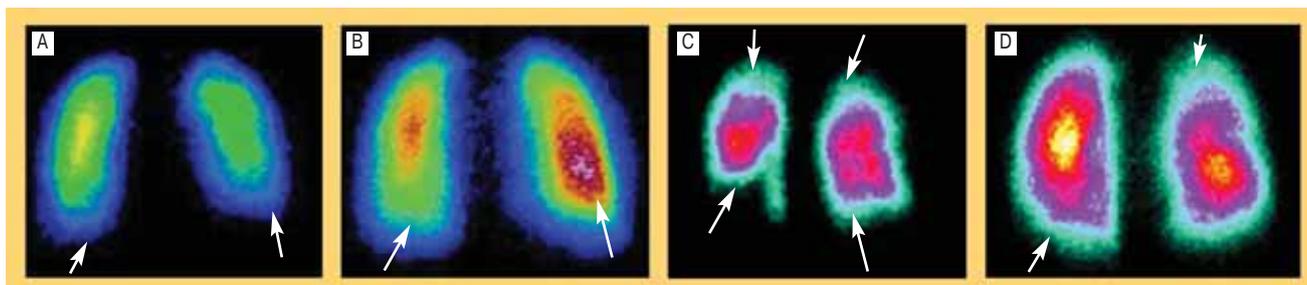


Рис. 3. Изменение микроциркуляции крови в легких у больных среднетяжелой хронической обструктивной болезнью легких (нижнедолевой тип нарушений) под влиянием разных схем терапии: А, В – больной Я. 58 лет, диагноз среднетяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (терапия базисными препаратами); А – скintiграмма легких по задней проекции до начала терапии: определяются локальные и диффузные нарушения микроциркуляции, преимущественно расположенные в нижних долях; В – скintiграмма легких по задней проекции через 1 год после начала терапии базисными препаратами (положительная динамика). Увеличение перфузии в верхней доле левого легкого с сохранением измененного кровотока в нижней доле, увеличение микроциркуляции в нижней доле правого легкого; С, D – больной С. 63 лет, диагноз среднетяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; С – скintiграмма легких по задней проекции до начала проведения базисной терапии + сулодексид: определяются локальные и диффузные нарушения микроциркуляции в легких, расположенные преимущественно в нижних долях, а также треугольной формы дефект перфузии, расположенный в проекции S9 левого легкого; D – скintiграмма легких по задней проекции через 1 год (положительная динамика). Кровообращение в S9 левого легкого восстановлено. Увеличилась перфузия в нижних и верхних долях легких

Figure 3. Blood microcirculation abnormalities in the lower lobes of patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A, B, the patient Ya., 58 years of age, with moderate COPD treated with basic therapy: A, a posterior scintigraphic image of the lungs before the treatment. Local and diffuse microcirculation abnormalities are seen in both the lower lobes; B, a posterior scintigraphic image of the lungs of the same patient 1 year after starting the basic therapy (an improvement). The perfusion in the left upper lobe and in the right lower lobe is improved, but abnormal microcirculation has still been seen in the left lower lobe. C, D; the patient S., 63 years of age, with moderate COPD. C, a posterior scintigraphic image of the lungs before start the basic therapy plus additional sulodexide. Local and diffuse microcirculation abnormalities are seen in both the lower lobes. A triangular perfusion defect in the 9 segment of the left lung was found. D, a posterior scintigraphic image of the same patient's lungs 1 year after starting the therapy (an improvement). The microcirculation in the 9 segment of the left lung was restored. The perfusion in the lower lobes and the upper lobes of both the lungs improved

У пациентов с ХОБЛ среднетяжелой степени, получающих дополнительно к базисной терапии препарат сулодексид, значительно чаще (в 76,3 % случаев) отмечался положительный клинический эффект по сравнению с лицами (52,1 %), получавшими базисную терапию ( $p < 0,05$ ), что подтверждалось уменьшением одышки и улучшением функциональных, микроциркуляторных и гемодинамических показателей.

При увеличении степени тяжести заболевания нарастают изменения микроциркуляции, увеличивался дефицит перфузии до  $-62,3 \pm 4,3$  %. У 70,5 % больных тяжелой ХОБЛ показатель СДЛА повышался до  $37,8 \pm 2,5$  мм рт. ст.

При оценке влияния разных схем терапии у больных ХОБЛ тяжелой степени выявлены достоверные различия ( $p < 0,05$ ) – положительный эффект в группе лечения препаратами базисной терапии получен у 12 (29,8 %) из 40 пациентов (рис. 4А, В). В группе лечения препаратами базисной терапии + сулодексид ( $n = 30$ ) степень одышки по mMRC также снизилась – с  $3,5 \pm 0,11$  до  $2,9 \pm 0,13$  балла, а у 13 (43,4 %) больных – до  $2,6 \pm 0,14$  балла; в 5 (16,6 %) случаях какой-либо динамики не отмечено, что расценено как стабилизация патологического процесса. Толерантность к физической нагрузке (6-МШТ) в группе лечения препаратами базисной терапии повысилась с  $168,6 \pm 4,9$  до  $176,4 \pm 8,3$  шагов, а в группе лечения препаратами базисной терапии + сулодексид – до  $198,3 \pm 9,6$  шагов.

При лечении больных ХОБЛ тяжелой степени препаратами базисной терапии с добавлением препарата сулодексид при верхнедолевом типе наруше-

ний микроциркуляции дефицит перфузии достоверно ( $p < 0,05$ ) снижался (с  $-47,4 \pm 4,8$  до  $-36,8 \pm 6,1$  %); при нижнедолевом типе – с  $-58,8 \pm 8,7$  до  $-46,2 \pm 3,5$  % (см. рис. 4С, D), а при гомогенном (диффузном) типе – с  $-55,3 \pm 4,9$  до  $-40,3 \pm 4,6$  %. Микроциркуляция увеличивалась в зонах легких, которые соответствовали участкам гиперинфляции при выполнении МСКТ (не потерявшим своей структурной архитектоники). Увеличение перфузии сопровождалось достоверным ( $p < 0,05$ ) снижением СДЛА до  $33,35 \pm 1,9$  мм рт. ст. (до лечения этот показатель составлял  $38,1 \pm 4,57$  мм рт. ст.), что коррелировало в средней степени ( $r = 0,54$ ) со снижением уровня ЭТ-1, VEGF-A и молекул адгезии sVCAM-1 и повышением  $PaO_2$  с  $57,4 \pm 2,9$  до  $63,1 \pm 2,4$  мм рт. ст.

У пациентов с ХОБЛ тяжелой степени также отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение всех маркеров ЭД и молекул адгезии ( $p < 0,05$ ) в сравнении с нормой. Выявлены различия в степени повышения показателей в зависимости от типа нарушений микроциркуляции при средней корреляционной зависимости от типа расположений нарушений кровотока ( $r = 0,47$ ). Так, при верхнедолевом типе значения ЭТ-1, sVCAM-1 и VEGF-A были существенно ниже, чем в других подгруппах (см. рис. 4).

При оценке влияния разных схем терапии на состояние белков-маркеров ЭД отмечено снижение показателей молекул адгезии, а при добавлении препарата сулодексид в общую схему лечения у всех пациентов достоверно снижались ( $p < 0,05$ ) показатели ЭТ-1 и VEGF-A, что указывает на его положительное влияние на состояние сосудистой стенки.

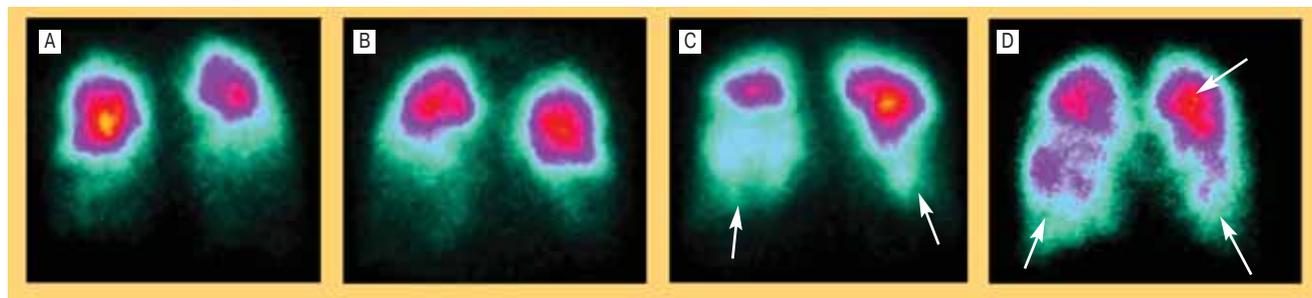


Рис. 4. Изменение микроциркуляции крови в легких у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких на фоне лечения препаратами базисной терапии и с добавлением препарата сулодексид: А, В – больной Е. 60 лет, диагноз тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, преимущественно нижнедолевой тип нарушений микроциркуляции (лечение препаратами базисной терапии); А – скintiграмма легких в прямой проекции до начала лечения. Выраженные локальные нарушения микроциркуляции, расположенные в нижних долях, зоны гиперперфузии в верхних долях легких; В – скintiграмма легких в прямой проекции через 1 год после начала лечения (незначительная положительная динамика). В правом и левом легких сохраняются нарушения микроциркуляции в нижних долях, при этом увеличивается микроциркуляция в верхней доле левого легкого; С, D – больной Е. 60 лет, диагноз тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, преимущественно нижнедолевой тип нарушений микроциркуляции (лечение препаратами базисной терапии с добавлением препарата сулодексид); С – скintiграмма легких в прямой проекции до начала лечения. В правом легком определяются локальные нарушения микроциркуляции, расположенные в нижней и средней долях, в левом – кровоток остается сохраненным только в проекции верхней доли, в переднем сегменте; D – скintiграмма легких, выполненная через 1 год (достоверная положительная динамика). В правом легком в проекции нижней и средней долей – частичное восстановление микроциркуляции в ранее неперфузируемой зоне, в левом – частичное восстановление микроциркуляции в нижней доле

Figure 4. Blood microcirculation abnormalities in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treated with basic therapy plus additional sulodexide. A, B, the patient E., 60 years of age, with severe COPD and predominant microcirculation disorders in the lower lobes treated with the basic therapy: A, a frontal scintigraphic image of the lungs before the treatment. Severe microcirculation disorders in the lower lobes and hyperperfusion areas in the upper lobes of both the lungs are seen. B, a frontal scintigraphic image of image of the same patient's lungs 1 year after start the treatment (nonsignificant improvement). The microcirculation disorders are still seen in the lower lobes of both the lungs, but the microcirculation in the left upper lobe has improved. C, D, the patient E., 60 years of age, with severe COPD and predominant microcirculation disorders in the lower lobes treated with the basic therapy plus additional sulodexide: C, a frontal scintigraphic image of the lungs before the treatment. Microcirculation disorders in the right lower lobe and in the right middle lobe are seen. The microcirculation is preserved in the anterior segment of the left upper lobe only. D, a frontal scintigraphic image of the same patient's lungs in 1 year (significant improvement). The microcirculation has been partly restored in previously unperfused areas of the right middle lobe and the right lower lobe and in the left lower lobe

В проведенном исследовании выявлены существенные изменения сердечно-легочной гемодинамики у больных ХОБЛ с сопутствующей патологией уже на стадии среднетяжелого течения. При этом у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения на фоне хронического воспалительного процесса происходят изменения легочной гемодинамики, нарушения микроциркуляции (появление локальных зон нарушений перфузии, формирование типовых нарушений легочного кровотока, увеличение размеров легких). Нарушение микроциркуляции в легких коррелирует с повышением в сыворотке крови уровня белков-маркеров функции эндотелия, что подтверждает некоторые утверждения о более раннем повреждении сосудистого звена при развитии ХОБЛ, чем было принято ранее [6, 17, 18]. В проведенном исследовании отмечена различная динамика проводимого лечения в зависимости от сформировавшегося типового нарушения легочного кровообращения. У пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения с нарушениями микроциркуляции преимущественно в верхних долях легких получен наибольший эффект от применения препаратов базисной терапии, направленных на уменьшение воспаления как в бронхах, так и в сосудах. У лиц с нижнедолевым и диффузным типами назначение базисной терапии не оказало должного положительного эффекта, однако в случае присоединения к терапии препарата с эндотелиотропным действием (из группы гепариноидов) отмечено увеличение микроциркуляции, снижение дефицита перфузии и гемодинамических изменений. При этом на фоне лечения препаратами базисной терапии с добавлением препарата сулодексид (общая тенденция) получен наибольший положительный клинический эффект — 76,3 % больных vs 52,1 % больных (при лечении препаратами базисной терапии).

У пациентов с ХОБЛ тяжелого течения резко прогрессируют расстройства микроциркуляции, увеличивается СДЛА, что наряду со структурными изменениями в паренхиме легких приводит к нарушению вентиляционно-перфузионного баланса, способствуя развитию легочной гипертензии, а в дальнейшем — к формированию хронического легочного сердца. Полученные результаты соответствуют данным многочисленных отечественных и зарубежных исследований, по результатам которых отмечено прогрессирование нарушений сердечно-легочной гемодинамики по мере увеличения степени тяжести ХОБЛ [15, 19, 20]. На этой стадии заболевания достоверно увеличивается содержание в сыворотке крови белков-маркеров ЭД и молекул адгезии, причем их уровень значимо выше у пациентов с нижнедолевым и диффузным типами нарушений кровотока, в отличие от лиц с верхнедолевым типом, у которых значения этих показателей не меняются с прогрессированием заболевания. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что на данном этапе заболевания у больных с верхнедолевым типом прогрессирование нарушений микроциркуляции происходит за счет структурных изменений, а у лиц

с нижнедолевым и диффузным типами связано как со структурными нарушениями, так и с изменениями вследствие увеличения ЭД в сосудах легких [21].

Выявленные корреляционные взаимосвязи отражают современные представления о важной роли функциональной активности эндотелия в процессе прогрессирования нарушений легочно-сердечной гемодинамики и формировании хронического легочного сердца.

У пациентов с ХОБЛ тяжелого течения положительный клинический эффект достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) — в 43,4 % случаев — отмечался при комплексном назначении базисной терапии с препаратом из группы эндотелиопротекторов-гепариноидов, в отличие от группы пациентов, получавших только базисную терапию (29,8 % случаев), что подтверждалось уменьшением расстройств микроциркуляции, повышением  $PaO_2$  и снижением СДЛА. Сочетание позитивного влияния на легочную микроциркуляцию, а также отсутствие существенной динамики вентиляционной функции и изменений в паренхиме позволяют предположить, что именно воздействие на сосудистые изменения при ХОБЛ может быть одной из основных причин реализации клинической эффективности лекарственных средств. Это подтверждается выбором наиболее информативных показателей, позволяющих прогнозировать эффективность применения, к числу которых отнесены степень дефицита перфузии, показатели СДЛА, изменения значений белков-маркеров ЭД и показателя VEGF, т. е. факторы, характеризующие эволюцию сосудистых процессов в легких.

## Заключение

Поскольку ЭД является одним из звеньев патогенеза хронической бронхообструктивной патологии, для лечения больных целесообразно применение препаратов эндотелиотропного действия, способствующих улучшению легочного кровотока и снижению выраженности воспаления в легочной ткани.

Увеличение показателей эндотелиальных белков коррелирует с повышением СДЛА, степенью дефицита перфузии и преимущественной локализацией нарушения перфузии в легких (при верхнедолевом типе — с показателем уровня молекул адгезии sP-селектина и sVCAM-1; при диффузном — сосудосуживающего пептида (ЭТ-1); при нижнедолевом типе — VEGF-A и ЭТ-1), что, вероятно, связано с различными механизмами развития перфузионных нарушений легких.

Прогноз заболевания определяется преимущественной локализацией, указывающей на необходимость применения препаратов с эндотелиотропным действием у больных ХОБЛ, особенно при нижнедолевом типе нарушений микроциркуляции.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов и спонсорское участие отсутствуют.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

The study was not supported.

## Литература

1. Авдеев С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? *Пульмонология*. 2015; 25 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476.
2. Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297.
3. Трицветова Е.Л., Касенова С.Л. Современное представление о хронической обструктивной болезни легких: распространенность, клиника, диагностика, лечение. *Вестник КазНМУ*. 2015; 1: 182–189. Доступно на: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-predstavlenie-o-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-rasprostranennost-klinika-diagnostika-lechenie> (дата обращения: 11.07.2017).
4. Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П. и др. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2015; 93 (12): 18–23.
5. Rizkallach J., Man S.F.P., Sin D.D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009; 135 (3): 786–793. DOI: 10.1378/chest.08-1516.
6. Ахминеева А. Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (3): 20–23.
7. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (11): 8–12.
8. Лукина О.В. Лучевая диагностика тромбоэмболии легких у больных с эмфизематозным фенотипом хронической обструктивной болезни легких. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013; 12 (1): 65–70.
9. Sprunger D.V., Olson A.L., Hule T.J. et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 125–132. DOI: 10.1183/09031936.00041411.
10. Cavailles A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (130): 454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
11. Гуревич М.А., Долгова Е.В., Кузьменко Н.А. Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии. *Русский медицинский журнал*. 2016; 24 (16): 1098–1102.
12. Крючкова О.Н., Турна Э.Ю., Мартынюк М.А. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ: патогенетические особенности и суточная динамика артериального давления. *Крымский терапевтический журнал*. 2015; 2 (25): 5–9.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2016. Available at: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
14. Новые клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы и ХОБЛ: в помощь практическому врачу. *Медицинский совет*. 2014; (4): 20–24.
15. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Шарафутдинова Л.А., Аллабердина Д.У. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, связь с системным воспалением. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (2): 52. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17920>
16. Bakakos P., Papatheodorakis G., Papi A. Vascular Biomarkers in Asthma and COPD. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016; 16 (14): 1599–1609.
17. Takahashi T., Kobayashi S., Fujino N. et al. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility. *Thorax*. 2012; 67 (12): 1067–1074. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201395.
18. Schmidt K., Windler R., de Wit C. Communication through gap junctions in the endothelium. *Adv. Pharmacol.* 2016; 77: 209–240. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.04.004.
19. Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии. *Практическая пульмонология*. 2015; (2): 48–56.
20. Orr R., Smith L.J., Cuttica M.J. Pulmonary hypertension in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012; 18 (2): 138–143. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32834f2093.
21. Washko G.R., Hunninghake G.M., Fernandez I.E. et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (10): 897–906. DOI: 10.1056/NEJMoa1007285.

Поступила 10.07.17

## References

1. Avdeev S.N. Is it available to improve the prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pul'monologiya*. 2015; 25 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476 (in Russian).
2. Ivanova E.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity of and mortality from respiratory diseases at working-age population, 2010 – 2012. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297. (in Russian).
3. Trisvetova E.L., Kasenova S.L. A current view on prevalence, clinical course, diagnosis, and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik KazNMU*. 2015; 1: 182–189. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-predstavlenie-o-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-rasprostranennost-klinika-diagnostika-lechenie> [Accessed: 11 July, 2017] (in Russian).
4. Chuchalin A.G., Tseymakh I.Ya., Momot A.P. et al. Thrombogenic risk factors in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93 (12): 18–23 (in Russian).
5. Rizkallach J., Man S.F.P., Sin D.D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009; 135 (3): 786–793. DOI: 10.1378/chest.08-1516.
6. Akhmineeva A.Kh. Biochemical markers of endothelial dysfunction in comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease, hypertension and ischaemic heart disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86 (3): 20–23 (in Russian).
7. Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N. Systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension: a review and own data. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (11): 8–12 (in Russian).
8. Lukina O.V. Radiological diagnosis of pulmonary embolism in patients with emphysema phenotype of chronic obstructive pulmonary disease.

- tive pulmonary disease. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2013; 12 (1): 65–70 (in Russian).
9. Sprunger D.B., Olson A.L., Hule T.J. et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 125–132. DOI: 10.1183/09031936.00041411.
  10. Cavaillès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (130): 454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
  11. Gurevich M.A., Dolgova E.V., Kuz'menko N.A. Chronic obstructive lung diseases, hypertension and ischaemic heart disease: pathogenesis, clinical course, and therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 24 (16): 1098–1102 (in Russian).
  12. Kryuchkova O.N., Turna E.Yu., Martynyuk M.A. Hypertension in patients with COPD: pathogenic features and 24-h monitoring of arterial pressure. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2015; 2 (25): 5–9 (in Russian).
  13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2016. Available at: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
  14. New clinical recommendations for diagnosis and treatment of bronchial asthma and COPD: in aid of a practitioner. *Meditsinskiy sovet*. 2014; (4): 20–24 (in Russian).
  15. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Шарафутдинова Л.А., Аллабердина Д.У. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, связь с системным воспалением. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (2): 52. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17920/> Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Sharafutdinova L.A., Alla-
  - berdina D.U. Chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension: clinical course and a relationship with systemic inflammation. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; (2): 52. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17920> (in Russian).
  16. Bakakos P., Patentalakis G., Papi A. Vascular Biomarkers in Asthma and COPD. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016; 16 (14): 1599–1609.
  17. Takahashi T., Kobayashi S., Fujino N. et al. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility. *Thorax*. 2012; 67 (12): 1067–1074. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201395.
  18. Schmidt K., Windler R., de Wit C. Communication through gap junctions in the endothelium. *Adv. Pharmacol.* 2016; 77: 209–240. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.04.004.
  19. Neklyudova G.V., Naumenko Zh.K. Echocardiography in diagnosis of pulmonary hypertension. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2015; (2): 48–56 (in Russian).
  20. Orr R., Smith L.J., Cuttica M.J. Pulmonary hypertension in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012; 18 (2): 138–143. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32834f2093.
  21. Washko G.R., Hunninghake G.M., Fernandez I.E. et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (10): 897–906. DOI: 10.1056/NEJMoa1007285.

Received July 10, 2017