

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРВЫЙ САНКТ-  
ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени академика И. П. ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



ЗОЛОТНИЦКАЯ Валентина Петровна

НАРУШЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ

14.03.03 - Патологическая физиология  
(биологические науки)

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор  
Власов Тимур Дмитриевич

Санкт-Петербург, 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ВЕНТИЛЯЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ, МЕТОДЫ ОЦЕНКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	20
1.1. Хроническая обструктивная патология легких: современные представления.....	20
1.2. Основные механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).....	22
1.2.1. Провоцирующие факторы развития ХОБЛ.....	22
1.2.2. Роль хронического воспаления в развитии ХОБЛ.....	24
1.2.3. Роль сосудистого компонента в развитии ХОБЛ.....	27
1.2.4. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений легочной микроциркуляции при ХОБЛ .....	29
1.2.5. Развитие легочной гипертензии и легочного сердца.....	31
1.3. Регуляция легочного кровотока в норме.....	34
1.4. Особенности кровообращения в легких.....	35
1.5. Методы диагностики нарушений кровообращения в легких при обструктивных заболеваниях легких.....	37
1.5.1. Радионуклидные методы диагностики.....	38
1.5.2. Рентгенологические методы диагностики изменений в паренхиме легких и в бронхах у пациентов с ХОБЛ.....	42
1.6. Современные представления о возможности терапевтического воздействия на сосудистые нарушения в легких при ХОБЛ.....	45
1.7. Моделирование ХОБЛ в эксперименте.....	48
1.7.1. Морфологическое исследование при ХОБЛ в эксперименте.....	52
1.7.2. Радиологический контроль в эксперименте.....	54

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
2.1. Общая характеристика экспериментального исследования.....	55
2.1.1. Методика стадийного формирования ХОБЛ-подобного состояния в эксперименте.....	55
2.1.2. Методы исследования экспериментальных животных.....	56
2.1.3. Способы лечения.....	58
2.1.4. Методика радиологического исследования.....	59
2.1.5. Методика определения сосудистой реактивности изолированных колец легочных артерий крыс.....	61
2.1.6. Методика морфологического и морфометрического исследования легких и сердца.....	63
2.2. Общая характеристика клинического исследования.....	68
2.2.1. Материал клинического исследования.....	68
2.2.2. Общая характеристика методов исследования.....	69
2.2.3. Комплексное исследование функции внешнего дыхания.....	71
2.2.4. Интегральная оценка тяжести ХОБЛ.....	73
2.2.5. Доблерография сердца и сосудов.....	76
2.2.6. Иммунологические методы исследования.....	77
2.2.7. Лучевые методы исследования.....	78
2.2.7.1. Методика и техника компьютерной томографии легких.....	78
2.2.7.2. Методика и техника перфузионной сцинтиграфия легких....	80
2.2.7.3. Функциональная перфузионная сцинтиграфия.....	91
2.2.7.4. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография.....	93
2.2.7.5. Совмещенная методика ОФЭКТ-КТ.....	95
2.2.8. Радиационная безопасность обследуемых пациентов и персонала...	97
2.2.9. Методы статистической обработки материала.....	98

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	99
3.1. Особенности микроциркуляции в легких крыс интактной группы.....	99
3.2. Особенности изменений микроциркуляции на этапах формирования ХОБЛ-подобного состояния.....	100
3.3. Особенности изменений микроциркуляции в легких у крыс при патогенетическом лечении.....	102
3.4. Исследование реактивности легочной артерии у крыс при формировании ХОБЛ-подобного состояния.....	106
3.5. Исследование реактивности легочной артерии у крыс на фоне экспериментального лечения при формировании ХОБЛ-подобного состояния.....	115
3.6. Результаты морфологического и морфометрического исследования.. ....	120
3.6.1. Морфологическая характеристика легких крыс интактной группы.....	120
3.6.2. Морфологическое и морфометрическое исследование легких у крыс группы с экспозицией NO <sub>2</sub> (без лечения).....	120
3.6.3. Результаты морфологического и морфометрического исследования. Морфологическая характеристика легких крыс в результате лечения.....	123
3.6.4. Результаты морфологического и морфометрического исследования миокарда.....	125
ГЛАВА 4. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ ПАТОЛОГИЯ ЛЕГКИХ. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ВЕНТИЛЯЦИИ.....	130
4.1. Общая характеристика групп больных и применяемых методов исследования.....	131
4.1.1. Клиническая характеристика больных ХОБЛ легкого течения.....	131

4.1.2. Особенности нарушений микроциркуляции и вентиляции больных ХОБЛ легкого течения.....	133
4.2. Особенности нарушений микроциркуляции и вентиляции у больных с ХОБЛ среднетяжелого течения.....	140
4.3 Особенности нарушений микроциркуляции и вентиляции у больных с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения.....	147
4.4. Гиперперфузия в легких, особенности ее появления у больных с ХОБЛ.....	153
4.5. Особенности изменений микроциркуляции у больных с первичной легочной гипертензией.....	161
4.6 Причины обострения течения заболевания у больных с ХОБЛ.....	163
ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ЛЕГОЧНОЙ ПЕРФУЗИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ НАБЛЮДЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХОБЛ... ..	170
5.1. Изменения клинико-функциональных показателей у больных ХОБЛ среднетяжелого течения при динамическом наблюдении.....	172
5.2. Изменения клинико-функциональных показателей у больных ХОБЛ тяжелого течения при динамическом наблюдении.....	184
5.3 Анализ полученных результатов.....	194
ГЛАВА 6. ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ РАЗВИТИЕМ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА.....	197
6.1. Саркоидоз легких, клиническая характеристика больных.....	197
6.1.1 Морфофункциональные нарушения в легких у больных саркоидозом легких.....	200
6.2. Гистиоцитоз Х, клиническая характеристика больных. Особенности развития.....	205
6.2.1. Морфофункциональные нарушения у больных гистиоцитозом Х.....	206
6.2.2.Изменение кровообращения в легких у больных гистиоцитозом Х с обструктивным типом нарушений легочной вентиляции на этапах	

развития заболевания.....	210
6.3.Ревматоидный артрит, клиническая характеристика больных.	
Особенности течения заболевания.....	213
6.3.1. Морфофункциональные изменения в легких у больных ревматоидным артритом в начальной стадии болезни.....	215
6.3.2 Морфофункциональные изменения в легких у больных ревматоидным артритом с тяжелым поражением легких.....	218
6.4. Анализ результатов.....	219
ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	221
ВЫВОДЫ.....	242
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	244
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	245
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	247
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	288

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время широко распространенной патологией легких в мире являются хронические обструктивные заболевания легких. Они отмечаются приблизительно у 10-13% населения, занимая третье место среди причин инвалидности после ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) (Крючкова О.Н., и др., 2015; Гуревич М.А., и др., 2016). Бронхообструктивные нарушения могут иметь место при целом ряде заболеваний, в том числе и при интерстициальной патологии легких (гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз, саркоидоз и др.), в особенности на стадии формирования "сотового" легкого (Шмелев Е.И., 2006; Илькович М.М., 2002; 2011;2016; Лещенко И.В. 2014). При этом клинические проявления бронхиальной обструкции однотипны, независимо от причины, их вызвавшей, однако, этиологические факторы, патогенез и сроки развития бронхообструктивного синдрома различаются, и влияние бронхообструкции на течение заболеваний остается недостаточно изученным.

Наиболее точно отражает суть изменений кровообращения в легких при развитии бронхообструктивной патологии хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). По данным ВОЗ ХОБЛ относится к заболеваниям с высоким уровнем социальной значимости, в России занимает 1-ое место в структуре заболеваемости среди болезней органов дыхания (55%) по сравнению с бронхиальной астмой (19%) и пневмонией (14%). Наряду со значительной распространенностью и ростом заболеваемости ХОБЛ во всем мире, при этой патологии сохраняется поздняя диагностика, частая инвалидизация и высокая смертность (Чучалин А.Г., 2015; Авдеев С.Н., и др., 2015; Jobst V., et al., 2016).

ХОБЛ характеризуется развитием хронического воспалительного процесса, захватывающего дыхательные пути, легочную паренхиму и сосуды легких.

Впервые сосудистую гипотезу происхождения эмфиземы изложил Э. Изаксон (1870 г.). В своих работах Thomas P. (1959 г.), Chapman K.R, Stockley R.A, Dawkins C, 2005, Wrright J.I. с соавт. в 2005, 2007 гг. также указывали на роль сосудистого компонента в развитии эмфиземы. Однако окончательно роль сосудистого компонента в развитии ХОБЛ до настоящего времени не установлена. В последнее время большинство исследовательских работ посвящено изменению функции эндотелия при ХОБЛ. Положение эндотелия на границе циркулирующей крови и бронхоальвеолярного пространства делает его наиболее уязвимым для различных патогенных факторов (сигаретного дыма, оксидантных поллютантов и др.), способных вызвать повреждение эндотелиоцитов (преимущественно в мелких артериолах и капиллярах), следствием чего является смена их фенотипической активности и утрата основных функций (Кароли Н.А., и др., 2005; Бродская Т.А. и др., 2007, 2009; Кузубова Н.А., и др., 2011; Булдакова И.А., и др., 2011; Жила О. В. и др., 2012; Ахминеева А.Х., 2014).

Кроме этого у больных с ХОБЛ достоверно чаще, чем в среднем в популяции развивается ТЭЛА или «thrombosis in situ» (Лукина О.В. , 2013; Верткин А.Л., 2013; Чучалин А.Г., и др., 2015; Rizkallach J., 2009). У большинства пациентов после 50 лет выявляются системные проявления заболевания, в том числе атеросклероз с формированием ишемической болезни сердца (ИБС), системная артериальная гипертензия (АГ) и дисциркуляторная энцефалопатия. Сердечно - сосудистые заболевания оказывают влияние на течение ХОБЛ, качество жизни, частоту обострений, прогноз и смертность (Кароли Н.А. 2006, 2007; Наконечников С.Н., 2011; Прониченко Л. В., 2011; Явная И.К. 2012; Овчаренко С.И., 2015; Авдеев С.Н., 2015; Orr R., 2012; Cavailles A., 2013).

В настоящее время лечение ХОБЛ направлено на уменьшение бронхиальной обструкции и воспалительных изменений в бронхах и паренхиме легких (Национальные клинические рекомендации по ХОБЛ (2017)), при этом современные стандартные фармакологические схемы не оказывают

непосредственного влияния на сосудистые нарушения, играющие важную роль в патогенезе этого заболевания и способствующие его прогрессированию (Гайнитдинова В.В., и др., 2015; Takahashi T., et al., 2012; Schmidt K., 2016).

Разработка экспериментальной методики изучения гемодинамики легких и ее применение у лабораторных животных с моделированной ХОБЛ позволит выявить и оценить в динамике дисфункцию микроциркуляторного русла и изменения в легочной ткани в процессе развития патологического процесса и на фоне медикаментозных воздействий.

Остаются перспективными для дальнейших исследований вопросы изменений кровообращения в легких, как на уровне легочной артерии, так на уровне микроциркуляторного русла малого круга кровообращения, их роли в механизме развития легочной гипертензии, патогенезе хронической обструктивной патологии легких, развитии и прогрессировании дыхательной недостаточности.

#### Степень разработанности темы

Анализ имеющихся к настоящему времени литературных данных позволяет утверждать, что при формировании ХОБЛ патологический процесс затрагивает все без исключения функциональные и структурные элементы легочной ткани, в том числе альвеолярную ткань, сосудистое русло, плевру, а также дыхательную мускулатуру. Хроническая гипоксемия и персистирующее воспаление приводят к повреждению сосудистого эндотелия и снижению продукции эндогенных релаксирующих факторов: простаглицлина, простаглицлана, оксида азота - и повышению образования факторов вазоконстрикции: эндотелина-1, тромбоксана и др., усиливающих, кроме того, адгезию тромбоцитов и вызывающих микротромбозы (Макарова М.А., 2011; Овчаренко С.И., 2015, Sprunger D.B. 2012). Дисфункция эндотелия возникает на самых ранних стадиях формирования ХОБЛ, когда еще нет существенных изменений показателей вентиляционной функции, но имеют место нарушения адгезионных, антикоагуляционных, метаболических и

прочих функций, присущих интактному эндотелию (Кузубова Н.А. и др., 2013; Peinado V.I. et al., 2008; Bala S. 2010; Tanash HA, 2011; Marčić L. et al., 2013). Повреждение эндотелия приводит к нарушению эндотелий-зависимой регуляции сосудистого тонуса, что неизбежно сказывается на состоянии легочной микроциркуляции, сопровождаясь дисциркуляторными локальными нарушениями. Однако данные о взаимосвязи инициированной внешними факторами эндотелиальной дисфункции и дисциркуляторными изменениями в легочном микрососудистом русле практически отсутствуют. Кроме того остается не до конца ясным, какие механизмы играют основную роль в изменении реактивности легочной артерии при формировании бронхообструктивной патологии легких, какое влияние имеет нарушение реактивности сосудов легких в формировании легочной гипертензии?

Несмотря на то, что сосудистый фактор имеет важное значение в развитии бронхообструктивной патологии легких, многие вопросы остаются малоизученными. Какие механизмы компенсации возникают в сосудистом русле легких при нарастающей гипоксемии? Остаются недостаточно изученными причины и взаимосвязи нарушений вентиляции и кровообращения, центральной гемодинамики и перфузионно-вентиляционных диспропорций в лёгких. Не определена роль шунтирования крови в малом круге кровообращения. Требуется дальнейшего изучения развитие тромбоза в микроциркуляторном русле и определение его патогенетической роли в прогрессировании и/или формировании обострений ХОБЛ. До сих пор неоднозначны данные по функциональному состоянию левого желудочка. Одни авторы утверждают, что изменения в обоих желудочках миокарда начинаются на раннем этапе формирования хронического легочного сердца (ХЛС) (Григоренко А.А., 2005, Авдеева С.Н., 2010), другие объясняют ремоделирование камер сердца сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, ГБ) (Задонченко В.С., и др., 2007; Агеева Т.С., и др., 2013). Остаются вопросы, насколько часто возникает легочная гипертензия (ЛГ) у больных хронической обструктивной болезнью легких и какие

механизмы сдерживают развитие ЛГ? Известно, что повышение давления в системе легочной артерии происходит по мере утяжеления ХОБЛ и коррелируют с ухудшением состава газов артериальной крови (Авдеев С.Н., 2013, Чазова И. Е., 2015, Царева Н., и др., 2015, Cottin, V. 2010; Stone A.C.,2011; Washko G.R. et al., 2011; Orr R.,2012). По наблюдениям Oswald-Mammosser M, et al., 1991 повышение давления в легочной артерии происходило у 20% обследованных с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких.

Известно, что хронический воспалительный процесс в патогенезе ХОБЛ играет одну из основных ролей. По мнению многих авторов, баланс системы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, регулирующих их выработку и взаимодействие, а также привлекающих к месту воспаления новые иммунокомпетентные клетки, определяет степень перехода обратимой обструкции дыхательных путей в необратимую и, следовательно, определяет тяжесть течения ХОБЛ (Аверьянов А.В. 2008; Суркова Е.А., и др. 2008; 2010; Федосенко С.В., и др., 2011; Наконечников С.Н. и др., 2011; Варюшина Е.А. 2012; Лямина С.В., и др., 2013; Кузубова Н.А. и др., 2014; Черногорюк Г.Э., и др., 2014). Однако, в литературных источниках нет данных о характере нарушений микроциркуляции в легких при обструктивных заболеваниях, а также о взаимосвязи этих изменений с биохимическими показателями крови, отражающими состояние эндотелия и отдельные звенья иммунного ответа. Обсуждается роль интерлейкина-17 (ИЛ-17), MCP-1и других показателей, при развитии ХОБЛ.

Известно также, что при хронических обструктивных заболеваниях легких повреждается эндотелий сосудов. Применение препаратов с доказанным эндотелий–протективным действием у больных с ХОБЛ могло бы изменить течение заболевания и замедлить его прогрессирование (Авдеев С.Н., и др., 2008; Григорьева Н. Ю. 2016). Однако возможность их применения в клинической практике для лечения больных с бронхообструктивной патологией не рассматривалась и не исследовалась. В связи с этим, для определения новых

подходов в лечении больных с ХОБЛ является необходимостью изучение воздействия препаратов, оказывающих влияние на сосудистый компонент, чтобы в последующем определить их место в комплексном лечении пациентов.

#### Цель исследования

Определить особенности формирования сосудистых нарушений при хронической обструктивной патологии легких, разработать их эффективное выявление и установить возможность коррекции легочной микроциркуляции.

#### Задачи исследования

1. Исследовать состояние микроциркуляции в легких, и оценить нарушение реакции легочных артерий на действие вазоактивных веществ на различных этапах формирования бронхообструктивной патологии у экспериментальных животных.
2. Изучить влияние препаратов с эндотелиотропным действием на состояние легочной артерии и микроциркуляции у экспериментальных животных с моделированным ХОБЛ-подобным состоянием.
3. Разработать способ раннего выявления нарушений микроциркуляции у больных с бронхообструктивной патологией легких и оценить соотношение расстройств функции внешнего дыхания, кровообращения и структурных нарушений в легочной ткани в зависимости от тяжести течения ХОБЛ.
4. Определить значение перфузионных нарушений в развитии дыхательной недостаточности при бронхообструктивной патологии легких и выявить взаимосвязь изменений вентиляционно-перфузионных соотношений с развитием гипоксемии и шунтированием крови.
5. Установить механизмы компенсации при нарушениях перфузионной функции легких при бронхообструктивной патологии.
6. Исследовать значение развития ТЭЛА мелких ветвей и/или «thrombosis-in-situ» в патогенезе прогрессирования хронической бронхиальной обструкции.

7. Оценить эффективность применения препаратов с эндотелиотропным действием при хронической обструктивной патологии легких на разных стадиях ее развития.
8. Установить взаимосвязь изменений показателей эндотелиальных маркеров с характером и тяжестью нарушений перфузии при ХОБЛ.

#### Научная новизна

Впервые получены данные о возникновении нарушения микроциркуляции в легких на самых ранних этапах развития патологического процесса у больных с хронической бронхообструктивной патологией легких и особенностях изменений легочной перфузии с утяжелением бронхообструкции.

Впервые получены данные о нарушении регуляции сосудистого тонуса легочной артерии при формировании бронхообструктивного синдрома. В процессе развития ХОБЛ-подобного состояния к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации на начальных стадиях бронхообструкции присоединяется нарушение эндотелий-независимой вазодилатации на более поздних стадиях бронхообструкции, в то время как механизмы вазоконстрикции не изменяются.

Впервые получены новые данные, что наряду с нарастанием вентиляционной дыхательной недостаточности у больных с бронхообструктивной патологией легких появляются признаки перфузионной дыхательной недостаточности.

Получены новые данные о том, что нарушение кровообращения в легких связано именно с развитием бронхообструктивного синдрома и не зависит от этиологии заболевания, сопровождающегося бронхообструкцией.

Впервые показано, что нарушения перфузии возникают в различных отделах легких, что, вероятно, связано с различным механизмом развития перфузионных нарушений, так как коррелирует с уровнем различных маркеров в крови: при верхне-долевом типе нарушений с уровнями молекул адгезии -sP-

селектина и sVCAM-1; при ниже-долевом типе с уровнем сосудисто-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), а при диффузном - с уровнем эндотелина-1.

Получены новые данные о механизмах компенсации повышения давления в легочной артерии при развитии бронхообструктивной патологии легких. Впервые показано, что формирование локальных зон повышенного кровотока в структурно неизменной легочной паренхиме способствует коррекции давления в легочной артерии и частичной нормализации газового состава крови. При тяжелых формах бронхообструктивной патологии и дефиците перфузии более 50% и развитии выраженной гипоксемии снижению давления в системе легочной артерии способствует шунтирование крови.

Получены новые данные о том, что ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии или «thrombosis-in-situ» имеют важное значение в развитии и прогрессировании хронической бронхиальной обструкции.

Получены новые данные о положительном влиянии препаратов с эндотелиотропным действием (сулодексид и розувастатин) на состояние легочного кровотока и степень выраженности воспаления в легочной ткани при развитии хронического бронхообструктивного синдрома.

Доказано, что разработанная оригинальная программа обработки радионуклидных исследований "Анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких (LungScintAnalyser)" (№2016618130 от 21.05.2016 г) позволяет выявить зоны гипер и гипоперфузии, и определять их посегментную локализацию. Определена роль радионуклидных методов исследования в выявлении нарушений микроциркуляции на раннем этапе развития патологического процесса, оценки степени дефицита перфузии (изобретение № 2016123902 от 15.06.2016 г.), расчете объема шунтируемой крови (новая технология ФС № 2011/081) и выявлении коморбидных состояний при совмещении ОФЭКТ и МСКТ исследований (патент №2350269, 2009, Новая медицинская технология ФС №2009/295 02.09.2009 г.).

### Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенных исследований были получены данные, свидетельствующие о том, что у больных с бронхобструктивной патологией легких преобладают нарушения микроциркуляции над структурными изменениями в паренхиме. Появляется и нарастает гипоксемия, без гиперкапнии. Таким образом, одновременно с нарушением вентиляции в легких происходит нарушение перфузионного характера, что позволяет говорить о начальных проявлениях дыхательной недостаточности перфузионного типа. Преимущественная локализация нарушений микроциркуляции коррелирует с выраженностью нарушений вентиляционной функции легких, определяет прогноз заболевания и указывает на необходимость применения препаратов с эндотелиотропным действием у больных с ХОБЛ, особенно при ниже- долевым типе нарушений микроциркуляции.

Значительное увеличение показателей в сыворотке крови провоспалительного цитокина интерлейкина-17 (ИЛ-17) и MCP-1 хемокина свидетельствует об обострении заболевания и связано с развитием у пациентов пневмонии и плеврального выпота.

Выявление локальных зон гиперперфузии при ОФЭКТ в структурно неизменной легочной паренхиме при МСКТ, имеющих в динамике «мигрирующий» характер может свидетельствовать о положительном прогностическом течении заболевания, а при значительном дефиците перфузии выявление локальных зон гиперперфузии небольших размеров указывает на повышение давления в легочной артерии и имеет отрицательное прогностическое значение.

Использование радионуклидных методов исследования с разработанными оригинальными способами обработки результатов исследований: программа ЭВМ "Анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких (LungScintAnalyser)" (№2016618130 от 21.05.2016 г.); изобретение № 2016123902 от 15.06.2016 г.); (новая технология ФС № 2011/081; патент №2350269, 2009,

Новая медицинская технология ФС №2009/295 02.09.2009 г.) способствует выявлению нарушений микроциркуляции на раннем этапе развития патологического процесса, оценке степени дефицита перфузии, расчету объема шунтируемой крови и выявлению коморбидных состояний у больных с хронической бронхообструктивной патологией легких. Их использование дает возможность своевременно поставить диагноз, выявить сопутствующую патологию, оценить влияние проводимой терапии.

#### Основные положения, выносимые на защиту

1. Нарушения микроциркуляции возникают на самом раннем этапе развития бронхообструкции, прогрессируя по мере развития патологического процесса. Это приводит к тому, что вентиляционная дыхательная недостаточность вследствие бронхообструктивной патологии легких, осложняется перфузионной, а впоследствии и диффузионной дыхательной недостаточностью.
2. На начальных стадиях развития бронхообструктивной патологии легких происходит снижение эндотелий-зависимой, а в последствии и нарушение эндотелий-независимой вазодилатации при сохранении неизменных вазоконстрикторных реакций, которые снижаются на поздней стадии бронхообструктивной патологии и сочетаются с ремоделированием сосудистой стенки.
3. Нарушение легочной перфузии при ХОБЛ разнородно по преимущественной локализации и проявляется в верхних, нижних отделах легких или диффузно. Локализация не связана с тяжестью заболевания, но коррелирует с уровнем эндотелиальных маркеров в крови: при верхне- долевого типа с sP-селектином и sVCAM-1; при нижне- долевого типа с сосудисто-эндотелиальным фактором роста А (VEGF-A), а при диффузном с эндотелином-1.
4. В качестве механизма компенсации нарушения легочной перфузии и повышения давления в ЛА у 54,6% больных с бронхообструктивной патологией легких формируются локальные зоны повышенного кровотока в структурно

неизменной легочной паренхиме (динамическая гиперперфузия); при тяжелой степени течения заболеваний зоны гиперперфузии возникают у 44,4 % больных, но теряют компенсаторный эффект (статическая гиперперфузия). В этих условиях снижению давления в системе легочной артерии способствует развитие шунтирования крови, что выявляется только в 10% случаев.

5. В патогенезе прогрессирования хронической бронхиальной обструкции имеет значение развитие ТЭЛА мелких ветвей или «thrombosis-in-situ», которые являются не только причиной ухудшения состояния больных, но и способствуют прогрессированию эмфизематозных изменений в легких. Применение препаратов с эндотелиотропным действием (сулодексид и розувастатин) способствует улучшению легочного кровотока и снижению выраженности воспаления в легочной ткани.

#### Степень достоверности и апробация результатов исследования

Высокая степень достоверности полученных научных результатов основана на использовании современных методов исследования, адекватных поставленным задачам, и математической обработки данных, полученных при анализе значительного объема экспериментального и клинического материала.

Основные вопросы диссертационного исследования доложены и обсуждены на X, XI, XIII, XV, XVI, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV Национальных Конгрессах по болезням органов дыхания (2001, 2003, 2005, 2006, 2010-2014 гг.). На Международном Невском Радиологическом Форуме (2003, 2005, 2007, 2009, 2011, 2013, 2015, 2017 гг.). На конференциях «Методы исследования микроциркуляции в клинике», СПб., 2003 г., «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике», СПб., 2005 г., на Всероссийском национальном конгрессе по лучевой диагностике и терапии (2008, 2009 гг.), на съезде лучевых диагностов Южного федерального округа, 2010 г., г. Краснодар, на Научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней», 2012, СПб., на заседании Санкт-Петербургского

общества пульмонологов, 2012 г., на XIII Северо-Западной научно-практической конференции по ревматологии, 2013, СПб., Научном конгрессе с международным участием «Рациональная фармакотерапия», 2013г. СПб., Булатовских чтениях, 2013 г, СПб, на IV Международном Конгрессе и Школе для врачей Кардиоторакальная радиология, 2016, Санкт-Петербург.

Так же по материалам исследования сделано 9 устных и постерных докладов на ежегодных Конгрессах Европейского Респираторного Общества: Стокгольм, 2002, 2007, Глазго, 2004, Копенгаген, 2005, Мюнхен, 2006, Берлин, 2008, Вена, 2009, Барселона 2010, Лондон, 2016.

Экспертиза материалов диссертации прошла на совместном заседании проблемных комиссий № 7 (Внутренние болезни с секциями пульмонологии и нефрологии) и № 11 (Патология с секцией биологических наук) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ.

#### Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения задач использована научная методология, включающая стандартизацию, анализ, сравнение и обобщение полученных результатов. Проведены экспериментальные исследования у 55 крыс, проведен анализ результатов клинических, лабораторных, инструментальных и рентгенорадиологических исследований у 758 пациентов с необратимой или частично обратимой бронхиальной обструкцией с последующей математической обработкой полученных данных.

#### Личное участие автора

Диссертант лично участвовал в планировании и организации работы, сборе материала, проведении радионуклидных исследований в эксперименте и в клинике, систематизации, обработке, анализе, обобщении и представлении

полученных данных. Автором сформированы выводы и практические рекомендации.

#### Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 87 научных работ, из них 36 в журналах рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования результатов исследования, выполненных на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Получены 2 патента на изобретение, 2 Новых медицинских технологии, 1 программа для ЭВМ.

#### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 303 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Диссертационная работа содержит 63 таблицы, в том числе 16 таблиц в приложениях, иллюстрирована 63 рисунками. Список использованной литературы включает 572 источника, из которых 293 отечественные, 269 зарубежные публикации.

# ГЛАВА 1. НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ВЕНТИЛЯЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ, МЕТОДЫ ОЦЕНКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Хроническая обструктивная патология легких: современные представления.

Термин хроническая обструктивная патология легких (ХОПЛ) в настоящее время объединяет заболевания, основным признаком которых является медленно прогрессирующая необратимая бронхиальная обструкция с нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности. Основным заболеванием, входящим в эту группу болезней дыхательной системы, является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ, COPD - chronic obstructive pulmonary disease), которая приобретает всё большее значение, как с медицинской, так и с социально-экономической стороны, поскольку отмечена значительная распространенность и рост заболеваемости во всем мире, поздняя диагностика, частая инвалидизация и высокая смертность (Чучалин А.Г., 2015; Авдеев С.Н., и др., 2015; GOLD, 2014).

Как свидетельствуют современные эпидемиологические исследования, в странах Европы и Северной Америки ХОБЛ страдают от 4 до 15% взрослого населения ХОБЛ, в России ХОБЛ занимает 1-ое место (55%) в структуре заболеваемости болезнями органов дыхания по сравнению с бронхиальной астмой (19%) и пневмонией (14%), а всего на планете страдает 600 млн. человек. ХОБЛ является заболеванием, при котором неуклонно растет уровень смертности. По данным ВОЗ к 2020 году эта болезнь будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е в структуре смертности (Авдеев С.Н. и др., 2010, 2014,

2015; Чучалин А.Г. и др., 2014, 2015; Мацкул В.С.2014, Леонов С.А.,2014; Трисветова Е.Л. и др., 2015; Иванова Е.В., и др.,2015; Bala S.2010).

До недавнего времени термин «ХОБЛ» включал в себя хронический обструктивный бронхит, хронический гнойный обструктивный бронхит, эмфизему лёгких (вторичную, возникшую как морфологическое изменение в лёгких в результате длительной бронхиальной обструкции), пневмосклероз, лёгочную гипертензию, хроническое лёгочное сердце (МКБ №10, 2015). Каждое из этих понятий отражает особенности морфологических и функциональных изменений на разных стадиях болезни (Шмелев Е.И., 2003; Татарский А. Р., и соавт. 2004; Чучалин А.Г., 2004, 2007, 2008; 2013; Жестков А. В., 2009; Barnes P.J., 2000; Celli B.R. et al.,2004, 2005; Lopez A.D. et al., 2006; GOLD 2011, 2013). В интерпретации ХОБЛ прослеживаются две тенденции: одна из них связана с выделением определенной группы заболеваний нижнего отдела дыхательных путей; другая направляет врача на выделение той стадии обструктивных легочных заболеваний, когда появляются признаки дыхательной недостаточности, и обструкция носит необратимый характер (А.Г.Чучалин, 2000, 2015; Adcock I.2016). Развитие заболеваний происходит в результате дегенеративно-дистрофических изменений и/ или воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхиального дерева вследствие разнообразных причин эндогенного и экзогенного характера: длительным воздействием табачного дыма, пыли, поллютантов, токсических газов, аллергенов, респираторных инфекций (Abbott G.F. , 2009; Jobst V.,et al., 2016). Главным патофизиологическим критерием бронхиальной обструкции является ограничение скорости воздушного потока, обусловленное сочетанным поражением бронхов и разрушением межальвеолярных перегородок паренхимы легких. При этом наблюдается значительные нарушения механики дыхания, вентиляционно-перфузионных соотношений и дисфункции вентиляции. Соотношение между этими патогенетическими звеньями патологического процесса варьирует, определяя конкретную клиническую симптоматику.

До недавнего времени в группу хронических обструктивных болезней легких, или, как их ещё называли, хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), относили ряд отличающихся по клиническим проявлениям и патогенезу заболеваний, объединенных вместе благодаря наличию частично обратимой прогрессирующей обструкции дыхательных путей, таких как гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз, облитерирующий бронхиолит, альвеолиты разной природы. Обобщенных данных по выявлению бронхообструктивных нарушений у этих больных нет. При этих состояниях бронхиальную обструкцию рассматривают как синдром (Федосеев Г.Б.,1995; Шмелев Е.И. 2003; Пухлик Б.М. 2008; Зайков С. В. 2009, Чучалин А.Г. и др.,2014; Визель А.А., и др.,2009, 2014; Лесняк В.Н. и др., 2016; Нюо Jin Kim, 2011; Cavagna L., et al., 2013; Conway R., et al., 2014; Richeldi L., 2014). При этом клинические проявления бронхиальной обструкции однотипны, независимо от причины, их вызвавшей, однако, этиологические факторы, патогенез и сроки развития болезни разные, и влияние бронхообструктивного синдрома на течение заболеваний остается недостаточно изученным. Этот обобщенный подход существенно затрудняет эпидемиологические исследования, разработку критериев диагностики и принципов терапии ввиду различий патогенеза нозологий, входивших в понятие ХНЗЛ (Терехова Е.П., 2013; Косарев В.В., 2013, Визель А.А. и др., 2010, 2015; Чучалин А.Г. и др., 2014; Бестаев Д.В., 2014; Каменева М.Ю.2015; Ernawati D.К.,2008; Antin-Ozerkis D.,et al., 2010; Decramer M.,2008,2012; Assayag D.,et al., 2014).

## 1.2 Основные механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

### 1.2.1 Провоцирующие факторы развития ХОБЛ.

В развитии хронической обструктивной болезни легких большую роль играют различные факторы риска, которые подразделяют на несколько групп: внешние и внутренние, доказанные и предполагаемые, однако все авторы сходятся в том, что главный фактор риска (80-90 % случаев) — курение. Раздражающие вещества табачного дыма (смолы и цианистый водород) обуславливают развитие бронхита и эмфиземы. Курение причиняет вред механизмам фильтрации вдыхаемого воздуха в организме. Химические вещества табачного дыма, в особенности цианистый водород, акролеин, аммиак, двуокись азота и формальдегид, оказывают прямое пагубное воздействие на реснички бронхов, являющиеся частью естественного очистительного механизма в легких людей. Повреждение этой системы может привести к скоплению слизи и токсичных веществ в легких. Известно, что клинически значимые стадии эмфиземы встречаются почти исключительно только у курильщиков. Тяжесть эмфиземы у курильщиков возрастает в зависимости от числа выкуриваемых в день сигарет и стажа курения. Почти все те, кто выкуривает более 20 сигарет в день, обнаруживают некоторую степень эмфиземы, курильщики имеют в 30 раз более высокий риск развития ХОЗЛ по сравнению с некурящими. Показатели смертности от ХОБЛ среди курильщиков максимальны, у них быстрее развивается обструкция дыхательных путей и одышка, приблизительно 80% смертей от ХОБЛ относятся на счет курения (Григорьева Н. Ю. 2011; Мацкул В.С. 2014; Чучалин А.Г., и др., 2014; Визель А.А., и др., 2015, GOLD 2014).

ХОБЛ может возникать и при длительном вдыхании промышленных вредных газов или частиц, при воздействии атмосферных загрязнений – выбросов промышленных предприятий, автомобильных выхлопов. Провоцирует развитие ХОБЛ пыль, содержащая кадмий и кремний, поэтому среди профессиональных факторов на первом месте стоит горнодобывающая промышленность. Отмечается, что комбинированное воздействие табачного дыма и производственных поллютантов наиболее вредно. Потенцирующее влияние курения и промышленной пыли обусловлено общностью патогенетического

механизма влияния на легочную ткань. (Соодаева С.К., 2002; Черногорюк Г.Э., и др., 2008; 2013; Жестков А. В. И др., 2009; Титова О.Н. и др., 2014; Авдеев С.Н. 2015; Трисветова Е.Л., и др., 2015; Begin R. 1995; Bellia V. et al. 2003; Anderson С.К., 2010; Biljak V.R. et al., 2011; Decramer M., et al., 2012; Kauczor H.-U. 2016).

В пользу роли наследственности указывает факт, что далеко не все курильщики с большим стажем становятся больными ХОБЛ. Ранее в группу хронических обструктивных заболеваний легких относили дефицит  $\alpha$ -антитрипсина, который приводит к развитию эмфиземы, хронического бронхита и формированию бронхоэктазов. В США среди больных врожденный дефицит  $\alpha$ -антитрипсина выявлялся менее чем в 1 % случаев (Кузубова Н.А., 2009; Гобунков С.Д., и др., 2012; Чухловин А.Б., 2015; Parr D.G., 2004; Regan E.A. et al., 2010; Hersh C.P. et al., 2011; Paulin LM et al. 2015).

### 1.2.2 Роль хронического воспаления в развитии ХОБЛ

В патогенезе ХОБЛ наибольшую роль играют следующие процессы: хронический воспалительный процесс, развитие дисбаланса между протеиназами и антипротеиназами; окислительный стресс (Черняк Б.А., 2008; Черешнев В.А. и др., 2012; Черняев А.Л., и др., 2012; Кадушкин А. Г. и др., 2012; Васенина Е.Е. 2013; Шпагина Л.А. 2009, 2013, 2015, Кузьмина Л.П. 2015, Гайнитдинова В.В., и др., 2015; Bowler R.P., 2006; Chong J., 2011, Rodri'guez E., et al., 2014; Paulin L.M. et al., 2015). По данным Скворцова В.В., 2008, Сапёрова В.Н. 2015 в воспалительный процесс вовлекаются не только структуры дыхательных путей и паренхимы легких, но и сосуды малого круга кровообращения. Перечисленные механизмы представляют объекты проводимых в настоящее время фундаментальных и клинических исследований, а также потенциальные «точки» приложения методов диагностики и лечения.

В воспалительной реакции участвуют практически все клеточные элементы иммунной и респираторной систем, но ключевая роль принадлежит макрофагам, Т-лимфоцитам и нейтрофилам. Количество макрофагов в дыхательных путях больных ХОБЛ увеличивается до 25 раз за счет миграции из крови моноцитов (в ответ на моноцит-селективные хемокины) и уменьшения апоптоза макрофагов (Шпагина Л.А., 2013). У пациентов с ХОБЛ повышаются концентрации многих воспалительных медиаторов, которые привлекают воспалительные клетки из кровотока (факторы хемотаксиса), усиливают воспалительный процесс (провоспалительные цитокины) и вызывают структурные изменения (факторы роста). По мнению многих авторов (Аверьянов А.В. 2008; Суркова Е.А., и др., 2008; 2010; Федосенко С.В., и др., 2011; Наконечников С.Н. и др., 2011; Варюшина Е.А. 2012; Лямина С.В., и др., 2013; Кузубова Н.А. и др., 2014; Черногорюк Г.Э., и др., 2014) баланс системы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, регулирующих их выработку и взаимодействие, а также привлекающих к месту воспаления новые иммунокомпетентные клетки, определяет степень перехода обратимой обструкции дыхательных путей в необратимую и, следовательно, определяет тяжесть течения ХОБЛ.

Несмотря на значительный прорыв в области изучения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при развитии ХОБЛ остаются малоизученными некоторые из них, такие как интерлейкин-17 (ИЛ-17) и MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). Известно, что ИЛ-17 является мощным регулятором нейтрофилов при развитии воспалительных респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний (L.E. Harrington и H. Park, 2005, Cheng X., et al., 2008; Sonderegger I., et al., 2006; O'Connor W., et al., 2010). Этот цитокин, наряду с ФНО- $\alpha$  обладает профибротической активностью и регулирует, а возможно, запускает фиброзные процессы во всех структурах бронхолегочной ткани и пульмональных сосудов. Так как фибротические изменения стенок артерий повышают сопротивление в ЛА, развивается вазоконстрикция и

ремоделирование сосудистой стенки, что является одним из патогенетических механизмов формирования вторичной ЛГ. Поэтому уточнение роли ИЛ-17 в развитии вторичной легочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ заслуживает отдельного внимания. По данным Chenggang Li et al., 2012 выявлено участие ИЛ-17 в развитии воспалительных заболеваний и фиброзных изменений в легких, в проведенном исследовании у больных, перенесших грипп H1N1, течение которого осложнялось развитием тяжелой пневмонии и распространенным легочным фиброзом, были обнаружены высокие концентрации ИЛ-17 в крови и биопсийном материале легких.

В настоящее время обсуждается роль и значение моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) в развитии воспаления, атерогенеза и изменений сосудистой стенки. Известно, что под воздействием провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ , стимулируется его продукция. MCP-1 является одним из основных хемокинов для моноцитов/макрофагов и активированных Т-лимфоцитов, и он обнаруживается в большом количестве в богатых макрофагами областях и в зонах инфаркта. Известно также, что этот протеин вызывает повышение выработки основного профиброгенного цитокина - трансформирующего фактора роста бета-1, способствуя развитию интерстициального фиброза. Под воздействием MCP-1 происходит также пролиферация гладкомышечных клеток сосудов с секрецией ими провоспалительных цитокинов, способствующих прогрессированию заболевания за счет сосудистого повреждения (Кухтина Н. Б., 2009, Никитина В.В., 2010, Кузнецов А.Н. и др., 2011, Viedt С.2002).

Итак, воспалительные изменения, которые вызываются патологическим действием ингаляционных повреждающих факторов, ведут к изменениям в стенке бронхиального дерева, нарушая мукоцилиарный клиренс и изменяя эластические свойства бронхов; повреждениям в паренхиме легких, что приводит к эмфиземе, а также в легочных сосудах, которые также поражаются в процессе воспаления. Требуется уточнения, что же происходит с кровообращением в легких на этапах

развития эмфизематозной перестройки легочной ткани, как соотносятся изменения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов со степенью нарушений кровотока и изменениями в паренхиме легких.

### 1.2.3 Роль сосудистого компонента в развитии ХОБЛ

В последнее время все больше внимания уделяется изменениям сосудов малого круга кровообращения при ХОБЛ. Первая работа, посвященная роли сосудистого фактора в развитии эмфиземы легких принадлежат перу русского ученого Э. Изаксона (1870 г.), который изложил гипотезу происхождения эмфиземы вследствие микротромбозов капиллярного русла легочной артерии, с последующей дистрофией и атрофией межальвеолярных перегородок. Р. Thomas (1959 г.), оперируя пациентов с ХОБЛ, описывал сосудистую ишемию и дегенеративные изменения в области пораженных участков легкого. Он считал пусковым фактором в формировании булл сосудистую ишемию легкого. Ряд авторов в ходе ангиопульмографии выявляли неполноценность сосудов в области «плаща» легкого (Chapman K.R, Stockley R.A, Dawkins C, 2005). Такие же изменения были продемонстрированы Wrright J.I. с соавт. в 2005, 2007 гг. в экспериментальных исследованиях на морских свинках, подвергавшихся хронической экспозиции к табачному дыму.

Однако окончательно роль сосудистого компонента в развитии ХОБЛ до настоящего времени не установлена. В работах Voelkel N.F. (2005, 2006), указывается на роль эндотелиальной дисфункции, приводящей к увеличению тромботической активности, что суммарно ведет к развитию тромбоэмболий легких и образованию тромбозов *in situ* в мельчайших сосудах легких у больных хронической обструктивной болезнью. В клинических работах Макаровой М.А., 2011; Лукиной О.В., 2013; Овчаренко С.И., 2015, Palange P. 2006, 2008; Tillie-Leblond I. 2006; Sprunger D.B. 2012; Boschetto P., 2012, Peter K. MacCallum, 2013 были продемонстрированы данные о внутрисосудистом тромбообразовании у

больных ХОБЛ. Не исключается травма эндотелия, в том числе нейтрофильной эластазой, что может служить одним из звеньев патогенеза ХОБЛ. В экспериментальных работах у крыс блокада рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) приводила у них к развитию эмфиземы легких (Kerr J.S, et al. 1985). Данная теория патогенеза эмфиземы говорит в пользу первичного поражения эндотелия и капиллярной системы легких, и она не потеряла своей актуальности и в настоящее время.

Процессы ангиогенеза и сосудистого ремоделирования у больных ХОБЛ до конца не изучены. Основную роль в развитии ангиогенеза и легочного сосудистого ремоделирования принадлежит фактору роста эндотелия (VEGF), фактору роста фибробластов (FGF) и эндотелиальному фактору роста (СЭФР). Было доказано, что VEGF способствует пролиферации клеток в интиме легочной артерии у пациентов с ХОБЛ уже на ранней стадии (Barbera др., 1994; Peinado и др., 1999 Dvorak HF., 2002, Beenken A., 2009; Turner N., 2010; Goetz R., 2013; Katoh M., 2014). Имеются сведения о повышенной экспрессии VEGF в мышечном слое легочной артерии у пациентов с умеренной ХОБЛ. Однако, по данным Siafakas и др. 2007 у больных ХОБЛ тяжелого течения, несмотря на интенсивное ремоделирование сосудов малого круга кровообращения, показатели VEGF были низкие. Было высказано предположение, что VEGF может быть вовлечено в патогенез эмфиземы через механизм апоптоза. Апоптоз эндотелия приводит к потере капилляров, что может быть центральным механизмом развития эмфиземы и атрофии мышечного слоя артерий (Tuder др., 2012; Tang и др., 2004, Петраке и др., 2006; Voelkel и др. 2006). В экспериментальном исследовании на мышцах при внутриперитонеальном введении каспазы-3 было обнаружено повышение апоптоза альвеолярного эпителия с последующим расширением альвеолярных пространств (Aoshiba K. et al., 2003, Platakis и et al., , 2006). На процесс апоптоза оказывает влияние другой фактор роста - сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР). В экспериментальных исследованиях было

продемонстрировано, что при блокаде рецепторов к СЭФР не происходит усиление апоптоза и расширение альвеол (Tuder R.M. et al., 2003).

В работах Beenken A., 2009; Turner N., 2010; Goetz R., 2013; Katoh M., 2014 было отмечено, что факторы роста фибробластов (FGF) могут играть ключевую роль в ремоделировании сосудистой стенки. Стимулировать ангиогенез может само по себе повышение артериального давления при ХОБЛ через напряжение сдвига на эндотелии (Булдакова И.А., 2011; Авдеев С.Н. и др., 2013; Царева Н., 2015). У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ имеет место повышение экспрессии трансформирующего ростового фактора бета (ТФР- $\beta$ ) как в интимае, так и в меди легочных артерий, так Tai H. и соавт. (2006) предположили, что ТФР- $\beta_1$  участвует в ремоделировании интимального слоя сосудов. В настоящее время изучены отдельные звенья патогенеза сосудистой перестройки, но остается много нерешенных вопросов: какие механизмы вазоконстрикции или вазодилатации играют основную роль в изменении реактивности легочной артерии при формировании бронхообструктивной патологии легких. На каком этапе заболевания происходят изменения в сосудистом звене легких и миокарда. Какие механизмы компенсации возникают в сосудистом русле легких при нарастающей гипоксемии. Кроме этого, исследовательских работ по выявлению изменений лёгочных сосудов в ранней стадии заболевания нам не встретилось в доступной литературе.

#### 1.2.4 Роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений легочной микроциркуляции при ХОБЛ

Положение эндотелия на границе циркулирующей крови и бронхоальвеолярного пространства делает его наиболее уязвимым для различных патогенных факторов (сигаретного дыма, оксидантных поллютантов и др.), способных вызвать повреждение эндотелиоцитов (преимущественно в мелких

артериолах и капиллярах), следствием чего является смена их фенотипической активности и утрата основных функций.

Эндотелий обеспечивает путь с низким сопротивлением для распространения локально возникших изменений мембранного потенциала вдоль стенок артериол, осуществляя продольную связь эндотелиальных и гладкомышечных клеток через щелевые контакты (коннексоны) и обеспечивая внутриорганный синхронизацию микроциркуляторных реакций (Schmidt V.J. et al., 2008; Schmidt K. et al., 2016). Расстройство вазорегулирующей функции эндотелия в результате дисбаланса продукции вазоконстрикторных и вазодилатирующих субстанций непосредственно отражается на состоянии легочной микроциркуляции, что выявлено у 72% больных ХОБЛ (Кузубова Н.А. и др., 2010; Voelkel N.F., Cool C.D., 2003). По данным Peinado V.I. et al., 2008; Marčić L. et al., 2013 дисфункция эндотелия возникает на самых ранних стадиях формирования ХОБЛ, когда еще нет значимых изменений показателей вентиляционной функции, но имеют место нарушения адгезионных, антикоагуляционных, метаболических и прочих функций, присущих интактному эндотелию. Однако данные о взаимосвязи инициированной внешними факторами эндотелиальной дисфункции и дисциркуляторными изменениями в легочном микрососудистом русле практически отсутствуют.

Недавние исследования показали, что эндотелиоциты участвуют в трансцитозе альфа-1-антитрипсина (А1АТ) из легочной микроциркуляции в эпителиальные клетки легких и альвеолы, как известно, одной из его функций является защита легких от фермента эластазы, повреждающей соединительную ткань и способствующей развитию эмфиземы (Жигальцова-Кучинская О.А., и др., 2015; Lockett A.D. et al., 2014). По мере нарастания степени тяжести ХОБЛ увеличивается и степень дисфункции эндотелия даже в период стабильного течения заболевания (Кузубова Н.А. и др., 2013), при этом степень ее выраженности усиливается в период обострений болезни (Takahashi T. et al., 2012).

Ключевые факторы прогрессирования ХОБЛ - хроническое воспаление и хроническая гипоксия - способствуют дальнейшему ухудшению функционального состояния легочного эндотелия, что опосредует структурную перестройку (ремоделирование) сосудистой стенки мышечных артерий и артериол, приводя к увеличению сопротивления кровотоку, развитию легочной гипертензии и хронического легочного сердца.

Можно говорить, что достижения последних лет в изучении структуры и функции эндотелия сосудов открыли совершенно новые его свойства. Эндотелий оказался огромной эндокринной железой, вырабатывающей широкий спектр биологически активных веществ. Биологически активные вещества эндотелия участвуют во многих механизмах гомеостаза, в том числе и в регуляции местного кровотока. В физиологическом состоянии БАВ эндотелия создают условия для адекватного местного кровотока, синтезируя мощные антикоагулянты, являющиеся и вазодилататорами. Активность эндотелия в норме обеспечивает трофику органов и выполняет защитную функцию благодаря наличию в эндотелии высокоорганизованных механизмов саморегуляции.

При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы, причем часть из них (ренин-ангиотензиновая система) оказывают влияние на всю сердечно-сосудистую систему. При неблагоприятных условиях (гипоксия, нарушения обмена веществ и т.п.) эндотелий становится инициатором (или модулятором) многих патологических процессов в организме (Вальвачев А.А.2006).

### 1.2.5 Развитие легочной гипертензии и легочного сердца

Истинная частота легочной гипертензии (ЛГ) у больных хронической обструктивной болезнью легких до сих пор не выяснена окончательно, при этом ясно, что ЛГ ее прямое следствие хроническое легочное сердце - являются

наиболее частыми и прогностически неблагоприятными осложнениями ХОБЛ. Однако многие авторы (Авдеев С.Н., 2013, Чазова И. Е., 2015, Царева Н., и др., 2015, Cottin, V. 2010; Stone A.C.,2011; Washko G.R. et al., 2011; Orr R.,2012) описывают редкие случаи повышения давления в системе легочной артерии, причем показатели давления увеличиваются по мере утяжеления ХОБЛ и коррелируют с ухудшением состава газов артериальной крови, а по наблюдениям Oswald-Mammosser M, et al., 1991 повышение давления в легочной артерии происходило только у 20% обследованных с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких.

Развитие лёгочной артериальной гипертензии связывают с гипоксической вазоконстрикцией. Альвеолярная гипоксия вызывает вазоконстрикцию сосудов легочной артерии посредством прямых и непрямых механизмов. Прямой эффект гипоксии связан с развитием деполяризации гладкомышечных клеток сосудов и их сокращением. В настоящее время доказано, что к деполяризации гладкомышечных клеток и легочной вазоконстрикции приводит изменение функции калиевых каналов клеточных мембран. Непрямым механизмом гипоксической легочной вазоконстрикции является воздействие на стенку сосудов эндогенных медиаторов, таких как лейкотриены, гистамин, серотонин, ангиотензин II и катехоламины (Р. Поль Роберт сон, 1992; Мартынюк Т. В.,2012; Пачерских Ф.Н., 2015; Humbert M.,2007). К развитию ЛГ приводят и другие нарушения газообмена, такие как гиперкапния (повышение  $P_aCO_2$ ) и ацидоз. Предполагается, что в основе повышения давления в ЛА в данном случае лежит не прямая вазоконстрикция, а повышение сердечного выброса (MacNee W.1994).

Нарушению эндотелиальной функции воспалительно-измененных сосудов малого круга придается в настоящее время большое значение в генезе легочной гипертензии и легочного сердца, которые являются закономерным исходом ХОБЛ. По мнению многих авторов, эндотелиальная дисфункция является первым звеном в цепи патогенетических факторов легочной гипертензии (Гичкин А.Ю., и др., 2010; Киняйкин М.Ф., 2010,2012; Наконечников С.Н., 2011; Некрасов А.А.,

2011; Макарова М.А., и др., 2011; Кузубова Н.А., и др., 2013, Агеева Т.С., и др., 2013; Жук О.А., и др., 2014; Майкл А.Гриппи, 2014, Михеев А.В. 2015). Хроническая гипоксемия приводит к повреждению сосудистого эндотелия, что сопровождается снижением продукции эндогенных релаксирующих факторов: простациклина (PGI<sub>2</sub>), простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), оксида азота (NO)(Авдеев С.Н., 2015, Наконечников С.Н., 2011; Прониченко Л. В., 2011; Явная И.К.2012).

Провоспалительные цитокины также играют роль в развитии легочной гипертензии при ХОБЛ. ФНО- $\alpha$  – провоспалительный цитокин, обладающий потенциально модулирующим действием на циркуляцию в легких. Ранее было показано, что ФНО- $\alpha$  повышает реактивность сосудов, снижает выработку простациклина в легочной артерии, а также потенцирует вазоконстрикцию, связанную с действием фактора активации тромбоцитов (Прибылов С.А., 2007; Тимашева Я. Р, 2007. Уклистая Т. А., 2011, Шпагина Л.А. 2015, Bowler R.P.,2006; Chong J.,2011, Rodri'guez E., et al,2014).

Изменения вязкости плазмы и изменения механики дыхания могут также отвечать за развитие лёгочной артериальной гипертензии у больных с более тяжелыми формами ХОБЛ (Емельянов А. В.2004).

Развитие хронической ЛГ у больных ХОБЛ ассоциировано с развитием структурных изменений сосудистого русла – ремоделированием легочных сосудов: пролиферацией меди, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиции (Кароли Н.А., и др.,2007; Кузубова Н.А., 2009; Макарова М.А., 2011; Киняйкин М.Ф., 2010, 2012; Joppa P. et al 2006; Palange P. 2006, 2008; Boschetto P.,2012). Однако ремоделирование легочных артерий встречается не только при далеко зашедших стадиях ХОБЛ, но и у больных на ранних этапах развития заболевания (Быканова А.В., 2007; Черняев А.Е, Самсонова М.В. 2007, 2011). К другим структурным факторам, ведущим к развитию ЛГ при ХОБЛ, относятся сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких; компрессия легочных сосудов в результате выраженной легочной гиперинфляции,

что также наблюдается при тяжелой эмфиземе (Бродская Т.А., 2009; Булдакова И.А., 2011; Жук О.А., и др., 2014).

Относительная важность того или иного фактора в развитии нарушений у каждого больного различна и трудно поддается определению.

### 1.3 Регуляция легочного кровотока в норме

Иннервация легочных сосудов значительно уступает иннервации сосудов большого круга кровообращения. В экспериментальных работах у млекопитающих были обнаружены адренергические и холинергические эфферентные нервы в легочных артериях и венах. Установлено, что больше всего нервных волокон сосредоточено в крупных сосудах, а в микрососудах их количество уменьшается. Возбуждение  $\alpha$ -адренорецепторов вызывает вазоконстрикцию, а  $\beta$ -адренорецепторов — вазодилатацию. Альфа-адренергические механизмы незначительно влияют на регуляцию тонуса гладкой мускулатуры сосудов легкого. При блокаде  $\beta$ -адренорецепторов усиливается вазоконстрикторный ответ на катехоламины, которые стимулируют оба типа рецепторов, а также повышается тонус гладкой мускулатуры (Рогоза А.Н., 1982; Ткаченко Б.И., 1984; Шерон А.С. Раундз., 1995; Кузубова Н.А., и др., 2013; Титова О.Н., и др., 2014; Федин А.Н., и др., 2014; Nyman AL, 1986; Cal-verley, et al., 2003; Castro S. 2007; Man S.F., 2011; Vasilyev G. F., 2015).

Не совсем ясно, почему при богатой иннервации сосудистой сети в легких влияние нервной регуляции на сосудистый тонус мало. Вероятно, нервные механизмы регуляции заключаются в перераспределении сосудистого сопротивления таким образом, чтобы обеспечить адекватное регионарное и полное легочное кровообращение. Требуется уточнения степень повреждения рецепторных структур, участвующих в формировании сосудистого тонуса легочных артерий в процессе развития хронической обструктивной болезни легких.

#### 1.4 Особенности кровообращения в легких

Кровообращение в легких, по своему, уникально. Оно осуществляется через системы легочных и бронхиальных артерий. Легочные сосуды, главным образом, принимают участие в газообмене через аэро-гематический барьер и кровоснабжение альвеол, а бронхиальные выполняют функцию кровоснабжения трахеобронхиального дерева. Но четкой границы между этими двумя системами нет, поскольку конечные ветви бронхиальных артерий доходят до респираторных бронхиол, а питание альвеол (конечного звена дыхательной системы) проходит через капиллярную сетку легочных сосудов. Бронхиальные артерии в легочной ткани образуют анастомозы с ветвями легочной артерии, образуя артерио-артериальные и артерио-венозные анастомозы. В условиях легочной артериальной гипертензии или других нарушениях кровотока анастомозы могут сыграть роль коллатерального кровообращения (Мельников А.В., 1922; Miller G. A. et al., 1971, Матюшенко А.А., 2015).

Капиллярное русло легких — самое большое среди органных сосудистых сетей. Анатомо-морфофункциональное строение легочной артерии достаточно хорошо известно. Легочная артерия делится на 17 порядков, начиная от альвеол и кончая главной легочной артерией. Средний диаметр лёгочных капилляров (10 мкм), т.е. меньше, чем средний диаметр капилляров большого круга (Бисенков Н. П., 1963, Эдвард Морган-мл., 2000). Лёгочные капилляры не имеют сократительных элементов или мышечных клеток, поэтому они не могут активно сокращаться, однако они могут пассивно расширяться. Уменьшение диаметра капилляров может происходить вследствие набухания эндотелиальных клеток, скопления периваскулярного трансудата или при увеличении альвеолярного или внутриплеврального давления. Капилляры также могут расширяться в ответ на увеличение притока крови (Науменко Ж.К. 2008).

По мнению Glazier J.B. (1969) функционально легочные микрососуды делятся на два типа — рекуррентные (микрососуды, которые в обычных условиях

находятся в спавшемся состоянии, но при повышении давления расширяются и наполняются кровью) и микрососуды с постоянной циркуляцией, способные к перерастяжению при повышении давления. Какие из микрососудов включатся в процесс кровообращения при тех или иных обстоятельствах, до конца не ясно. Однако известно, что в верхушке легкого преобладают рекуррентные капилляры, в средней зоне - сосуды с постоянной циркуляцией и рекуррентные, а в нижней зоне, вероятно, преобладают микрососуды, способные к перерастяжению (Glazier J.B. 1969, Rosenzweig D.Y., 1970, Gil J., 1980; Науменко Ж.К. 2008). Роль разных типов сосудов в поддержании нормального кровообращения в легких до сих пор не выявлена. Нам не встретилось ни одной работы, в которой хотя бы в какой-то степени были бы обозначены особенности изменения кровообращения при заболеваниях легких, и была бы оценена функция так называемых «рекуррентных сосудов» и «сосудов с постоянной циркуляцией крови».

Известно также, что на состояние легочного кровообращения влияют так называемые зоны Веста (West J.B., et al., 1977, 1990), которые определяются гравитацией и положением тела (рис.1). В зоне 1 преобладают «рекуррентные капилляры», которые подвергаются компрессии со стороны воздействующего на них со всех сторон альвеолярного давления, открываются и включаются в процесс микроциркуляции во время систолы. В зоне 2 кровоток через капилляры прерывистый (открыт, когда венозное давление превышает альвеолярное и наоборот). В зоне 3 движение крови обеспечивается разницей давлений (РА – РV). Эта разница в пределах зоны остается постоянной, однако поток крови может быть увеличен при повышении давления, когда включаются капилляры, способные к перерастяжению. Происходит увеличение просвета капилляров в верхне-нижнем направлении и вовлечение новых капилляров. В 3-ей зоне Веста перфузия больше вентиляции. Эта зона легких лучше вентилируется, лучше перфузируется, но перфузионный градиент значительно выше. Можно предположить, что именно в этой зоне создаются условия, благоприятные для газообмена. Зона 4. Наиболее зависимая зона со сниженным кровотоком. В этой

зоне альвеолы могут плохо вентилироваться, что ведет к местной альвеолярной гипоксии, альвеолярной вазоконстрикции и повышению сосудистого сопротивления (Гайдес М.А. 2012).

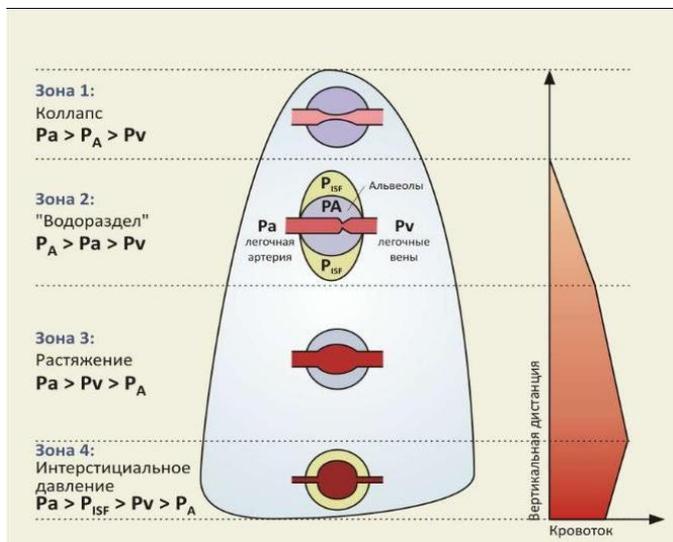


Рисунок 1- Зоны Веста — функциональная характеристика легких.

В связи с этим возникают вопросы о степени вовлечения «рекуррентных сосудов» и сосудов «с постоянной циркуляцией крови» в процессе развития бронхообструктивной патологии легких, особенностей восстановления их функции в процессе проводимого лечения, а также степени влияния их гравитационного расположения на особенности изменений кровообращения при заболеваниях легких, исследовательских работ на эту тему нам не встретилось.

### 1.5 Методы диагностики нарушений кровообращения в легких при обструктивных заболеваниях

Основными задачами лучевой диагностики ХОБЛ являются определение характера и степени выраженности морфологических изменений в легочной ткани и поражения сосудистого русла. В зависимости от поставленных задач исследования могут использоваться различные методы лучевой диагностики, в комплексе, или, исходя из определенных требований к получению результата.

Лёгочное кровообращение у больных с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких до недавнего времени выглядело как белое пятно на карте. Определение механизмов сосудистой патологии лёгких при развитии и прогрессировании ХОБЛ сдерживалось трудностями в изучении структуры и функции лёгочного кровообращения и правого желудочка, поскольку ранее для этого существовали только инвазивные методы.

Оценка кровообращения в легочной ткани во многом основывается на методах, которые можно разделить на лабораторные методы (определение вязкости крови, исследование газов крови, ЭХО-КГ) и лучевые методы (рентгенологические и методы радионуклидной диагностики) (Габуния Р.И., 1985; Шиллер И., Осипов М.А. 2005; Булдакова И.А., 2011 Жук О.А., и др., 2014).

Необходимо также отметить, что в исследованиях многих авторов ведущая роль отводится анализу изменений клинико-инструментальных показателей и нарушений в паренхиме легких, происходящим при ХОБЛ (Авдеев С.Н., и др., 2013, 2015; Визель А.А., и др., 2014; Лукина О.В., 2014; Чучалин А.Г., и др., 2014, Воронина Л.П. 2014; Jacob J., 2016). Однако, работ, которые касались бы изменений микроциркуляции в легких при прогрессировании заболевания и особенностям изменения кровообращения в процессе лечения больных ХОБЛ чрезвычайно мало (Амосов В.И., 1996; Кузубова Н.А., 2010; Бондарь В.Г., и др., 2015, 2016).

### 1.5.1 Радионуклидные методы диагностики

Радионуклидная диагностика включает в себя перфузионную сцинтиграфию, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с применением совмещенных технологий (ОФЭКТ-КТ).

Все методики радионуклидной диагностики основаны на использовании так называемых радиофармацевтических препаратов (РФП) и специальных

радиологических приборов (гамма-камер). Для изучения кровообращения в легких применяется (перфузионная сцинтиграфия) и оценки вентиляции легочной ткани (вентиляционная сцинтиграфия) (Иванов А.К., и др., 1999; Агеева Т.С., и др., 2013). В последнее время одним из наиболее перспективных способом оценки микроциркуляции в легких является метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких (ОФЭКТ). Двухдетекторное сканирование позволяет получить полипозиционное изображение легких на продольных, боковых и поперечных срезах, оценить состояние лимфатических узлов средостения, восстановить объемную реконструкцию объекта. Качество изображения и информативность исследования повышаются, за счет повышения разрешающей способности до 0,5 см, в сравнении с 3 см традиционной методики. Сцинтиграфическая картина пациентов страдающих бронхообструктивной патологией зависит от степени обратимости нарушений бронхиальной проходимости и может достоверно изменяться на фоне терапии с частичным восстановлением кровотока в менее измененных участках легочной паренхимы (Амосов В.И. и др., 2012; Collart J.P. 2002; Bajc M. et al., 2004, 2009; Hasegawa V., 2006).

Основным методом исследования кровообращения в легких традиционно является перфузионная сцинтиграфия. Метод основан на визуализации капиллярного русла легких с помощью  $^{99m}\text{Tc}$ -МАО (макроагрегаты альбумина человеческой сыворотки крови), меченные технецием – 99 (молибденовый генератор), которые при внутривенном введении эмболизируют небольшую часть капилляров легких и распределяются пропорционально кровотоку. Частицы МАО диаметром 10–40 микрон не проникают в паренхиму легких, а временно окклюдзируют капиллярный кровоток, при этом эмболизации подвергается 1:10000 часть легочных капилляров, что не отражается на гемодинамике и вентиляции легких. Эмболизация длится в течение 5–8 часов. (Цыб А.Ф., Зубовский Г.А. и соавт., 2004; Рубин М.П., 2002; Лишманов Ю.Б и соавт., 2007, 2011; Кривоногов Н.Г., Завадовский К.В., 2010; Spies W.G. 1996). В течение длительного времени

перфузионная сцинтиграфия применялась совместно с вентиляционным исследованием, позволяющим определять локализацию и распространенность обструктивных изменений в легочной ткани. Основными препаратами, которые применяются для вентиляционной сцинтиграфии являются Ксенон 133 ( $^{133}\text{Xe}$ ) и Ксенон 127 ( $^{127}\text{Xe}$ ). Основным недостатком применения этой методики является малая доступность, в связи с небольшим количеством изотопных лабораторий, оснащенных специальной аппаратурой.

В литературе многократно проводилось сравнение диагностической точности перфузионной сцинтиграфии, перфузионно-вентиляционной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Чувствительность перфузионно-вентиляционной сцинтиграфии, по данным разных авторов, составляла от 89 до 100%, а специфичность от 85 до 100% (Амосов В.И., 2015; Reinartz P. et al., 2001, 2004). Чувствительность и специфичность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии оценивалась без вентиляционного исследования в пределах 93- 97%, а специфичность до 91-94% (Ficaro E.P., et al., 2002. Vajc M. 2002, 2008).

Несмотря на длительное время использования (Taplin G.V. 1964; Wagner H. Jr. 1964) и активное внедрение радионуклидных исследований в повседневную практику оценки кровообращения, больные с хронической обструктивной болезнью легких обследуются редко и по ограниченному количеству показаний. Основные работы, посвященные этой теме, опубликованы достаточно давно (Тюрин Е.И., и др., 1992; Амосов В.И., 1996; Howell J.V.L. et al., 1963; Garg K. et al., 1998). В них были определены основные принципы диагностики изменений кровообращения в легких у больных ХОБЛ при проведении вентиляционно – перфузионной сцинтиграфии: совпадение по локализации дефектов легочной вентиляции и перфузии; обратное несоответствие – появление перфузируемых, но не вентилируемых участков легких, что расценивалось, как нарушение оттока крови от плохо вентилируемых легочных сегментов. В этих работах оценивались изменения кровообращения в легких у больных ХОБЛ без деления их по степени

тяжести заболевания, а также без учета преимущественной локализации поражения и фенотипов. Гетерогенная выборка пациентов и различия в степени тяжести заболевания вызывают сомнения в возможности применения выводов этих авторов на современном этапе развития лучевой диагностики (Рубин М.П., 2008; Carlos H., 2012).

Большинство публикаций о нарушениях кровообращения в легочной ткани связано с необходимостью оценки кровотока в легких у больных ХОБЛ тяжелого течения с гетерогенным распределением эмфиземы перед выполнением оперативного вмешательства по уменьшению объема легких; исследования проводились для определения объема перфузируемой легочной ткани, то есть для оценки функционального резерва легких, который должен принять на себя основные функции газообмена после хирургического уменьшения объема легких, или буллэктомии (Кароли Н.А. 2007; Кудряшова Н.Е., 2009; Лукина О.В., и др., 2013; Акрамова Э.Г. 2015; Kazuyoshi S. et al., 2000; Suga K. et al., 1997, 1998, 2006; Jögi J. et al 2011; De Boer E., 2012). (Горбунков С.Д., 2009; Fishman A., et al., 2010).

Менее изученными являются ранние этапы развития хронической обструктивной болезни легких. Однако, известно, что изменение лёгочных сосудов при ХОБЛ в виде утолщения сосудистой стенки за счет пролиферации эндотелия и гипертрофии мышечной оболочки вследствие воспаления наблюдается уже в ранней стадии заболевания, еще до появления нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) (Voelkel N.F. et al., 2000, Амосов В.И. и соавт., 2008, 2010, 2012).

Кроме того, в доступной литературе практически отсутствуют публикации об особенностях нарушения кровообращения у больных с ХОБЛ с различными субтипами морфологических изменений (Agusti A., Calverley P. M., 2010; Celli B. et al. 2010; Лукина О.В. 2013).

Несмотря на появление мультимодальных методик, таких как совмещение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с традиционной

компьютерной томографией, применение этого метода также остается достаточно редким у больных с обструктивной патологией легких, хотя ведь при такой методике исследования появляется возможность одновременного исследования кровообращения и морфологических изменений в легочной ткани, особенно у пациентов с сопутствующей патологией и при коморбидных состояниях (Амосов В.И. и соавт., 2012; Кузубова Н.А. и соавт., 2012; Горбунов Н.А. и соавт. 2011,2014, Hasegawa B., 2006; von Schulthess G.K., 2006; Suga, K. 2007; Vajc M., 2009; Dominique D., 2010).

#### 1.5.2 Рентгенологические методы диагностики изменений в паренхиме легких и в бронхах у пациентов с ХОБЛ.

Лучевое исследование у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких проводится для выявления морфологических изменений в легочной ткани, а так же для диагностики возможных осложнений основного заболевания: таких как тромбоэмболия ветвей легочной артерии, воспалительные изменения, и выявления сопутствующей патологии - туберкулез, рак легкого (Юдин А.Л. 2004; Труфанов Г.Е. 2007; Хрупенкова-Пивень М.В. и др., 2008, Lunch D., Newell J.D. 2009).

При диагностике ХОБЛ скрининговым методом остается рентгенография грудной клетки в двух проекциях. Однако данное исследование не является решающим в постановке диагноза. При длительном течении ХОБЛ и развитии эмфиземы обычное рентгенографическое исследование может выявить конкретные симптомы, которые могут свидетельствовать о наличии необратимых обструктивных нарушений вентиляции легочной ткани: стойкое повышение прозрачности легочной ткани, увеличение ретростернального пространства, наличие участков с обеднением легочного рисунка, буллезных образований, низкое расположение диафрагмы и её уплощение, что является показанием для

проведения мультиспиральной компьютерной томографии (Картавова В.А. 2002; Miniati M. 2008).

Внедрение в практику мультиспиральной компьютерной томографии, и, в особенности высокоразрешающей компьютерной томографии, позволило значительно расширить диагностические возможности рентгенологических методов, в частности при распознавании эмфиземы легких (Тюрин И.Е. 2003, 2007, Труфанов Г.Е. 2009; Зельтер П.М., 2014, 2015; Ley – Zaporozhan J. et al., 2008; Lynch D. 2009; Hanania N A., Marciniuk D. D. 2011; Kauczor H-U et al., 2012, 2016).

Основной целью выполнения компьютерной томографии у больных ХОБЛ является выявление: участков эмфизематозной перестройки легочной ткани, их распространенности; буллезных изменений в легочной ткани; изменений в стенках крупных и мелких бронхов, нарушения бронхиальной проходимости; воспалительных, опухолевых, сосудистых изменений органов грудной полости; определение преобладающего субтипа хронической обструктивной болезни легких (Hersh C.P. et al, 2007, 2011; Pauls S.,2010; MeiLan K et al., 2011; Han M. et al., 2011; Diaz A.A. et al 2012; Barr C.C. et al., 2012; Gaydel A.V.,et al., 2015).

Основными лучевыми признаками патологии крупных бронхов, являются: трахеобронхомалация, саблевидная деформация трахеи, дивертикулы крупных бронхов, утолщение стенок бронхов с формированием синдрома «трамвайных рельсов» (Kausor H-U et al., 2011; Kim V. et al., 2011). Поражение мелких бронхов (диаметром менее 2 мм) находит свое отражение в компьютерных томограммах пациентов в виде: мозаичной перфузии легочной ткани (чередования участков легкого с пониженной и повышенной плотностью); множественных «воздушных ловушек» выявляемых при функциональном исследовании (задержка воздуха на выдохе во вторичных легочных долях, терминальные бронхиолы которых непроходимы); синдрома «дерева - в - почках», отражающего закупорку просвета бронхов воспалительным содержимым; центрилобулярных очагов; сужения

просветов бронхов (по сравнению с соответствующей им артерией) (Hogg G.C., 2002,2004; Steiner R.M. 2009; Washko G.R. et al., 2009, 2011; Kauczor H-U. 2011).

Различные виды эмфиземы имеют определенные компьютерно – томографические признаки. Для центрилобулярной (центриацинарной) эмфиземы характерны множественные участки пониженной плотности, имеющих округлую или овальную форму и небольшие размеры, не более 2-5 мм (Todd N. W. et al., 2011). Для панлобулярной (панацинарной) эмфиземы - деструкция альвеолярных стенок в пределах вторичной легочной доли (Parr D.G. et al., 2004). Для парасептальной - поражение дистальной части ацинуса и формирование субплеврально расположенных воздушных полостей (Nakata H. et al., 1985). Для буллезной эмфиземы - воздушные полости с четкими ровными тонкими стенками диаметром более 1 см, которые могут достигать гигантских размеров или их много, формируется рентгенологический синдром «синдром исчезающего легкого» (Тюрин И.Е. 2008, 2014).

При проведении МСКТ проводится автоматизированная оценка эмфизематозных изменений «маска плотности» (Вае К. Т. et al., 1997). В зависимости от того, в какой зоне легких индекс эмфиземы максимален, определяется тип преимущественной локализации – верхняя, средняя, нижнедолевая формы эмфиземы (Fishman A, et al., 2003; Martinez F, 2012). Основываясь на полуколичественной оценке распространенности эмфиземы Hersh С.Р. и соавторы (2007) предложили компьютернотомографическую классификацию эмфиземы по степеням тяжести: 1 степень 0,5-5% - незначительная; 2 степень 5-25% - легкая; 3 степень 26-50 %- средней тяжести; 4 степень 51-75 %- выраженная; 5 степень более 75% - тяжелая. Полученные данные по распространенности эмфиземы и ее локализации имеют значение для определения прогноза заболевания. Так, по данным MeiLan K., Han M.D., 2011 прирост площади эмфиземы на каждые 5% у пациентов с распространением эмфизематозной перестройки (более чем на 35% объема легкого) связан с увеличением количества обострений в 1.18 раза ( $p = 0.047$ ).

Выполнение уточняющих методик, таких как высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ) и функциональная компьютерная томография (ФМСКТ), производится в случае необходимости уточнения состояния легочной ткани, дифференциальной диагностики буллезных полостей различной этиологии, а также для оценки динамики воздухонаполнения, выявления феномена парадоксальной вентиляции (увеличения воздушности легочной ткани в момент завершеного выдоха) (Амосов В.И, 1996; Тимофеева А.А. и соавт., 2002; Прокоп М. и соавт., 2006; Copley S.J. et al., 2002; Patel B.D., et al., 2008; Sundaram, B. 2010; Nishino, M. 2010; Paré P.D, Camp P.G. 2012; Grenier, P.2012; Im, J.-G.2012; Verschakelen, J.A.,2012). Таким образом, лучевая диагностика изменений в воздухоносных путях и паренхиме легкого является достаточно стандартизированной методикой, в отличие от лучевой диагностики изменений в сосудах легких (GOLD 2014; Hanania N. A., 2011).

#### 1.6 Современные представления о возможности терапевтического воздействия на сосудистые нарушения в легких при ХОБЛ.

Современная медикаментозная терапия, применяемая для лечения больных с ХОБЛ (бронходилататоры, кортикостероиды, комбинированные препараты, противовоспалительные средства), не позволяет эффективно замедлить прогрессирование заболевания. Поэтому поиск новых направлений в лечении ХОБЛ остается актуальной задачей (Прониченко Л. В., 2011; Morjaria J.V., et al., 2010). Для решения этой задачи необходима разработка новых патогенетических направлений терапии этого заболевания. В качестве такого направления может рассматриваться прямое или опосредованное влияние на восстановление функции эндотелиальных клеток сосудов малого круга кровообращения, так как эндотелиальная дисфункция лежит в основе нарушения микроциркуляции легких, способствуя нарушению вентиляционно-перфузионных отношений,

формированию и прогрессированию легочной гипертензии. Разработанная базисная терапия является преимущественно симптоматической, направленной на улучшение вентиляционной функции легких и уменьшение клинических проявлений болезни (Chhabra S.K., et al., 2010; Zakynthinos E., et al., 2011; Dongmei Wu, Dongwon Lee, Yong K Sung, 2011, Чучалин А.Г., и др., 2015). В настоящее время существует ряд препаратов с ангиопротективным эффектом, воздействующих на эндотелиальную дисфункцию, к которым относится препарат из группы гепариноидов - Сулодексид. Благодаря своим физико-химическим свойствам, наличию различных лекарственных форм, простому контролю за лечением, сулодексид нашел широкое применение в различных областях медицины. Сулодексид позволяет проводить фармакологическую коррекцию дисфункции эндотелия сразу по нескольким направлениям, воздействуя на синтез эндотелиальных факторов, уменьшая связывание эндотелия с прокоагулянтами, снижая апоптоз эндотелиоцитов, уменьшая действия повреждающих факторов (Петрищев Н.Н., и др., 2003; Сироткин С.А., и др., 2007), что определяет ангиопротективный эффект препарата, проявляющийся восстановлением структурной целостности и функции эндотелиальных клеток (Coccheri S. Et al., 2014). Гепариноиды, к которым относится сулодексид, благодаря двухкомпонентному составу, содержащему высокоподвижную фракцию гепарина и дерматана сульфата, обладают комплексным антикоагулянтным действием. Двойной механизм антитромботического действия сулодексида заключается в замедлении образования тромбина путем воздействия на фактор Ха и другие сериновые протеазы при участии антитромбина III (фракция гепарина), а также в нейтрализации активности этих протеаз и инактивировании уже связанного тромбина при участии кофактора гепарина II (фракция дерматансульфата) (Баркаган З.С., и др., 2006; Костюченко Г.И., и др., 2011 Ciszewicz M., 2009). Клиническая эффективность сулодексида не ограничивается только влиянием на свертываемость крови, фибринолиз и реологические свойства крови. Положительное воздействие на вазоактивную функцию эндотелия приводящее к

повышению его защитных и противовоспалительных свойств, было продемонстрировано в ряде исследований (Perrin M, 2011, Andreozzi G.M. 2014; Coccheri S., 2013, 2014). Механизм вазопротективного действия сулодексида связан с его способностью повышать отрицательный заряд эндотелиальных клеток и их резистентность к повреждающему действию многих веществ: экзо- и эндотоксинов, иммунных комплексов, ЛПНП, лейкоцитарных протеаз (эластазы и др.), цитокинов и т.д. Препарат блокирует выброс эндотелина-1, стимулирует выработку эндотелиального фактора релаксации - оксида азота (Кузубова Н.А., и др., 2014; Lauver D.A, 2005), способствуя восстановлению поврежденной базальной мембраны сосудов и улучшению бета-адренергической регуляции тонуса легочных артерий (Masola V., 2014; Mannello F., 2014). Сулодексид оказывает влияние на миоциты сосудов, входящая в его состав быстротекущая средненизкомолекулярная гепариноподобная фракция является мощным ингибитором пролиферации мышечных клеток *in vitro* и *in vivo* (Харенберг Дж., 2009).

Однако, в доступной литературе, нет работ по изучению влияния сулодексида на состояние кровообращения в легких у больных с ХОБЛ. Хотя, при этом этот препарат может воздействовать практически на все звенья изменений кровотока в легких: оказывают комплексное влияние на стенки сосудов, вязкость и содержание липидов в крови, на сосудистую проницаемость и гемодинамику (особенно в микроциркуляторном русле).

Еще одной группой препаратов, влияющих на сосудистый компонент являются статины, имеющие многообразное плеiotропное действие. Исследования влияния статинов на вазорегулирующую функцию эндотелия у пациентов с ХОБЛ единичны, ряд исследований свидетельствует о положительном влиянии статинов на структуру и функцию эндотелия, на состояние реологических свойств крови (уменьшают вязкость крови, влияют на активность свертывания, воздействуют на агрегацию тромбоцитов) (Атрощенко Е.С., 2004; Аронов Д.М., 2001,2012; Прибылов С. А., и др., 2013; Blamoum A.I.,

et al., 2008; Walsh G., 2008), в других исследованиях полученные результаты позволяют лишь предположительно судить о способности статинов замедлять прогрессирование заболевания (Soyseth V., et al., 2007; Janda S., et al., 2009).

Существует мнение, что восстановление структурно-функциональной целостности бронхиального эпителия путем стимулирования репарации может прервать цепь патологических изменений (Coraux C., et al., 2008, Decramer M., 2008, 2012; Платонова И.С., и др. 2014). Известно, что в легочном эпителии присутствует пул мезенхимальных клеток-предшественниц с высоким регенерационным потенциалом (Liu X., et al., 2008; Königshoff M., et al., 2013), но вопросы регулирования их функции остаются открытыми. В качестве активатора резидентных клеток-предшественников трахеобронхиального тракта могут выступать низкомолекулярные хроматин-ассоциированные регуляторные пептиды, специфичные для легочной ткани, не обладающие иммуногенностью, способные из-за малого размера преодолевать любые поверхностные и внутриклеточные мембраны (Хавинсон В.Х. 2009, Polosukhin V.V., et al., 2007; Tudor R.M., et al., 2012).

В связи с этим, для определения новых подходов в лечении больных с ХОБЛ является необходимостью изучение воздействия препаратов, оказывающих влияние на сосудистый компонент и способствующих физиологической репарации бронхиального эпителия, чтобы в последующем определить их место в комплексном лечении пациентов.

## 1.7 Моделирование ХОБЛ в эксперименте

Моделирование является ведущим исследовательским методом, и непременным условием для новых теоретических и практических решений, в том числе и в медицине. Это важнейший тактический прием, позволяющий проследить за прогрессированием морфологических изменений в легких, развитием обструкции и процессов ремоделирования, оценить эффективность и

безопасность медикаментозных препаратов, определить терапевтические «мишени» для разработки новых средств лечения и профилактики, а также служит для проверки гипотез, определяющих развитие болезни. Очевидно, что детальное изучение патофизиологических реакций при ХОБЛ требует проведения специальных экспериментальных исследований с последующим сопоставлением полученных данных с клинической практикой (Бадюгин И.С. и др., 2006; Сафронов Г.А. и др., 2012; Canning B.J. 2003).

В настоящее время нет общего представления о том, какая из экспериментальных моделей ХОБЛ является оптимальной. Трудность моделирования ХОБЛ обусловлена полиэтиологичностью и гетерогенностью этого заболевания, при котором разными патогенетическими путями и в результате воздействия различных факторов происходит формирование хронического воспаления, поражение мелких бронхов, деструкция легочной паренхимы и поражение сосудистого русла в легких.

Чаще всего в экспериментах для воспроизведения эмфиземоподобных состояний используются мелкие грызуны (морские свинки, крысы и мыши). По некоторым данным у крыс, в сравнении с мышами, эмфизема формируется медленнее, однако в исследовании, проведенном на линии крыс Sprague-Dawley было отмечено, что изменения в легких, в том числе воспаление дыхательных путей, гиперплазия бокаловидных клеток, развитие эмфиземы, а также изменения в экспрессии генов в легких, имели сходство с таковыми у человека (Арифханова С.И., и др., 2006; Кравченко И. Н., и др., 2008; Baker, D.G., 1998; Krinke G.J., 2000; Suckow M.A., 2001; Charles River, 2008).

Воспроизведение эмфиземоподобных состояний чаще всего проводится путем внутрибрюшинного введения животным различных протеиназ (панкреатической и эластазы нейтрофилов) (Арифханова С.И., и др., 2006). По данным Shapiro S.D., 2002 повторные введения эндотоксина вызывали воспаление с активацией макрофагов, при этом происходило расширение альвеол и нарушение структурной целостности паренхимы легких. Стимулировать

протеолитическую активность макрофагов и лимфоцитов может и инфекционное воспаление. Проводились исследования, когда ХОБЛ-подобные изменения вызывали внутритрахеальным заражением животных липополисахаридом, входящим в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий (Zhong X.N., et al., 2003; Huang Y., et al., 2006), или интраназальным заражением *Kl. pneumoniae* (Xu J., et al. 1999). В результате чего происходило рекрутирование в легкие нейтрофилов и увеличение альвеолярных пространств. Однако, такой способ моделирования сомнителен, так как в клинической практике бактериальная пневмония не осложняется остаточной эмфиземой.

В экспериментальных исследованиях также описаны модели, в которых поражение дыхательных путей достигается ингаляцией поллютантов (сигаретный дым, диоксид серы) (Nikula R.J., et al., 2000; Wright J.L., et al., 2002; Boschetto P., et al., 2006, Glynos C., et al., 2013.). Воздействие твердых частиц или газов-загрязнителей создает модели окислительного стресса в легких и дыхательных путях. Ядовитый дым активизирует деятельность альвеолярных макрофагов и других клеточных элементов, выделяющих вещества протеолитической активности (эластаза, нейтрофильная протеаза, кислая гидролаза) (Martin J.G., et al., 2006). При длительном курении снижается активность ингибиторов протеолиза, прежде всего,  $\alpha$ 1-антитрипсина. А протеазы при недостаточности функции антиферментов могут постепенно разрушать тонкие структуры респираторного отдела легкого. Однако использование сигаретного дыма сопряжено с его длительным, многомесячно-ежедневным вдыханием, а нарушения, возникающие в легких, можно рассматривать как подтверждение протеиназно-антипротеиназной гипотезы формирования эмфиземы, поскольку применение ингибиторов металлопротеиназ в определенной степени предотвращало разрушение легочного матрикса (Churg A., et al., 2008).

Одним из агентов, способных индуцировать бронхоспазм является диоксид серы ( $SO_2$ ). В исследовании, проведенном Xu J. с соавт. (2000), крыс ингалировали  $SO_2$  в очень высокой концентрации 715 мг/м<sup>3</sup> (250 ppm) в режиме 5

ч/дн, 5 дн/нед на протяжении 7 недель. Изменения, которые проявлялись как снижение пиковой величины выдыхаемого потока воздуха (<80% нормы) в сочетании с гистологическими признаками воспаления и гиперсекреции, оценивали как ХОБЛ. Воспроизводимость получаемой модели составила 64%. В другом исследовании Wagner U., с соавторами, 2006 крыс подвергали непрерывному воздействию SO<sub>2</sub> в дозах от 14 до 229 мг/м<sup>3</sup> (5-80 ppm) в течение 20-25 дней. Полученное воспаление дыхательных путей и гиперсекреция, которое трактовалось авторами как ХОБЛ, было получено только при дозе 57 мг/м<sup>3</sup> (20 ppm). Недостатком применения диоксида серы, как индуктора воспалительного процесса в бронхах, является его токсикологическая характеристика и его сильное раздражающее действие, а также то, что диоксид серы в основном фиксируется слизистой оболочкой верхних дыхательных путей и только при очень высоких концентрациях достигает респираторных отделов, вызывая токсическое поражение легочной паренхимы. Другим недостатком использования SO<sub>2</sub> является необходимость проведения непрерывных ингаляций на протяжении длительного времени, при этом, в исследованиях были получены противоречивые результаты, что вызывает сомнения в достоверности данных и указывает на низкую воспроизводимость модели (Данилов Л.Н., и др., 2009)

Для воспроизведения ХОБЛ также использовался хлорид кадмия, в результате введения которого происходило расширение альвеолярных полостей (Snider G.L., et al., 1986), при этом вначале формировался фиброз, а эмфизематозные изменения возникали вторично. Такой способ воспроизведения более предпочтителен для формирования интерстициальных заболеваний легких.

Использование диоксида азота для воспроизведения ХОБЛ-подобных нарушений проводилось гораздо реже (Wegmann M., et al., 2002; 2005; Бродская Т.А. и др., 2009; Двораковская И.В., и др., 2009, Кузубова Н.А., 2011; Сафьянова Н.В., и др. 2013; Титова О.Н., и др., 2014), хотя этот газ является этиологически значимым фактором риска развития ХОБЛ, поскольку является агрессивным

аэрогенным поллютантом и содержится в больших концентрациях в табачном дыме - 90-150 мг/м<sup>3</sup> (MacNee W., 2008) и в атмосфере промышленных городов, в 10-100 раз превышает гигиенические нормы (Куценко С.А., 2004). Кроме этого, диоксид азота обладает свойствами, важными с точки зрения этиологии и патогенеза ХОБЛ: способен проникать до уровня терминальных бронхиол и альвеол и воздействовать на пневмоциты; инициирует в легких оксидативный стресс (важный механизм развития и прогрессирования ХОБЛ) в результате взаимодействия с полиненасыщенными жирными кислотами фосфолипидов клеточных мембран, тем самым вызывая цепную реакцию выработки свободных радикалов. NO<sub>2</sub> подавляет антиоксидантную защиту легких, окисляя внутриклеточные низкомолекулярные восстанавливающие субстраты (глутатион, аскорбиновую кислоту, токоферол, НАДН, НАДФН, олигопептиды и др.), при этом снижение уровня эндогенных антиоксидантов сопровождается увеличением содержания активных форм кислорода, усиливающих свободнорадикальные процессы пероксидации в клетке (Чучалин А.Г., Овчаренко С.И. и соавт., 2007, Черняев А.Л., Самсонова М.В., 2008, 2011).

Исходя из всего вышесказанного, наиболее предпочтительным агентом для инициации повреждений легких с последующим развитием воспаления и формированием характерных для ХОБЛ признаков нам представляется диоксид азота.

### 1.7.1 Морфологическое исследование при ХОБЛ в эксперименте

Проблема изучения анатомо-функциональных особенностей артериоло-капиллярного русла легких очень сложна, вследствие его разветвленности, особенностей анастомозирования и трудной доступности для исследования. В исследованиях многих авторов установлено существование мощной системы прекапиллярных анастомозов, соединяющих сосудистое русло бронхов с малым

кругом. Определено, что диаметр этих сосудов составляет от 20 до 200 мкм., авторы подчеркивают что “физиологическая роль их неясна”, хотя теоретически предполагается, что они поддерживают кровоснабжение в экстремальных моментах, например, при острой патологии (Никитин В.С. и др., 2015; Wagenvoort С.А., et al., 1967; Schlensak С., et al., 2001; Macedo F.I.B., et al., 2010; Badenes R., et al., 2015).

Эта мысль представляется нам очень важной, так как свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения микроциркуляции в малом круге кровообращения при ХОБЛ, причем с обязательным сопоставлением физиологических и морфологических исследований.

Патоморфологическое исследование предполагает комплексную оценку состояния легочной паренхимы, сердца и сосудов с поиском в них патологических нарушений и детальный макро- и микроскопический анализ самих изменений на разных сроках формирования ХОБЛ. В известной нам литературе вопросы патологических нарушений в легочной паренхиме детально освещены в целом ряде экспериментальных исследований (Кузубова Н.А. 2011; Wegmann M., et al., 2005; Boschetto P., et al., 2006; 2012; Huang Y., et al., 2006). Было проведено несколько исследований по изучению морфометрических показателей легочных и бронхиальных артерий при изучении аутопсийного и операционного материала при ХОБЛ (Черняев А.Л. и соавт., 2004; Быканова А.В., 2007; Неклюдова Г.В., 2010). Работ по комплексному изучению изменений легочной паренхимы, сердца и сосудов на разных сроках формирования ХОБЛ, с поиском в них патологических нарушений и детальным макро- и микроскопическим анализом, а также о влиянии различных медикаментозных средств на процессы, происходящие в бронхолегочной системе в литературных источниках нам не встретилось.

### 1.7.2 Радиологический контроль в эксперименте

Новый этап в изучении микроциркуляции был ознаменован, с разработкой радионуклидных методик исследования легких с использованием эмболизирующих радиофармпрепаратов. Способ был принципиально разработан в 1955 году (Bennaceraf), а в реальную практику вошел в 60-е годы, благодаря работам G.V.Tarlin и др. (1961-1966).

Преимущественно работы по изучению нарушений кровообращения в легких проводились при моделировании тромбоэмболии легочной артерии. Начиная с 1968 года, когда W.G. Wolfe с соавторами изучали функцию легких при экспериментальной эмболии у собак методом перфузионного сканирования. Затем в работах Г.А. Зубовского, 1978; Р.И.Габунии, 1985; Melot C., et al., 1995; Nacije R., et al., 1995). Все эти работы носили поисковый характер и сцинтиграфия использовалась для топической диагностики эмболии и сопоставлении с другими (ангиографическими) методами. Исследование легких у мелких животных, безусловно, представляет определенные трудности. Это обусловлено анатомо-физиологическими особенностями строения органов внешнего дыхания, и трудностью их прижизненного изучения. В 1996 году нами был проведен полный анализ возникающих изменений в системе легочной артерии при экспериментальной тромбоэмболии, в том числе вопрос артерио-венозного шунтирования крови в легких, возникающий при острой ТЭЛА. Однако, до настоящего времени исследовательских работ по прижизненному изучению нарушений микроциркуляции в легких при моделировании ХОБЛ-подобных состояний нам не встретилось.

Анализируя литературу можно заключить, что вопросы разработки (как в эксперименте, так и в клинике) методов изучения микроциркуляции в легких при хронической обструктивной патологии легких являются актуальными и на сегодняшний день.

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема создания эффективной экспериментальной модели ХОБЛ обусловлена полиэтиологичностью и гетерогенностью этого заболевания. Развитию болезни способствуют различные факторы и патогенетические пути, оказывающие влияние на формирование хронического воспаления, поражение мелких бронхов, деструкцию легочной паренхимы и сосудистой системы малого круга кровообращения.

##### 2.1.1 Методика стадийного формирования ХОБЛ-подобного состояния в эксперименте

Объектом исследования служили крысы-самцы Вистар массой 180-200 г разведения питомника лабораторных животных «Рапполово» РАМН (Всеволожский р-н Ленинградской обл.). Исследования проводились в соответствии с приказом МЗСР РФ № 708н от 23.08.10 «Правила лабораторной практики». Помещение, в котором содержались крысы, соответствовало требованиям, предъявляемым к условиям содержания этого вида лабораторных животных ( $t$  20-24 С°, влажность 60%, свет/темнота 12 ч/12 ч), получали воду без ограничений и сбалансированный рацион питания. Перед началом эксперимента животные проходили двухнедельный карантин и приучались к пребыванию в экспериментальной камере (требования этического комитета и комиссии по

контролю за содержанием и использованием лабораторных животных в ПСПбГМУ им. И.П.Павлова).

Картину стадийного формирования ХОБЛ у крыс воспроизводили по методу, предложенному Л.Н.Даниловым с соавт., 2009 год. Этот способ моделирования основан на применении диоксида азота для воспроизведения модели хронической обструктивной болезни легких. Крыс помещали в экспериментальную камеру объемом 90 л, смонтированную в вытяжном шкафу, соединенную шлангом с лабораторной установкой для получения диоксида азота. В результате химической реакции нитрита натрия с серной кислотой образовывалась смесь оксидов азота.

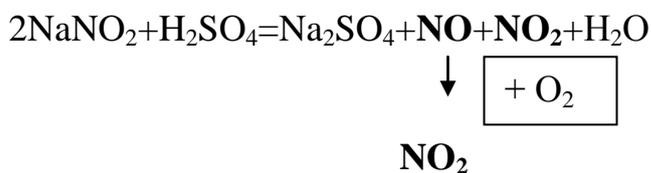


Рисунок 2 - Химическая реакция образования диоксида азота.

Под влиянием кислорода воздуха, содержащегося в колбе, бесцветный оксид азота переходил в наиболее стабильный диоксид (NO<sub>2</sub>), который по отводной трубке с помощью резиновой груши нагнетался в камеру с животными, оснащенную вентилятором для обеспечения равномерного распределения газа. Концентрация NO<sub>2</sub> определялась колориметрическим методом и составляла 30-40 мг/м<sup>3</sup>. Животные три раза в день подвергались 30-минутным экспозициям NO<sub>2</sub> с интервалом между ними 30 мин. Прерывистый режим был обусловлен необходимостью проветривания камеры от накапливающегося углекислого газа при дыхании животных.

### 2.1.2 Методы исследования экспериментальных животных

Для выполнения экспериментальной части исследования было отобрано 55 крыс, у которых не было выявлено нарушений кровообращения в легких по данным перфузионной сцинтиграфии (глава 2.1.2). Интактную группу (группа

№1) составили 10 крыс, животные не подвергались воздействию  $\text{NO}_2$ , содержались в камере, заполненной воздухом при  $t$  20-24 $^{\circ}\text{C}$ , и получали достаточное количество пищи. Остальные животные ( $n=45$ ) подвергались воздействию  $\text{NO}_2$ , из них контрольная группа (животные без лечения, подвергающиеся воздействию диоксида азота на всем протяжении эксперимента) - 20 крыс. Воздействие  $\text{NO}_2$  в течение 15 дней соответствовало формированию изменений, соответствующих ХОБЛ 1 стадии, в течение 30 дней - соответствующих ХОБЛ 2 стадии, воздействие  $\text{NO}_2$  в течение 60 дней - соответствующих ХОБЛ 3 стадии (Кузубова Н.А. и др., 2009). В таблице 1 представлен весь спектр проведенных исследований, из которого видно, что по окончании каждого этапа формирования ХОБЛ всем крысам выполняли перфузионную сцинтиграфию. Исследование реактивности легочной артерии выполняли на этапах формирования бронхообструктивных изменений через 15 и 30 дней, а также контрольной группы (по 5 крыс); через 60 дней – на 20 животных. Морфологическое исследование легочной артерии, легочной ткани и сердца выполняли после 60 дней воздействия  $\text{NO}_2$ .

Таблица 1- Методы исследования в эксперименте

Группы животных Методы исследования	Интактная (n=10)	ХОБЛ-подобное состояние 1 стадии (n=45)	ХОБЛ-подобное состояние 2 стадии (n=40)	ХОБЛ-подобное состояние 3 стадии (n=35)	Всего исследований
Перфузионная сцинтиграфия	10	45	40	35	130
Нейро-физиологическое исследование	5	5	5	19	34
Морфологическое исследование	3	5	5	10	23

### 2.1.3 Способы лечения

В настоящее время ведется поиск новых направлений лечения, направленных на васкулярные нарушения и на стимулирование присущих организму механизмов физиологической репарации (Чучалин А.Г. и др. 2014).

Исследования влияния статинов на вазорегулирующую функцию эндотелия у пациентов с ХОБЛ единичны, а их результаты из-за методологических ограничений позволяют лишь предположительно судить о способности статинов замедлять прогрессирование заболевания (Soyseth V., 2007; Janda S., et al., 2009; Цветкова О.А. и др., 2011, Аронов Д.М. 2012; Прибылов С.А. и др., 2013).

Доказанными ангиопротекторными и антитромботическими свойствами обладают препараты из группы гепариноидов, благодаря двухкомпонентному составу, содержащему высокоподвижную фракцию гепарина и дерматана сульфата, воздействуя на синтез эндотелиальных факторов, уменьшая связывание эндотелия с прокоагулянтами, снижая апоптоз эндотелиоцитов, уменьшая действия повреждающих факторов, что определяет ангиопротективный эффект препарата, проявляющийся восстановлением структурной целостности и функции эндотелиальных клеток (Немченко Л. Н. 2002; Вавилова Т.В., и др., 2011; Кузубова Н.А., и др., 2014; Broekhuizen L.N.et al., 2011; Stone A.C.,et al., 2010). Двойной механизм антитромботического действия заключается в замедлении образования тромбина путем воздействия на фактор Ха и другие сериновые протеазы при участии антитромбина III (фракция гепарина), а также в нейтрализации активности этих протеаз и инактивировании уже связанного тромбина при участии кофактора гепарина II (фракция дерматансульфата) (Дж. Харенберг, 2001; Коваленко В. 2010). Однако до настоящего времени сведений о применении препаратов этой группы при ХОБЛ нет.

В нашем исследовании лечение крыс препаратами различных групп мы начали проводить после формирования ХОБЛ 2 стадии. Лечение проводили препаратами из группы гепариноидов - сулодексидом (Вессел Дуэ Ф, Alfa

Wassermann, Италия) (7 крыс) и из группы статинов - розувастатином (Крестор, АстраЗенека, Великобритания) (7 крыс) в течение 30 дней на фоне воздействия диоксида азота (рис.2). Ежедневно (до проведения ингаляционных затравок NO<sub>2</sub>) животные 1-й группы получали внутримышечные инъекции сулодексида, а животные 2-й группы розувастатин (в виде взвеси через пищеводный зонд). Препараты вводились в суточной дозе, соответствующей рекомендованной для человека, с учетом межвидового пересчета (сулодексид 6 лип.ед/кг, розувастатин 0,2 мг/кг). Крысы 3-й группы (21 крыса) не получали лечения.



Рисунок 3 - Схема проведения лечебных мероприятий на этапах формирования ХОБЛ у крыс.

#### 2.1.4 Методика радиологического исследования

Для изучения кровообращения легких у крыс нами ранее была разработана специальная радионуклидная методика на основе перфузионной сцинтиграфии с

Tc-99m-макроагрегатами альбумина (Макротех,<sup>99m</sup>Tc) – радиофармпрепарат (РФП) (Золотницкая В.П., 1996). При внутривенном введении частицы препарата, диаметром 10–90 мкм, временно окклюдуют капиллярный кровоток, при этом эмболизации подвергается приблизительно 1:10000 часть легочных капилляров, что не отражается на гемодинамике и вентиляции легких, причем 90% макроагрегатов имеют диаметр от 20 мкм до 80 мкм (технологическая характеристика использованного РФП), что было оправдано для изучения микроциркуляции и процессов артерио-венозного шунтирования в легких, так как, как известно, к микроциркуляторному руслу в легких преимущественно относятся сосуды диаметром менее 80 мкм - (“граница раздела”), а диаметр прекапиллярных анастомозов начинается от 20 мкм (C.Cargo и др.,1981).

Перед проведением радионуклидного исследования крысу взвешивали на напольных весах для точного расчета введения радиоактивного вещества. Особенностью радионуклидной методики исследования мелких животных является необходимость введения малых объемов РФП. Животное в состоянии поверхностного наркоза (5% раствор хлоралгидрата внутривенно анестезия рассчитывается в мг/кг) фиксировали на специальном столике в положении на спине. Обнажали бедренную вену и с помощью инсулинового шприца медленно вводили РФП, объем (0,05-0,1 мл) и активность (2-5 МБк). Перфузионную сцинтиграфию легких выполняли на гамма-камере «Sigma-410S» (США, Германия) и на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte 2005 (США). Столик с животным ориентировали перед детектором гамма-камеры так, чтобы центр сцинтилляционного кристалла приходился на грудную клетку крысы. Сбор информации производили с набором 10000 импульсов в матрице 256x256x1 в режиме увеличения изображения. Анализ сцинтиграмм осуществлялся визуально и путем компьютерной обработки с помощью программы ГолдРада (Москва), распространенной в России в программно-аппаратных комплексах для изотопной диагностики и стандартному пакету программ гамма-камеры Philips - Multi View Philips, позволяющих оценить интенсивность кровообращения в каждом легком.

Для оценки артериовенозного шунтирования сравнивали накопление РФП в легких и в сосудах большого круга кровообращения. Полученные количественные показатели, характеризующие интенсивность кровотока в легких в физиологическом состоянии, служили для расчета дефицита перфузии и сопоставления с данными, полученными при моделировании хронической обструктивной болезни (n=45), 10 крыс составили интактную группу. Аналогичным способом животных обследовали через 15, 30, 60 дней.

После проведения исследования кожа в месте выделения бедренной вены зашивалась хирургической иглой. Животные выводились из наркоза, и на следующий день им продолжали ингаляции диоксида азота.

#### 2.1.5 Методика определения сосудистой реактивности изолированных колец легочных артерий крыс

Сосудистую реактивность изолированных колец легочных артерий оценивали с помощью электромеханического преобразователя смещения марки (ФИН, Россия). Исследование проводили в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН по методике предложенной Дворецким Д.П. с соавт., (1998).

Для исследования сосудистой тонической активности из легочных артерий у каждого животного брали четыре образца в виде колец (диаметром менее 0,5 мм и длиной 3-4 мм). Препараты артерии помещали в термостатируемые экспериментальные камеры, объединенные в один термостатируемый блок с проточным аэрированным физиологическим раствором Krebs-Henseleit (объем экспериментальной камеры равен 2,5 мл, рН 7,3–7,4, температура 37,0-37,5С°, скорость протока 0,6 мл/мин) при начальном напряжении покоя 500 мг и выдерживали 60 мин для стабилизации. Температуру поддерживали ультратермостатом U-10 (Германия), для перфузии использовали перистальтический насос (Zampl, Польша), для аэрации перфузата – микрокомпрессор ВК-1 (Россия). Сосудистую реактивность оценивали, определяя

изометрическое сокращение (напряжение в мг) гладких мышц изолированных колец легочных артерий. Для этого одну сторону кольца вольфрамовыми иглками крепили к основанию ванночки, противоположную соединяли с электромеханическим преобразователем (ФИН, Россия). Мышечное напряжение, преобразованное в электрический сигнал, подавали на АЦП (L-CARD 14-140, Россия), данные записывали на компьютере.

Для увеличения исходного тонуса за 5 мин до начала и на протяжении исследования в перфузат добавляли фенилэфрин (Serva, 5 мкг/мл). Для оценки сосудистой реактивности в ванночку с перфузатом добавляли различные реагенты, влияющие на тонус сосудов (в объеме 1,0 мл в течение 1 мин, в дозах от 0,1 до 100 мкг): агонист  $\beta$ -адренорецепторов изопротеренол (Sigma); нитросорбид– донор оксида азота (ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ (Россия)), верапамил– блокатор медленных кальциевых каналов (ЗАО «Видаль Рус»), В этих исследованиях использовали: нитросорбид (донор оксида азота, NO), ацетилхолин- медиатор холинергической системы (Россия), капсаицин- активатор афферентных окончаний С-волокон (Россия).

Препараты предъявлялись в возрастающей концентрации с «шагом», составляющим 1/10 вводимого вещества. Каждая следующая концентрация вещества вводилась в ванночку после того, как тонус сосуда устанавливался на стабильном уровне. После каждого вещества проводили 15-ти минутную отмывку колец легочных артерий физиологическим раствором с фенилэфрином. Между началом введения веществ и измерением тонического мышечного напряжения проходило 8 мин. Поскольку известны объем раствора в ванночке - 2,0 мл и скорость перфузии - 0,6 мл/мин, то расчетная концентрация веществ в ванночке к концу введения была равна: 2/3 дозы/мл; например, для дозы в 1 мкг - 0,67 мкг/мл, для 10 мкг -6,7 мкг/мл. После этого концентрация в ванночке постепенно снижалась.

На каждом препарате сосудов выполняли две серии стимуляций электрическим полем по 9 стимулов в каждой серии. В первой серии препараты

раздражали пачками стимулов длительностью 0,5 мс и частотой 7 Гц (раздражение преганглионарных нервов), во второй – пачками стимулов длительностью 2,0 мс и частотой 30 Гц (раздражение гладкой мышцы). Продолжительность стимуляции во всех случаях составляла 10 с, амплитуда стимула 20 В, интервал между стимулами 2,5 мин. Сократительные ответы на первые три стимула (кратковременная стимуляция), на 4-6-й и 7-9-й стимулы (длительная стимуляция) усреднялись. В каждой серии усредненный ответ первых трех стимулов считался контрольным, усредненные ответы каждого трех последующих стимулов (4-6-й и 7-9-й) рассматривались как дополнительные, имитирующие длительную нагрузку, предъявляемую к сократительной функции гладкой мускулатуры легочных артерий. Изменения амплитуды сокращения гладкой мышцы сосуда при длительной стимуляции оценивались в процентах к сократительным ответам на кратковременную стимуляцию, которые принимали за 100 %.

При обработке результатов определяли средние величины амплитуды, латентного периода и скорости сокращения, ошибку средней, проводили сравнение средних величин с использованием t-критерия Стьюдента и метода сравнения совокупностей с попарно связанными вариантами. Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Excel 7.0.

#### 2.1.6 Методика морфологического и морфометрического исследования легких и сердца

Морфологическое и морфометрическое исследование паренхимы легких, сосудов легочной артерии и камер сердца проводилось на разных стадиях формирования ХОБЛ-подобного состояния: 0, 15, 30, и 60 дней.

Исследование проводилось на 5 группах крыс: №1- интактная группа, №2 - контрольная группа (NO<sub>2</sub>); №3- крысы, которым вводился сулодексид; №4- крысы, которым вводился розувастатин. Для взятия материала животное размещали на операционном столике, вскрывали грудную полость,

перевязывали трахею и извлекали сердце и легкие, легкие расправляли введением через трахею 10 % раствора нейтрального формалина в объеме 5 мл. Исследовались участки легкого из верхней и нижней долей обоих легких и из средней доли правого легкого; стенка правого предсердия, правого и левого желудочков, межжелудочковая перегородка. После стандартной обработки в 10% растворе формалина и обезвоживания в спиртах возрастающей крепости от 70% до 96% образцы тканей заливали в парафин, а из парафиновых блоков на микротоме изготавливались срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону.

Полученные препараты оценивали по стандартным гистологическим критериям с подробным описанием альвеол и сосудов легких. Затем гистологические срезы фотографировали с помощью микроскопа Nikon eclipse 50i и цифровой фотокамеры ProgRes CF (jenoptik) и помещали в компьютер.

Морфометрический анализ осуществляли в программе Видео-тест-Морфология 5,2. С каждого препарата делали фотографии при увеличении объектов 4, 20 и 40. При увеличении в 4 раза производилась оценка стенки бронхов: измерялась площадь бронха, площадь клеточного инфильтрата, площадь просвета бронха и суммарная площадь других компонентов стенки бронха (слизистой и мышечной оболочек, соединительной ткани). Толщина мышечного слоя стенки бронха оценивалась при 20-кратном увеличении (шаг измерений 10–12 мкм). С помощью программ ручной обработки производилось до 30 последовательных измерений каждого препарата. На этом же увеличении по той же методике определялась толщина стенки артерии, расположенной рядом с бронхом. Толщина межальвеолярных перегородок (мкм) и площадь альвеол (мкм<sup>2</sup>) определялись при 40-кратном увеличении.

Морфометрический анализ сосудов легких.

Для анализа с каждого препарата окрашенного гематоксилин - эозином путем последовательного сканирования делали фотографии сосудов средних и

мелких ветвей легочной артерии при увеличении 1200(объектив 40, увеличение микроскопа и камеры).

Первый этап исследований заключался в измерении: внутреннего, наружного диаметров и толщины стенки сосудов легочной артерии, анализ параметров производили в микронах с помощью метода ручных измерений (длина прямой линии) в программе Видео-тест – Морфология 5,2 («Лабораторный мир», СПб.) В каждом препарате было исследовано не менее 5 сосудов, во всех сосудах делали последовательно по 10 измерений исследуемых показателей (внутреннего, наружного диаметров и толщины стенки сосуда). На рис.4 представлена последовательность измерений первого этапа работы. Результаты измерений отображались в окне измерений, полученные данные переносились в Microsoft Excel, где формировались электронные таблицы данных по каждому исследованному препарату и по каждому сосуду.

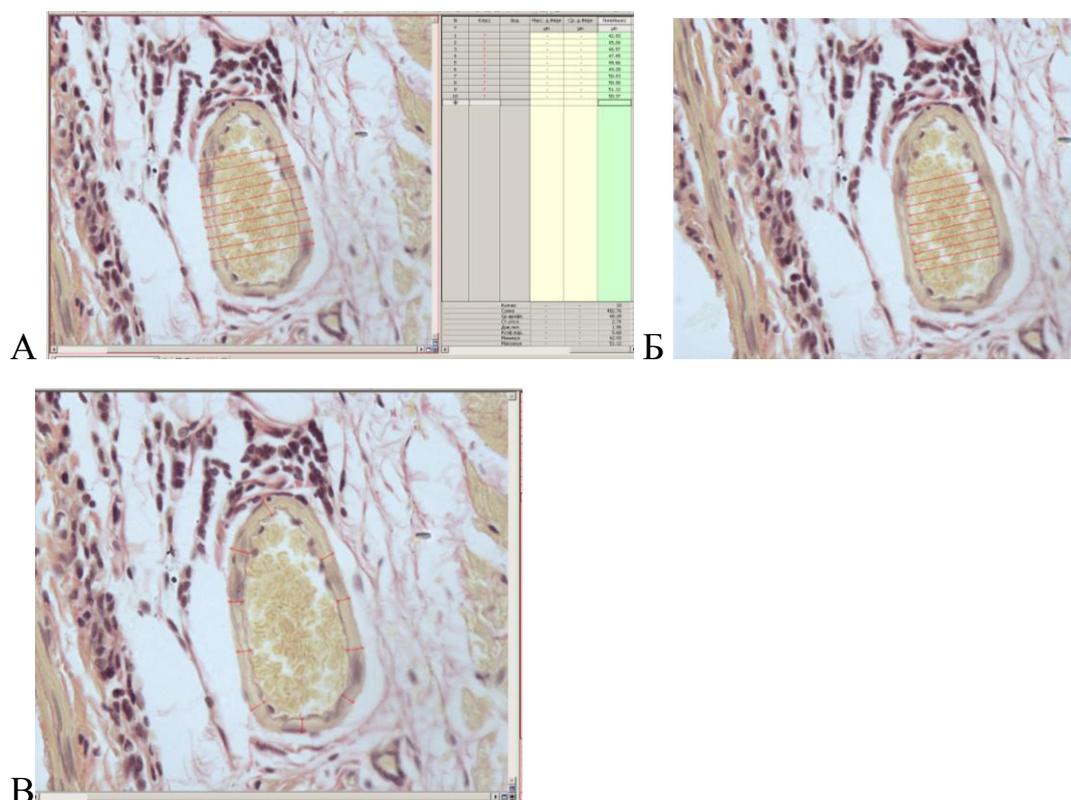


Рисунок 4 - Измерение наружного, внутреннего диаметра и толщины стенки легочной артерии.

А) Вариант обработки данных: слева показано измерение наружного диаметра стенки легочной артерии, справа – полученные данные.

Б) измерение внутреннего диаметра стенки легочной артерии.

В) измерение толщины стенки легочной артерии

Второй этап исследования сосудов заключался в изучении: площади просвета сосуда, площади внутренней, средней и наружной оболочек сосуда. Для этого использовали комплекс аппаратно-программной визуализации морфологических препаратов, анализа и регистрации оптических и морфометрических показателей «ВидеоТест» с программой «Видео-Тест Морфология 5,2. («Лабораторный мир», СПб). В анализируемых препаратах легких при увеличении 1200 (объектив 40, увеличение микроскопа и камеры) в каждом сосуде под контролем глаза производилось последовательное выделение исследуемых площадей. Выделялись: площадь просвета сосуда; площадь внутренней оболочки, площадь средней оболочки и площадь наружной оболочки сосуда. Полученные суммарные данные переносились в Microsoft Excel, где вносились в сформированные ранее электронные таблицы данных по каждому исследованному препарату и по каждому сосуду.

Данные каждой из исследуемых площадей получали путем следующего математического расчета. Так, площадь внутренней оболочки сосуда вычислялась путем вычитания разницы из результатов исследования площади внутренней оболочки сосуда из данных площади внутренней оболочки и просвета сосуда. Площадь средней оболочки стенки сосуда получали после вычитания площади внутренней оболочки и площади просвета сосуда из площади средней, внутренней оболочек стенки сосуда и площади просвета сосуда. Площадь наружной оболочки вычислялась путем вычитания из суммы площадей наружной, средней и внутренней оболочек стенки сосуда и площади просвета сосуда сумму площадей средней и внутренней оболочек стенки сосуда и площади просвета сосуда.

Кроме этого рассчитывали доли интимы и меди артерий в общей площади сосуда, а также индекс интима/медиа, который в настоящее время является ключевым показателем развития атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудов (Dijk J.M, et al. 2006, Ковалева О.Н. и др., 2009

Морфометрические данные по каждому исследованию обрабатывали статистически в программе «SPSS 15.0 for Windows». Сравнение результатов исследуемых групп производилось методом Краскела Уолиса, а затем сравнение двух зависимых (связанных) групп проводилось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Учитывались только достоверные отличия по группам.

Определение толщины межальвеолярных перегородок ( $\mu\text{m}$ ) и площади альвеол ( $\mu\text{m}^2$ ) проводили в каждом анализируемом препарате. Производили до 30 последовательных измерений толщины межальвеолярных перегородок (объектив 40). Затем в программе автоматических измерений путем бинаризации выделяли просвет альвеол и определяли их площадь.

Морфологическое и морфометрическое исследование миокарда. Измерение толщины стенок правого предсердия, правого и левого желудочков, межжелудочковой перегородки проводили при увеличении 830 (объектив 40, увеличение микроскопа и камеры). Определение количества капилляров и кардиомиоцитов и вычисление отношения числа капилляров к числу кардиомиоцитов (условно обозначенное как индекс кардиомиоцитов), отражающее плотность капилляров и интенсивность кровоснабжения миокарда, проводили при увеличении 1200 (объектив 40, увеличение микроскопа и камеры). Применяли метод отдельного взвешивания желудочков сердца с расчетом желудочкового индекса (отношение массы правого желудочка к массе левого желудочка сердца). Впервые такой метод был описан в 1883 году Мюллером (W. Müller) и стал одним из самых точных и востребованных. Метод отдельного взвешивания сердца наряду с некоторыми другими рекомендован Комиссией экспертов ВОЗ (1961) (Митрофанов Л.Б. и др., 1998). Статистическую обработку проводили с помощью программы SPSS 15,0 for Windows. Было произведено определение: максимальной, минимальной и средней величин, ошибки средней, среднее отклонение, доверительный интервал, коэффициент вариации.

## 2.2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая часть выполненной работы основана на анализе клинико-лабораторных данных из историй болезни и полученных результатов рентгенорадиологических методов исследования пациентов, находившихся на обследовании и лечении в период с 1995 по 2015 гг. в клиниках Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова и городского пульмонологического центра СПбГБУЗ «Введенская городская клиническая больница»

### 2.2.1 Материал клинического исследования

Для реализации поставленной цели 758 пациенту с необратимой или частично обратимой бронхиальной обструкцией были проведены рентгенорадиологические исследования легких. Из этих пациентов у 523 человек лечащими врачами был установлен диагноз хроническая обструктивная болезнь легких различной тяжестью течения заболевания по данным клинико-функциональных методов исследования с учетом внешних факторов риска (прежде всего, табакокурения) и данных лучевых методов исследования. Степень тяжести заболевания определялась в соответствии с рекомендациями Российского Пульмонологического Общества, Европейского Респираторного Общества (GOLD 2013). Кроме того, в дифференциальном диагностическом плане был проведен анализ данных обследованных больных (n=248) с другими заболеваниями легких, при которых может развиваться бронхообструктивный синдром.

Контрольную группу составили 22 человека - здоровых добровольца, у которых по данным комплексного клинико-лучевого исследования не было выявлено патологических изменений в органах внешнего дыхания. Все обследованные выразили информированное согласие на участие в исследовании.

В таблице 2 приведено общее количество пациентов, и их распределение в зависимости от пола, возраста и диагноза заболевания.

Таблица 2 - Распределение пациентов по полу и возрасту

Диагноз		Кол-во больных n	Пол		Средний Возраст M <sub>±</sub> m
			м	ж	
ХОБЛ	ХОБЛ легкого течения	116	102	14	42,3 <sub>±</sub> 6,3
	ХОБЛ средней тяжести течения	200	170	30	58,3 <sub>±</sub> 7,9
	ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения	207	191	16	64,2 <sub>±</sub> 6,7
Другие заболевания легких	Саркоидоз легких	133	77	56	44,9 <sub>±</sub> 16,5
	Ревматоидный артрит	48	8	40	48,4 <sub>±</sub> 10,7
	Гистиоцитоз Х	54	46	8	27,8 <sub>±</sub> 4,5
Контрольная группа		22	15	5	38,6 <sub>±</sub> 5,6
ИТОГО:		780	609	171	45,7 <sub>±</sub> 9,1

Как видно из таблицы, среди обследованных преобладали мужчины (76,9%). Средний возраст обследованных пациентов в группе легкого и группах средне-тяжелого и тяжелого течения ХОБЛ статистически достоверно отличался ( $p < 0,05$ ). Средний стаж курения в группе больных ХОБЛ легкого течения составил  $15,7 \pm 7,2$  г., средней тяжести течения составил  $25,6 \pm 9,6$  лет, в группе больных хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения составил  $26,7 \pm 9,1$  лет, достоверные различия между длительностью курения в двух последних группах выявлены не были ( $p > 0,05$ ).

У всех больных, находившихся на обследовании в динамике, проведен анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных из историй болезни пациентов, включая общеклинические методы исследования.

### 2.2.2 Методы исследования

Для оценки иммунного воспаления при ХОБЛ в сыворотке крови определялись про- и противовоспалительные цитокины, циркулирующие

иммунные комплексы и клетки иммунитета. Определяли содержание провоспалительного цитокина (IL-17) и хемокина (MCP-1), уровень s-P-селектина, sV-CAM-1, эндотелина-1, ангиотензинпревращающего фермента (АнПф), VEGF-A (Galié N., et al., 2009, Авдеев С.Н., 2012, Царева Н.А., и др. 2015, Чазова И.Е. и др., 2015).

Был также проведен анализ результатов лучевых методов исследования: методик радионуклидной диагностики - перфузионной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с применением совмещенных технологий (ОФЭКТ-КТ) и методик мультиспиральной компьютерной томографии - высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ), функциональных проб (повторное исследование на выдохе); автоматизированной программы оценки тяжести эмфиземы «маска плотности».

В таблице 3 объем выполнения методик исследования у больных.

Таблица 3 - Число обследованных больных и количество проанализированных инструментальных исследований

Методики		Число обследованных		Количество исследований
		п	%	
МСКТ	высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ)	545	70,7	1042
	выполнение функциональных проб (МСКТ на вдохе и выдохе)	235	30,4	325
Радионуклидные методики	Перфузионная сцинтиграфия	236	30,6	528
	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)	560	72,6	1230
	Функциональная перфузионная сцинтиграфия	44	5,7	44
	Ангиопульмоноскантинтография	16	1,7	16
Совмещенное ОФЭКТ/МСКТ исследование		120	11,7	120
Спирография		721	93,5	823
Бодиплетизмография		94	12,2	123
эходоплерографическое исследование сердца		423	54,9	520

У каждого из больных оценивали показатели ФВД (из историй болезни) и выполняли одну из методик радионуклидной диагностики легких и мультиспиральной компьютерной томографии. Выбор методик исследования был проведен по назначению лечащего врача и продиктован степенью тяжести пациента и наличием осложнений течения заболевания. Кроме того, при наблюдении в динамике исследования проводились неоднократно до лечения, в процессе проводимой терапии и через год после начала лечения.

### 2.2.3 Комплексное исследование функции внешнего дыхания

Комплексное исследование функции внешнего дыхания было проведено врачами функциональной диагностики по назначению лечащих врачей в лаборатории функциональной диагностики НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им.И.П.Павлова. Основным методом в инструментальной диагностике ХОБЛ является выполнение исследования функции внешнего дыхания с помощью анализа кривой "поток–объем" на аппарате Micro Medical Limited PO Box 6 Rochester Kent England ME1 2AZ и программы бодиплетизмографии с использованием оборудования Masterscreen (Erich Jaeger, Германия) по результатам которой определяется степень тяжести заболевания.

При оценке результатов спирометрии оценивались показатели: ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1 / ФЖЕЛ, общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), диффузионная способность легких (DLCO SB) методом единичного вдоха. Диффузионная способность легких определяется соотношением вентиляции и кровотока в альвеолах, или вентиляционно-перфузионными отношениями. Принято считать, что при обструктивной патологии легких изменения условий газообмена обусловлены вентиляционными нарушениями. У больных с ХОБЛ преимущественно снижается диффузная способность в устойчивом состоянии вентиляции (ДСЛу), в то время как при задержке дыхания (ДСЛзд) долго остается нормальной, а ее снижение наблюдается гораздо позже, когда прогрессирование эмфиземы приводит к существенному сокращению

нормально функционирующих легочных капилляров, то есть развивается альвеолярно-капиллярная блокада. Снижение диффузионной способности легких указывает на тяжесть заболевания и учитывается при определении прогноза. (G.T. Ferguson, 2000; M.R. Miller, 2005). Оценка данных спирометрии проводилась с использованием должных величин, разработанных Р.Ф.Клементом и Н.А.Зильбертом (Клемент Р.Ф., 1994; Перельман Ю.М., 2009; Черняк А.В.2013; Васильева О.С., и др., 2015).

Газовый состав и кислотно-основное состояние артериализованной капиллярной крови (парциальное напряжение кислорода ( $P_{aO_2}$ ) и углекислого газа ( $P_{aCO_2}$ ) в условиях покоя изучали с помощью микрометода Аструпа на аппарате «AVL» (Австрия).

Ухудшение проходимости дыхательных путей (или их обструкция) происходит как без выраженного уменьшения ЖЕЛ, так и в сочетании с отчетливым ее снижением.

Таблица 4-Классификация ХОБЛ по степени тяжести бронхообструкции при ХОБЛ (GOLD,2011)

Стадия	Характеристика
I. Легкая	ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%; ОФВ1 $\geq$ 80% от должных величин Хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда
II. Среднетяжелая	ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%; 50% $\leq$ ОФВ1 <80% от должных величин Хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда
III. Тяжелая	ОФВ1/ФЖЕЛ < 70% 30% $\leq$ ОФВ1 <50% от должных величин Хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда
IV. Крайне тяжелая	ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%; ОФВ1 <30% от должных величин или ОФВ1 <50% от должных величин в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью или правожелудочковой недостаточностью

## 2.2.4 Интегральная оценка тяжести ХОБЛ

Несмотря на то, что оценка спирометрических показателей легких является важным инструментом в оценке и классификации ХОБЛ, данные ФВД не дают полного представления о тяжести течения и скорости прогрессирования заболевания и слабо коррелирует с такими важными характеристиками ХОБЛ, как одышка по шкале mMRC, статус здоровья по респираторному вопроснику SGRQ, результатами теста с 6-минутной ходьбой и количество обострений. Все вышеперечисленное определило современную концепцию интегральной оценки тяжести ХОБЛ. Для количественной оценки степени тяжести одышки применяли модифицированную шкалу одышки Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) (таблица 5).

Таблица 5-Модифицированная шкала одышки Medical Reseach Council Dyspnea Scale

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка только при интенсивной физической нагрузке
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе, небольшом подъеме
2	Средняя	Одышка заставляет идти медленнее, чем люди того же возраста
3	Тяжелая	Одышка заставляет останавливаться при ходьбе примерно через каждые 100 метров
4	Очень тяжелая	Одышка не позволяет выйти за пределы дома или проявляется при одевании

Также для оценки степени влияния ХОБЛ на самочувствие и повседневную жизнь пациентов применяли тест оценки ХОБЛ — CAT (COPD Assessment Test) (таблица 6), который отражает общее видение болезни врачами и пациентами. Вопросник состоит из 8 пунктов по оценке нарушения состояния здоровья при

ХОБЛ. Пункты сформированы по 6-балльной семантической дифференциальной шкале от 0 до 5 баллов. Наибольшее суммарное количество баллов – 40 – говорит о том, что болезнь проявляется максимальными симптомами и оказывает выраженное влияние на жизнь пациента.

Таблица 6 -Опросник САТ

От	Баллы	До
Я никогда не кашляю	От 1 до 5	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	От 1 до 5	Мои легкие постоянно наполнены мокротой (слизью)
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	От 1 до 5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь на 1 лестничный пролет у меня нет одышки	От 1 до 5	Когда я иду в гору или поднимаюсь на 1 лестничный пролет у меня возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	От 1 до 5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	От 1 до 5	Я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	От 1 до 5	Я сплю очень плохо
У меня много энергии	От 1 до 5	У меня совсем нет энергии

Комплексную оценку состояния пациента с ХОБЛ проводили на основании данных по степени выраженности симптомов, риску развития обострения в будущем, тяжести бронхообструкции по данным спирометрии, а также идентификации сопутствующих заболеваний, учитывали данные mMRC, САТ и

степени тяжести бронхообструкции по GOLD, что позволило разделить пациентов на 4 группы — от А до D с указанием риска возникновения неблагоприятных события (обострения, госпитализации из-за обострения ХОБЛ, смерти) в будущем (таблица 7).

Таблица 7 -Оценка степени тяжести ХОБЛ по GOLD 2011

Категория пациентов	Характеристика	Спирометрическая классификация	Число обострений в год	mMRC	CAT
А	Низкий риск. Симптомы слабо выражены	GOLD 1-2	$\leq 1$	0-1	$< 10$
В	Низкий риск. Выраженные симптомы	GOLD 1-2	$\leq 1$	$\geq 2$	$\geq 10$
С	Высокий риск. Симптомы слабо выражены	GOLD 3-4	$\geq 2$	0-1	$< 10$
Д	Высокий риск. Выраженные симптомы	GOLD 3-4	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 10$

Для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных с умеренно выраженными и тяжёлыми заболеваниями сердца и лёгких использовали тест ходьбы в течение 6 мин, соответствующий субмаксимальной нагрузке (Самойленко В.В. 2012, Чикина С.Ю.2015). Проба с 6-минутной ходьбой) проводилась в стационарных условиях лечащим врачом. Пациентам ставилась задача пройти как можно большую дистанцию за 6 мин в своем собственном темпе, после чего пройденное расстояние регистрировалось. Пациентам разрешалось останавливаться и отдыхать во время теста. Дистанцию, пройденную в течение 6 мин (6MWD), измеряли в метрах и сравнивали с должным показателем 6MWD (i).

6MWD (i) вычисляли по нижеприведённым формулам, которые учитывают возраст в годах, массу тела в килограммах, рост в сантиметрах, индекс массы тела (ИМТ).

Значение 6MWD (i) для мужчин:

$$6MWD (i) = 7,57 \times \text{рост} - 5,02 \times \text{возраст} - 1,76 \times \text{масса} - 309;$$

или

$$6MWD (i) = 1140 - 5,61 \times \text{ИМТ} - 6,94 \times \text{возраст}.$$

Значение 6MWD для женщин:

$$6MWD (i) = 2,11 \times \text{рост} - 2,29 \times \text{масса} - 5,78 \times \text{возраст} + 667$$

или

$$6MWD (i) = 1017 - 6,24 \times \text{ИМТ} - 5,83 \times \text{возраст}.$$

При оценке эффективности лечения минимальное достоверное улучшение — увеличение дистанции на 70 м по сравнению с исходным результатом.

### 2.2.5 Доблереография сердца и сосудов

На эходопплеркардиографе экспертного класса GE VIVID7 Dimension (General Electrics, США, 2005) по назначению лечащих врачей было выполнено врачами ультразвуковой диагностики обследование всех пациентов до, и через год после начала лечения. Для исследования сердца и легочно-сердечной гемодинамики применяли кардиологический матричный мультислотный датчик 2-4 МГц, а для оценки функциональной активности эндотелия — линейный матричный мультислотный датчик с частотой работы 8-12 МГц, позволяющий проводить исследование в так называемом режиме ультразвука высокого разрешения. Для оценки центральной и легочной гемодинамики использовались следующие режимы работы аппарата: М-режим, анатомический М-режим, В-режим, доплеровский импульсный и постоянно волновой режимы, режим тканевого доплера и режим цветного картирования внутрисердечного кровотока.

Среди более, чем 30 планиметрических и расчетных гемодинамических показателей, определялись: диастолический размер ЛП (ЛПд), толщина миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу (ТМ ЗС ЛЖд), фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), конечно диастолический размер ПЖ (КДР ПЖ), толщина миокарда передней стенки ПЖ в диастолу (ТМ ПС ПЖд), систолическое давление в ПЖ ЛА по трикуспидальной регургитации (СДЛА), соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А ЛЖ и Е/А ПЖ). (Неклюдова Г.В., 2015)

### 2.2.6 Иммунологические методы исследования

Для определения уровня цитокина IL-17 и моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), белков клеточной адгезии ( P-селектина, V-CAM), фактора роста эндотелия (VEGF-A), эндотелина-1, ангиотензин-превращающего фермента (АнПФ) в качестве материала исследования использовали сыворотку крови больных ХОБЛ. Для получения сыворотки венозную кровь собирали в чистую сухую пробирку и центрифугировали 10 мин при 1000g, полученную сыворотку разливали на аликвоты и хранили при t-20 С.

Уровни цитокина P-селектина, VEGF-A , V-CAM и эндотелина-1 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем фирмы eBioscience (Австрия). Показатели оптической плотности образцов измеряли на фотометре «БИО-ТЕС» (США) при длине волны 450 нм с использованием референтной длины волны 630нм. Определение активности АнПФ проводилось на биохимическом анализаторе А15 (Испания) с использованием тест-системы фирмы Buhlmann (Швейцария).

Для контрольных значений содержания IL-17, MCP-1, эндотелина-1 в сыворотке крови и ЖБАЛ использовали данные тест-систем, а также данные литературы (Гельцер Б.И.,2002; Самсонова М.В., 2006, Суркова Е.А. и др., 2008,

Пересторин В.И., 2014, Степченко М. А., и др., 2015; Ozer Arican, et al., 2005; Giulio Kleiner, et al, 2013).

Уровень цитокина IL-17 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Показатели оптической плотности образцов измеряли на фотометре «ELM-3000» фирмы DRG (США) при длине волны 450 нм. Уровень МСР-1 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител к МСР-1 человека (МСР-1-ИФА-БЕСТ) производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

## 2.2.7 Лучевые методы исследования.

### 2.2.7.1 Методика и техника компьютерной томографии легких

Компьютерно-томографическое исследование легких проводилось на мультиспиральных компьютерных томографах: "Asteion", фирмы "Toshiba" (Япония) и «BrightSpeed» модели Excel, Edge, Elite, GE (Япония). Сканирование проводилось в положении лежа с руками за головой, без наклона гентри, в краниокаудальном направлении, с задержкой дыхания на спокойном вдохе. Напряжение при исследовании составляло 120 кВТ, экспозиция одного среза 90 мАс, шаг спирали (pitch) 3.5, толщина среза 0,5 см, инкремент реконструкции 0,3 см.

Проведение стандартного исследования у 60% пациентов дает исчерпывающую информацию о выявляемых патологических изменениях, однако в ряде случаев врачу-рентгенологу требуется уточнение и детализация полученной информации.

Для дифференциальной диагностики буллезных полостей, для выявления начальных признаков эмфизематозного вздутия выполняли высокоразрешающую компьютерную томографию (ВРКТ) с толщиной среза в 1 мм. На рис. 5

представлены компьютерные томограммы легких больного ХОБЛ легкого течения при нативном исследовании (а) и при выполнении высокоразрешающей КТ (б).

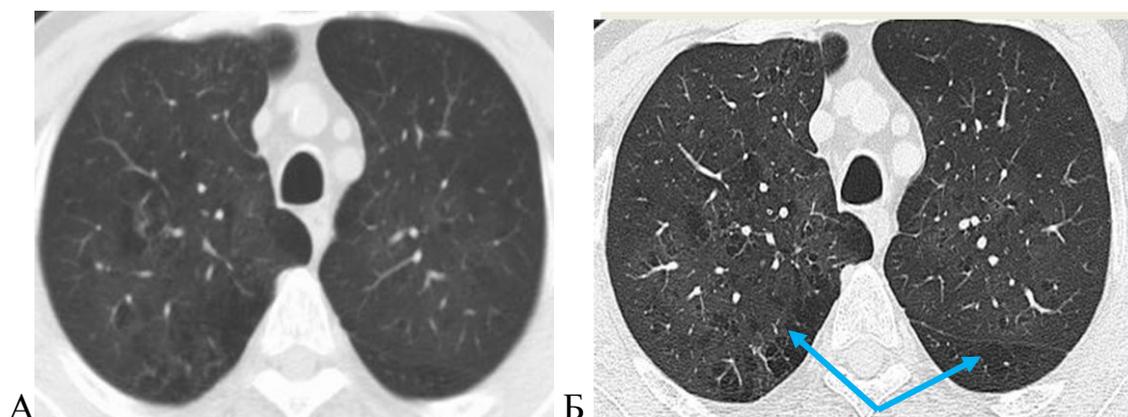


Рисунок 5- Высокорастврашающая КТ пациента М., 49 лет, диагноз ХОБЛ 1 ст.

А-КТ-томограмма легких больного З.,48 лет, в стандартном режиме.

Б-ВРКТ- томограмма того же пациента. Определяется выраженная неравномерность вентиляции в верхних долях легких (указано стрелкой)

Для определения степени бронхиальной проходимости, а также выявления «воздушных ловушек» (задержки воздуха на выдохе во вторичных легочных долях) у больных в начальной стадии заболевания, когда морфологических изменений в легочной ткани не выявлялось, выполняли функциональную пробу. На рис. 6 представлен вариант выполнения функциональной пробы у больного И., 37 лет, диагноз ХОБЛ легкого течения. Воздушность легочной ткани на выдохе мало изменяется, отсутствует динамика воздухонаполнения легочной ткани, на вдохе воздушность легочной ткани повышена более 910 НУ, определяются участки центриацинарной эмфиземы.

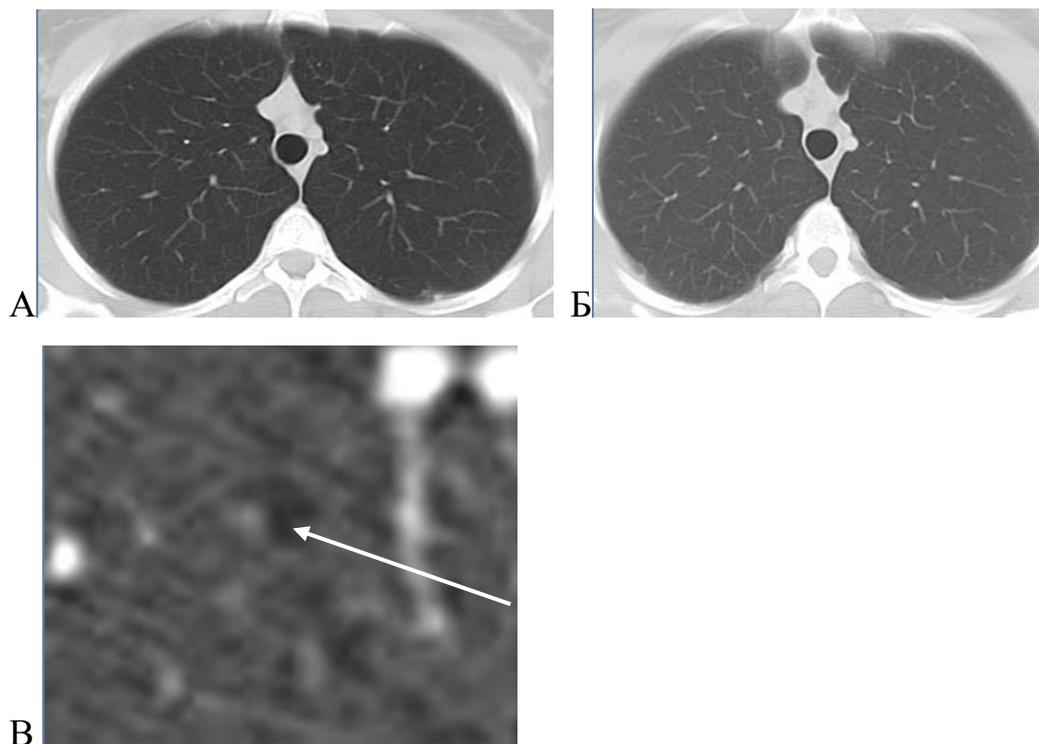


Рисунок 6- Функциональная КТ больного З., 51 года, диагноз ХОБЛ 1 ст.

А- МСКТ на вдохе, -915 HU

Б-МСКТ на выдохе, -896 HU

В- фрагмент КТ-томограммы, центриацинарная эмфизема (указано стрелкой)

#### 2.2.7.2 Методика и техника перфузионной сцинтиграфии легких

Изучение микроциркуляции в малом круге кровообращения осуществляли методом перфузионной сцинтиграфии на мультidetекторной гамма-камере: Phillips Forte 2005 (США). Метод основан на визуализации артериоло-капиллярного русла легких с помощью Tc-99m макроагрегатов альбумина (Макротех<sup>99m</sup>Tc, производства ООО "Диамед", Россия. Препарат попадает в микроциркуляторное русло легких во время систолы. Частицы диаметром 10–90 мкм, большинство из них находится в диапазоне 10-40 мкм, временно окклюдуют капиллярный кровоток, при этом эмболизации подвергается 1:10000 часть легочных капилляров, что не отражается на гемодинамике и вентиляции

легких и является безопасным для пациента. Абсолютных противопоказаний к проведению перфузионной сцинтиграфии легких нет.

Приготовление комплекса  $^{99m}\text{Tc}$ -макроагрегаты альбумина (МАО) – радиофармпрепарата (РФП) производится согласно инструкции фирмы-производителя. Биологический период полувыведения РФП составляет от 2 до 9 часов и зависит от сроков изготовления набора, а так же времени прошедшего с момента изготовления препарата.

Препарат вводили внутривенно в дозе 1-1,5 МБк на 1 кг веса исследуемого. Запись сцинтиграмм производили при поверхностном дыхании в прямой передней и задней проекциях и в двух боковых, в матрице 256x256 или в матрице 512x512 с набором с набором от 300 тыс. до 500 тыс. импульсов на проекцию. В норме распределение РФП в артериоло-капиллярном русле легких является равномерным, с максимумом накопления его в средних отделах легких и с постепенным уменьшением его к периферии. Снижение накопления РФП в какой-либо области легких свидетельствует о нарушении кровотока в указанном регионе, при этом по степени снижения накопления можно количественно оценивать нарушение перфузии легочной паренхимы.

Анализ данных осуществляли визуально и путем существующей компьютерной обработки по 6 зонам интереса (верхняя, средняя, нижняя) по обоим легким в передней и задней проекциях основанный на расчете перераспределения регионарной перфузии по зонам легких. Визуально оценивались: неравномерность распределения РФП в легких и наличие очаговых расстройств микроциркуляции, то есть участков легких с полностью исключенной перфузией (локальные дефекты), особое внимание уделялось выявлению треугольной формы дефектов накопления препарата в легочной ткани, появление которых, наиболее характерно для тромбоэмболии легочной артерии. Диффузные нарушения микроциркуляции (т.е. неравномерность распределения РФП) и их степень тяжести мы оценивали в процентах, при норме, принятой за 100%. Диффузные расстройства перфузии в пределах 70-90% от

должной нормы расценивались как легкие. Расстройства, составлявшие 50-70% - как средней тяжести. Нарушения от 50% и меньше от должной нормы трактовались как выраженные (или тяжелые) (Корсунский В.Н., и др., 1987)

На рис. 7 представлен вариант компьютерной обработки результатов исследования по 6 зонам интереса.



<b>Anterior:</b>	Left Total Counts =	227021	49.1 %	<b>Posterior:</b>	Left Total Counts =	223154	47.9 %
	Right Total Counts =	235207	50.9 %		Right Total Counts =	242714	52.1 %
	Left (%)	Right (%)		Left (%)	Right (%)		
	Upper Seg.	13.9	10.4	Upper Seg.	13.2	12.4	
	Middle Seg.	56.1	53.0	Middle Seg.	47.6	49.0	
	Lower Seg.	25.3	34.6	Lower Seg.	35.9	36.8	
	Geometric Mean: Left =		48.5 %	Right =	51.5 %		

Рисунок 7 - Компьютерная обработка результатов исследования легких по 6 зонам интереса

Существующий способ обработки результатов перфузионной сцинтиграфии по зонам легких имеет ряд недостатков: суммарный процент перфузии на оба легких всегда составляет 100%, независимо от выявленных изменений микроциркуляции у больных с бронхолегочной патологией; не позволяет количественно определить нарушения микроциркуляции по сегментам легких; - нет возможности количественной оценки изменений микроциркуляции в легких при исследованиях в динамике; - не дает информации по трем основным составляющим изменения кровообращения: обширности, точной локализации нарушений и гемодинамическом состоянии больного.

Так как проведение нашей работы предусматривало наблюдение больных с бронхообструктивной патологией в динамике, нами были предложены новые варианты расчета перфузии по сегментам, что наиболее полно отражает динамику изменений кровотока в легких у больных при динамических наблюдениях, установить по сегментную локализацию участков гипо- и гиперперфузии легких

и .провести подсчет дефицита перфузии. Были проведены расчеты соотношений перфузии по долям и сегментам легких у 22 пациентов, у которых нарушений кровообращения не было выявлено. В таблице 8 представлены расчеты накопления РФП по сегментам легких у практически здоровых лиц, проведенных в ручном режиме.

Таблица 8 -Процентное соотношение перфузии по сегментам легких.

Правое легкое			Левое легкое		
Доли	Сегменты - №	Перфузия % M±m	Доли	Сегменты-№	Перфузия % M±m
Верхняя	Верхушечный (1)	3,1±0,8	Верхняя	Верхушечно-задний (1+2)	7,2±0,6
	Задний (2)	5,2±0,4			Передний (3)
	Передний (3)	8,4±0,9		Верхнеязычковый (4)	
Средняя	Наружный (4)	4,1±1,2			Нижнеязычковый (5)
	Внутренний (5)	5,3±1,1		Нижняя	
Нижняя	Задневерхний (6)	5,5±0,6			Медиальный базальный (7)
	Медиальный базальный (7)	2,3±0,9	Передний базальный (8)		
	Передний базальный (8)	7,4±0,7			Латеральный базальный (9)
	Латеральный базальный (9)	5,4±0,8	Задний базальный (10)		
	Задний базальный (10)	8,1±0,5			
Всего	10	52,3±0,8	Всего	9	48,7±0,7

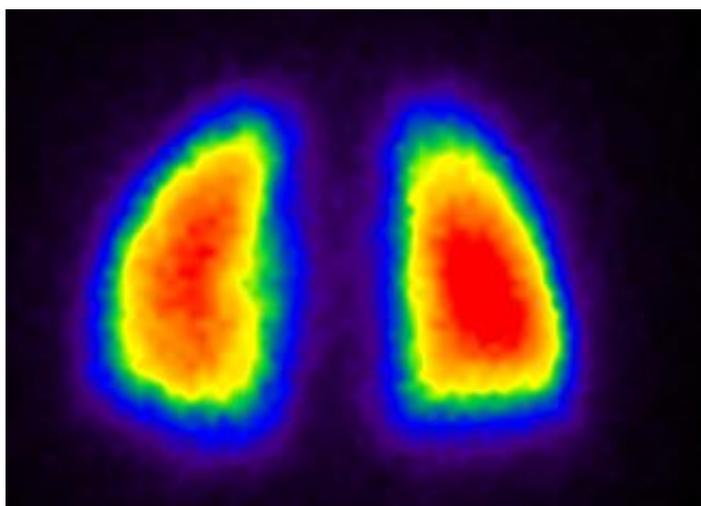
Дефицит перфузии рассчитывали исходя из того, в скольких сегментах были выявлены максимальные нарушения перфузии (полное отсутствие кровотока или наличие микроциркуляции, составляющие 15-20% от нормы), нормальным состоянием перфузии в сегменте мы считали состояние, при котором включение РФП составляло не менее 90% от его максимального накопления. Если параметры накопления РФП укладывались в интервал от 20 до 50% от нормы, то с

учетом таких же изменений в нескольких сегментах, мы суммировали количественно эти сегменты, делив на 2, а при изменениях от 50 до 80% делили на 4. Затем подсчитывали общее количество сегментов легких с нарушенным кровотоком, и, поделив полученное число на 19 (19 сегментов) и умножив на 100%, мы получали в процентах дефицит перфузии по легким (изобретение № 2629044 от 24.08.2017 г.)

Нами предложен вариант расчета перфузии по сегментам легких, с применением компьютерной программы "Анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких (LungScintAnalyser)" (№2016618130 от 21.05.2016 г).

На основе сцинтиграмм 22 пациентов без нарушений микроциркуляции в легких был проведен расчет показателей накопления радиофармпрепарата в 50 участках каждого легкого. Результаты представлены на рисунке 8.

Вычисление степени отличия от нормы производилось методами математической статистики и распознавания изображений. Для выполнения расчетов использовалась математическая Java-библиотека "apache commons math".

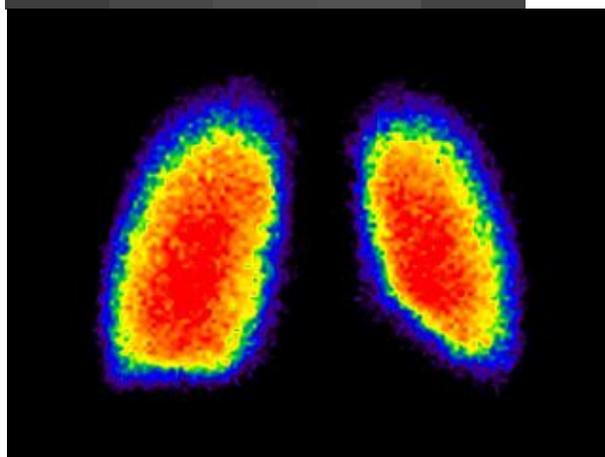


Норма. Левое легкое. Задняя проекция.

4,82	9,83	23,9	30,2	15
7,82	26,8	64,4	67,1	27,3
13,9	60,3	113	99,9	35,7
25,4	98	152	114	43,4
39,5	131	175	119	51,7
53,1	151	178	129	56,8
61,7	155	176	141	59,4
61,1	143	171	148	57,9
42,8	88,4	113	113	47,5
16,2	30,4	43	46,6	24,6

Норма. Правое легкое. Задняя проекция.

14,3	27,3	25,7	12,2	5,58
23	53,1	57,9	31,1	9,46
29,5	77,9	96,1	64,5	17,7
34,7	95,9	133	103	31,6
39	107	166	142	48,8
40,6	118	186	175	67,5
40,9	127	193	193	82,6
37,9	113	168	172	86,7
27,8	72,9	101	103	62,4
15,2	32,4	42,4	40,8	25,2



Норма. Правое легкое.

Передняя проекция

4,4	9,9	23,2	29,16	15,16
7,05	24,13	53,71	58,48	25,89
12,52	50,13	93,29	91,17	37,11
21,35	79,73	128,6	116,81	46,75
33,31	107,55	155,21	129,43	50,72
46,29	133,8	175,96	131,1	45,71
59,66	155,69	188,68	131,19	40,4
69	159,47	185,31	130,42	37,8
60,38	103,58	114,83	92,54	32,33
29,47	37,95	43,08	40,67	20,76

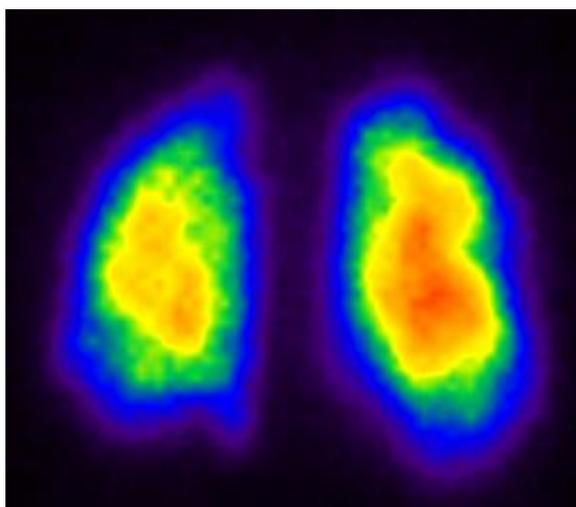
Норма. Левое легкое.

Передняя проекция

17,06	31,68	24,31	10,81	4,58
30,33	66,43	60,08	28,77	8,33
39,96	102,37	104,3	58,12	16
39,68	116,68	140,37	90,14	28,06
34,79	104,95	158,73	118,99	42,52
28,76	76,95	149,94	141,95	57,62
26,03	54,28	117,4	150,25	70,24
25,02	45,01	81,98	134,67	77,49
23,29	39,26	55,26	95,86	71,84
16,85	24,37	28,45	40,73	40,27

Рисунок 8 -Сцинтиграммы легких по задней и передней проекциям в норме и интенсивность накопления импульсов гамма-квантов по шкале от 0 до 255, соответствующей интервалу монохромных оттенков от черного (0) до белого (255) цвета.

Затем сравнивали показатели интенсивности накопления  $\gamma$ -квантов радиофармпрепарата на сцинтиграмме пациента с патологией бронхолегочной системы к отношениям интенсивности накопления препарата в норме (рис. 9).



Левое легкое. Задняя проекция

0,97	0,72	0,63	1,03	1,11
0,93	0,64	0,81	0,99	0,94
0,8	0,85	0,98	0,9	0,78
0,78	0,99	0,96	0,99	0,96
0,92	1,01	0,94	1,05	0,87
0,9	0,99	0,95	1,03	0,81
0,84	0,83	0,98	0,98	0,73
0,88	0,73	0,81	0,78	0,63
0,67	0,87	0,82	0,71	0,57
0,7	1,1	0,79	0,76	0,83

правое легкое. Задняя проекция

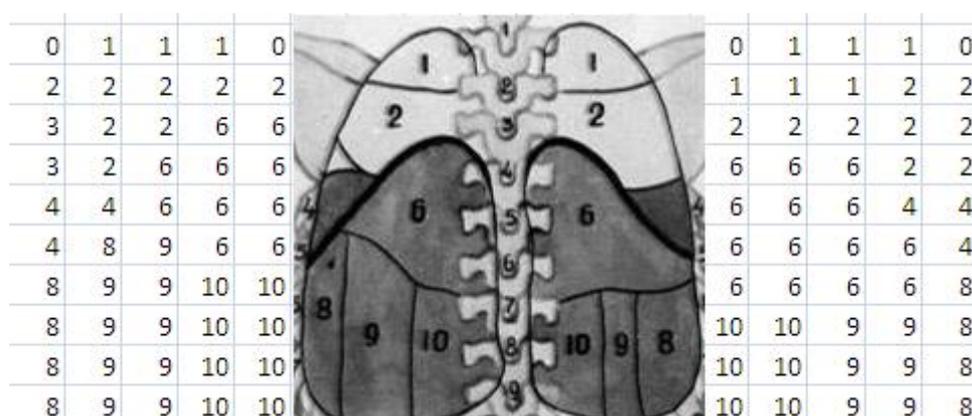
0,75	0,94	1,34	0,93	1,04
0,89	1,48	1,56	1,08	0,97
0,85	1,36	1,57	1,45	1,04
0,87	1,16	1,37	1,36	1,17
0,87	1,19	1,23	0,97	0,89
0,85	1,14	1,17	1,05	0,79
0,73	0,81	0,99	0,9	0,87
0,56	0,55	0,8	0,73	0,72
0,39	0,38	0,73	0,84	0,63
0,44	0,36	0,81	0,97	0,59

Рисунок 9- Сцинтиграмма легких пациентки Г., и компьютерная матрица изображения легких по задней проекции

Снижение накопления препарата по отношению к норме отмечено синим, а повышение – красным цветом увеличивающейся интенсивности при удалении от нормы.

Для определения посегментной локализации участков легких с гипоперфузией и гиперперфузией нами был создан шаблон, в котором каждой ячейке матрицы (рис. 10) соответствует участок сегмента легкого в передней и задней проекциях (таблица 9).

Задняя проекция, деление по сегментам



Передняя проекция: деление по сегментам:

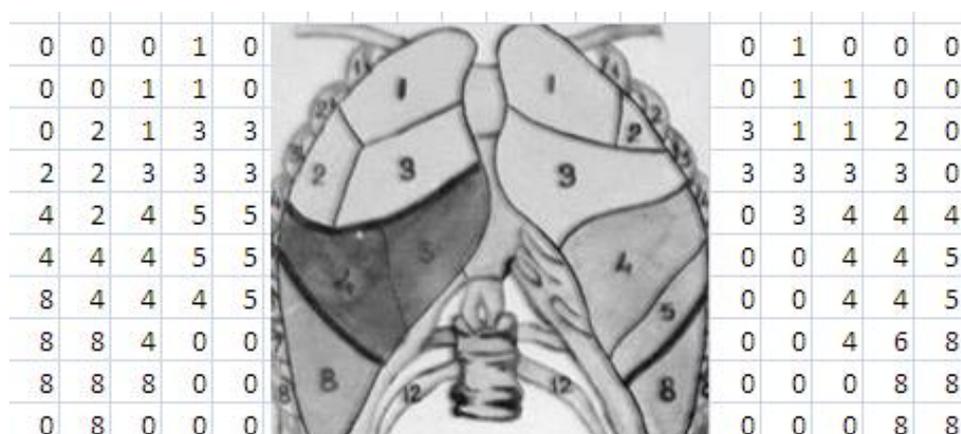


Рисунок 10- Локализация участков сегментов легких, соответствующих каждой ячейке матрицы.

Пример таблицы отклонений от нормы в накоплении препарата в сегментах легких приведен в таблице 9.

Таблица 9-Отклонения от нормы в накоплении препарата в сегментах легких по передней и задней проекциям у пациентки Г., диагноз ХОБЛ 2 стадии

Левое легкое, задняя проекция		
№ сегмента	Min	max
Верхушечно-задний -1+2	0,63	1
Передний -3	0,78	1
Верхне-язычковый -4	0,9	1,01
Задневерхний -6	0,78	1,05
Передний базальный -8	0,67	1
Латеральный базальный -9	0,73	1,1
Задний базальный -10	0,57	1

Правое легкое, задняя проекция		
№ сегмента	Min	max
Верхушечный- 1	0,89	1,56
Задний- 2	0,85	1,57
Наружный- 4	0,79	1
Задневерхний -6	0,73	1,37
Передний базальный -8	0,59	1
Латеральный базальный -9	0,73	1
Задний базальный -10	0,36	1

Правое легкое, передняя проекция		
Верхушечный-1	0,69	1,49

Задний- 2	1	1,43
Передний -3	0,57	1,44
Наружный- 4	0,65	1,36
Внутренний5	0,58	1
Передний базальный -8	0,47	1

Левое легкое, передняя проекция		
Верхушечно-задний -1+2	0,76	1
Передний -3	0,71	1
Верхне-язычковый -4	0,64	1,06
Нижне-язычковый-5	0,75	1
Задневерхний -6	0,76	1
Передний базальный -8	0,61	1

В таблице 9 отмечено синим цветом снижение увеличивающейся интенсивности от 0,7 нормы и ниже, красным — от 1,3 нормы и выше. Красный цвет указывает на участки компенсаторной гиперперфузии. Граница нормы приняты в пределах от 0,85 до 1,15, границы условной нормы — от 0,7 до 0,85 и от 1,15 до 1,3. Гипоперфузия — от 0,3 до 0,7, гиперперфузия от 1,3 и выше. Значения, меньшие 0,3 принимались как дефект накопления.

Для детального анализа артериовенозного шунтирования, оценки скоростных показателей тока крови в целом круге диагностически ценным представляется выполнение ангиопульмоноскintiграфии (динамической сцинтиграфии) и выполнение расчета объема шунтируемой крови (новая медицинская технология ФС № 2011/081). Ангиопульмоноскintiграфия выполняется при внутривенном введении по болюсной методике в дозе 2,5 мБк на 1 кг веса исследуемого, с последующим сбором информации с частотой 1 кадр в 0,5 сек. Затем

выполняется построение кривых активность/время с шести зон интереса (1,2,3,4,- зоны легких; 5-зона на правый желудочек, 6-зона на брюшную аорту). После выявления патологического типа кривой с дополнительным пиком активности над правым желудочком и над брюшной аортой, выполняется скан всего тела пациента, в процессе которого оценивается наличие накопления РФП в других органах и системах (головной мозг, почки, мышцы и т.д.), что позволяет судить о наличии артериовенозного шунтирования крови. Расчет объема шунтируемой крови проводился по формуле:

$$\text{Ш} = \frac{\sum I_2}{I_1} \times 100\%, \text{ где}$$

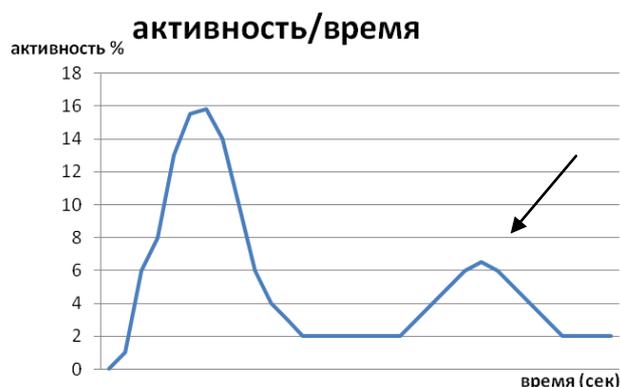
Ш - процент артериовенозного шунтирования;

$\Sigma$  - сумма удельных активностей всех органов;

$I_1$  - удельная активность легких (импульсы);

$I_2$  - удельная активность органа (импульсы).

На рис. 11 представлено наблюдение больного с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких 3ст, при проведении ангиопульмонографии выявлен дополнительный пик активности над правым желудочком и над брюшной аортой, при статической перфузионной сцинтиграфии определяется накопление препарата в почках, что послужило основанием для проведения дополнительного исследования и количественного подсчета объема шунтируемой крови.



А

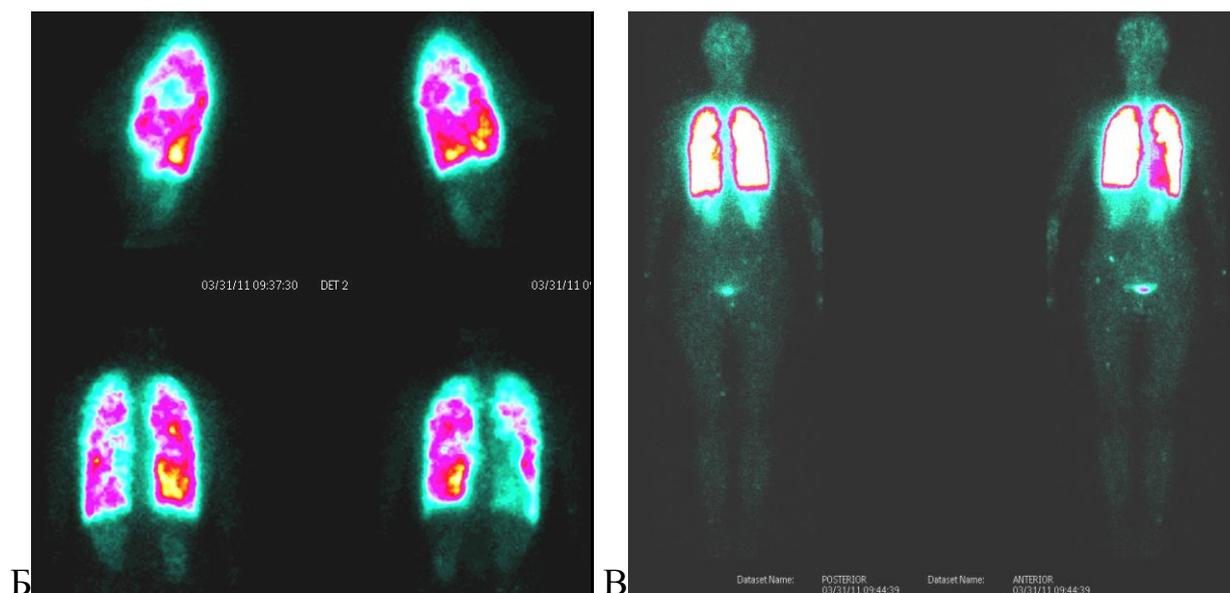


Рисунок 11- Перфузионная сцинтиграфия легких и определение шунтирования крови

А- патологический тип кривой с дополнительным пиком активности над правым желудочком при шунтировании крови (указано стрелкой)

Б- статическая сцинтиграфия легких, где при нативном исследовании определяется накопление РФП в почках, что свидетельствует о наличии шунтирования крови.

В- скан всего тела больного больной Б., диагноз ХОБЛ 3 стадии, РФП накапливается в головном мозге, почках, мышцах, процент шунтирования составил 17%.

### 2.2.7. 3 Функциональная перфузионная сцинтиграфия

Существенный недостаток общепринятой методики записи сцинтиграмм при поверхностном дыхании для радиофункциональных исследований заключается в дыхательной динамической нерезкости изображения и невозможности определения изменчивости артериоло-капиллярного русла легких в процессе акта дыхания, т.е. в моменты максимального вдоха и максимального выдоха. Для преодоления этого недостатка больным выполняли функциональную перфузионную сцинтиграфию, позволяющую производить отдельно сцинтиграммы вдоха и выдоха, с последующим расчетом респираторных коэффициентов, отражающих увеличение площадей легких на вдохе и сокращение их на выдохе.

Выполнение функциональной сцинтиграфии проводили на основании методики, предложенной В.И.Амосовым (1988г). Методика была усовершенствована в соответствии с возможностями нового оборудования и программного обеспечения (двухдетекторная гамма-камера «Philips-Forte-2005») Исследование проводили в положении стоя, в передней проекции: при спокойном физиологическом дыхании, при задержке дыхания после глубокого вдоха и при задержке дыхания после глубокого выдоха. Задержка дыхания в среднем составляет - 20 сек. С целью наибольшего насыщения кислородом пациент, перед исследованием легких на задержке дыхания, должен был выполнить дыхательные движения до ощущения легкого головокружения. На рис. 12 представлено наблюдение пациента М., 37 лет, с подозрением на бронхообструктивную патологию легких. Ему была выполнена функциональная перфузионная сцинтиграфия, при анализе полученных данных нарушений кровообращения в легких не выявлено.

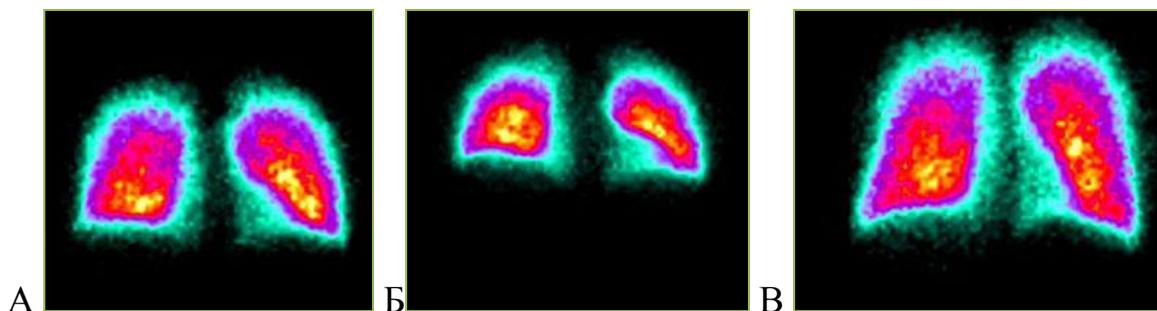


Рисунок 12 - Функциональная перфузионная сцинтиграфия пациента в норме.

А-сцинтиграмма легких пациента при спокойном дыхании

Б- сцинтиграмма легких пациента при глубоком выдохе

В- сцинтиграмма легких пациента на глубоком вдохе

Основным объективным критерием, характеризующим нормальную и патологическую подвижность легочной ткани в процессе акта дыхания, является изменение локализации и формы накопления РФП в артериоло-капиллярном русле. Для объективного определения респираторной изменчивости артериоло-капиллярного русла легких подсчитывали площади легких при спокойном физиологическом дыхании, на вдохе и выдохе и респираторные коэффициенты,

определяющие в процентном соотношении процент изменений площадей в разные фазы дыхания.

В норме распределение радиофармпрепарата в артериоло-капиллярном русле легких равномерное, с максимумом накопления его в средних отделах легких и с постепенным уменьшением его к периферии. На вдохе определяется выраженное равномерное увеличение размеров правого и левого легких и их уменьшение в момент глубокого выдоха. В норме на вдохе площадь легких увеличивается справа  $47,2 \pm 2,3$  %, слева на  $47,8 \pm 2,6$ %. на выдохе правое легкое уменьшается на  $36,6 \pm 2,6$ %, а левое на  $37,0 \pm 1,9$ %. По степени изменений респираторных коэффициентов можно оценить степень нарушений респираторной изменчивости легочной ткани.

Применение этого метода диагностики способствует в большей степени выявлять дефекты перфузии, определять степень их изменчивости при акте дыхания, позволяет оценить обратимость выявленных изменений в легких и может служить дополнительным методом радионуклидной диагностики легких, особенно у больных с начальными проявлениями бронхиальной обструкции.

Недостатком методик статической перфузионной сцинтиграфии является то, что при их выполнении не получается объемного изображения легких, а также срезов легких в аксиальных, коронарных, сагиттальных проекциях. Выполнение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии разрешает данные вопросы и служит для повышения точности диагностики заболеваний легких.

#### 2.2.7.4 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) – современный метод диагностики, основанный на внутривенном введении эмболизирующего радиофармацевтического препарата меченого гамма-излучающим радионуклидом ( $Tc-99m$ ). В отличие от планарной сцинтиграфии, исследования легких на однофотонных компьютерных томографах, при наличии

двух головок, содержащих высокочувствительные детекторы, позволяют получить полную картину кровообращения в легких с большей степенью разрешения изображения за счет полипозиционного изображения на продольных, боковых и поперечных срезах, а так же предполагает косвенную оценку состояние лимфатических узлов средостения, с последующим построением объемной реконструкции органа. Информативность исследования увеличивается за счет повышения разрешающей способности до 0,5 см, в сравнении с 3 см традиционной методики. Использование метода ОФЭКТ для оценки кровообращения в легких у больных с обструктивной патологией легких становится особенно актуальным при обострении заболевания, обусловленным воспалительными нарушениями или тромбоэмболией ветвей легочной артерии.

Обследование пациента проводили непосредственно после инъекции препарата, в положении лежа, в режиме Total Body в течение 10-12 минут по программе Lung Spect. Результаты исследования оценивали визуально и при помощи программы Spect MultyViewer (фирма Philips), позволяющей определять площади легких, размеры дефектов накопления РФП, что представляется важным при оценке изменений кровотока в процессе лечения больных, а также просматривать дефекты перфузии на разных сканах одновременно, что значимо для определения их формы и важно для выявления ТЭЛА у больных ХОБЛ. На рис. 13 и на рис.14 представлены варианты обработки данных при проведении ОФЭКТ.

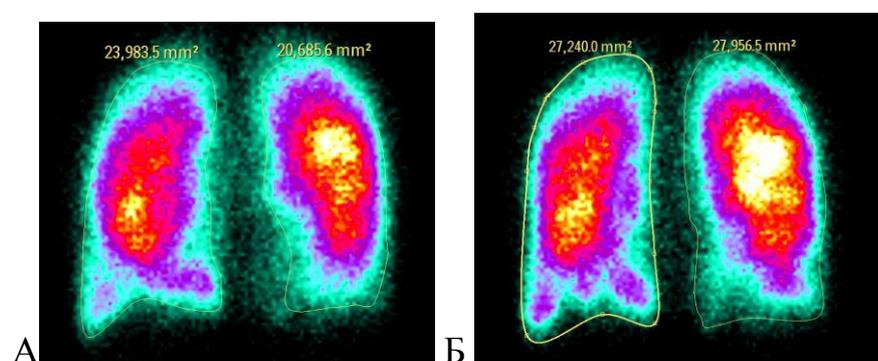


Рисунок 13- Определение площади легких в процессе лечения у больного У., 63 лет, диагноз ХОБЛ 3стадии (А-сцинтиграмма легких, выполненная до начала лечения; Б-сцинтиграмма в процессе лечения, увеличивается микроциркуляция в легких).

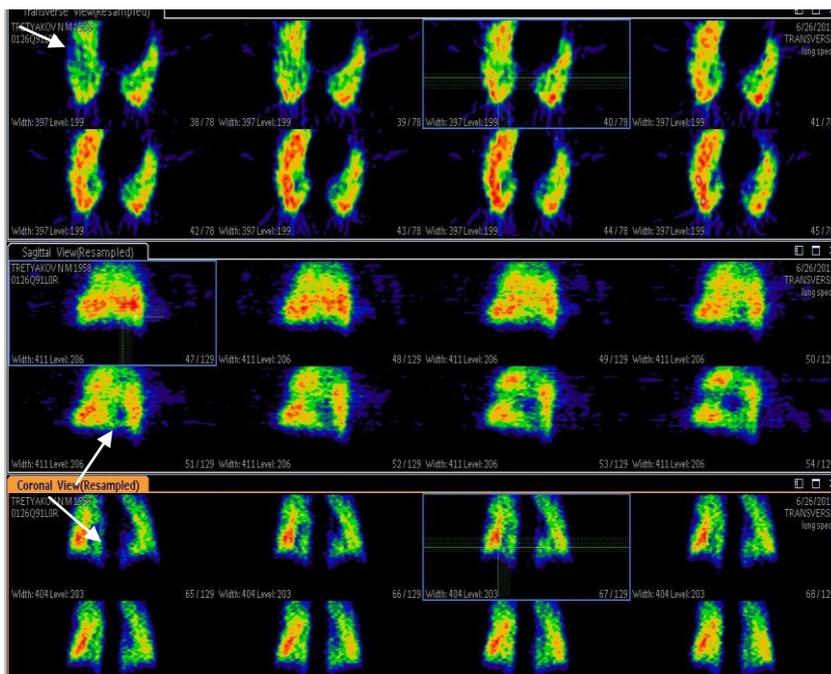


Рисунок 14 - Режим обработки исследования в Spect MultyViewer

При этом варианте обработки данных исследования дефекты микроциркуляции одновременно можно увидеть в разных проекциях (указано стрелкой).

Основным недостатком программного обеспечения однофотонных эмиссионных томографов является невозможность подсчета процентного соотношения микроциркуляции по сегментам легких и соответственно дефицита перфузии.

#### 2.2.7.5 Совмещенная методика ОФЭКТ-КТ

Нами была предложена методика совмещения результатов двух различных методов исследования легких: изотопного - ОФЭКТ и рентгенологического – МСКТ (патент №2350269, 2009, Новая медицинская технология ФС №2009/295 02.09.2009 г.), которая позволяет одновременно на любом уровне оценить структурные изменения и микроциркуляцию любого участка легочной ткани. Данный способ диагностики показан пациентам с хронической обструктивной

патологией легких, у которых есть подозрение на коморбидные состояния или при планировании оперативных вмешательств по уменьшению объема легких.

Совмещение компьютерно-томографических сканов МСКТ и ОФЭКТ проводили на рабочей станции гамма-камеры Forte фирмы Philips (USA). Исследование, полученное на МСКТ в формате Dicom импортировалось в результаты исследования пациента в локальной базе данных аппаратного комплекса гамма-камеры и в результате чего, оба исследования совмещались в одно, с которым проводились дальнейшие действия.

В программе Image Fusion (Philips, США) в качестве анатомического вводили исследование, полученное на МСКТ, а в качестве функционального, полученное на гамма-камере. Затем функциональное изображение смещали и центрировали в анатомическом. В результате получали изображение серий томограмм ОФЭКТ, МСКТ и ОФЭКТ/МСКТ в поперечном, продольном и боковом изображении. Затем анализировали отдельно все три серии изображений: функциональных, анатомических и совмещенных на одном поле экрана. На рис.15 представлены этапы совмещения сканов ОФЭКТ и МСКТ. На одном поле экрана предоставляется возможность оценить изменения в паренхиме определенной зоны легких и нарушений микроциркуляции в этом же участке.

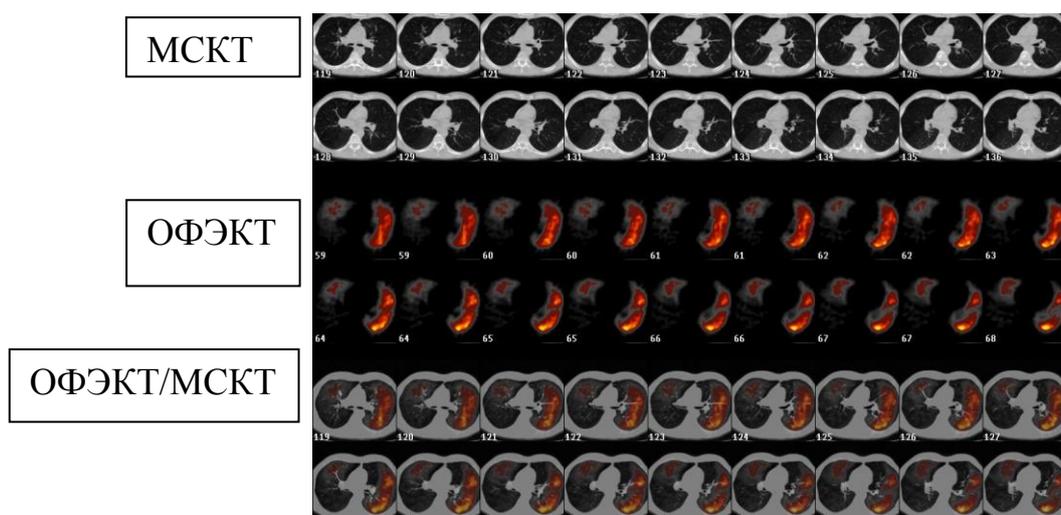


Рисунок 15- Этапы совмещения ОФЭКТ/МСКТ

Такая методика исследования позволяет одновременно увидеть зону интереса в анатомическом и функциональном режиме. Это открывает путь к

получению детальному сопоставлению морфологических изменений легочной ткани и ее микроциркуляции. Предполагается, что это позволит существенно повлиять на тактику лечебных мероприятий, особенно на планирование хирургических вмешательств на легких.

#### 2.2.8 Радиационная безопасность обследуемых пациентов и персонала

Соблюдение требований радиационной безопасности являлось обязательным условием проведения всех рентгенологических и радиологических исследований (Малаховский В.Н., и др. 2007). Направление пациента на исследования осуществлялось лечащим врачом по обоснованным клиническим показаниям, зафиксированным в истории болезни пациента.

В соответствии с существующими нормами радиационной безопасности пациента и персонала (НРБ- 96, Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.1192-03 и ОСПОРБ-99/2010 (СП 2.6.1.2612-10) все обследованные больные подписывали информированное согласие на проведение лучевых методов исследования.

Значение индивидуальной эффективной дозы облучения пациента фиксировалось в листе учета дозовых нагрузок и в журналах учета радиологических и рентгенологических исследований. В ходе работы нами подсчитывались дозы полученные пациентами при проведении сцинтиграфических исследований: лучевая нагрузка на пациента составляла от 1,2 мЗв до 1,8 мЗв. При проведении МСКТ лучевая нагрузка составляла от 2,8 мЗв до 6,1 мЗв. При проведении совмещенного ОФЭКТ – КТ исследования мы суммировали дозы пациентов полученные при обоих исследованиях.

### 2.2.9 Методы статистической обработки материала

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием пакетов прикладных программ: Statistica for Windows 8.0 - для статистического анализа, MS Office 2007 – для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм (Юнкеров В.И. и др. 2011). Использовали стандартные методики, применяемы для оценки результатов медико – биологических исследований. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. При анализе полученных данных проводилось описание изучаемых параметров в группах, оценка значимости различия количественных и качественных показателей.

Характеристики обследованных групп были проанализированы методами описательной статистики и представлены как выборочное среднее ( $M$ ), стандартное отклонение ( $m$ ). Корреляционную зависимость рассчитывали по методу Спирмена. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Для корреляционного анализа применялся расчет средних величин показателей корреляционных отношений по Пирсону ( $r$ ). Связь между показателями оценивалась как сильная при  $r > 0,7$ , средней силы - при  $r$  от 0,3 до 0,7, слабая - при  $r < 0,3$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения особенностей кровообращения в легких у крыс при моделировании ХОБЛ и на фоне медикаментозной коррекции был выполнен ряд исследований: перфузионная сцинтиграфия, исследование реактивности легочных артерий и морфологические исследования сосудов легких и сердца.

#### 3.1. Особенности микроциркуляции в легких крыс интактной группы.

По данным радиологического исследования при визуальном и компьютерном анализе сцинтиграмм легких крыс интактной группы была установлена определенная неравномерность перфузии с относительным преобладанием ее в правом легком, что обусловлено анатомическим строением легких крысы: наличием четырех долей в правом легком и только одной доли в левом (Гамбарян П.П., 1955). Наибольшее количество импульсов (пропорционально капиллярному кровообращению в малом круге) приходилось на центральные и нижние отделы обоих легочных полей с некоторым разрежением в области верхушек (таблица 10).

Таблица 10-Количественные показатели перфузии у крыс интактной группы (  $M \pm m$  )

Легкое	Перфузия в %
правое	$62,08 \pm 2,34$
левое	$37,92 \pm 2,24$
Легкие в целом	100%

Эти значения, характеризующие интенсивность капиллярного кровотока в легких крыс в физиологическом состоянии, имели для нас важное значение, ибо служили отправной точкой для расчета дефицита перфузии при формировании ХОБЛ-подобного состояния. Следующей особенностью сцинтиграфического образа легких являлось отсутствие четко выраженной “тени” от сердца и крупных сосудов, обусловленное наличием добавочной доли, расположенной центрально на поверхности сердца (рис.16). Легкие как бы сливались между собой, составляя

единый комплекс. Такая особенность, в той или иной степени наблюдалась у всех животных в норме.

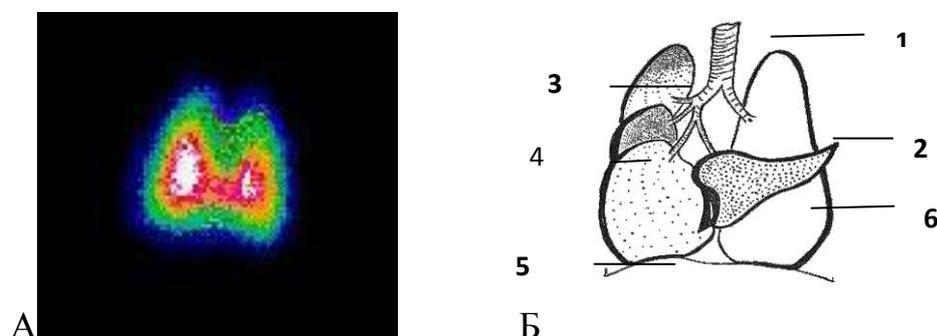


Рисунок 16- Радиологическое исследование легких у крыс

А. Сцинтиграмма легких крысы в норме.

Б. Схема строения легких крысы: 1-трахея, 2-левое легкое, состоящее из одной доли, 3-верхушечная доля правого легкого, 4-сердечная доля, 5-диафрагматическая доля, 6-добавочная доля правого легкого.

Для оценки возможного артериовенозного шунтирования в легких в норме, сравнивали накопление РФП в легких с накоплением его в большом круге кровообращения (головном мозге, почках, других органах). Было установлено, что в норме у крыс сброс крови по артериовенозным шунтам отсутствует, или составляет менее 2% от общей введенной активности препарата.

### 3.2 Особенности изменений микроциркуляции на этапах формирования ХОБЛ-подобного состояния

После 15-дневной экспозиции диоксида азота на ранней стадии формирования ХОБЛ-подобного состояния были выявлены отчетливые признаки диффузных и локальных нарушений микроциркуляции, преимущественно расположенных в верхних отделах легких (рис.17а), которые нарастали к 30 дню и сопровождалась эффектом артериовенозного шунтирования крови в легких. У 9 крыс (22,5%) крыс определялся сброс крови в большой круг кровообращения, а процент шунтирования у них составил  $15,4 \pm 2,7$  % (рис.16б). В последующие 30 дней нарушения перфузии продолжали увеличиваться. Через 30 дней диффузные

нарушения капиллярного кровотока носили более выраженный характер, а локальные изменения затрагивали не только легочные сегменты, но и доли легкого (рис.17б). Через 60 дней крыс преобладали значительные диффузные и локальные (сегментарные и долевыe) нарушения легочной перфузии (таблица 11, рис. 17в).

Таблица 11-Микроциркуляторные нарушения в легких крыс на этапах формирования ХОБЛ-подобного состояния

Нарушения перфузии	Длительность ингаляционного воздействия NO <sub>2</sub>			
	0 дней (n=55)	15 дней (n=45)	30 дней (n=40)	60 дней(n=35)
Нет изменений микроциркуляции	49 (89%)			
Диффузные легкой степени выраженности	6 (11%)	-	-	-
умеренно выраженные диффузные	-	27(60 %) *	19 (47,5 %)*	9 (25,7 % )*
значительно выраженные диффузные	-	18 (40%)*	21 (52,5 %)*	26 (74,3 %)*
Сочетание диффузных изменений с локальными дефектами перфузии сегментарного уровня	-	29 (64,4%)*	23(57,5 %)*	15 (42,8%)*
Сочетание диффузных изменений с дефектами перфузии, занимающими долю легкого	-	-	17 (42,5 %)*	20 (57,2 %)*

\*p<0,05 в сравнении с интактной группой

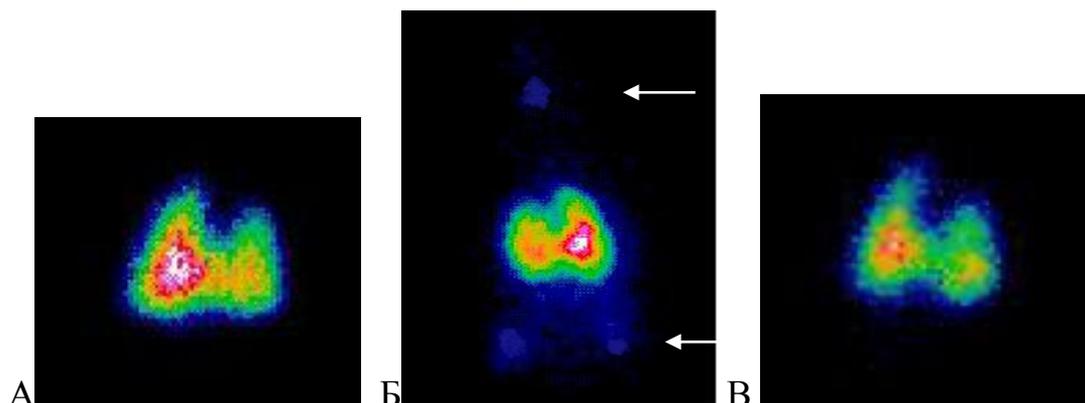


Рисунок 17- Сцинтиграммы легких крыс после 15 (А) 30 (Б) и 60 дней (В) ингаляционного воздействия диоксида азота.

А-определяются диффузные нарушения микроциркуляции и субсегментарные дефекты перфузии в верхних отделах левого легкого;

Б - отрицательная динамика, определяются как диффузные, так и локальные нарушения кровотока, регистрируется сброс крови «справа-налево» по шунтам с фиксацией радиофармпрепарата в головном мозге и почках и т.д. (указано стрелкой).

В- отрицательная динамика, выявлены значительные диффузные и локальные (сегментарные и долевые) нарушения легочной перфузии.

Таким образом, уже на ранней стадии формирования ХОБЛ-подобного состояния у животных формируются нарушения капиллярного кровотока. По мере удлинения экспозиции диоксидом азота нарушения легочной микроциркуляции нарастали. Уже к 30 дню – времени формирования модели ХОБЛ средней тяжести (Кузубова Н.А., и др., 2009), нарушения легочного кровообращения распространялись на сегменты легких. На этих же сроках в 22,5% был отмечен эффект артериовенозного шунтирования крови в легких. К 60-му дню преобладали локальные нарушения перфузии, занимающие сегменты и доли легких, при этом эффекта шунтирования крови не наблюдалось.

### 3.3 Особенности изменений микроциркуляции в легких у крыс при патогенетическом лечении

В настоящее время ведется поиск новых направлений лечения больных ХОБЛ, направленных на восстановление сосудистого повреждения, Изучается возможность применения в лечении больных ХОБЛ фармакологических средств,

обладающих антитромботическим и ангиопротекторным действием. Одним из препаратов, воздействующим на эндотелиальную дисфункцию является сулодексид (Вессел Дуэ Ф). Сулодексид позволяет проводить фармакологическую коррекцию дисфункции эндотелия сразу по нескольким направлениям, воздействуя на синтез эндотелиальных факторов, уменьшая связывание эндотелия с прокоагулянтами, снижая апоптоз эндотелиоцитов, уменьшая действия повреждающих факторов, что определяет ангиопротективный эффект препарата, проявляющийся восстановлением структурной целостности и функции эндотелиальных клеток (Broekhuizen L.N., et.al.2010). Доказанным эндотелий-протективным действием обладают препараты из группы статинов, этот эффект относится к т.н. плейотропным. Кроме этого многими авторами подчеркивается, что их назначение у пациентов с ХОБЛ и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями окажет благотворное влияние на течение и прогноз заболевания, поэтому изучение влияния этих препаратов на состояние микроциркуляторной функции легких представляется актуальным (Цветкова О.А., и др., 2011; Саморукова, Е. И. И др., 2013, 2015; Боев С.С. и др., 2015).

В нашем исследовании на фоне непрерывного ингаляционного воздействия диоксидом азота, начиная с 30-го дня эксперимента, животные были разделены на несколько групп: животные 1-й группы получали внутримышечные инъекции Вессел Дуэ Ф (Alfa Wassermann, Италия) в дозе 6 лип.ед/кг, а животные 2-й группы получали Розувастатин (Крестор, АстраЗенека, Великобритания) в дозе 0,2 мг/кг в виде взвеси через пищеводный зонд. Препараты вводили в суточной дозе, рекомендованной для человека, с учетом межвидового пересчета. В качестве группы сравнения использовались крысы, которым не проводилось лечение.

При анализе результатов сцинтиграфического исследования отмечено, достоверно меньшее нарушение кровообращения в легких у животных, получавших лечение сулодексидом или розувастатином, чем в группе сравнения. Так, в обеих группа отсутствовали крупные локальные дефекты накопления

препарата, при сохранении мелких дефектов перфузии и выраженного диффузного распределения радиофармпрепарата в сосудистом русле легких (рис.18б, табл.№8). Выявлена отчетливая положительная динамика микроциркуляции в легких крыс, получавших инъекции сулодексида. У 5 из 7 крыс определялись только диффузные нарушения, а сегментарные нарушения, свидетельствующие о более тяжелом повреждении кровообращения в легких, отмечались лишь в 28,6% случаев. В то время как в группе сравнения сегментарные нарушения кровообращения в легких выявлялись в 100% случаев (таблица 12, рис. 18). Отмечалось перераспределение кровотока, выявлялись зоны гиперперфузии в сохранных сегментах легких.

Таблица 12 - Микроциркуляторные нарушения в легких крыс в условиях медикаментозной коррекции на 60 день ингаляции NO<sub>2</sub> и 30 день экспериментального лечения.

Препарат	Без лечения (n=10)	сулодексид (n=7)	розувастатин (n=7)
Нарушения перфузии			
Диффузные легкой степени выраженности (70-90% от N)	-	3 (42,8%)*	-
умеренно выраженные диффузные (50-70% от N)	4 (40%)	4 (57,1%)	3 (42,8%)
значительно выраженные диффузные (<50% от N)	6 (60%)	-	4 (57,1%)
Сочетание диффузных нарушений с дефектами перфузии сегментарного уровня	10 (100%)	2 (28,6%)*	5 (71,4%)*
Сочетание диффузных нарушений с дефектами перфузии долевого уровня	6 (60%)	-*	- *

\* $p < 0,05$ , тест Вилкоксона, в сравнении с интактной группой

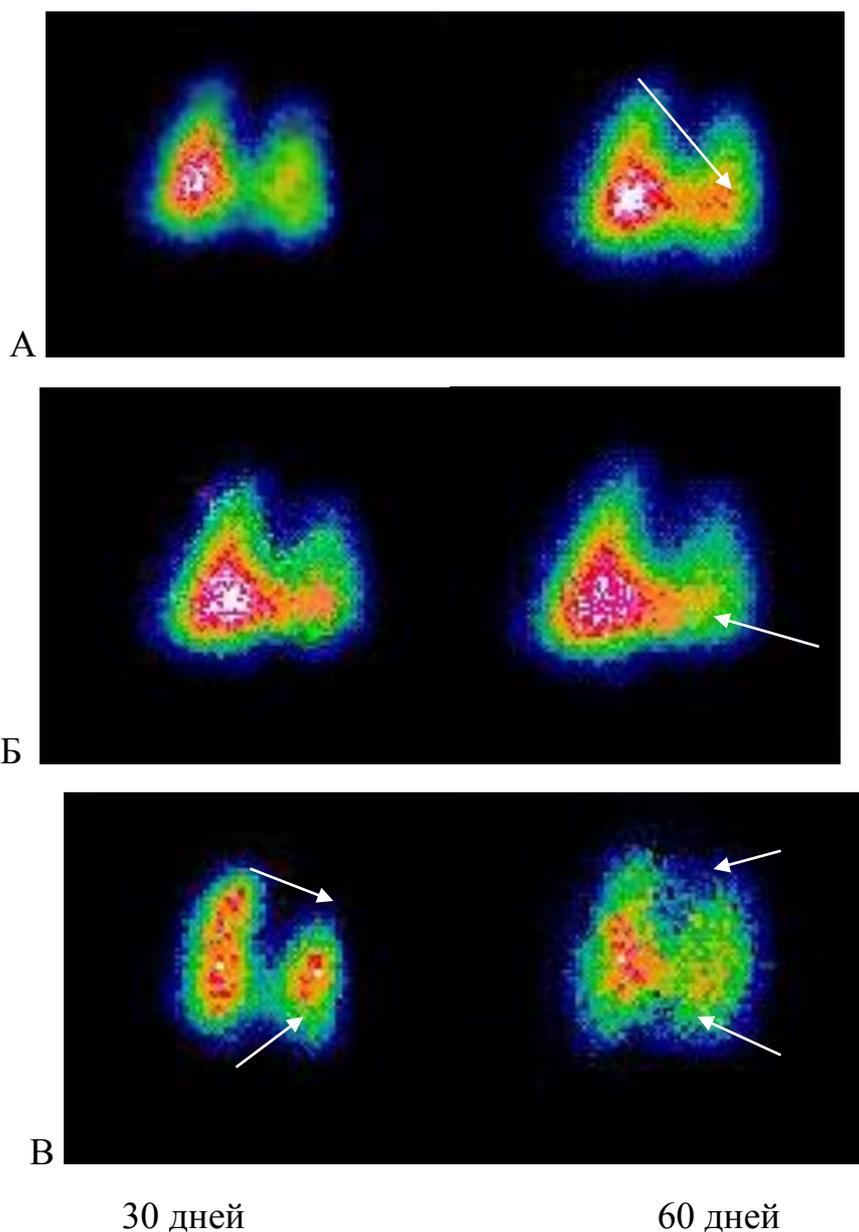


Рисунок 18- Сцинтиграммы легких крысы на стадиях формирования и лечения бронхообструкции.

А - Сцинтиграммы легких крысы на 30 день (до проведения терапии) и 60 день (после лечения препаратом «сулодексид»), положительная динамика микроциркуляторного кровотока в легких, эффект компенсаторной гиперперфузии.

Б - Сцинтиграммы легких на 30 день (до проведения терапии) и 60 день (после лечения розувастатином), ухудшение состояния микроциркуляции, диффузные и локальные нарушения кровотока.

В - Сцинтиграммы легких крысы из группы без лечения на 15 и 60 день воздействия диоксида азота, нарушения перфузии увеличиваются с преобладанием диффузных и локальных изменений.

Розувастатин оказал менее выраженное протективное действие на сосудистую систему легких, однако и в этой группе животных была отмечена положительная динамика в виде отсутствия локальных дефектов перфузии,

занимающих доли легких, у 5 (71,4%) крыс определяли сочетание диффузных нарушений с дефектами перфузии сегментарного уровня (в группе без лечения у 100%), уменьшилось количество крыс, у которых были выявлены значительно выраженные диффузные нарушения микроциркуляции - 57,1%, однако, сохранялись выраженные диффузные нарушения и мелкие дефекты перфузии, в отличие от крыс, получающих препарат с ангиопротективным действием (таблица 12, рис. 18).

Таким образом, нами были получены данные, что оба препарата проявили положительный эффект на состояние микроциркуляторной функции легких, причем более выраженным действием обладал сулодексид. В результате лечения животных с моделированным ХОБЛ-подобным состоянием отмечено улучшение легочной микроциркуляции, проявляющееся исчезновением долевого нарушения перфузии и включением в кровоток резервных зон.

#### 3.4 Исследование реактивности легочной артерии у крыс при формировании ХОБЛ-подобного состояния

На сегодняшний день неизвестно, что является главным механизмом нарушения кровотока в легких при формировании хронической бронхообструкции, в том числе и при ХОБЛ. В качестве одного из таких механизмов может выступать нарушение тонуса сосудов системы легочной артерии. В частности, это может быть важнейшей причиной формирования легочной гипертензии, характерного для ХОБЛ (Авдеев С.Н., 2013, Orr R., 2012). Однако неизвестно, является ли нарушение реактивности артерий малого круга кровообращения самостоятельным звеном патогенеза нарушения легочного кровообращения и развития легочной гипертензии.

Для выявления ответов на эти вопросы мы исследовали состояние гладких мышц изолированных колец легочных артерий при поэтапном развитии ХОБЛ-подобного синдрома у крыс, а также определяли роль отдельных медиаторных

систем участвующих в дилатации легочных сосудов. В этих исследованиях использовали: нитросорбид (донор оксида азота, NO), верапамил (блокатор медленных кальциевых каналов L-типа), ацетилхолин (медиатор холинергической системы), изопротеренол (агонист  $\beta$ -адренорецепторов и стимулятор эндотелий-зависимой вазодилатации), капсаицин (активатор афферентных окончаний C-волокон).

Вазодилататорное действие ацетилхолина, изопротеренола и капсаицина опосредованное. Так по данным Зайко Н. Н. и др., 1996, Caulfield and Birdsall, 1998, ацетилхолин оказывает действие на M-холинорецепторы, преимущественно подтипа  $M_3$ , расположенные на эндотелиальных клетках и активирующих выделение NO. Действие капсаицина направлено на особый тип ваниллоидных рецепторов (VR), присутствующих, преимущественно, на мембране C-волокон. Экзогенная и эндогенная стимуляция VR части C-афферентов вызывает выделение из их окончаний нейропептидов: субстанции П, кальцитонин ген-родственного пептида (CGRP), нейрокинина А и др. Их вазодилататорное действие хорошо известно (Поленов и др., 1995; Золотарев, Ноздрачев, 2001). Действие изопротеренола (синтетический катехоламин) направлено на стимуляцию бета-2-адренорецепторов, расположенных в стенках легочных артерий. Биологический эффект действия изопротеренола связан с активацией аденилатциклазы и повышением внутриклеточного содержания цАМФ. Выработка цАМФ сопровождается освобождением энергии, которая тратится на расслабление мышцы (С.А.Габрусенко, 2004, Княжеская Н.П.и др., 2008; Dimitrow P.P. et al., 2000; Davel AP, et al., 2015).

Исследование механизмов изменения вазодилатации с помощью вышеперечисленных веществ проводили на фоне вазоконстрикции легочной артерии инициированной агонистом  $\alpha$ -адренорецепторов фенилэфрином, которая приводила к увеличению сосудистого тонуса до  $83,9 \pm 4,1$  мг у интактных крыс. Затем исследовали изменение вазоконстрикторной реакции легочных сосудов на введение фенилэфрина на 15, 30 и 60 день эксперимента (рис.19). Необходимо

отметить, что при развитии и прогрессировании ХОБЛ-подобного синдрома у крыс не отмечалось достоверного повышения констрикторной реакции препаратов легочной артерии через 15 и через 30 дней после начала воздействия  $\text{NO}_2$ . Через 60 дней экспозиции диоксида азота эффект фенилэфрина на тонус препарата легочной артерии достоверно снижался ( $p < 0,05$ ) до  $70,9 \pm 1,8$  мг, что, вероятно, связано с развитием фиброза стенки легочной артерии (таблица 18, рис.23) и/или уменьшением количества или чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов при формировании ХОБЛ-подобного состояния.

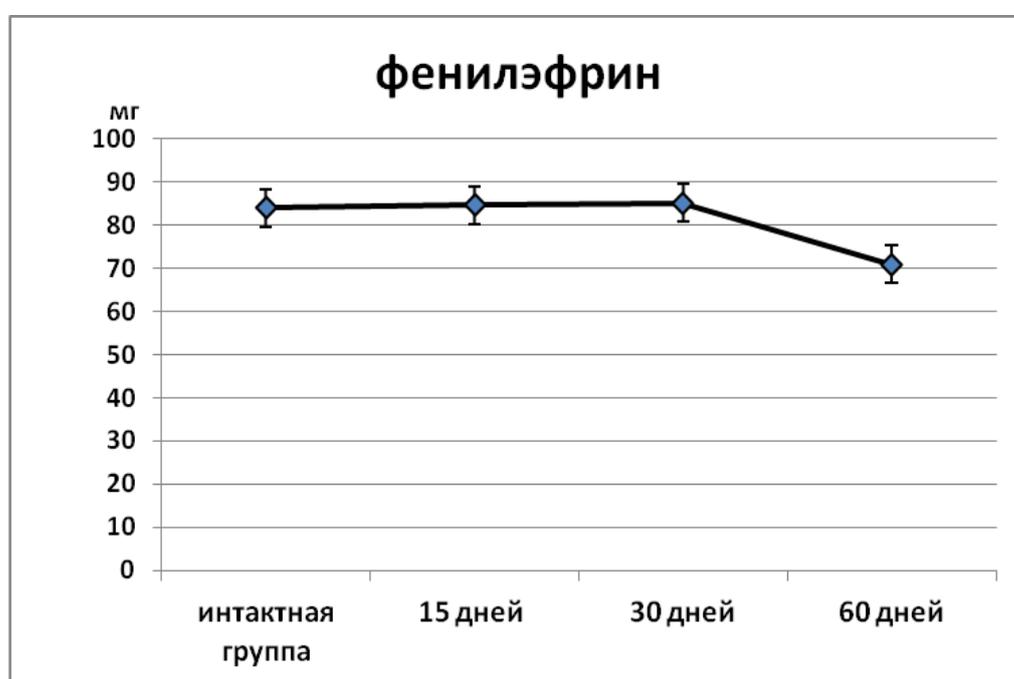


Рисунок 19 - Изменение тонуса легочных артерий под влиянием фенилэфрина в процессе развития ХОБЛ-подобного состояния

Для определения реактивности легочной артерии оценивали действие различных реагентов на тонус легочных артерий на фоне предварительной фенилэфрин-стимулированной констрикции (таблица 13).

Таблица 13-Дозозависимое увеличение амплитуды расслабления гладкой мышцы легочных артерий в % у интактных животных

концентрация вещества	0,1 мкг/мл	1,0 мкг/мл	10 мкг/мл	100 мкг/мл
изопротеренол	43,1±5,2*	60,4±4,3* <sup>+</sup>	65,6±5,1	68,1±4,2
нитросорбид	31,1±4,7	45,7±5,8* <sup>+</sup>	64,9±4,9*	75,2±5,2* <sup>+</sup>
верапамил	31,5±3,8	41,2±4,6* <sup>+</sup>	62,6±5,2*	65,9±5,7
ацетилхолин	30,5±2,7	35,2±3,6	52,1±4,3* <sup>+</sup>	68,5±4,9 <sup>+</sup>
капсаицин	32,1±3,4	43,4±3,2 <sup>+</sup>	59,3±3,8* <sup>+</sup>	60,4±3,7

\* $p < 0,05$ - зависимость действия разных веществ на расслабление гладкой мышцы, <sup>+</sup> $p < 0,05$  зависимость от концентрации вводимого вещества

При исследовании влияния реагентов на тонус гладких мышц легочной артерии в интактной группе животных все исследованные фармакологические препараты-вазодилататоры достоверно, дозозависимо, уменьшали эффект фенилэфрин-стимулированной констрикции изолированных легочных артерий. В минимальной используемой дозе 0,1 мкг/мл наибольшую вазодилататорное действие оказал агонист  $\beta$ -адренорецепторов изопротеренол, который вызывал расслабление гладкой мышцы – на  $43,1 \pm 5,2$  % до  $47,7 \pm 2,6$  мг ( $p < 0,05$ ), увеличение в 10 раз вводимой дозы в перфузат достоверно усиливало вазодилататорный ответ до  $60,4 \pm 4,3$ %, однако дальнейшее увеличение дозы достоверно не влияло на расслабление гладкой мышцы сосуда. При увеличении дозы от 1 до 100 мкг/мл действие препаратов нитросорбида, капсаицина и верапамила продолжило увеличиваться. При этом максимальное увеличение вазодилататорного действия было обнаружено при введении в перфузат 100 мкг/мл донора оксида азота (NO) нитросорбида.

При формировании ХОБЛ-подобного состояния после 15-дневной экспозиции NO<sub>2</sub> сохранялась реактивность легочной артерии при воздействии блокатора медленных кальциевых каналов верапамила и активатора афферентных окончаний С-волокон – капсаицина при всех использованных дозах, начинало снижаться действие донора оксида азота нитросорбида. При введении в перфузат агониста  $\beta$ -адренорецепторов - изопротеренола и медиатора

холинергической системы – ацетилхолина дилатационная реакция легочных артерий была достоверно меньше ( $p < 0,05$ ), чем в интактной группе (таблицы 13, 14, рис.20).

Таблица 14-Изменение амплитуды расслабления гладкой мышцы легочных артерий в % у животных после 15 дней воздействия  $\text{NO}_2$

концентрация вещества	0,1 мкг/мл	1,0 мкг/мл	10 мкг/мл	100 мкг/мл
изопротеренол	38,1 $\pm$ 3,2*	50,2 $\pm$ 2,9* <sup>+</sup>	50,8 $\pm$ 2,4	51,1 $\pm$ 2,1*
нитросорбид	27,1 $\pm$ 3,7	35,7 $\pm$ 3,6	53,2 $\pm$ 2,9 <sup>+</sup>	64,8 $\pm$ 3,6 <sup>+</sup>
верапамил	31,2 $\pm$ 3,4	38,2 $\pm$ 2,6	56,6 $\pm$ 3,2 <sup>+</sup>	63,5 $\pm$ 3,7
ацетилхолин	29,5 $\pm$ 2,3	33,2 $\pm$ 2,6	41,1 $\pm$ 3,8* <sup>+</sup>	64,1 $\pm$ 2,9* <sup>+</sup>
капсаицин	30,2 $\pm$ 2,7	40,4 $\pm$ 3,6* <sup>+</sup>	47,3 $\pm$ 3,9 <sup>+</sup>	57,2 $\pm$ 3,1 <sup>+</sup>

\* $p < 0,05$ - зависимость действия разных веществ на расслабление гладкой мышцы в сравнении с интактными животными, <sup>+</sup> $p < 0,05$  зависимость от концентрации вводимого вещества

Увеличение длительности ингаляционного воздействия диоксида азота до 30 дня сопровождалось дальнейшим снижением величины расслабления гладких мышц легочных артерий, вызываемого вводимыми реагентами (таблица 15). Достоверное снижение вазодилатационной активности показали нитросорбид, верапамил и изопротеренол.

Таблица 15-Изменение амплитуды расслабления гладкой мышцы легочных артерий в % у животных после 30 дней воздействия  $\text{NO}_2$

Концентрация вещества	0,1 мкг/мл	1,0 мкг/мл	10 мкг/мл	100 мкг/мл
изопротеренол	32,1 $\pm$ 2,6*	43,2 $\pm$ 2,4 * <sup>+</sup>	44,8 $\pm$ 2,3	46,1 $\pm$ 2,7*
нитросорбид	28,1 $\pm$ 3,7	34,3 $\pm$ 3,4	46,4 $\pm$ 2,7 <sup>+</sup>	53,7 $\pm$ 3,2* <sup>+</sup>
верапамил	29,4 $\pm$ 3,2	36,1 $\pm$ 2,2	51,6 $\pm$ 2,2 <sup>+</sup>	56,4 $\pm$ 2,7*
ацетилхолин	26,5 $\pm$ 2,9	30,2 $\pm$ 2,6	38,2 $\pm$ 2,7*	47,1 $\pm$ 2,4 <sup>+</sup>
капсаицин	25,2 $\pm$ 3,6	39,2 $\pm$ 2,7* <sup>+</sup>	47,9 $\pm$ 2,2 <sup>+</sup>	56,2 $\pm$ 2,6

\* $p < 0,05$ - зависимость действия разных веществ на расслабление гладкой мышцы в сравнении с интактными животными, <sup>+</sup> $p < 0,05$  зависимость от концентрации вводимого вещества

После 60-дневной экспозиции наблюдались наибольшие изменения в ответ на введение в перфузат высоких доз сосудорасширяющих препаратов. Значимо изменился релаксирующий эффект ацетилхолина и нитросорбида (соответственно на 23,4% и 18,2% в сравнении с показателями 30-дневной экспозиции и на 47,3% и 42,1% в сравнении с интактными животными). Продолжилось снижение вазодилатирующего эффекта при введении в перфузионную среду верапамила и капсаицина, причем у последнего резко возросло к 60-дню экспозиции (на 17,8% и 12,5% в сравнении с показателями 30-дневной экспозиции). Однако, если общее снижение в сравнении с интактной группой у верапамила составило 29,6%, то у капсаицина, составило всего 12,5%. К 60-дню резко снизился релаксирующий эффект изопротеренола, составив 3,2% в сравнении с 30-дневной экспозицией, при этом общий эффект (в сравнении с интактной группой) составил 33,8%. Релаксирующий эффект вводимых в перфузат препаратов снижался неодинаково, например, при введении донора оксида азота нитросорбида снижался при всех концентрациях препарата (при дозе 100 мкг/мл снизился  $75,2 \pm 5,2\%$  до  $43,6 \pm 3,6\%$ , а при введении малой дозы (0,1 мкг/мл) с  $31,1 \pm 4,7$  до  $23,1 \pm 2,3\%$ ). При воздействии верапамила, ацетилхолина и капсаицина достоверные различия ( $p < 0,05$ ) были выявлены при введении более высоких доз (10 мкг/мл, 100 мкг/мл) (таблица 12). При этом было выявлено, что при введении изопротеренола расслабление легочных артерий достоверно не зависело от концентрации вводимой дозы (таблица 16, рис.20).

Таблица 16-Изменение амплитуды расслабления гладкой мышцы легочных артерий в % у животных после 60 дней воздействия  $\text{NO}_2$

концентрация вещества	0,1 мкг/мл	1,0 мкг/мл	10 мкг/мл	100 мкг/мл
изопротеренол	$32,1 \pm 2,6^*$	$38,2 \pm 2,3^*$	$40,8 \pm 2,7^*$	$45,1 \pm 2,4^{*+}$
нитросорбид	$23,1 \pm 2,3^*$	$32,7 \pm 2,6^*$	$39,2 \pm 2,4^{*+}$	$43,6 \pm 3,6^{*+}$
верапамил	$27,4 \pm 3,2$	$34,1 \pm 2,2$	$41,6 \pm 2,2^{*+}$	$46,4 \pm 2,7^{*+}$
ацетилхолин	$25,5 \pm 2,6$	$29,2 \pm 2,3$	$32,4 \pm 2,6^*$	$36,1 \pm 3,1^{*+}$
капсаицин	$24,2 \pm 3,1$	$37,2 \pm 2,2^+$	$46,9 \pm 2,2^{*+}$	$49,2 \pm 2,9^{*+}$

\* $p < 0,05$ - зависимость действия разных веществ на расслабление гладкой мышцы в сравнении с интактными животными, <sup>+</sup> $p < 0,05$  зависимость от концентрации вводимого вещества

Таким образом, в процессе формирования ХОБЛ-подобного состояния нарушалась функция практически всех медиаторных систем стенки легочных артерий, однако степень выраженности и скорость проявления этих нарушений различались. Так, число и/или чувствительность  $\alpha$ -адренорецепторов легочных артерий крыс достоверно уменьшались только после 60-дневной экспозиции  $\text{NO}_2$ , о чем свидетельствовало снижение тонуса легочных артерий под действием фенилэфрина (рис.19). Уменьшение числа (или чувствительности)  $\beta$ -адренорецепторов отмечалось начиная с 15 дня воздействия и нарастало до 30 дня, затем релаксирующий эффект резко снижался, чем свидетельствовало снижение вазодилататорного действия изопротеренола, кроме того, на препаратах легочных артерий крыс отсутствовал дозозависимый характер дилатационного эффекта изопретеренола (рис.20 а). Снижение вазоактивных эффектов активатора афферентных окончаний С-волокон наблюдалось только после 60 дней воздействия диоксида азота (рис. 20,д). Полученные результаты могут быть связаны с тем, что препарат, воздействуя на терминали афферентных волокон С-типа высвобождает «медиаторы воспаления»: субстанцию Р, кальцитонин ген-родственный пептид, вазоактивный интестинальный пептид, нейрокинин А, которые проникая в микрососуды активируют NO-синтазу эндотелия и под ее влиянием из L-аргинина образуется активная форма NO, что ведет к уменьшению мышечного тонуса сосудов и их расширению (Поленов С.А., 1995, и др., Taddei S., et.al., 2001).

Снижение вазоактивных свойств блокатора кальциевых каналов верапамила начинало проявляться после 30-дня эксперимента, что может быть связано с развитием ремоделирования сосудов легких с изменением их структуры, механических свойств и местной регуляторной (эндотелиальной) функции, а также с перестройкой микрососудистого русла с уменьшением числа или

плотности капилляров (см. рис.20, таблицу 18). Похожие результаты о снижении тонуса сосудов на введение препарата группы блокаторов медленных кальциевых каналов были получены при исследовании изменений сосудов большого круга кровообращения при артериальной гипертензии (Красницкий В.Б., 2007, Dusseau J., 1993, Rakusan K., 1994, Muiesan L., 1999, Schiffrin B., 2002).

На фоне формирования ХОБЛ-подобного состояния вазодилаторные свойства донора оксида азота нитросорбида начинали снижаться с 15 дня эксперимента, увеличиваясь по мере развития патологического процесса, снижение вазодилатации составило к 60-му дню эксперимента 42,1% в сравнении с интактной группой (рис. 20 в), что может быть связано со снижением экспрессии или повышенной деградации растворимой гуанилилциклазы и, как следствие, снижения образования циклического гуанозинмонофосфата, являющегося сигнальной молекулой для релаксации гладких мышц. Это находит подтверждение в литературе. В исследованиях Jernigan N. L., et al., 2006, Zakynthinos E., et al., 2011 было показано, что снижение выделения оксида азота, связанное с нарушением функции эндотелия, наблюдается уже на самой ранней стадии ХОБЛ и является одной из причин вазоконстрикции и запуска ремоделирования стенки легочных артерий с последующим формированием легочной гипертензии и легочного сердца. Снижение вазодилаторного действия ацетилхолина оказалось наибольшим в сравнении с другими вводимыми веществами, составив 47,3% в сравнении с интактной группой, причем это действие продолжало снижаться к 60-дню эксперимента (рис. 20 г), это объясняется непосредственным действием ацетилхолина на гладкомышечные клетки, вызывая их сокращение. По-видимому, количество М-холинорецепторов, преимущественно подтипа М<sub>3</sub>, расположенных на эндотелиальных клетках и активирующих выделение NO начинает резко сокращаться уже на ранней стадии заболевания (Зайко Н. Н. и др., 1996, Caulfield and Birdsall, 1998).

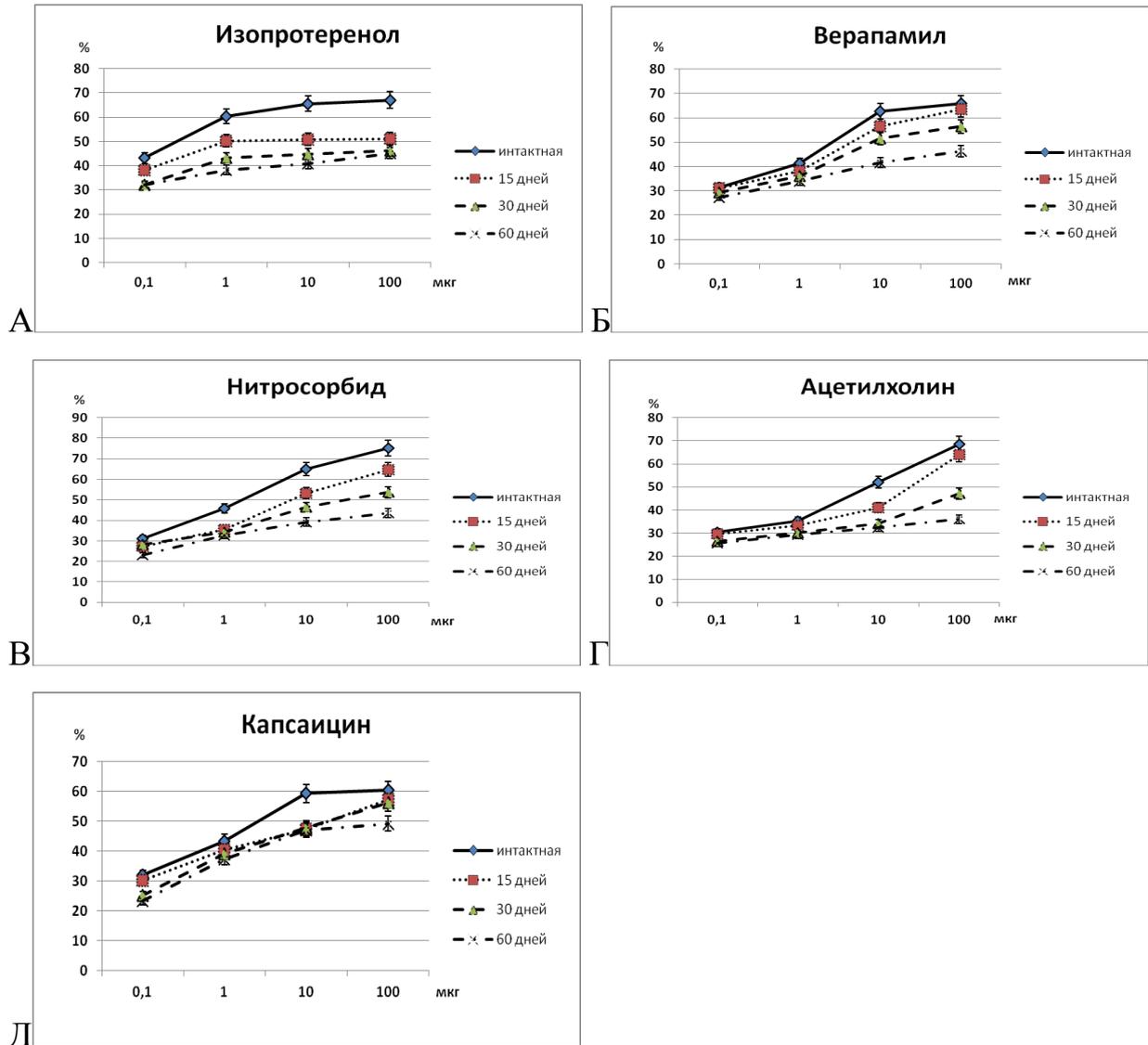


Рисунок 20- Зависимость снижения фенилэфриновой вазоконстрикции легочных артерий крыс в зависимости от вводимой дозы препаратов и сроков формирования ХОБЛ-подобного состояния (описание в тексте).

Таким образом, в процессе формирования ХОБЛ-подобного состояния не происходит увеличения реактивности легочной артерии в ответ на воздействие агонистов альфа-адренорецепторов, что может свидетельствовать об уменьшении их количества, их морфологической перестройки и/или снижении чувствительности. Проведенное исследование продемонстрировало динамику повреждения рецепторных структур, участвующих в формировании сосудистого тонуса легочных артерий в процессе развития экспериментальной модели ХОБЛ. Было установлено, что на самом раннем этапе развития заболевания (15 дней

эксперимента) резко снижается функция эндотелия, о чем свидетельствует снижение вазодилатационных свойств ацетилхолина (на 25,5% в сравнении с интактной группой), начинает снижаться чувствительность бета-2-адренорецепторов (на 25% в сравнении с интактной группой), расположенных в стенках легочных артерий, что приводит к снижению внутриклеточной аденилатциклазы, участвующей в синтезе цАМФ, в свою очередь влияющей на выработку NO и, тем самым, на функцию эндотелия. На следующем этапе (30 дней) изменения функции эндотелия увеличиваются, на что указывает уменьшение дилататорной активности в ответ на введение донора оксида азота – нитросорбида и блокатора Са-каналов верапамила, медиатора холинергической системы – ацетилхолина. И только на поздней стадии развития патологического процесса изменяется активность активатора афферентных окончаний С-волокон – капсаицина, что связано со снижением выделения нейропептидов: субстанции П, кальцитонин ген-родственного пептида (CGRP), нейрокинина А и др.. Полученные данные определенной степени объясняют, почему одни лекарственные средства эффективно влияют на сосудистый тонус, начиная с ранних стадий развития ХОБЛ (агонисты  $\beta$ 2-адренорецепторов), а другие вызывают вазодилатацию, как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания (донор оксида азота, активатор афферентных окончаний С-волокон), что может быть учтено в лечебной практике.

### 3.5 Исследование реактивности легочной артерии у крыс на фоне экспериментального лечения при формировании ХОБЛ-подобного состояния

Лекарственные препараты, используемые в соответствии с современными стандартами для лечения ХОБЛ, практически не позволяют контролировать заболевание и предотвратить развитие и прогрессирование угрожающих жизни состояний (Кузубова Н.А., и др., 2013). Однако поиски в этом направлении продолжаются. В последнее время внимание лечащих врачей привлекают

препараты, влияющие на функциональное состояние сосудистой стенки и обладающее антитромботическими свойствами (сулодексид) и обладающие плейотропным эндотелийпротективным свойством (розувастатин). На модели хронической обструктивной болезни легких изучали эффект применения этих препаратов на функциональное состояние мелких легочных артерий. Вначале исследования оценили степень изменения величины расслабления легочных артерий у крыс без введения вазодилататоров. После введения воздействия  $\alpha$ -адреномиметика измеряли тоническую активность легочных колец у интактных крыс и после 60 дней эксперимента, а также после лечения препаратами с ангиопротективными свойствами. Было выявлено достоверное снижение фенилэфрин-стимулированной констрикции легочных сосудов после месячного лечения сулодексидом и розувастатином до  $48,9 \pm 4,2$  мг (на 31,1%), и до  $55,7 \pm 7,4$  мг (на 21,4%) соответственно (рис.21), что указывает на положительное влияние этих препаратов на сократительную активность гладких мышц легочных артерий и состояние их стенок. Доказанным является действие сулодексида на структурно-функциональное состояние эндотелиоцитов, связанное с блокадой продукции мощного вазоконстриктора эндотелина-1 и стимуляцией образования оксида азота (Гаврилова Н.А. и др., 2011; Нигиян З.В., и др., 2012 Булаева Н.И.,2013, Forstermann U., 2012, Radenkovic M.,2013). Эффект розувастатина может быть обусловлен стабилизацией эндотелия за счет стимуляции синтеза оксида азота или снижения содержания пероксида, а также снижением образования фактора некроза опухоли, ухудшающего функцию эндотелия (Марлена Бронцель, 2011). Полученные данные соответствует результатам исследований, указывающих на эндотелиопротективное действие этих препаратов (Атрощенко Е.С. 2014, Цветкова О.А. и др., 2011, Аронов Д.М. 2012; Прибылов С.А. и др.,2013, Janda S., et al., 2009).

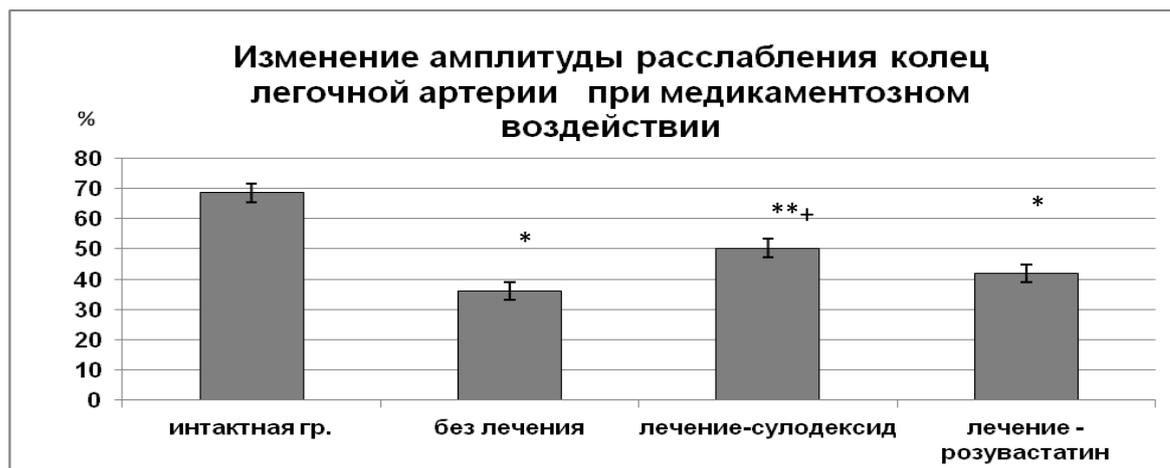


Рисунок 21- Снижение фенилэфрининдуцированной вазоконстрикции препаратов легочных артерий крыс после 60 дней воздействия  $\text{NO}_2$ , и при лечении препаратами сулодексид и розувастатин (\* $p < 0,05$  в сравнении с интактной группой; \*\*  $p < 0,05$  в сравнении с группой без лечения; +  $p < 0,05$  в сравнении между группами с моделированным ХОБЛ-подобным состоянием).

Так как в исследовании было получено снижение фенилэфрин-иницированной констрикции не только при первичной оценке изменений тонуса сосудов при введении в перфузат различных реагентов, но и после лечения крыс препаратами сулодексид и розувастатин, было решено оценить сочетанное влияние некоторых реагентов, которые используются в лечении пациентов с ХОБЛ и препаратов с ангиопротективными свойствами на тонус препаратов колец легочных артерий. Оценивали изменение фенилэфрин инициированной вазоконстрикции легочных артерий после применения препаратов-реагентов с максимальным вазодилататорным действием вводимой дозы: изопротеренол (100 мкг/мл), верапамил (100 мкг/мл), нитросорбид (100 мкг/мл).

При лечении крыс сулодексидом фенилэфрин-стимулированная вазоконстрикция снижалась при введении изопротеренола с  $38,9 \pm 2,7$  мг до  $32,8 \pm 4,2$  мг (на 15,7%) и нитросорбида с  $40,9 \pm 3,9$  мг до  $30,1 \pm 2,7$  мг (на 26,5%) ( $p < 0,05$ ). Снижения вазоконстрикторного ответа на введение верапамила было не столь существенным (11,2%) с  $52,7 \pm 3,1$  мг до  $46,8 \pm 2,8$  мг ( $p < 0,05$ ) (рис.22).

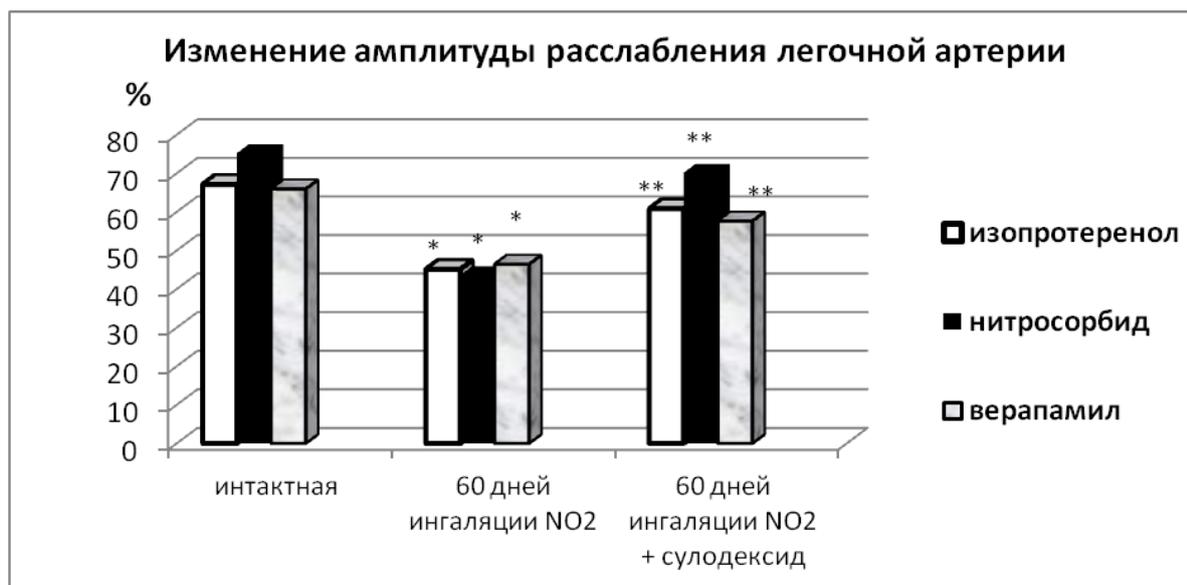


Рисунок 22 - Изменение способности легочных артерий к расслаблению под влиянием реагентов и в их сочетании с препаратом сулодексид

\*  $p < 0,05$  в сравнении с интактной группой; \*\*  $p < 0,05$  в сравнении с группой без лечения

Применение сулодексида с 30-го по 60-й день экспозиции диоксидом азота способствовало частичному восстановлению  $\beta$ -адренергической системы вазодилатации, NO-медиаторной системы расслабления гладких мышц стенки легочных артерий, о чем свидетельствовала сосудистая реакция на нитросорбид и изопротеренол, а также способствовало восстановлению состояния стенки легочной артерии, улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации за счет увеличения выработки NO при сочетанном действии сулодексида и блокатора медленных кальциевых каналов верапамила.

После месячного курса розувастатина реактивность колец легочной артерии при введении в перфузат препаратов с разнонаправленным вазодилататорным действием изменялась недостоверно: незначительно увеличился дилататорный ответ легочных артерий на введение изопротеренола на 9,5% ( $p > 0,05$ ) с  $38,9 \pm 2,7$  мг до  $36,9 \pm 1,9$  мг. Снизился дилатационный эффект нитросорбида ( $p > 0,05$ ) на 10,6% с  $40,9 \pm 3,9$  мг до  $47,7 \pm 3,5$  мг и верапамила на 10,3% с  $52,7 \pm 3,1$  мг до  $59,6 \pm 2,4$  мг ( $p > 0,05$ ).

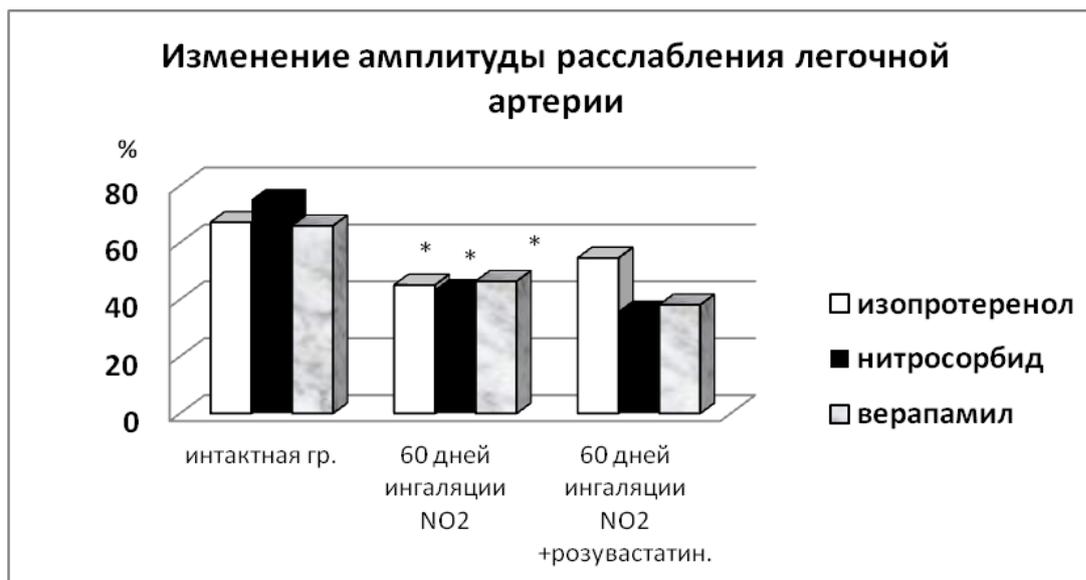


Рисунок 23- Изменение способности легочных артерий к расслаблению под влиянием реагентов и в их сочетании с препаратом розувастатин

\* $p < 0,05$  в сравнении с интактной группой

Проведенное исследование показало, что применение сулодексида у крыс с фенилэфрининдуцированной ХОБЛ способствовало увеличению вазодилататорного действия препаратов–доноров оксида азота (нитросорбид), агониста  $\beta$ -адренорецепторов (изопротеренола) и блокатора медленных кальциевых каналов (верапамил), что может существенно улучшить микроциркуляторную функцию в легких. Полученные данные могут способствовать назначению препаратов с эндотелийпротективным действием в комплексном лечении больных с ХОБЛ. Применение розувастатина для лечения крыс не оказало столь выраженного влияния на действие разных групп реагентов-вазодилататоров. Выявлена только тенденция к увеличению их вазодилататорных свойств. Эти результаты могут объясняться не прямым, а опосредованным действием розувастатина, направленным, прежде всего, на уменьшение воспаления в сосудистой стенке, в отличие от сулодексида, препарата непосредственно действующего на эндотелий сосудистой стенки.

### 3.6 Результаты морфологического и морфометрического исследования.

#### 3.6.1 Морфологическая характеристика легких крыс интактной группы

При гистологическом исследовании легких крыс интактной группы слизистая оболочка бронхов имела типичное строение. В стенке бронхов среднего и мелкого калибра определялось четкое строение всех слоев. Строение альвеол не нарушено, альвеолы приблизительно одинаковых размеров, стенка тонкая с четким рисунком сосудистого русла и альвеолоцитами, межальвеолярные перегородки тонкие. Сосуды крупного калибра эластического типа располагались рядом с крупными бронхами, стенка артерий с наличием большого количества эластических элементов в составе всех оболочек. Сосуды среднего и мелкого калибра практически не привязаны к стенкам бронхов и располагаются свободно в ткани легкого, их стенки представлены всеми слоями, в просвете кровь, либо просвет свободен (таблица № 14).

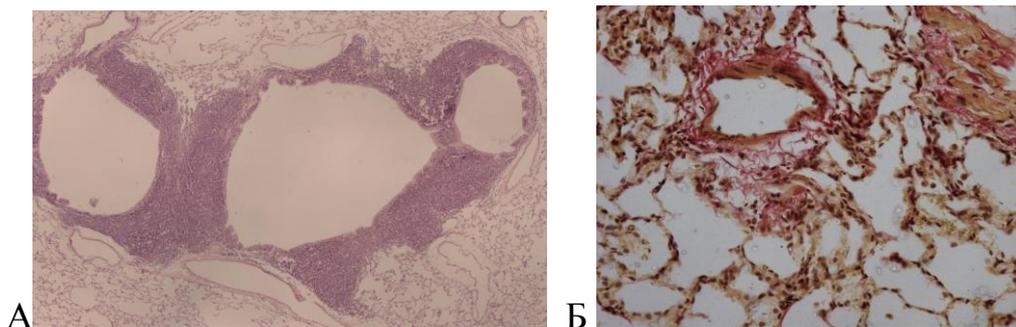
#### 3.6.2 Морфологическое и морфометрическое исследование легких у крыс группы с экспозицией NO<sub>2</sub> (без лечения)

При исследовании морфологических препаратов легких крыс на 60-й день после начала экспозиции NO<sub>2</sub> были обнаружены следующие изменения: мышечная оболочка стенок крупных бронхов была различной толщины и местами с выраженным склерозом, мышечные элементы разобщены рыхлой соединительной тканью богатой капиллярами и клеточным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов; строма слизистой оболочки с неравномерным склерозом, в отдельных случаях с диффузной инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами, гиперплазией лимфоидных образований (таблица 17).

Таблица 17-Данные морфометрии бронхов и альвеол у крыс интактной группы и в группе NO<sub>2</sub>

Показатели	Интактная группа	Группа сравнения (после 60 дней воздействия NO <sub>2</sub> )	P
Толщина мышечной оболочки стенки бронха (μm)	9,94 ± 0,30	13,98±0,37	p<0,05
Толщина межальвеолярных перегородок (μm)	4,53 ±0,08	4,18 ± 0,19	p=0,01
Площадь просвета альвеол (μm <sup>2</sup> )	416,2 ± 47,0	458,9 ± 30,9	p<0,05
Толщина стенки артерии крупного калибра (μm)	6,0±0,89	10,82 ±0,46	p<0,0001

В бронхах среднего калибра были выявлены признаки хронического воспаления, а в мелких бронхах кроме воспалительных изменений были обнаружены признаки атрофии эпителия и развития мышечного склероза. В паренхиме легких наблюдались структурные изменения в виде истончения межальвеолярных перегородок, уменьшения числа функционирующих капилляров, в субплевральных отделах были выявлены участки панацинарной эмфиземы, а в прикорневых зонах имелись участки иррегулярной эмфиземы (околорубцовой, локализованной эмфиземы), (рис.24).



А

Б

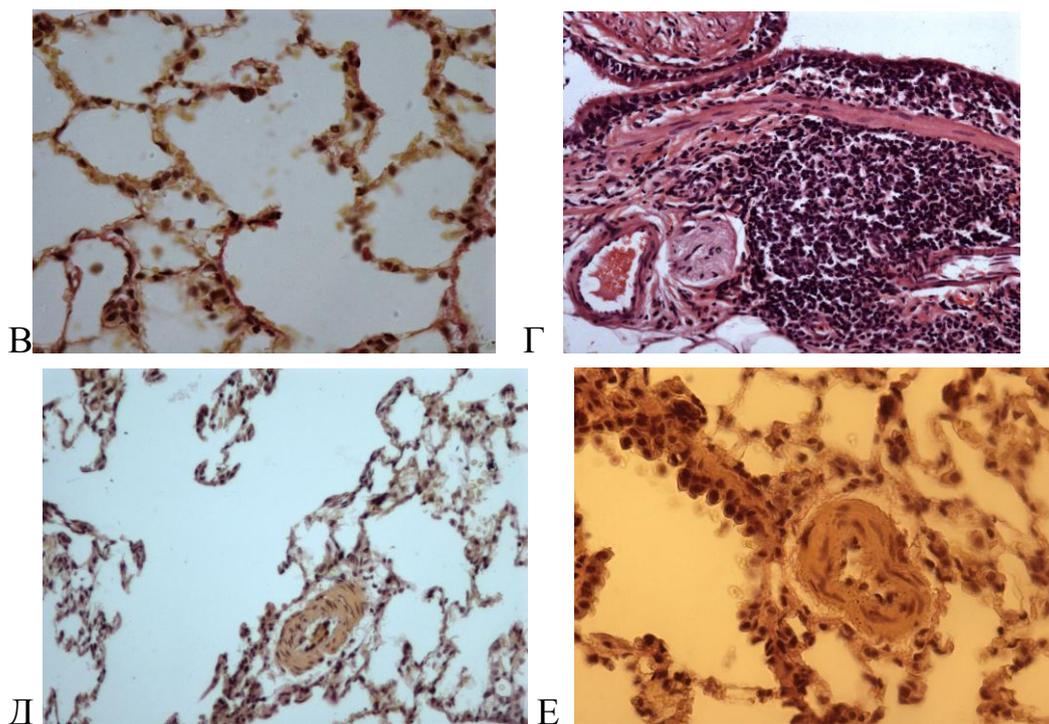


Рисунок 24- Морфологические изменения в легких после 60 дней воздействия  $\text{NO}_2$

А - проявления хронического воспаления.

Б- неравномерное утолщение межальвеолярных перегородок перибронхиальных и прикорневых зон легочной паренхимы с клеточной инфильтрацией, преимущественно лимфоцитами и макрофагами и диффузным склерозом.

В- участки панацинарной эмфиземы.

Г- неравномерное кровенаполнение легочной артерии, в стенке мелких сосудов и периваскулярно – смешанная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами с небольшим числом нейтрофильных лейкоцитов.

Д,Е - умеренная гипертрофия средней оболочки ветви легочной артерии, участки перерастяжения и эмфиземы. Окраска по Ван-Гизону,  $\times 250$

Просвет сосудов уменьшен за счет увеличения структурных изменений интимы и меди (рис.24д.е., таблица № 15), выявлены признаки воспалительной реакции (рис. 24 г). Полученные результаты были сопоставимы с данными морфометрического исследования ветвей легочной артерии у больных с ХОБЛ, проведенными Быкановой А.В., (2007) и Sharon I.S.Rounds (1995).

Таким образом, можно заключить, что воздействие повреждающего фактора (экспозиции  $\text{NO}_2$ ) отражается, как на бронхах, так и на сосудах легких. Происходят изменения в паренхиме легких: неравномерное утолщение межальвеолярных перегородок перибронхиальных и прикорневых зон, и наоборот, их истончение в субплевральных отделах, участки панацинарной и

иррегулярной эмфиземы. Снижено число функционирующих капилляров, их просвет уменьшен за счет увеличения структурных изменений стенки сосудов. Выявленные изменения могут трактоваться как проявление хронического воспаления, на фоне которого сформировался морфологический субстрат для развития необратимой обструкции бронхов и изменений микроциркуляции в легких. Другими словами, полученные результаты констатируют формирование у животных после 60 дней ингаляционного воздействия  $\text{NO}_2$  ХОБЛ-подобного состояния.

### 3.6.3 Результаты морфологического и морфометрического исследования. Морфологическая характеристика легких крыс в результате лечения

В результате лечения крыс розувастатином сохранялись изменения в бронхах разного калибра (выраженная диффузная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами, гиперплазия лимфоидных фолликулов) и в паренхиме легких (рис.24б). Было отмечено только достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение толщины мышечной оболочки крупных бронхов с  $13,98 \pm 0,37 \mu\text{m}$  до  $11,21 \pm 0,31 \mu\text{m}$  (рис. 25а),

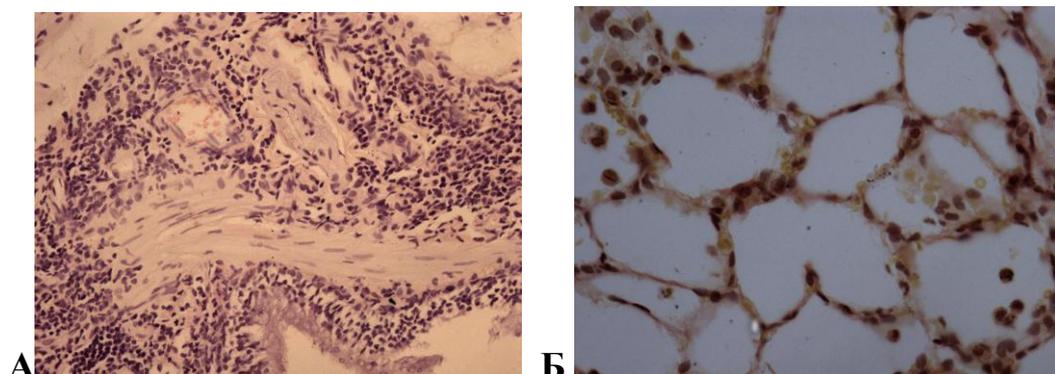


Рисунок 25- Морфологические изменения в легких после лечения препаратом розувастатин  
 А- утолщение мышечной оболочки, участки межмышечного склероза и умеренно выраженной инфильтрацией лимфоцитами  
 Б- альвеолы с расширенным просветом, участки панацинарной эмфиземы, истончение межальвеолярных перегородок, в части просветов альвеол – мелкие скопления макрофагов.

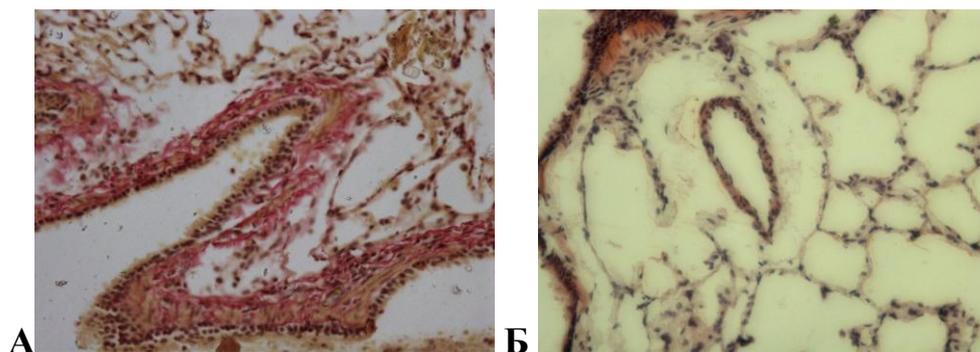


Рисунок 26- Морфологические изменения в легких после лечения препаратом сулодексид  
 А- в бронхах среднего калибра минимальные склеротические изменения мышечной оболочки и слабая инфильтрация её лимфоцитами, в сочетании с гипертрофией мышц  
 Б- сосуды среднего и мелкого калибра без видимых изменений, уменьшение диаметра сосудов, без признаков воспаления.

При этом были выявлено достоверное уменьшение ( $p < 0,05$ ) толщины стенки сосудов с  $13,71 \pm 1,33$  до  $5,84 \pm 1,53$   $\mu\text{m}$ , показателя интима/медиа (приблизился к показателям нормы ( $0,26 \pm 0,06$ )), увеличилась доля просвета сосуда в его общем диаметре с  $0,58 \pm 0,03$  до  $0,66 \pm 0,03$ , однако было выявлено достоверное уменьшение ( $p < 0,05$ ) диаметра сосудов легких не только в сравнении с группой NO<sub>2</sub>, но и с интактной группой (таблица 18).

При лечении крыс сулодексидом было отмечено его положительное влияние на бронхи среднего и мелкого калибра, в них не было выявлено воспалительных нарушений, однако в крупных бронхах сохранялись выявленные ранее изменения (рис.26а).

Таблица 18-Результаты морфометрического исследования легочной артерии при формировании ХОБЛ и в условиях медикаментозной коррекции ( $M \pm m$ )

Показатели легочной артерии	интактная группа	Группа модель ХОБЛ	Группа модель ХОБЛ + сулодексид	Группа модель ХОБЛ + розувастатин
Толщина стенки ( $\mu\text{m}$ )	$6,42 \pm 1,42$	$13,71 \pm 1,33^*$	$5,84 \pm 1,53^{**}$	$6,78 \pm 1,14^{**}$
Площадь медики $\mu\text{m}^2$	$1469,11 \pm 24,37$	$2193,84 \pm 58,13^*$	$1322,41 \pm 53,49^*$	$1558,84 \pm 49,78^{**}$
Площадь интимы $\mu\text{m}^2$	$339,29 \pm 9,47$	$487,12 \pm 23,56^*$	$256,77 \pm 26,56^{**}$	$285,83 \pm 17,28^{**}$
Площадь стенки $\mu\text{m}^2$	$2108,13 \pm 36,37$	$2803,86 \pm 34,45^*$	$2128,82 \pm 29,75^*$	$2258,99 \pm 32,87^{**}$

Интима/медиа	0,234±0,07	0,38±0,06*	0,29±0,04**	0,26±0,06**
Доля просвета	0,76±0,03	0,58±0,03*	0,67±0,04**	0,66±0,03**
Доля интимы	0,16±0,038	0,22±0,05*	0,19±0,04	0,18±0,03
Доля меди	0,69±0,03	0,784±0,06	0,62±0,07**	0,68±0,04**

Примечание: \*различие с интактной группой достоверно,  $p < 0,05$ ; \*\* различие с группой «Модель ХОБЛ» достоверно,  $p < 0,05$ .

Было получено положительное влияние сулодексида на состояние сосудов легких: уменьшилась толщина стенки артерий крупного калибра до  $7,89 \pm 0,26$   $\mu\text{m}$ , эта величина достоверно меньше ( $p < 0,001$ ), чем в группе с экспозицией  $\text{NO}_2$  и в группе животных, которые принимали препарат розувастатин ( $p < 0,05$ ). Сосуды среднего и мелкого калибра были без видимых изменений, признаков воспаления в стенке и окружающих тканях не обнаружено (рис 25б), а толщина стенки, площадь меди и интимы практически не отличались от показателей интактной группы, (таблица №15).

### 3.6.4 Результаты морфологического и морфометрического исследования миокарда

Тяжелым осложнением ХОБЛ является развитие хронического легочного сердца (ХЛС), обусловленное нарастанием бронхиальной обструкции, артериальной гипоксемией и ремоделированием артериального русла легких. При формировании ХЛС наблюдаются изменения миокарда в виде гипертрофии, дистрофии, атрофии и апоптоза кардиомиоцитов (преимущественно, правого желудочка сердца) (Черняев А.Е, Самсонова М.В. 2011, 2013, Михеев А.В. 2015). Неоднозначны данные о функциональном состоянии левого желудочка у больных ХОБЛ. По данным Григоренко А.А., 2005, Авдеева С.Н., 2010 перегрузка миокарда давлением и объемом сопровождается процессами ремоделирования обоих желудочков, причем изменения в левом желудочке начинаются на раннем

этапе формирования ХЛС. Однако есть мнение, что левожелудочковая недостаточность при ХЛС объясняется сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, ГБ) (Задионченко В.С., и др., 2007).

Для детального изучения изменений в миокарде на разных стадиях формирования ХОБЛ-подобного состояния было проведено морфологическое и морфометрическое исследование камер сердца у крыс. При формировании ХОБЛ-подобного состояния после 15-дневной экспозиции NO<sub>2</sub> в сердечной мышце в 2,6 раза возрастало число капилляров, приходящихся на один кардиомиоцит стенки правого предсердия, что, по мнению Черняева А.Е., 2013, Двораковской И.В. и др., 2014, может в дальнейшем привести к гипертрофии этой части миокарда (таблица 19), наблюдались признаки стаза крови в сосудах. При удлинении продолжительности воздействия NO<sub>2</sub>, напротив, количество капилляров, снабжающих правый желудочек, снижалось. Отмечалось достоверное увеличение индекса кардиомиоцитов (отношение числа капилляров к числу кардиомиоцитов) на 30-й день, в межжелудочковой перегородке – на 60-й день воздействия NO<sub>2</sub> (таблица 20).

Таблица 19-Индекс кардиомиоцитов после воздействия диоксида азота различной продолжительности (M ± m)

Экспозиция NO <sub>2</sub> , дни	Правое предсердие	Правый желудочек	Перегородка
0	2,35 ± 0,86	5,77 ± 0,31	5,42 ± 0,30
15	3,03 ± 0,71	6,09 ± 2,10	6,18 ± 0,45
30	3,16 ± 1,76 *	8,15 ± 0,92 *	6,48 ± 2,00
60	3,44 ± 1,29*	8,04 ± 1,70 *	8,44 ± 1,84 *

Примечание: \* - различие с интактной группой (0 дней) достоверно, p < 0,05.

Таблица 20-Толщина миокарда отделов сердца крыс после воздействия диоксида азота различной продолжительности ( $M \pm m$ )

Экспозиция NO <sub>2</sub> (дни)	Правое предсердие, мм	Правый желудочек, мм	Левый желудочек, мм	Перегородка, мм
0	0,27 ± 0,014	0,89 ± 0,17	1,51 ± 0,40	1,23 ± 0,16
15	0,42 ± 0,016 *	0,92 ± 0,30	1,61 ± 0,26	1,28 ± 0,15
30	0,46 ± 0,01 *	1,01 ± 0,21	2,69 ± 0,49 *	1,65 ± 0,12
60	0,49 ± 0,011 *	1,23 ± 0,16 *	2,80 ± 0,51 *	1,82 ± 0,19 *

Примечание: \* - различие с интактной группой (0 дней) достоверно,  $p < 0,05$ .

К 60-му дню отмечалась неравномерная гипертрофия миокарда желудочков, правого предсердия, межжелудочковой перегородки, очаговая дезорганизация и гипертрофия кардиомиоцитов (рис. 27).

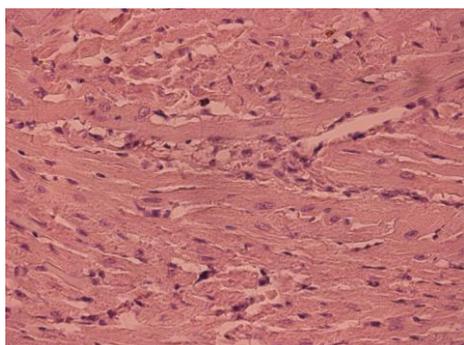


Рисунок 27 - Неравномерная гипертрофия миокарда правого предсердия, потеря ориентированного расположения кардиомиоцитов (15 дней воздействия диоксида азота). Окраска гематоксилином-эозином, х 180.

В проведенном исследовании были получены результаты, что уже на 30-й день экспозиции, т.е. ко времени формирования ХОБЛ 2 ст. у крыс изменялась толщина стенок левого желудочка (на 74% по сравнению с интактной группой), причем при дальнейшей экспозиции NO<sub>2</sub> толщина стенки не менялась в сторону увеличения (табл. №16). Полученные результаты подтверждают данные Григоренко А.А., 2005, Авдеева С.Н., 2010 о раннем вовлечении в патологический процесс левых отделов сердца Гипертрофия правого желудочка и межжелудочковой перегородки формировалась медленнее, и достоверное

увеличение толщины миокарда было зарегистрировано после 60 дней воздействия  $\text{NO}_2$ , т.е. ко времени формирования ХОБЛ 3 стадии. К этому же сроку возрастал желудочковый индекс (отношение полной массы правого желудочка к массе левого желудочка):  $0,55 \pm 0,02$  (в интактной группе  $0,31 \pm 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). Развитие гипертрофии сопровождалось дилатацией полостей правого и левого желудочков сердца.

Таким образом, проведенное морфологическое исследование позволило подтвердить формирование экспериментальной модели ХОБЛ-подобного состояния, индуцированной ингаляционным воздействием диоксида азота. Были получены данные о поражении не только бронхолегочной системы, но и сосудов легких и камер сердца. Полученные результаты подтверждают немногочисленные данные исследователей, что поражение левого желудочка возникает у больных с ХОБЛ не только с сопутствующей патологией (ИБС), но и при формировании самого заболевания - ХОБЛ (Агеева Т.С., и др., 2013, Жук О.А., и др., 2014, Михеев А.В. 2015. Malerba M., 2009, Chong J., 2011, Rodri'guez E., et al, 2014).

#### Резюме:

У крыс с ХОБЛ-подобным состоянием уже на ранней стадии (15 дней) отмечалось ухудшение функционального состояния сосудистого русла легких. По мере удлинения экспозиции  $\text{NO}_2$  нарушения легочной микроциркуляции нарастали, распространяясь не только на сегменты, но и на доли легких. В процессе формирования ХОБЛ снижался дилатационный резерв легочных артерий, показателем чего служило существенное снижение амплитуды расслабления гладких мышц в ответ на воздействие сосудорасширяющих препаратов с различным механизмом действия. Нарушения гемодинамики в малом круге кровообращения приводило к компенсаторной гипертрофии камер сердца, что в клинической практике создает предпосылки для формирования легочной гипертензии и легочного сердца. Полученные результаты показали перспективность использования в качестве ангиопротекторов препаратов

сулодексид и розувастатин, было отмечено положительное влияние на состояние сосудистой стенки, в виде уменьшения ее толщины и увеличения просвета сосуда. Необходимо отметить, что эффект позитивного влияния на микроциркуляцию, сократительную активность легочных артерий и восстановление изменений в паренхиме легких был выше у сулодексида, чем у розувастатина.

#### Выводы:

1. Нарушения капиллярного кровотока в легких отмечаются на ранней стадии развития ХОБЛ-подобного состояния и прогрессирует по мере утяжеления процесса.
2. В процессе формирования ХОБЛ-подобного состояния происходит нарушение реактивности легочной артерии за счет нарушения эндотелий-зависимых, NO-зависимых и эндотелий-независимых механизмов вазодилатации, при том, что механизмы вазоконстрикции не изменяются.
3. Изменение реактивности легочных артерий начинается с нарушения чувствительности  $M_3$ -холинорецепторов, расположенные на эндотелиальных клетках и чувствительности бета-2-адренорецепторов, расположенных в стенках легочных артерий, затем сопровождается снижением выделения NO эндотелием сосудов, и в конечном итоге изменяется проницаемость Ca-каналов, что ведет к деструктивным изменениям сосудистой стенки.
4. При формировании ХОБЛ-подобного состояния отмечаются структурные изменения, как бронхов, так и легочных сосудов, что является следствием развития хронического воспаления.
5. Повреждение эндотелия при ХОБЛ является одним из основных факторов развития нарушений в микроциркуляторном русле легких и связанных с ним морфологических изменений и применение препарата с эндотелиотропным действием сопровождается улучшением легочного кровотока и снижением выраженности воспаления в бронхах.

## ГЛАВА 4. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ ПАТОЛОГИЯ ЛЕГКИХ. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ВЕНТИЛЯЦИИ

При развитии хронической обструктивной болезни наиболее сложными остаются вопросы взаимосвязи нарушений вентиляции и кровообращения в лёгких и центральной гемодинамики. Современная диагностика хронической обструктивной болезни легких основывается на клинической картине и оценке скоростных показателей функции внешнего дыхания. Принято считать рентгенорадиологические методы информативными только на поздних стадиях развития заболевания, когда появляются выраженные морфологические изменения в легочной ткани. Однако, нарушения вентиляции и перфузии, не выявляемые при стандартном лучевом исследовании, могут быть выявлены значительно раньше комплексными рентгенофункциональными методами.

В настоящее время оценка особенностей изменений кровообращения в легких возникают определенные трудности. Требуют изучения: развитие и компенсация гипертензии в малом круге кровообращения; развитие тромбоза и его патогенетическая роль; развитие артериовенозного шунтирования (Волков А.В., 2008, Наконечников С.Н., и др., 2011, Чучалин А.Г., 2013). Кроме того, не определена степень возможного восстановления редуцированной перфузии в процессе лечения и реабилитации больных, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями легких.

### 4.1 Общая характеристика групп больных и применяемых методов исследования

В нашей работе были проанализированы результаты рентгенорадиологических методик, применяемых для выявления нарушений перфузии и вентиляции легочной ткани: стандартная рентгенография, перфузионная сцинтиграфия (статическая, функциональная), ОФЭКТ,

компьютерная томография с применением высокоразрешающей и функциональной методик, МСКТ-ангиография, выполненные 513 пациентам с необратимой или частично обратимой бронхиальной обструкцией, у которых диагноз хронической обструктивной болезни легких с различной тяжестью течения был установлен по данным клинико-функционального обследования. Среди них большинство составили мужчины (88,3%), средний возраст которых составил  $58,1 \pm 3,6$  г. (таблица 21)

Таблица 21-Распределение обследованных больных по полу и тяжести течения.

Показатели		ХОБЛ лёгкого течения		ХОБЛ средне-тяжелая		ХОБЛ Тяжёлая		ХОБЛ Крайне-тяжёлая		Итого:	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Пол	М	102	88	170	85	146	94	45	95,7	453	88,3
	Ж	14	12	30	15	14	6	2	4,3	60	11,7
Всего		116	22,6	200	38,9	160	31,2	47	9,2	513	100

Исходя из клинической картины (наличие хронических симптомов – кашель, мокрота, одышка) и показателей функции дыхания (соотношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , и  $ОФВ_1$  в % от должного), все пациенты были разделены на четыре группы (в соответствии с рекомендациями GOLD (2011)): легкого, среднетяжелого, тяжелого и крайне-тяжелого течения.

#### 4.1.1. Клиническая характеристика больных ХОБЛ легкого течения

На этом этапе заболевания (легкое течение) хроническая обструктивная болезнь легких протекает скрытно и не всегда выявляется вовремя. Характерная клиника разворачивается, начиная со среднетяжелого течения ХОБЛ (GOLD II),

когда появляется больше симптомов, больных беспокоит эпизодический кашель с выделением слизистой мокроты (до 60 мл в сутки) и одышка при интенсивных нагрузках; по мере прогрессирования тяжести заболевания кашель становится постоянным, одышка ощущается в покое (Авдеев С.Н., 2015).

Пациенты с начальными признаками ХОБЛ поступали на рентгено-радиологическое обследование с субъективными признаками поражения легких: жалобами на длительный кашель (более 2-х мес.), одышку при физической нагрузке, периодическими болями в грудной клетке. Расчетное систолическое давление в легочной артерии при выполнении ЭХОКГ было в пределах нормы -  $28,3 \pm 2,9$  мм.рт.ст. (по рекомендациям ВОЗ, максимальное нормальное систолическое давление в легочной артерии должно составлять 26-30 мм.рт.ст). Достоверных изменений при традиционных методах выявления бронхолегочной патологии (показатели ФВД, рентгенография) выявлено не было ( $p > 0,05$ ) или они находились на нижней границе нормы (таблица 22).

Таблица 22 - Показатели вентиляционной функции легких у пациентов с ХОБЛ легкого течения.

Показатели ФВД (норма)	Значения показателей ( $M \pm m$ )
ЖЕЛ (норма $>90$ ) (л)	$96,5 \pm 3,8$
ОФВ <sub>1</sub> (норма более 80) (л)	$81,8 \pm 6,3$
Инд. Тиффно (70-80%)	$67,1 \pm 3,2$
ДСЛ (81-140%)	$79,9 \pm 3,2$
РаО <sub>2</sub> (80-100) (мм.рт.ст)	$76,9 \pm 3,6$
РаСО <sub>2</sub> (35-45) (мм.рт.ст)	$35,1 \pm 1,2$
pH (7,35-7,45)	$7,4 \pm 0,01$

В результате проводимого исследования были проанализированы результаты лучевых методов исследования, которые выполнялись пациентам с ХОБЛ легкого течения (таблица 23) При рентгенологическом исследовании (рентгенография легких в двух проекциях) только у 5 (4,3%) больных было выявлено умеренное усиление легочного рисунка, обусловленное уплотнением

соединительной ткани по ходу крупных бронхов и сосудов. У остальных пациентов изменений легочного рисунка выявлено не было.

Таблица 23 - Число обследованных больных ХОБЛ легкого течения и количество проанализированных инструментальных исследований

Методики	Число обследованных		Выявленные изменения	
	n	%	n	%
Рентгенография	116	100	5	4,3
МСКТ	89	76,7	51	57,3
высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ)	24	26,9	23	95,8
Исследование на глубоком вдохе и выдохе	21	23,6	20	95,2
Перфузионная сцинтиграфия	87	72,4	84	96,5
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)	29	25,0	29	100
Функциональная перфузионная сцинтиграфия	29	25,0	29	100

Однако при выполнении других рентгенорадиологических методик исследования, которые позволяют выявлять минимальные структурные изменения (ВРКТ, функциональная МСКТ) в паренхиме легких и нарушения микроциркуляции (ОФЭКТ, функциональная сцинтиграфия), изменения в сосудистом звене и в паренхиме легких и определялись в подавляющем количестве случаев (от 95 до 100%) (таблица 23).

#### 4.1.2 Особенности нарушений микроциркуляции и вентиляции у больных ХОБЛ легкого течения

Ранняя диагностика ХОБЛ остается наиболее открытой, так как стандартные методы (рентгенография органов грудной полости, флюорография) при первичном распознавании неэффективны в 70-75%, поэтому для выявления начальных изменений в легочной паренхиме и капиллярном кровообращении у

данной категории больных необходимо использование рентгенофункциональных и радионуклидных методов исследования (Амосов В.И., 1996).

В нашем исследовании мы оценивали изменения кровообращения по данным ОФЭКТ/сцинтиграфии в легких. При выявлении изменений микроциркуляции в легких пациентам рекомендовалось выполнение МСКТ, в том числе с дополнительными методиками исследования (функциональная КТ и ВРКТ) для более детальной оценки структурных нарушений в паренхиме легких.

По данным радионуклидных методов исследования у всех обследованных 116 пациентов (100%) были выявлены нарушения микроциркуляции в легких - локальные нарушения перфузии округлой формы, небольших размеров (субсегментарного уровня), расположенные в плащевом отделе верхних долей легких у 84 (74,3%) и у остальных 32 пациентов определялись умеренные диффузные нарушения микроциркуляции, также расположенные в верхних долях легких. Для более детальной оценки изменений перфузии этим 32 пациентам была проведена функциональная перфузионная сцинтиграфия (исследование при максимальном вдохе, максимальном выдохе и при спокойном дыхании). При анализе данных функциональной перфузионной сцинтиграфии было получено, что у всех этих пациентов коэффициент респираторной изменчивости размеров легких на вдохе и выдохе ниже нормы и выявлены локальные изменения микроциркуляции в верхних долях легких. При исследовании были рассчитаны респираторные коэффициенты легких. В норме на максимальном вдохе площадь легких увеличивается справа на  $8,5 \pm 2,3$  %, слева на  $9,1 \pm 2,6$ %; на максимальном выдохе правое легкое уменьшается на  $17,5 \pm 2,6$ %, а левое на  $17,4 \pm 1,9$ % (В.И.Амосов и др., 1988). На рис. 28 представлено наблюдение пациентки К., 38 лет, диагноз ХОБЛ 1 стадии. У больной были снижены коэффициенты респираторной изменчивости: на вдохе – до 6,1 %, на выдохе – до 13,2 %. Снижение этих показателей свидетельствует о потере эластических свойств легочной ткани.

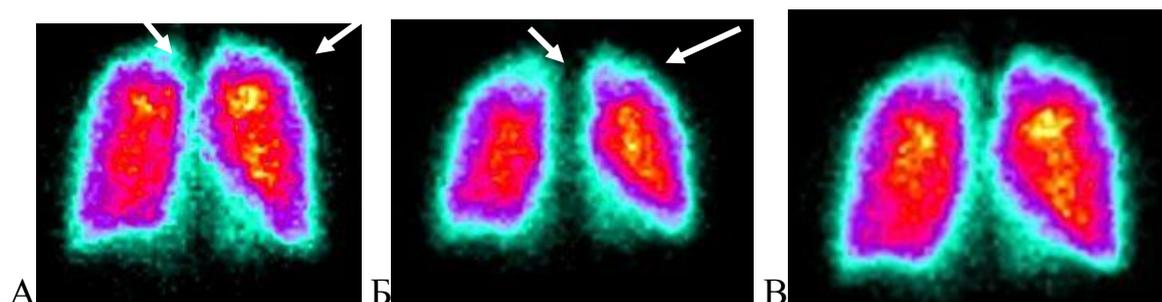


Рисунок 28- Функциональная перфузионная скintiграфия легких б-ой К., 38 лет, диагноз ХОБЛ легкого течения

А -сцинтиграмма легких на максимальном вдохе в передней проекции, определяются зоны гипоперфузии в плащевом отделе легких (указано стрелками). Участки гиперинфляции представлены дефектами накопления радиофармпрепарата по форме близкими к округлой, имеющими характерную особенность появляться во время вдоха

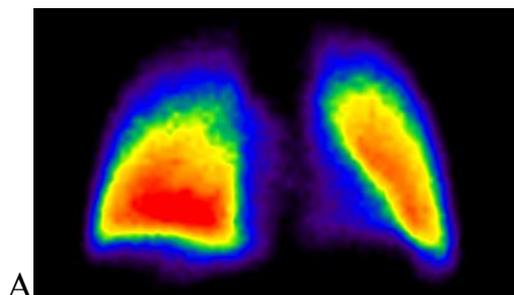
Б-сцинтиграмма легких на максимальном выдохе в передней проекции, участки гиперинфляции увеличиваются в размерах во время выдоха (в связи с нарушением проходимости мелких бронхов), что свидетельствует об эффекте «парадоксальной вентиляции».

В- сцинтиграмма легких при спокойном физиологическом дыхании.

При выполнении расчета перфузии по сегментам легких у больных ХОБЛ легкого течения существенных изменений в накоплении препарата не было выявлено, однако, в проекции верхних долей мы наблюдали дефицит перфузии -  $16,8 \pm 1,4\%$ . Результаты представлены в таблица 1 (приложение 1). У 72 больных (62%) нарушения микроциркуляции определялись в плащевом отделе не только в верхней, но и в средней и нижней долях легких. Изменения были менее выражены и компенсировались увеличением кровотока в соседних участках легкого.

Пример: Пациент Н. Диагноз хроническая обструктивная болезнь легких легкого течения. Больной поступил на обследование с подозрением на ТЭЛА мелких ветвей и с субъективными признаками поражения легких, жалобами на длительный кашель (более 2-х мес.), одышку при физической нагрузке, периодическими болями в грудной клетке. Изменений при традиционных методах выявления бронхолегочной патологии (показатели ФВД, рентгенография) выявлено не было, среднее давление в легочной артерии незначительно повышено – 33,4 мм.рт.ст. Для оценки нарушений кровообращения в легких пациенту выполнено скintiграфическое исследование

легких, при котором были выявлены изменения микроциркуляции, расположенные в верхних долях обоих легких (рис.29 а,в). Нарушений микроциркуляции треугольной формы, характерных для тромбоэмболии легочной артерии мелких ветвей не выявлено. Нами была проведена компьютерная обработка результатов исследования с применением компьютерной программы "Анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких (LungScintAnalyser)" (№2016618130 от 21.05.2016 г). На основании выявленных участков гипоперфузии (обозначено синим цветом) и зон усиления кровотока в нижних долях обоих легких (обозначено красным цветом) (рис.28б,г) был проведен расчет дефицита перфузии по разработанной нами методике (изобретение № 2016123902 от 15.06.2016г.), который составил - 18,2%. Последующее выполнение МСКТ высокого разрешения выявило участки центриацинарной и панлобулярной эмфиземы (рис.30,31).



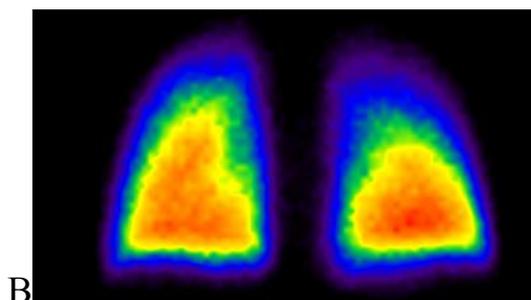
Правое легкое

0,54	0,72	0,78	0,81	0,78
0,49	0,73	0,69	0,68	0,62
0,54	0,77	0,68	0,76	0,66
0,69	0,82	0,71	0,78	0,88
0,82	0,91	0,81	0,81	0,95
1,01	1,01	0,86	0,92	0,99
1,18	1,1	0,96	1,1	1,01
1,36	1,06	1,05	1,16	1,04
1,13	0,78	0,86	1,14	1,11
0,79	0,77	0,87	0,86	0,83

Левое легкое

0,82	0,95	1,09	0,97	0,65
0,75	0,85	0,95	1,06	0,63
0,85	0,84	0,89	1,03	0,74
1,14	0,87	0,86	0,98	0,93
1,16	0,94	0,89	1	1
1,1	0,98	1,01	1,02	1,08
0,82	0,97	1,05	1,14	1,2
0,69	0,94	1,08	1,37	1,34
0,63	0,66	0,79	1,23	1,44
0,52	0,43	0,5	1,08	1,2

Б



Левое легкое

0,77	0,72	0,73	0,63	0,54
0,66	0,66	0,67	0,72	0,62
0,56	0,59	0,62	0,74	0,67
0,5	0,58	0,61	0,78	0,94
0,52	0,58	0,67	0,81	1,02
0,58	0,65	0,74	0,77	1,08
0,69	0,75	0,76	0,81	1,17
0,86	0,89	0,83	0,9	1,33
1,32	1,16	0,96	0,99	1,59
1,61	1,09	0,85	0,96	1,4

Правое легкое

0,32	0,62	0,75	0,72	0,6
0,36	0,69	0,58	0,58	0,52
0,43	0,68	0,53	0,49	0,46
0,74	0,7	0,55	0,49	0,42
0,89	0,71	0,58	0,52	0,44
0,97	0,74	0,64	0,56	0,5
1,1	0,85	0,7	0,65	0,61
1,32	1,09	0,91	0,83	0,78
1,35	1,43	1,65	1,13	1,05
1	1,17	1,15	0,9	1,21

Г

Рисунок 29. Сцинтиграммы легких по передней (А) и задней (В) проекциям и компьютерные матрицы изображений легких по передней (Б) и задней (Г) проекциям, где приведены данные расчета перфузии по 50 участкам легкого.

89 пациентам с выявленными изменениями микроциркуляции в легких была проведена (МСКТ), в том числе с выполнением дополнительных методик исследования: с применением методики высокоразрешающей КТ (ВРКТ) - 24 пациентам и исследование на глубоком вдохе и выдохе (функциональная проба) - 21 пациенту. При стандартном выполнении МСКТ изменения определялись у 33 пациентов (37,1 %). У остальных 45 пациентов патологических изменений в легочной ткани выявлено не было (рис. 30 а). При проведении функциональных проб и МСКТ высокого разрешения у 42 (93,3%) пациентов были выявлены признаки бронхообструктивных нарушений: без изменения структуры легочной ткани - неравномерность легочной вентиляции (83%); «воздушные ловушки» (46,4%); утолщение стенок сегментарных и субсегментарных бронхов (81%) и структурные изменения в паренхиме легких – единичные участки центриацинарной эмфиземы (57,1%) (рис.30, б), панлобулярной эмфиземы (26,1%) (рис.31,б).

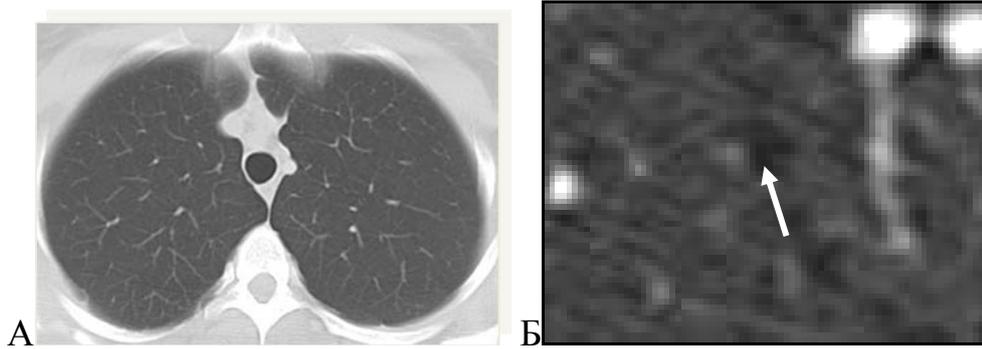


Рисунок 30- МСКТ легких у пациента Н, 53 лет, предварительный диагноз ХОБЛ легкого течения

А-компьютерная томография при нативном исследовании (нарушений в легочной паренхиме не выявлено).

Б- фрагмент функциональной компьютерной томографии на вдохе. На фоне нормальной легочной паренхимы определяются участок центриацинарной эмфиземы.

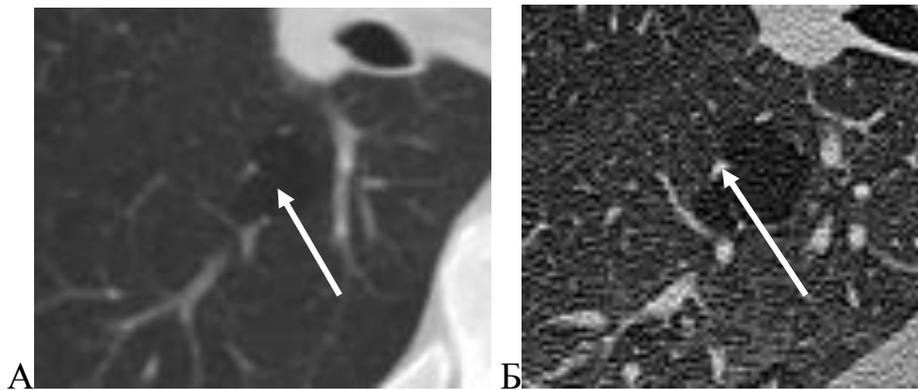


Рисунок 31- Высокоразрешающая КТ больного Н, 53 лет, диагноз ХОБЛ легкого течения

А-МСКТ при нативном сканировании, неравномерность легочной вентиляции

Б-высокоразрешающая КТ, участок панлобулярной эмфиземы

При сравнении чувствительности, специфичности и диагностической значимости методов лучевой диагностики были получены следующие результаты (таблица 24).

Таблица 24-Оценка достоверности лучевых методов в диагностике ХОБЛ легкого течения

Методы	Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)	Высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ)	Функциональная мультиспиральная компьютерная томография (ФМСКТ)	Перфузионная сцинтиграфия (ПС)	Функциональная перфузионная сцинтиграфия (ФПС)	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)
Достоверность						

чувствительность	0,7083	0,9215	0,9459	0,9355	0,9866	0,9934
специфичность	0,3091	0,9366	0,9166	0,6237	0,9021	0,8888
вероятность наличия при положительном результате	0,5703	0,9401	0,9210	0,6802	0,9603	0,9602
вероятность наличия при отрицательном результате	0,5526	0,0831	0,0571	0,0455	0,1012	0,1102
доля правильных диагнозов	0,5354	0,9285	0,9577	0,7819	0,9502	0,9503

Анализируя полученные данные лучевых исследований, мы пришли к выводу, что, несмотря на практически нормальные показатели функции дыхания и легочно-сердечной гемодинамики у пациентов с ХОБЛ легкого течения по данным радиологического исследования определяются нарушения микроциркуляции и появляется дефицит перфузии ( $-16,8 \pm 1,4\%$ ). Данные перфузионной сцинтиграфии подкрепляются результатами МСКТ: у 57 больных (64,1%) были выявлены структурные изменения в паренхиме легких (единичные зоны центриацинарной и панлобулярной эмфиземы); у 32 (35,9 %) функциональные нарушения в паренхиме легких - неравномерность легочной вентиляции; «воздушные ловушки». Однако уровень структурных изменений в полной мере не соответствовал объему изменений микроциркуляции. Таким образом, нарушения кровообращения в легких на ранней стадии ХОБЛ можно было, прежде всего, объяснить изменениями в микроциркуляторном русле легких на фоне текущего воспаления, происходящими, преимущественно в сосудах, расположенных в верхних отделах легких, а также структурными изменениями в паренхиме и бронхах легких. В результате исследования мы пришли к выводу, что, поскольку с помощью доступных методов исследования (ОФЭКТ, функциональная перфузионная сцинтиграфия) и разработанных методик обработки информации (LungScintAnalyser, патент № 2016123902) нарушения микроциркуляции выявляются достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем структурные нарушения в паренхиме

легких и изменения в бронхах, вероятно, нарушения, происходящие в сосудистом русле, являются предиктором изменений в паренхиме легких.

Необходимо отметить, что на этой стадии заболевания, несмотря на изменения микроциркуляции в легких и начинающиеся структурные нарушения в легочной паренхиме отношение вентиляции к кровотоку остается нормальным, снижения диффузионной способности легких не происходит, однако начинает снижаться  $P_aO_2$  ( $76,9 \pm 3,6$ , в норме 80-100 мм.рт.ст) и  $P_aCO_2$  имеет тенденцию к снижению ( $35,1 \pm 1,2$  мм.рт.ст., в норме 35-45 мм.рт.ст.), что может свидетельствовать о начальных проявлениях дыхательной недостаточности, преимущественно перфузионного типа.

#### 4.2 Особенности нарушений микроциркуляции и вентиляции у больных ХОБЛ среднетяжелого течения

При анализе клинико-функциональных данных пациентов, поступающих на рентгено-радиологическое обследование было отмечено, что у большинства пациентов с ХОБЛ ср.т. - 138 больных (69 %) не было выявлено существенного изменения основных показателей, таких как жизненная емкость легких (ЖЕЛ), остаточная емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), однако на этой стадии заболевания определяются значительные нарушения проходимости дыхательных путей ( $ОФВ_1$ ,  $МОС_{25-75}$ ), снижается диффузионная способность легких, отмечается умеренная гипоксемия без гиперкапнии, значения  $P_aCO_2$  сохраняются на низком уровне (таблица 25).

Таблица 25-Показатели вентиляционной функции легких у пациентов ХОБЛ среднетяжелого течения

Показатели нормы (% от должной величины) по Р.Ф. Клементу для мужчин.	Значения в % от Д. (M±m)	P (в сравнении с нормой)
ЖЕЛ (норма >90)	86,91±2,82	0,077
ОЕЛ (норма 90-110)	101,81±2,13	0,074
ООЛ (норма 90-125)	132,90±14,43	0,045
ОФВ <sub>1</sub> (норма более 80)	54,41±4,03	0,035
ДСЛзд (>80%)	58,30±5,31	0,043
ДСЛ/АО (>80%)	66,72±4,23	0,045
АО (>80%)	82,31±2,7	0,056
Инд. Тиффно (70-80)	59,10±4,21	0,039
МОС <sub>25</sub> (81,6-69,8)	52,8±5,42	0,051
МОС <sub>50</sub> (77,2-62,2)	32,6±5,12	0,038
МОС <sub>75</sub> (72,4-54,8)	27,4±4,11	0,032
РаО <sub>2</sub> (80-100) (мм.рт.ст)	65,43±3,91	0,041
РаСО <sub>2</sub> (35-45) (мм.рт.ст)	36,34±2,42	0,063
pH (7,35-7,45)	7,35±0,02	0,061

При анализе данных ЭХОКГ сравнивали эхокардиографические показатели у больных ХОБЛ ср.т. с данными пациентов без легочной патологии (n=10). У пациентов с ХОБЛ ср.т. определялись начальные признаки нарушений диастолической функции миокарда правого желудочка, увеличение толщины стенок правого желудочка и тенденция к повышению давления в легочной артерии (таблица 26), что предполагало изменения в сосудистом звене легких.

Таблица 26-Результаты ЭХО-КГ у больных с ХОБЛ среднетяжелого течения

Показатель	ХОБЛ ср.т. (n=94)	Гр.контроля (n=10)
ФВ ЛЖ	56,3±1,1%	61,4±3,2%
ПЖД (мм)	28,12±1,25*	22,37±2,15
RVW (перед. ст. ПЖД (см)	0,46±0,03*	0,35±0,04
СДЛА (мм рт.ст.)	33,2±1,57	25,70±2,83
Е/А ЛЖ	1,07±0,08	1,12±0,07
Е/А ПЖ	0,88±0,16*	1,16±0,05

\* p<0,05 при сравнении с группой контроля (критерий Фишера)

По данным радионуклидных методик исследования у всех больных с ХОБЛ с.т. были выявлены изменения микроциркуляторной функции легких в виде диффузных нарушений распределения РФП в сосудистом русле средней степени выраженности у 60,7% пациентов и выраженными у 39,3% больных (неравномерность распределения РФП в сосудистом русле пределах 70-90% от должной нормы - легкой степени; 50-70% - средней степени, от 50% и меньше от должной нормы - выраженные (или тяжелые) (Корсунский В.Н., и др., 1987).

На этой стадии заболевания начинают проявляться изменения микроциркуляции определенной локализации, и, исходя из этого, мы разделили всех обследованных больных на несколько групп: с преимущественно верхнедолевой локализацией изменений; с преимущественно нижнедолевой локализацией изменений; с гомогенным (мозаичным) распределением эмфизематозно-измененных участков по всей поверхности легких. В нашей работе мы их обозначили как типы нарушений кровотока в легких: верхнедолевой, нижне-долевой и мозаичный тип (рис.32).

У большинства пациентов (68,6%) с ХОБЛ среднетяжелого течения (137 пациентов) преобладали изменения микроциркуляции в верхних долях легких. Очевидно, что на этом этапе заболевания еще сохраняется тенденция изменений микроциркуляции за счет нарушений, происходящих преимущественно в сосудах, расположенных в верхних долях легких, по функциональному значению - «рекуррентных», которые открываются и включаются в процесс микроциркуляции во время систолы (Каро К., 1981; Лишманов, Ю.Б.2007; Гриппи Майкл А., 2014). Однако у части больных уже происходят изменения микроциркуляции в нижней и средней долях легких, т.е. в сосудах с «постоянной циркуляцией крови».

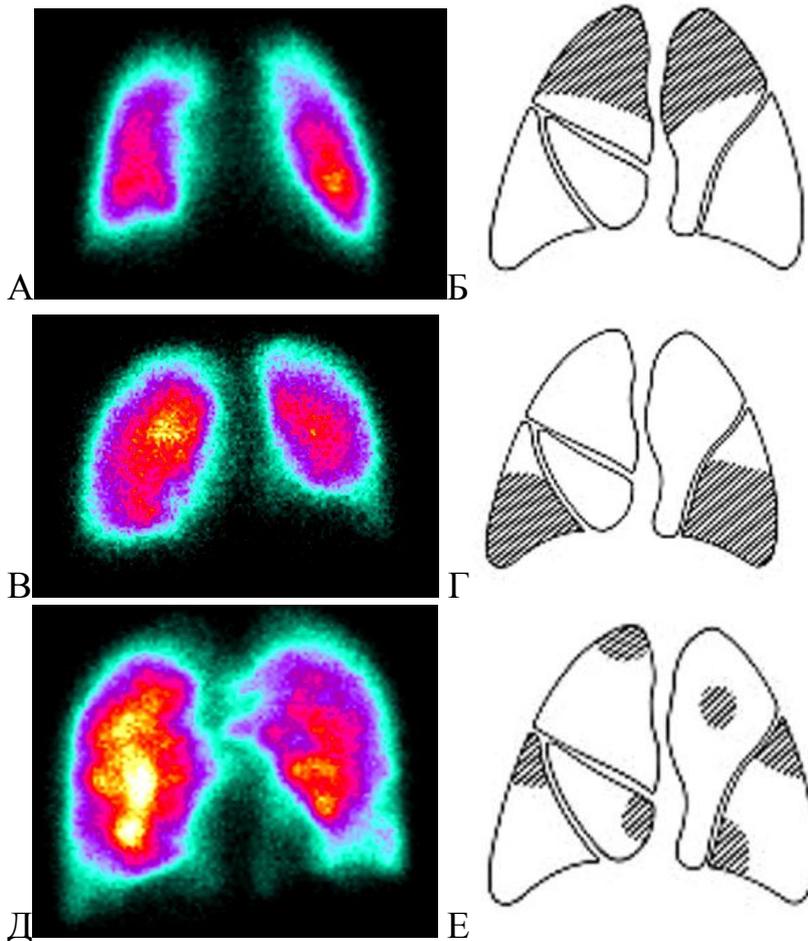


Рисунок 32- Виды нарушений микроциркуляции у больных с ХОБЛ ср.т.

А- Сцинтиграмма больного Г.,56 лет, диагноз ХОБЛ ср.т, нарушения кровотока расположенные преимущественно в верхних долях легких;

Б- схема расположения нарушений перфузии у больных с верхне-долевым типом нарушений.

В- Сцинтиграмма больного Н.,61 год, диагноз ХОБЛ ср.т., нарушения кровотока, расположенные преимущественно в нижних долях легких;

Г- схема расположения нарушений перфузии у больных с ниже-долевым типом нарушений.

Д- Сцинтиграмма больного К.,59 лет, диагноз ХОБЛ ср.т., мозаичное расположение локальных нарушений кровотока в легких;

Е- схема расположения нарушений перфузии у больных с мозаичным типом.

У 102 пациентов с верхне-долевым типом нарушений микроциркуляции (51%) были выявлены дефекты перфузии и в других отделах легких (рис.31). У больных с ниже-долевым и мозаичным типом, как правило, расположение нарушений кровотока в дальнейшем не изменялось, и с течением времени происходило увеличение нарушений легочного кровотока.

У 52 больных с ХОБЛ ср.т. был проведен расчет количественных показателей перфузии по сегментам и долям легких, дефицит перфузии для правого легкого составил  $-26,2 \pm 2,3\%$  и  $-28,8 \pm 3,2\%$  для левого (таблица 2, приложение 1). В норме РФП поступает в систему легочной артерии из правого желудочка без дополнительного давления (как это происходит при выполнении МСКТ-ангиографии) и окклюзирует сохраненные микрососуды, т.е. показывает функционально-значимые зоны легких, где происходит газообмен. У пациентов с ХОБЛ ср.т. происходит изменение вентиляционно-перфузионных соотношений в легких, на что указывают снижение диффузионной способности легких (соотношение вентиляции и кровотока в альвеолах), появление дефицита перфузии, сопутствующее повышение давления в системе легочной артерии ( $33,2 \pm 1,57$  мм.рт.ст.) ( $p < 0,05$ ) и изменение газового состава крови. Учитывая тот факт, что при определении газообмена в легких значения  $P_{aO_2}$  достоверно снижаются ( $p = 0,041$ ), а показатель  $P_{aCO_2}$  остается в норме, что свидетельствует о развитии локальной гиповентиляции в легких, сопровождающейся компенсаторной гипервентиляцией здоровых участков легких, при этом нарушения микроциркуляции превалируют над вентиляционными, т.е. происходит развитие перфузионной дыхательной недостаточности. На этом этапе заболевания мы не выявляем традиционного шунтирования крови из малого в большой круг кровообращения («справа-налево»), такого, какой бывает при анатомических образованиях (АВФ), при открытом овальном окне, при генетических аномалиях (анемия Фанкони) или при развитии гепато-пульмонального синдрома, когда шунтирование крови происходит на уровне субсегментарных ветвей легочной артерии. Однако, учитывая развитие гипоксемии, появление легочной гипертензии, увеличения объема альвеолярного мертвого пространства и дефицита перфузии (снижение накопления РФП в сосудистом русле легких) может свидетельствовать о включении механизма шунтирования крови через прямые анатомические легочные шунты (открытие резервных сосудов, в том числе «межалвеолярных» капилляров) (Сапо К., и др.,

1981). По этим резервным сосудам, в обход оксигенируемого капиллярного русла, сбрасывается часть венозной крови, что и приводит к снижению давления в малом круге и к венозному примешиванию и формированию гипоксемии в системном кровотоке (Белебезьев Г.И, и др., 2003; Авдеев С.Н. 2004, Левите Е.М.2014; Daly J.D. 1968; Kudnig S.T., 2003; Pfitzner J., 2005).

При выполнении МСКТ у 194 пациентов (97%) на этой стадии заболевания определялись структурные изменения в паренхиме легких: участки центриацинарной (у 77,8%) и панлобулярной эмфиземы (у 24,5% пациентов). При функциональных пробах у 42,2% больных с ХОБЛ 2 ст. определялась парадоксальная вентиляция легочной ткани с увеличением протяженности участков эмфиземы на выдохе. Изменения в бронхах в виде утолщения их стенок были выявлены только у 9 больных. Проведенный анализ результатов лучевых методов исследования показал преобладание нарушений микроциркуляции над структурными изменениями в паренхиме легких ( $r=0,64$ ).

В настоящее время известно, что изменения микроциркуляции при ХОБЛ происходят за счет структурных изменений в сосудах легких (утолщение интимы, гипертрофия меди), приводящих к прекапиллярной легочной гипертензии (Быканова А.В., 2007), и за счет компрессии мелких сосудов легочной артерии эмфизематозно-измененной тканью, как в зонах эмфиземы, так и в соседних с ней участках легких (Черняев А.Е, Самсонова М.В., 2011,2013). Однако у пациентов с ХОБЛ ср.т. еще не происходит значительной структурной перестройки легочной ткани, а давление в системе легочной артерии незначительно повышено ( $33,2\pm 1,57$  мм.рт.ст.) ( $p<0,05$ ). Известно также, что на состояние кровообращения в легких влияет текущее воспаление в сосудистом русле, оказывающее негативное действие на реологические свойства крови и на состояние эндотелия (Варюшина Е.А. 2012; Лямина С.В., и др., 2013; Черногорюк Г.Э., и др., 2014; Сапёрова В.Н. 2015), что и подтверждают результаты проведенного исследования: в крови пациентов с ХОБЛ 2 ст. достоверно повышается ( $p<0,05$ ) уровень молекул адгезии sVCAM-1, P-селектина и эндотелина-1 (таблица 27).

Таблица 27 - Изменение белков-маркеров у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения

Показатели белков-маркеров	Норма	ХОБЛ ср.т.
P селектин (ng/ml)	120±90	233 ±38*
sVCAM-1(ng/ml)	900±300	1443±132*
АнПФ (me/l)	25-65	48±23
VEGF-A (ng/ml)	180±35	234±86
Эндотелин-1 (fmol/ml)	0,02	0,25±0,08*

\*p<0,05 при сравнении с группой контроля (тест Вилкоксона )

Так как в исследовании были получены разные результаты по выявлению дефицита перфузии, мы сопоставили данные показателей белков-маркеров эндотелиальной дисфункции и молекул адгезии с типами нарушений микроциркуляции в легких у больных с ХОБЛ ср.т. У всех пациентов увеличивались показатели эндотелина-1, свидетельствующие об эндотелиальной дисфункции сосудистой стенки, при этом у пациентов с верхне-долевым типом нарушений микроциркуляции повышались значения P-селектина и sVCAM-1, способствующих трансмиграции лейкоцитов в очаг воспаления, а у пациентов с диффузным и с нижне-долевым типом нарушений кровотока увеличивались показатели VEGF-A, участвующего в перестройке стенок легочной артерии (таблица 28). Можно предполагать, что у пациентов с нижне-долевым и диффузным типами нарушений микроциркуляции уже на этом этапе развития болезни начинает происходить ремоделирование легочных артерий.

Таблица 28-Изменение белков-маркеров у пациентов с ХОБЛ ср.т. с разными типами нарушений микроциркуляции в легких.

Тип нарушений кровотока Показатели белков-маркеров	Норма	Верхне-долевой	Нижне-долевой	Диффузный (гомогенный)
Р селектин (ng/ml)	120±90	237,32±42,34*	169,6±26,67	171,8±35,3
sVCAM-1(ng/ml)	900±300	1584,25±154,4*	798,2±132,13	843,2±112,1
АнПФ (me/l)	25-65	52,6±23,2	43,2±17,9	48,8±19,8
VEGF-A (ng/ml)	180±35	181,5±32,8	265,7±56,5*	374,3±40,1*
Эндотелин-1 (fmol/ml)	0,02	0,178±0,03*	0,162±0,009*	0,391±0,06*

\*p<0,05 при сравнении с группой контроля (тест Вилкоксона)

Таким образом, у больных среднетяжелого течения ХОБЛ определяются существенные изменения легочно-сердечной гемодинамики, хотя в литературе имеются лишь единичные указания, согласующиеся с нашими данными (Кузубова Н.А., 2010, Авдеев С.Н., 2015, Washko G.R. et al., 2011). В легких начинает развиваться нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения, о чем свидетельствуют показатели газообмена в легких (развитие гипоксемии), развития внутрилегочного шунтирования крови, увеличения зон не только гиповентиляции, но и гипоперфузии.

#### 4.3 Особенности нарушений микроциркуляции и вентиляции у больных с ХОБЛ тяжелого и крайне-тяжелого течения

В нашем исследовании эта группа больных составила 207 человек (мужчины) в возрасте от 55 до 73 лет (средний возраст 64,1±9,4 года). 164 пациента (79,2%) в анамнезе имели профессиональную вредность в течение в течение 20,3±9,7 лет.

При анализе клинико-функциональных показателей пациентов, поступающих на рентгено-радиологическое обследование, было отмечено, что у

70,5% больных тяжелого течения расчетное давление в легочной артерии было умеренно повышено до  $37,8 \pm 2,5$  мм.рт.ст, что соответствует по рекомендации Европейского общества кардиологов (2009) умеренной ЛГ (30–45 мм рт.ст.). При анализе вентиляционной функции легких ФВД у большинства пациентов этой группы (153 из 207 человек - 73,9%) была увеличена остаточная емкость легких (ОЕЛ) ( $123,1 \pm 3,6$  % от должного (Д) преимущественно за счет повышения остаточного объема легких (ООЛ) (среднее значение  $-211,7 \pm 9,1$ % Д), жизненная емкость легких (ЖЕЛ) снижена ( $71,5 \pm 1,2$ % Д). У всех исследуемых выявлялись выраженные нарушения проходимости дыхательных путей, что подтверждалось снижением  $ОФВ_1$  на 42,3% ( $36,2 \pm 2,3$ % Д). Значимо снижается диффузионная способность легких при задержке дыхания (ДСЛзд) до  $54,2 \pm 6,7$ %Д, что свидетельствует о существенном сокращении нормально функционирующих легочных капилляров, то есть развитии альвеолярно-капиллярной блокады. Определяется гипоксемия,  $PaCO_2$  находится на верхней границе нормы (таблица 29). При дальнейшем увеличении степени тяжести течения заболевания увеличивались нарушения вентиляционной функции легких: у больных крайне-тяжелого течения выявлялись крайне выраженные нарушения проходимости дыхательных путей показатели  $ОФВ_1$  уменьшены до  $23,2 \pm 2,3$ %Д, МОС50 снижено до 5-6%Д. Показатель ОЕЛ в большинстве случаев повышался до 150%Д, ООЛ выше 300%Д, при этом резко снижалась диффузионная способность легких до 30%Д. У этих больных уровень гемоглобина достигал 200 г/л (при норме у мужчин старше 50 лет 117-138 г/л), повышалось расчетное давление в легочной артерии до  $40,3 \pm 4,6$  мм.рт.ст.

Таблица 29 - Показатели вентиляционной функции легких у больных с ХОБЛ тяжелого течения

Показатели нормы (% от должной величины) по Р.Ф. Клементу для мужчин.	Значения в % от должн. (M±m)	P (в сравнении с нормой)
ЖЕЛ (норма >90)	71,5±1,2	0,03
ОЕЛ (норма 90-110)	123,1±3,6	0,04
ООЛ (норма 90-125)	211,7±9,1	0,012
ОФV <sub>1</sub> (норма более 80)	38,2±2,3	0,015
Инд. Тиффно (70-80%)	48,1±3,6	0,021
ДСЛзд (>80%)	33,2±7,7	0,036
ДСЛ/АО (>80%)	34,2±4,2	0,024
АО (>80%)	68,3±5,6	0,044
МОС <sub>25</sub> (81,6-69,8)	26,7±1,7	0,018
МОС <sub>50</sub> (77,2-62,2)	15,8±1,5	0,012
МОС <sub>75</sub> (72,4-54,8)	11,1±1,8	0,006
РаО <sub>2</sub> (80-100) (мм.рт.ст)	58,43±2,91	0,041
РаСО <sub>2</sub> (35-45) (мм.рт.ст)	42,40±2,32	0,058
pH (7,35-7,45)	7,36±0,03	0,061

При анализе данных ЭХОКГ у больных тяжелого течения ХОБЛ было отмечено существенное ухудшение показателей легочно-сердечной гемодинамики. У больных были выявлены признаки нарушений диастолической функции миокарда правого желудочка и увеличение его диаметра, снижение фракции выброса левого желудочка, повышения среднего расчетного давления в легочной артерии ( $p < 0,05$ ) (таблица 30), что предполагало значительные изменения микроциркуляции в легких.

Таблица 30-Результаты ЭХО-КГ у больных ХОБЛ тяжелого течения.

Показатель	ХОБЛ т.т. (n=90)	Группа контроля (n=10)
ФВ ЛЖ	49,2±2,1% *	61,4±3,2%
ПЖД (мм)	34,22±1,25*	22,37±2,15
RVW (перед. ст. ПЖД (см)	0,48±0,03*	0,35±0,04
СДЛА (мм рт.ст.)	37,8±2,5*	25,70±2,83
Е/А ЛЖ	0,78±0,18*	1,12±0,07
Е/А ПЖ	0,80±0,16*	1,16±0,05

\*  $p < 0,05$  при сравнении с группой контроля

При проведении анализа нарушений кровообращения в легких и структурных нарушений в легочной ткани у этих больных значительно увеличиваются нарушения микроциркуляции, дефицит перфузии достигает -50-60% от должных значений (табл.4,5,6, приложение 1). При нижне-долевом типе нарушений изменения микроциркуляции в высокой степени коррелировали с результатами спирометрии ( $r=0,81$ ), показателями белков-маркеров эндотелиальной дисфункции и молекул адгезии ( $r=-0,76$ ) (таблица 31).

Таблица 31-Изменение белков-маркеров у пациентов ХОБЛ тяжелого течения с разными типами нарушений микроциркуляции в легких.

Тип нарушений кровотока Показатели белков-маркеров	норма	Верхне-долевой	Нижне-долевой	Диффузный (гомогенный)
P селектин (ng/ml)	120±90	247,32±41,32*	225,1±36,43*	264,4±37,8*
sVCAM-1(ng/ml)	900±300	1139,39±138,2	1895,4±142,7*	1286,2±123,4*
АнПФ (me/l)	25-65	28,6±14,3	13,6±5,8*	18,8±4,7*
VEGF-A (ng/ml)	180±35	260,8±37,9	425,2±46,6*	442,5±43,7*
Эндотелин-1 (fmol/ml)	0,02	0,23±0,05*	0,37±0,04*	0,34±0,02*

\* $p<0,05$  при сравнении с группой контроля (тест Вилкоксона)

Было отмечено достоверное повышение показателей всех эндотелиальных белков-маркеров и молекул адгезии ( $p < 0,05$ ) в сравнении с нормой, что свидетельствовало о неблагоприятном варианте изменений, происходящих в сосудистой стенке по мере прогрессирования патологического процесса, связанных как с нарушениями функции эндотелия, так и с воспалительной реакцией. Необходимо отметить, что у пациентов с ХОБЛ содержание АнПФ было достоверно ниже нормы ( $p<0,005$ ), и только при повышении давления в легочной артерии его содержание в сыворотке возрастало в 2,5 раза. Эти результаты сопоставимы с данными, полученными Shrikrishna D. et al., 2012

На рисунке 33 представлены скантинграммы легких больных ХОБЛ тяжелого течения с разными вариантами изменений микроциркуляции, где мы наблюдаем

достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение изменений микроциркуляции в сравнении с больными среднетяжелого течения.

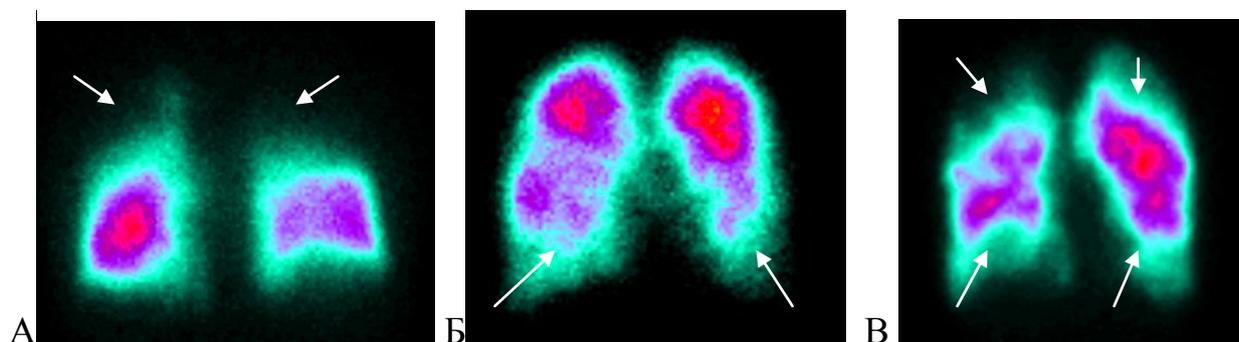


Рисунок 33- Сцинтиграммы легких больных ХОБЛ тяжелого течения, разные варианты нарушений микроциркуляции

А –сцинтиграмма легких по задней проекции больного Ш., 62 лет, верхне-долевой тип нарушений микроциркуляции, определяется значительное снижение перфузии в верхних и средних долях легких.

Б-сцинтиграмма легких по передней проекции больного Д., 59 лет, ниже-долевой тип нарушений перфузии, Микроциркуляция значительно снижена в проекции нижней и средней долей. Увеличение микроциркуляции в верхних долях легких.

В-сцинтиграмма легких по передней проекции больного В., 60 лет, диффузное (гомогенное) расположение локальных дефектов микроциркуляции на протяжении легочных полей.

Нарушения микроциркуляции в высокой степени  $r=0,92$  коррелировали с выявляемыми при проведении МСКТ структурными изменениями легочной паренхимы, где у всех пациентов определялась эмфизематозная перестройка легочной ткани различной протяженности. При этом у большинства пациентов (51,7%) мы наблюдали эмфизематозные нарушения в верхних долях легких. Однако, у достаточно большого числа пациентов (34,3%) было выявлено гомогенное распределение эмфизематозно-измененных участков в легочной ткани, а при последующем наблюдении через год доля таких пациентов достигала 61,7%; изменения в нижних долях легких были выявлены только у 14 % пациентов ( $p < 0,05$ ). Структурные изменения в паренхиме легких соответствовали локализации максимальных нарушений микроциркуляции, выявляемых при радионуклидном исследовании.

С увеличением степени тяжести заболевания (крайне-тяжелое течение) была отмечена тенденция последовательного снижения кровотока в легких, вплоть до критических цифр (дефицит перфузии -75%). На ОФЭКТ-томограммах легких определялись выраженные локальные изменения, которые захватывали субсегменты (87,6%), сегменты (62,8%) и доли легких (52,8%) (рис.34). Дефицит перфузии составил в среднем  $-67,2 \pm 7,3\%$  (таблица 4, приложение 1).

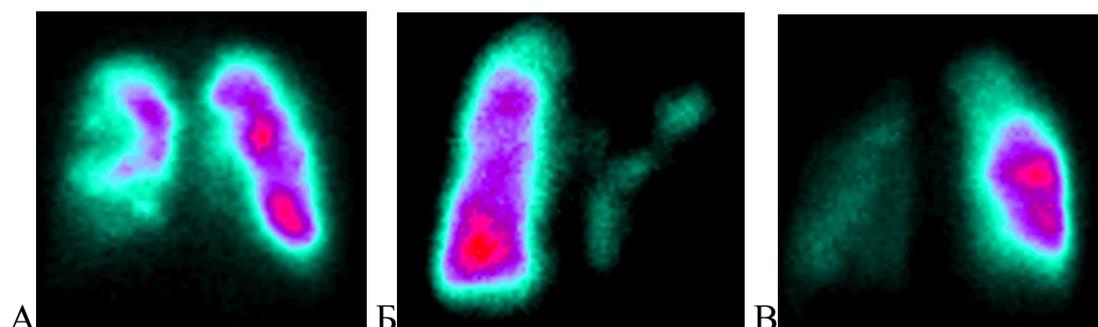


Рисунок 34- Сцинтиграммы легких больных ХОБЛ крайне-тяжелого течения. Определяются значительные нарушения микроциркуляции в легких

Значительное нарушение кровообращения в легких предполагало увеличение изменений функциональных и объемных показателей сердца и повышения давления в легочной артерии (таблица 32)

Таблица 32-Результаты ЭХО-КГ у больных с ХОБЛ крайне-тяжелого течения

Показатель	ХОБЛ кр.т.т. (n=23)	Группа контроля (n=10)
ФВ ЛЖ	$45,6 \pm 3,3\% *$	$61,4 \pm 3,2\%$
ПЖд (мм)	$37,3 \pm 2,15*$	$22,37 \pm 2,15$
RVW (перед. ст. ПЖд (см))	$0,49 \pm 0,02*$	$0,35 \pm 0,04$
СДЛА (мм. рт.ст.)	$43,6 \pm 4,5*$	$25,70 \pm 2,83$
Е/А ЛЖ	$0,75 \pm 0,15*$	$1,12 \pm 0,07$
Е/А ПЖ	$0,78 \pm 0,14*$	$1,16 \pm 0,05$

\*  $p < 0,05$  при сравнении с группой контроля (тест Фишера)

При анализе данных ЭХОКГ у этих больных было отмечено существенное ухудшение показателей легочно-сердечной гемодинамики: выявлены признаки нарушений диастолической функции миокарда правого желудочка и увеличение

его диаметра, снижение фракции выброса левого желудочка, повышения среднего расчетного давления в легочной артерии ( $p < 0,05$ ) (табл.32).

Таким образом, у больных тяжелого и крайне-тяжелого течения происходит синхронное снижение показателей микроциркуляции, вентиляционной функции, увеличение структурных нарушений в паренхиме легких и существенное ухудшение показателей легочно-сердечной гемодинамики.

При проведении радиоуклидных исследований легких у больных с ХОБЛ было отмечено появление зон гиперперфузии в легких, начиная со стадии средне-тяжелого течения заболевания, имевшие определенные особенности появления, которые мы попытались проанализировать.

#### 4.4 Гиперперфузия в легких у больных с ХОБЛ

Начиная со стадии средне-тяжелого течения ХОБЛ у 164 (54,6%) больных мы выявляли участки гиперперфузии легочной ткани (с коэффициентом накопления более 1,5) (рис. 35), располагающиеся в участках неизменной легочной ткани, т.е. в хорошо вентилируемых участках легких. Нарушения микроциркуляции в соседних участках легких были более значимые, чем у пациентов без признаков гиперперфузии. Однако, у этих больных давление в легочной артерии было ниже ( $30,1 \pm 2,6$  мм.рт.ст), чем в среднем в группе больных с ХОБЛ ср.т., а показатели  $P_{aO_2}$  выше средних -  $69,5 \pm 2,83$  мм.рт.ст, соответственно в общей группе  $65,43 \pm 3,91$  мм.рт.ст, уровень  $P_{aCO_2}$  оставался в пределах нормальных значений ( $38,43 \pm 2,52$ ), отмечено увеличение показателя диффузионной способности легких при задержке дыхания (ДСЛзд) до  $68,34 \pm 3,42\%$ Д, Показатели фактора роста эндотелия (VEGF-A) были достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в среднем по группе ( $321,4 \pm 32,7$  против  $234 \pm 86$  ng/ml). Появление зон гиперперфузии, располагающихся в участках неизменной легочной ткани, т.е., в хорошо вентилируемых зонах легких, может быть обусловлено действием рефлекса Эйлера-Лильестранда, который, как известно,

возникает вследствие констрикции сосудов в плохо вентилируемых зонах и увеличении тока крови в сосудах, располагающихся в хорошо вентилируемых участках. Вероятно, он начинает действовать даже при незначительном уменьшении парциального давления кислорода в альвеолах. Выявление зон гиперфиксации радиофармпрепарата в сосудистом русле легких, сочетающихся со снижением давления в легочной артерии и увеличением диффузионной способности легких, свидетельствует об уменьшении вентиляционно-перфузионного дефицита в легких, таким образом гиперперфузию можно считать положительным фактором, указывающим на развитие компенсаторного механизма у пациентов с ХОБЛ средней тяжести.

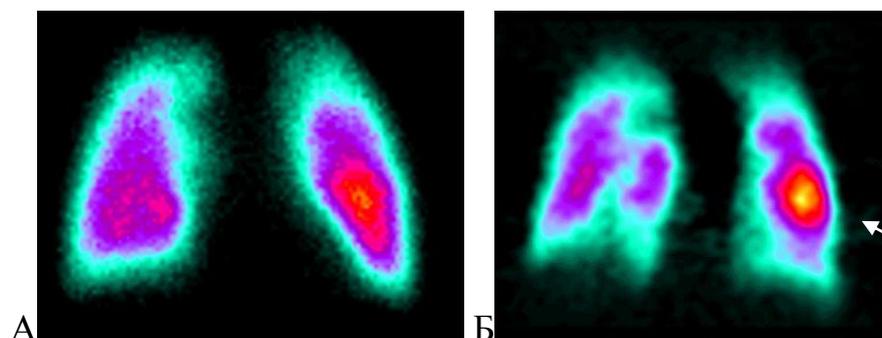


Рисунок 35- Изменения микроциркуляции в легких у больных ХОБЛ средней тяжести при динамическом наблюдении.

А,Б-ОФЭКТ-сцинтиграммы легких в передней проекции больного Н., 62 лет. Преимущественно верхне-долевой тип нарушений кровотока.

А-определяются нарушения микроциркуляции в верхних долях легких;

Б-наблюдение больного через год, сохраняются и прогрессируют нарушения микроциркуляции в верхних долях, появляются дефекты перфузии в нижних и средних долях, в левом легком в проекции язычковых сегментов участок гиперперфузии (указано стрелкой).

У больных тяжелого течения ХОБЛ появление зон гиперперфузии имело свои особенности. У части больных (89 пациентов - 55,6%) зоны гиперперфузии, также как и у больных ХОБЛ ср.т.т., располагались в участках легких мало измененных эмфизематозной перестройкой (по данным совмещенного ОФЭКТ/МСКТ исследования) (рис 37), имели низкую ( $r=0,26$ ) степень корреляции от повышения давления в легочной артерии, расчетное систолическое давление в легочной артерии при наличии зон гиперперфузии было достоверно

ниже, чем в среднем по группе ( $32,3 \pm 2,2$  мм.рт.ст., против  $37,8 \pm 2,5$ ;  $p < 0,05$ ) и снижалась гипоксемия ( $PaO_2 - 62,42 \pm 3,35$ , против средних значений группы  $58,43 \pm 2,91$  мм.рт.ст.). У этих больных отмечалось значительное снижение диффузионной способности легких до  $28,2 \pm 5,3$ , эти значения достоверно не отличались от показателей общей группы ( $33,2 \pm 7,7$ ), однако показатели ДСЛ с коррекцией по объёму были достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в общей группе пациентов ( $42,3 \pm 4,7$  против  $34,2 \pm 4,2$ ). Показатели альвеолярного объема значимо выше, чем в общей группе ( $85,2 \pm 3,9$ , против  $68,3 \pm 5,6$ ).

Выявленные зоны гиперперфузии в легких были непостоянными, не обнаруживаясь на прежнем месте при последующем обследовании, при этом степень изменения микроциркуляции не увеличивалась, расчетный дефицит перфузии не нарастал (рис. 36). Необходимо отметить, что выявление зон гиперперфузии при радионуклидном исследовании легких у этих пациентов коррелировало с увеличением продолжительности периодов ремиссии заболевания ( $r=0,64$ ), чем в общей группе больных с тяжелой ХОБЛ.

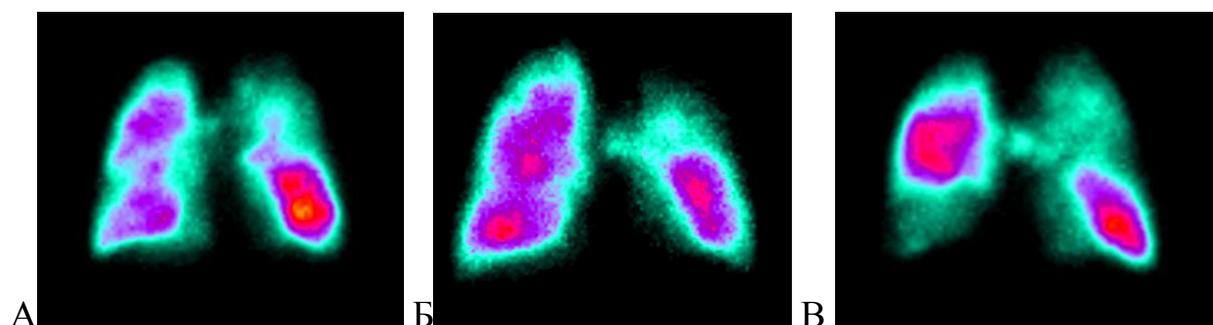


Рисунок 36- Наблюдение больного Ч., 65 лет, диагноз- тяжелая ХОБЛ

А- сцинтиграмма легких в прямой проекции, микроциркуляция в правом легком снижена, определяются дефекты перфузии, зон гиперперфузии не определяется. В левом легком кровотоков снижен в проекции S1+2,S3. перфузия в проекции нижней доли остается нормальной, определяется участок гиперперфузии.

Б - сцинтиграмма легких в прямой проекции, выполненная через 3 недели после начала лечения, микроциркуляция в правом легком увеличивается, появляется зоны гиперперфузии небольших размеров в правом легком, при этом в левом легком кровотоков практически полностью отсутствует в проекции S1+2,S3 и снижается микроциркуляция в нижней доле.

В- на сцинтиграмме легких в прямой проекции, выполненной через 1 год, определяются дефекты перфузии в нижней доле правого легкого и в проекции S1, выявлен участок гиперперфузии в проекции S3. В левом легком кровотоков остается сниженным в проекции S1+2,S3,S4, площадь участка с нормальным кровообращением в нижней доле уменьшается (в проекции S8).

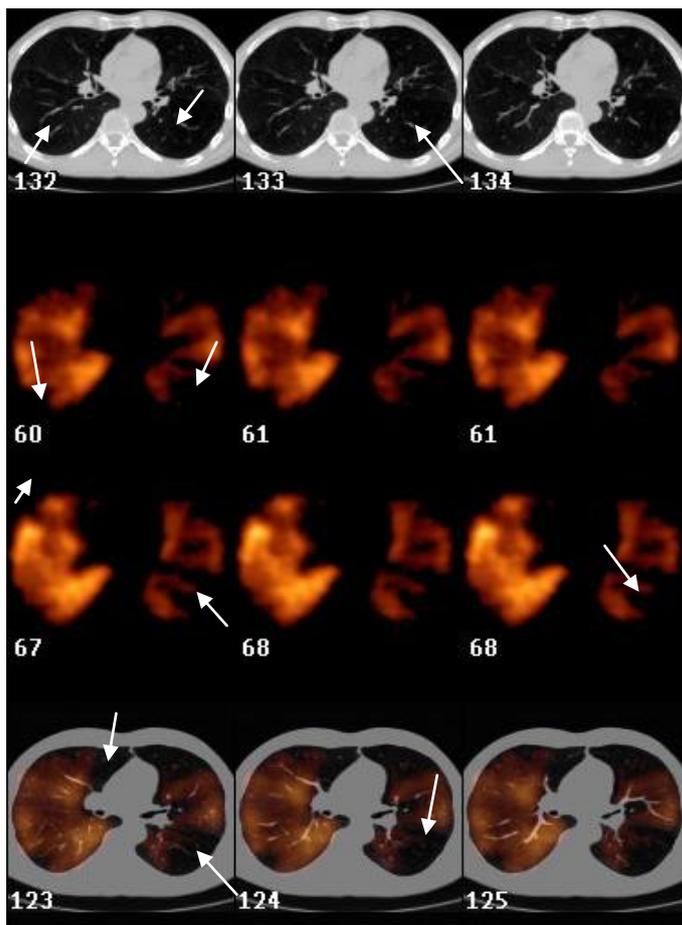


Рисунок 37- Совмещенное ОФЭКТ/МСКТ исследование легких у больного А., 59 лет, диагноз тяжелая ХОБЛ

На серии МСКТ-томограмм определяются участки эмфиземы

На серии ОФЭКТ-томограмм определяются локальные дефекты микроциркуляции

На ОФЭКТ/МСКТ томограммах локальные дефекты перфузии совпадают с участками эмфизематозно измененной легочной ткани, в соседних участках легких выявлены зоны гиперперфузии (паренхима легких не изменена).

У другой части пациентов с ХОБЛ тяжелого течения ( $n=71$ )-44,4% при наблюдении в динамике зоны гиперперфузии имели «застывшую» локализацию (рисунок 38), в высокой степени ( $r=0,74$ ) коррелировали с повышением давления в легочной артерии ( $44,3 \pm 3,2$  мм.рт.ст) против средних значений по группе тяжелая ХОБЛ -  $37,8 \pm 2,5$ . В наблюдениях через год и более происходило увеличение нарушений перфузии и увеличение площади эмфиземы. У пациентов этой группы показатели белков-маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелина-1, VEGF-A были достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в среднем ( $0,41 \pm 0,03$  против  $0,31 \pm 0,02$  fmol/ml и  $453,2 \pm 29,6$  против  $376,1 \pm 34,2$  ng/ml

соответственно). Увеличение содержания эндотелина-1 с повышением давления в легочной артерии связывали в своих исследованиях Царева Н., и др., 2015, Михеева А.В. 2015, Пачерских Ф.Н., 2015, Orr R., 2012, Boschetto P., 2012, Giulio Kleiner, et al, 2013. Некоторые авторы (Tuder R.M., 2012; Goetz R., 2013) указывали на повышение уровня фактора роста эндотелия (VEGF-A), влияющего на развитие гипертрофии стенки легочной артерии, как фактора способствующего формированию легочной гипертензии.

Можно предполагать, что у этих больных вследствие потери резерва сосудистого русла за счет действия комплекса факторов: сдавления сосудов легких эмфиземой, нарушения регуляция сосудистого тонуса, изменения реологических свойств крови и развитием «trombosis in situ», возникает «неэффективная» гиперперфузия.

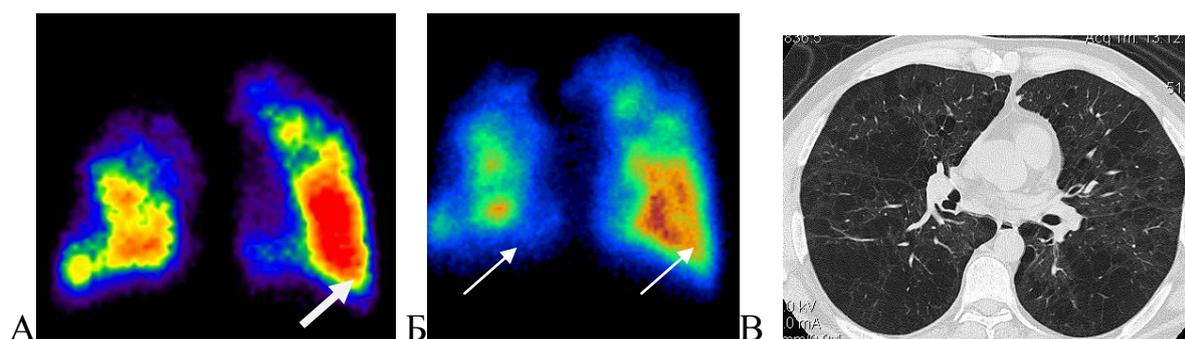


Рисунок 38- Наблюдение пациента Ш., в динамике. Диагноз ХОБЛ тяжелого течения.

На сцинтиграмме легких в прямой проекции (А) определяются выраженные нарушения микроциркуляции в легких, в правом легком отсутствует кровообращение в проекции верхней доли, локальные дефекты перфузии в средней доле; в левом легком локальные нарушения микроциркуляции в верхней доле, участок гиперперфузии в нижней доле левого легкого (стрелка).

При повторном обследовании через 3 года (Б) нарушения микроциркуляции увеличились. В правом легком определяются единичные участки сохранного кровотока (стрелка), в левом легком зона ранее выявляемая зона гиперперфузии исчезает, остается сохранным кровоток в проекции S5,S8 (стрелка). Определяются значительные структурные изменения паренхимы легких, панлобулярная эмфизема (В). Давление в легочной артерии увеличилось с 40 до 44 мм.рт.ст., парциальное давление кислорода в артериальной крови снизилось с 64,3 до 44,6 мм.рт.ст., парциальное давление углекислого газа увеличилось до 47,4 мм.рт.ст. Клинически заболевание переходит в 4 стадию (крайне-тяжелое течение).

У всех пациентов с ХОБЛ крайне-тяжелого течения определялись значительные нарушения микроциркуляции (дефицит перфузии достигал -

68,9±7,1%). Расположение зон гиперперфузии (рис.39а) соответствовало эмфизематозно-измененной легочной ткани (рис 39 б), их размер не зависел от выявляемых структурных изменений в паренхиме легких и занимал объем от субсегмента до доли легких ( $r=-0,21$ ). Изменения микроциркуляции в высокой степени коррелировали ( $r=-0,88$ ) с повышением давления в легочной артерии, со снижением  $PaO_2$  ( $r=0,82$ ) и повышением  $PaCO_2$  ( $r=-0,73$ ). Отмечалось резкое снижение диффузионной способности легких до 15,4±2,5%Д (19,3±3,8%Д в общей группе,  $p>0,05$ ), отношение общей диффузионной способности легких к альвеолярному объему также было значительно снижено 16,8±2,7%Д (24,6±3,7%Д в общей группе), однако значительно увеличивался показатель альвеолярного объема до 98,5±3,2%Д (64,3±5,3%Д в общей группе). ЛГ определялась у больных при дефиците перфузии в -60% и более, при этом показатели газов крови  $PaO_2$  ниже 55 мм.рт.ст., а  $PaCO_2$  выше 45 мм.рт.ст, уровень гемоглобина достигает 200 г/л, а значения эндотелина-1 увеличивались в 10 раз. В 2-х наблюдениях рассчитываемый дефицит перфузии в -75% (рис. 39в), являлся критическим, так как эти больные умерли от дыхательной недостаточности в течение месяца после выявления нарушений кровотока, при этом  $PaO_2$  достигло 49,3 мм.рт.ст.,  $PaCO_2$  -49,8 мм.рт.ст., а среднее давление в легочной артерии 54,7 мм.рт.ст.

У 4-х пациентов было выявлено шунтирование крови из малого в большой круг кровообращения, составляющее 10,7±1,9%, (рис.39г). При этом у 3-х пациентов давление в легочной артерии составило 45,6; 47,8; 48,6 мм.рт.ст и у одного пациента 56,3 мм.рт.ст., а  $PaO_2$  - 50,3±2,6 мм.рт.ст. и  $PaCO_2$ - 49,3±1,9 мм.рт.ст. При повторном обследовании через 2 недели после начала терапии шунтирование крови не было выявлено, нарушения легочной микроциркуляции сохранялись на том же уровне, а давление в легочной артерии имело тенденцию к снижению (достигало 40,5±2,3 мм.рт.ст).

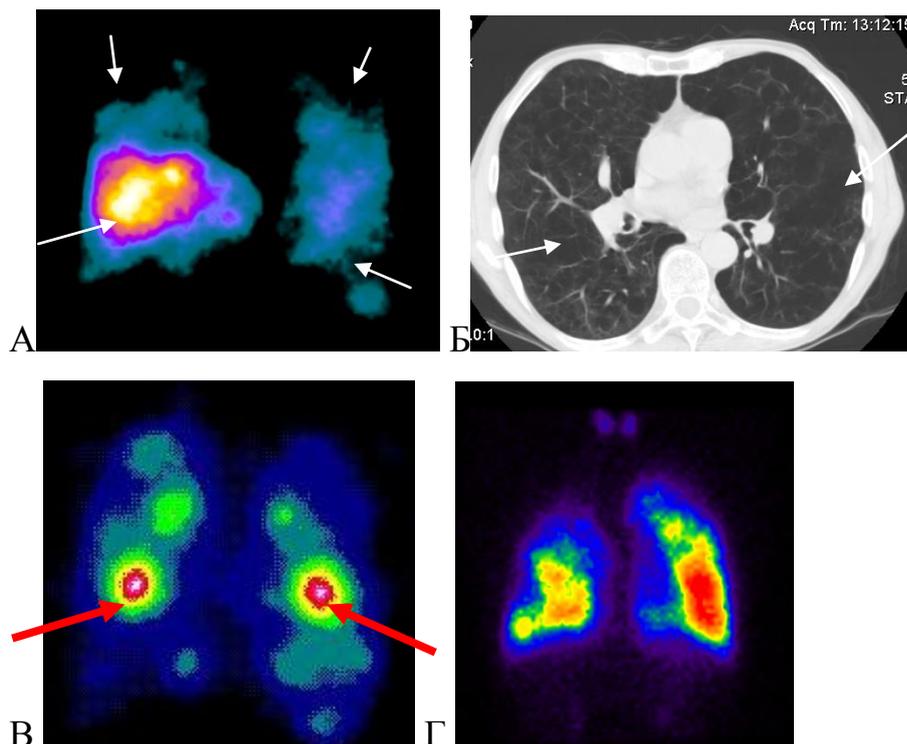


Рисунок 39- Нарушения микроциркуляции в легких у больных с ХОБЛ крайне-тяжелого течения.

А,Б, Наблюдение больного П., 63 года, Диагноз крайне-тяжелая ХОБЛ.

А-сцинтиграмма легких в прямой проекции, определяются значительные локальные нарушения микроциркуляции

Б-МСКТ-томограмма, панлобулярная эмфизема.

В - сцинтиграмма легких больного А., 66 лет, значительные нарушения кровообращения в легких, зоны гиперперфузии (указаны стрелками), дефицит перфузии -75%. Расчетное давление в легочной артерии 44,2 мм.рт.ст.

Г- сцинтиграмма легких пациента Ш., 59 лет (задняя проекция), давление в легочной артерии 40,3 мм.рт.ст.,  $PaO_2$ -50,3 мм.рт.ст. Определяется шунтирование крови из малого в большой круг кровообращения, составляющее 9,4% от введенной активности препарата.

Мы предполагаем, что у тех пациентов с ХОБЛ 3 стадии, у которых в паренхиме легких остаются неизменные участки, зоны гиперперфузии на сцинтиграммах «мигрируют», а при сопоставлении с данными МСКТ обусловлены функциональными нарушениями в паренхиме легких. Появление зон гиперперфузии, располагающихся в участках неизменной легочной ткани, т.е., в хорошо вентилируемых зонах легких обусловлено действием рефлекса Эйлера-Лильестранда. Этот компенсаторный механизм действует не только у пациентов на стадии средне-тяжелого ХОБЛ, но и у пациентов с тяжелой ХОБЛ,

у которых, несмотря на выраженные нарушения кровообращения в легких, не отмечается повышения давления в системе малого круга кровообращения ( $32,3 \pm 2,2$  мм.рт.ст., против значений в среднем по группе  $37,8 \pm 2,5$ ). Действие этого компенсаторного механизма может продолжаться длительное время. Вполне вероятно, что происходит мобилизация сосудистого резерва за счет раскрытия капилляров и увеличения емкости капиллярного русла, что способствует поддержанию стабильных параметров легочного тока крови и насыщению ее кислородом (Адо А.Д., Тетенев Ф.Ф., 2001). У этих больных при проспективном наблюдении мы наблюдали более благоприятное течение заболевания, с меньшим количеством периодов обострения заболевания.

У больных с ХОБЛ тяжелого и крайне-тяжелого течения, с выраженной эмфизематозной перестройкой легочной ткани и развитием ЛГ появление локальных зон гиперперфузии указывало на самый неблагоприятный исход заболевания. Известно, что к развитию ЛГ приводят множество факторов: повреждение эндотелия, ремоделирование легочных сосудов, сокращение площади капиллярного русла за счет эмфиземы и за счет сдавления легочных капилляров извне, повышение сердечного выброса, вследствие гиперкапнии и ацидоза (Авдеев С.Н. 2010, Гайнитдинова В.В., и др., 2015; Rossi A., et al., 2015). Развитие артериальной легочной гипертензии вероятно обусловлено также снижением реактивности легочных сосудов, в результате истощения компенсаторных возможностей, обуславливающих повышение «пропускной способности» сосудистого русла легких. По мнению Daly J.D. 1968, Kudnig S.T., 2003) повышение давления в легочной артерии способствует развитию шунтирования крови из малого в большой круг кровообращения, однако такой феномен мы наблюдали только у 4 пациентов.

Учитывая степень нарушений кровообращения в легких и расчетного давления в легочной артерии у больных с ХОБЛ 4 стадии, нами был проведен сравнительный анализ изменений микроциркуляции в легких пациентов с первичной легочной гипертензией.

#### 4.5 Особенности изменений микроциркуляции у больных с первичной легочной гипертензией

Для оценки связи легочной гипертензии с признаками локальной гиперперфузии в легких нами был проведен сравнительный анализ изменений легочного кровообращения у пациентов (n=8) с первичной легочной гипертензией. У больных этой группы давление в легочной артерии составило  $98,4 \pm 12,9$  мм.рт.ст. Изменения микроциркуляции имели сходную сцинтиграфическую картину в легких с больными ХОБЛ 4 стадии, а также с частью больных 3 стадии, у которых отмечались более высокие цифры давления в ЛА: значительное снижение перфузии в плащевом отделе легких, кумуляция кровотока в ядерной зоне, появление единичных участков гиперперфузии (рис.40). Дефицит перфузии составлял от -50 до -70%.

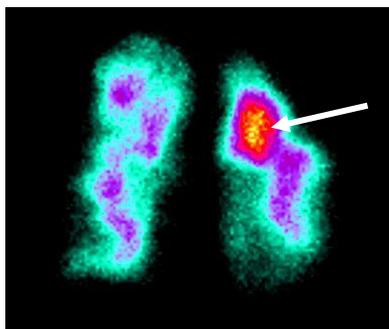


Рисунок 40- Сцинтиграмма б-ной М., 43 лет. Первичная легочная гипертензия, расчетное давление в легочной артерии – 88,6 мм.рт.ст., дефицит перфузии -64%, выявляется участок гиперперфузии (указано стрелкой).

У 2 из 8 пациентов было выявлено шунтирование крови из малого в большой круг кровообращения, расчетный процент шунтирования составил  $18,5 \pm 4,9\%$  (рис.41). В исследованиях Castro P F., et al.,1998; Gartner R., et al.,2002, Eldridge M.W., et al.,2004 с помощью меченых макроагрегатов альбумина было показано, что при повышенной физической нагрузке, а также при повышении давления в системе легочной артерии порядка 50 мм.рт. ст. происходит сброс меченых

частиц из системы легочной артерии в артериальную систему мимо альвеолярных капилляров.

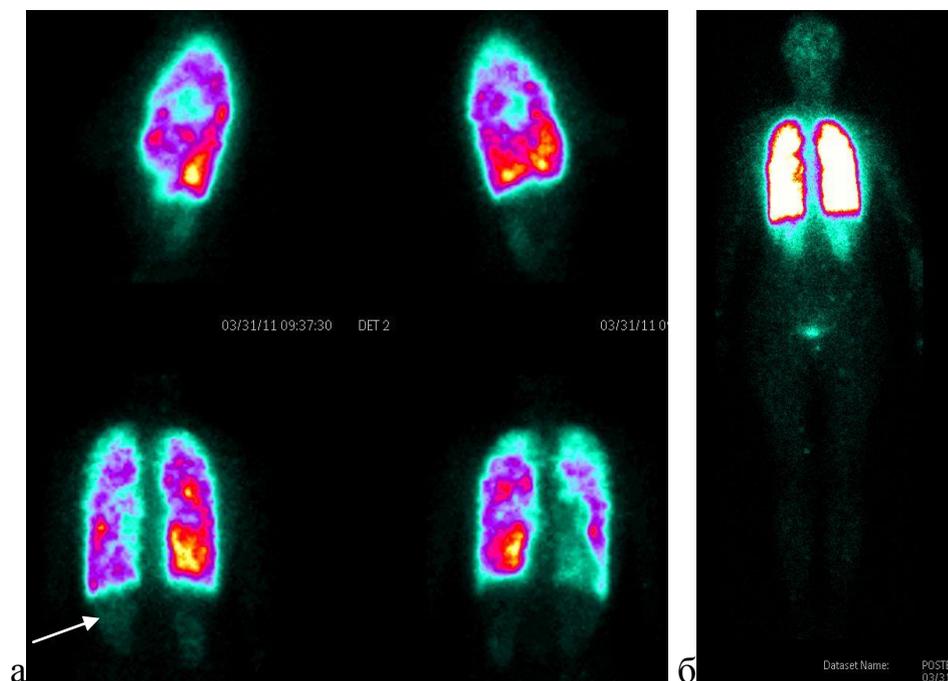


Рисунок 41. Наблюдение пациентки Б., 36 лет, диагноз первичная легочная гипертензия, расчетное давление в легочной артерии-89 мм.р.ст.

а-сцинтиграммы легких в 4-х проекциях, определяются участки гиперперфузии, дефицит перфузии -56,7%.

б-скан всего тела, определяется накопление РФП в органах и тканях большого круга кровообращения.

Полученные результаты сцинтиграфического исследования объяснимы характером изменений, происходящих в сосудах легких у пациентов с первичной легочной гипертензией: обструкция мелких пульмональных артерий, гипертрофия меди, концентрический ламинарный фиброз интимы, фибриноидная дегенерация и тромботические поражения (James R Runo, 2003), что, в целом, имеет сходство с морфологическими изменениями, происходящими в сосудистом русле больных с ХОБЛ (Derenne et al.,1998, Черняев А.Л., 2011, 2013; Лукина О.В.2013). И, вероятно, механизм гиперперфузии связан с компенсацией повышенного давления в легочной артерии. Однако, в силу тяжести патологии этот механизм не оказывает принципиального влияния на дальнейшее течение заболевания.

#### 4.6 Причины обострения течения заболевания у больных с ХОБЛ

Развитие обострений заболевания является характерной чертой течения ХОБЛ, причем их частота прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания (Авдеев С.Н. и др., 2013). Примерно в половине всех случаев причинами обострения заболевания могут быть застойные явления в малом круге кровообращения и тромбоэмболия ветвей легочной артерии. По данным Vignon J., 1980, Derenne et al., 1998, Черняев А.Л., 2013, Лукиной О.В., 2013 возникновение тромбоза кровеносных сосудов легких возникает достоверно чаще у больных с ХОБЛ (в 20-80%), чем в среднем по популяции. В ходе работы был проведен анализ причин возникновения обострения заболевания у 217 пациентов с ХОБЛ.

Для уточнения изменений в легких пациентам был проведен комплекс рентгенорадиологических методов исследования, в результате анализа данных которых были выявлены изменения в легких, которые могли стать причиной обострения болезни (таблица 33).

Таблица 33-Изменения в легких у пациентов с ХОБЛ при обострении заболевания.

изменения в легких	кол-во пациентов	%
дисковидные ателектазы	76	35,0
высокое стояние купола диафрагмы	54	24,8
участки локального фиброза треугольной формы	92	42,4
признаки острой тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии	27	12,4
инфаркты легкого	52	23,9
жидкость в плевральных полостях	34	15,6
жидкость в полости перикарда	25	11,5
расширение правых полостей сердца	46	21,2
увеличение диаметра ствола легочной артерии > 29 мм	71	32,7
увеличение соотношения - сегментарная артерия/ бронх > 1	75	34,6
участки инфильтрации легочной ткани различной протяженности	62	28,6
пневманическая инфильтрация	52	23,9
«синдром дерева в почках»	38	17,5

цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы, заполненные содержимым	19	8,7
новообразования центральные	4	1,8
новообразования периферические	5	2,3
дефекты перфузии треугольной формы	98	45,2
локальные зоны гиперперфузии	12	5,5

Несмотря на то, что основными причинами резкого ухудшения состояния больных ХОБЛ были инфекционные факторы (таблица 33, рис.42), однако нарушения кровообращения, связанные с развитием ТЭЛА мелких ветвей, определялись у 45% обследованных (98 пациентов), причем в 11% случаев у больных ХОБЛ, с сопутствующей инфаркт-пневмонией, в процессе регресса воспалительных изменений, связанных с обтурацией просвета легочной артерии, происходило образование кистозно-буллезных полостей (рис.43).

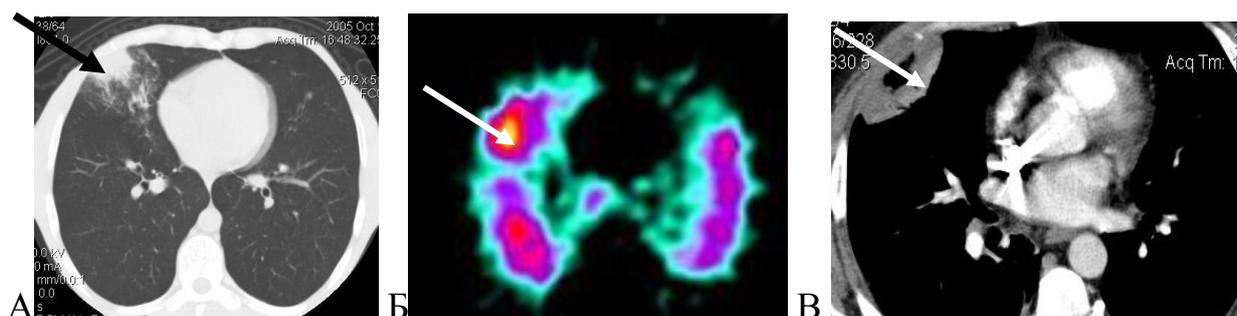


Рисунок 42-Наблюдение больного Д., 1946 г.р. Диагноз ХОБЛ средней тяжести, фаза обострения. (Выявлен участок инфильтрации легочной ткани (А) с гиперперфузией в соответствующей зоне (Б) (острая фаза воспаления), на МСКТ –томограмме, выполненной через 2 недели, абсцесс в стадии разрешения (В)).

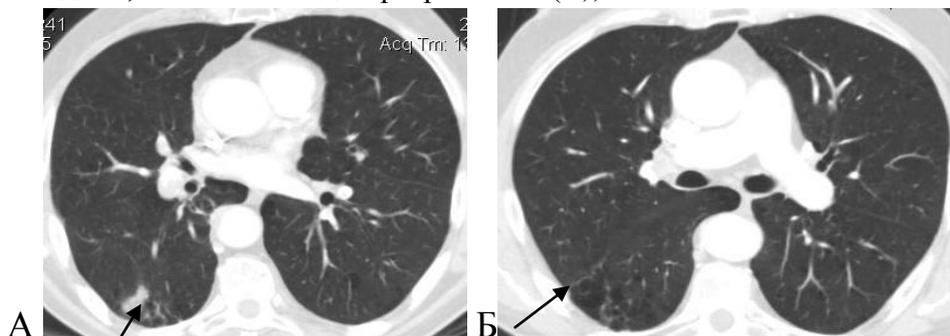


Рисунок 43-Патоморфоз инфаркт пневмоний у больных ХОБЛ средней тяжести. А-инфаркт-пневмония; Б- кистозно-буллезная перестройка легочной ткани в этой же зоне, исследование выполнено через 2 месяца.

Полученные данные подтверждают результаты проведенного ранее экспериментального исследования (1996г.) по моделированию ТЭЛА мелких ветвей, когда при хроническом течении ТЭЛА в легочной ткани крыс происходила буллезно-кистозная перестройка. Таким образом, ТЭЛА мелких ветвей является не только источником ухудшения состояния больных ХОБЛ, но и способствует формированию новых кистозно-буллезных полостей.

Определенные трудности возникают при трактовке результатов исследований лучевых методов исследования у больных ХОБЛ, у которых клинические и рентгенологические признаки не соответствуют тяжести заболевания и выраженности легочной гипертензии. Применение совмещенной технологии ОФЭКТ-КТ позволило предположить у этих пациентов наличие *thrombosis-in-situ* и начать своевременную терапию (рис.44).

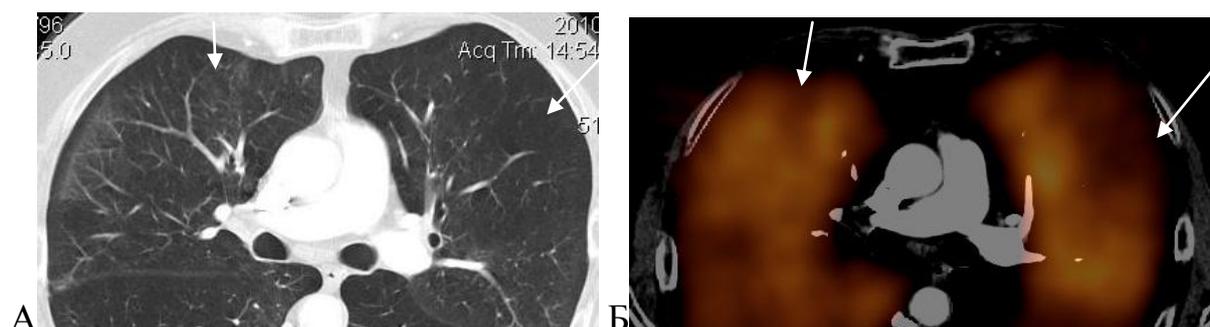


Рисунок 44- Наблюдение больного И., 63 лет, диагноз ХОБЛ тяжелого течения  
 А-МСКТ-томограмма легких больного, незначительное обеднение легочного рисунка;  
 Б-совмещенное ОФЭКТ/МСКТ исследование. Участки снижения кровотока не соответствующие зонам эмфизематозной перестройки легочной ткани - *thrombosis-in-situ* (?), тромбоэмболия мельчайших ветвей легочной артерии.

Таким образом, ТЭЛА мелких ветвей или *thrombosis-in-situ* не только являются источником ухудшения состояния больных ХОБЛ, но и способствует формированию новых кистозно-буллезных полостей.

#### Резюме:

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что на ранней стадии заболевания у пациентов с ХОБЛ изменений основных показателей вентиляционной функции легких не наблюдается, в легких преобладают

нарушения микроциркуляции над структурными изменениями в паренхиме, появляются первые признаки гипоксемии, без гиперкапнии. Вероятно, нарушения, происходящие в сосудистом русле, являются предиктором изменений в паренхиме легких.

По мере нарастания степени тяжести ХОБЛ у всех больных определяются нарушения микроциркуляции, проявляющиеся дефектами накопления РФП субсегментарного и сегментарного уровня. На этой стадии заболевания начинают формироваться основные типы нарушений кровотока в легких: верхне-долевой, нижне-долевой и мозаичный тип. То есть, в патологический процесс вовлекаются не только сосуды, расположенные в верхних долях легких, но и сосуды, расположенные в средних и нижних отделах, т.е. по функциональному типу «с постоянной циркуляцией крови», увеличивается дефицит перфузии до -30%. Снижение перфузии может быть обусловлено как компрессией мелких сосудов за счет эмфизематозного вздутия, так и происходящими изменениями в сосудистой стенке, ведущими к уменьшению просвета сосудов системы легочной артерии, что подтверждается увеличением концентрации белков-маркеров эндотелиальной дисфункции и повышением содержания VEGF, участвующего в перестройке стенок легочной артерии. Считается, что VEGF-A является одним из основных факторов роста, оказывающих непосредственное влияние на ремоделирование сосудов при астме и ХОБЛ (Katoh M., 2014; Bakakos P1, et al., 2016). Таким образом, кровообращение отсутствует (или значительно снижено) не только в эмфизематозно-измененной ткани, но и в соседних участках легких. По данным оценки вентиляционной функции легких у пациентов среднетяжелого ХОБЛ определяются умеренные обструктивные нарушения, за счет снижения проходимости бронхов в периферических отделах и деструкции межальвеолярных перегородок. В легких начинает развиваться нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения, о чем свидетельствуют показатели газообмена в легких (развитие гипоксемии), вследствие нарушения диффузии газов, развития внутрилегочного шунтирования крови, увеличения зон не только

гиповентиляции, но и гипоперфузии (о чем свидетельствует увеличение дефицита перфузии), при том, что микроциркуляторные изменения преобладали над вентиляционными. Необходимо отметить, что на этой стадии заболевания еще сохраняется реактивность легочных сосудов, так как давление в легочной артерии существенно не повышается.

При дальнейшем прогрессировании заболевания синхронно изменяются показатели вентиляционной функции, газообмена в легких и нарушения микроциркуляции. При определении микроциркуляторной функции локальные дефекты перфузии занимают не только сегменты, но и доли легких, дефицит перфузии увеличивается до  $-58,4 \pm 4,7\%$ . Значительно снижается диффузионная способность легких и отношение диффузионной способности лёгких к альвеолярному объёму (ДСЛзд –  $33,2 \pm 7,7$ ; ДСЛ/АО- $34,2 \pm 4,2$ ). Выявляются признаки гипоксемии, вплоть до выраженной ( $47,8 \pm 8,9$  мм.рт.ст.). Признаки гиперкапнии ( $48,3 \pm 1,9$  мм.рт.ст.) наблюдались только у пациентов с выраженным дефицитом перфузии ( $-67,3 \pm 5,8 \%$ ). Необходимо отметить, что значительного повышения  $P_aCO_2$  не было выявлено ни у одного пациента, даже со значительным снижением  $P_aO_2$ . Эти данные могут свидетельствовать о том, что у больных с ХОБЛ тяжелого и крайне-тяжелого течения происходит своеобразное «уравновешивание» вентиляционной, перфузионной и диффузионной дыхательной недостаточности.

#### Выводы:

Развитие ХОБЛ сопровождается нарушением перфузии легких, возникающее на самых ранних этапах заболевания и прогрессирующее по мере утяжеления основного заболевания.

Нарушение легочной перфузии увеличивает нарушение газообмена в легких и способствует развитию дыхательной недостаточности. Вентиляционная дыхательная недостаточность, связанная с бронхообструкцией, дополняется перфузионной дыхательной недостаточностью, а впоследствии и диффузионной,

в связи с этим гипоксемия в начальных стадиях заболевания сочетается с нормакапнией.

В качестве механизма компенсации нарушения легочной перфузии и повышения давления в ЛА у больных с ХОБЛ формируются локальные зоны повышенного кровотока в структурно неизменной легочной паренхиме, что приводит к коррекции давления в легочной артерии до значений близких к нормальным, и частичной нормализации газового состава крови.

При тяжелой ХОБЛ формирующиеся зоны гиперперфузии не носят компенсаторный характер, сочетаются с повышением давления в системе легочной артерии, что имеет отрицательное прогностическое значение.

Развитие гипоксемии связано не только со снижением вентиляционно-перфузионных соотношений, но и с локальными нарушениями микроциркуляции в малом круге кровообращения и образованием прямых анатомических шунтов и сбросом по ним неоксигенированной крови.

Развитие шунтирования крови способствует снижению давления в системе легочной артерии.

В патогенезе прогрессирования хронической бронхиальной обструкции имеет значение развитие ТЭЛА мелких ветвей или thrombosis-in-situ, которые являются не только источником ухудшения состояния больных, но и способствует формированию новых кистозно-буллезных полостей.

Нарушение легочной перфузии при ХОБЛ разнородно по преимущественной локализации и может проявляться преимущественно в верхних, нижних отделах легких или диффузно; преимущественная локализация нарушений перфузии не зависит от тяжести заболевания, но коррелирует с показателями молекул, синтезирующихся на активированном эндотелии и участвующих в непосредственном взаимодействии лейкоцитов с эндотелием (P-селектина и sVCAM-1), способствующих трансмиграции лейкоцитов в очаг воспаления при верхне- долевого типа; увеличением фактора роста эндотелия VEGF-A, оказывающим непосредственное влияние на ремоделирование сосудов при

нижне-долевом типе и увеличением степени эндотелиальной дисфункции при всех типах нарушений микроциркуляции.

Повышение показателей эндотелиальных белков-маркеров (эндотелин-1, VEGF-A) и молекул адгезии (sVCAM-1) сочетается с повышением давления в системе легочной артерии и зависит от степени дефицита перфузии.

## ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ЛЕГОЧНОЙ ПЕРФУЗИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ НАБЛЮДЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХОБЛ

В настоящее время терапевтическое лечение ХОБЛ направлено на уменьшение бронхиальной обструкции и воспалительных изменений в бронхах и паренхиме легких. В зависимости от состояния больного и сопутствующей патологии назначаются бронходилататоры, глюкокортикоидные препараты, противовоспалительные препараты и антибиотики (Гайнитдинова В.В., др., 2015; Авдеев С.Н. 2015; Rossi A., et al., 2015). В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по ХОБЛ (2017) и рекомендациям Европейского респираторного общества (GOLD 2017) ведущее значение в лечении больных отводится бронхолитикам длительного действия (холинолитики, бета-2-агонисты) и их комбинациям. Однако современные стандартные фармакологические схемы лечения ХОБЛ не имеют непосредственного влияния на сосудистые нарушения, играющие важную роль в патогенезе этого заболевания, а также у больных с сопутствующей сосудистой патологией (Chhabra S.K., 2010, Takahashi T., 2012, Schmidt K., 2016). У большинства пациентов с ХОБЛ в возрастной категории от 50 лет и старше имеются системные проявления заболевания: легочная гипертензия (ЛГ), атеросклероз с формированием ишемической болезни сердца (ИБС), системной артериальной гипертензией (АГ), дисциркуляторной энцефалопатией и ангиопатии с повышенным риском образования тромбов (Кароли Н.А., 2007; Гуревич М.А. и др., 2016). Развитию сердечно-сосудистой патологии у больных с ХОБЛ способствует курение, системное воспаление, оксидативный стресс, малоподвижный образ жизни и т.д. (Barnes P.J., Celli B.R., 2009; Cavaille's A. et al., 2013). Сердечно - сосудистые заболевания оказывают влияние на течение ХОБЛ, качество жизни, частоту обострений, прогноз и смертность (Баздырев Е.Д., и др.,

2014; Овчаренко С.И., 2015; Крючкова О.Н., и др., 2015; Cavaille's A. et al., 2013), поэтому для этих больных необходим особый подход в лечении.

Проведенное нами экспериментальное исследование по моделированию ХОБЛ-подобного состояния у крыс свидетельствует о положительном эффекте препарата с ангиопротекторными свойствами на восстановление эндотелиальной регуляторной функции и микроциркуляции в легких. Поэтому при назначении лечения больным с ХОБЛ средней тяжести течения, и ХОБЛ тяжелого течения с сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатией и артериальной гипертензией (АГ), был предложен вариант стандартной терапии для лечения ХОБЛ с добавлением препарата сулодексид (Вессел Ду Эф), который позволяет проводить фармакологическую коррекцию дисфункции эндотелия сразу по нескольким направлениям: воздействуя на синтез эндотелиальных факторов, уменьшая связывание эндотелия с прокоагулянтами, снижая апоптоз эндотелиоцитов, уменьшая действия повреждающих факторов (Харенберг Дж. 2009, Козлова Л.В., и др., 2011; Кузнецов М.Р. и др., 2015; Ciszewicz M, 2009, Lasierra-Cirujeda J., 2010; Andreozzi G. M.2012; Coccheri S.,et al., 2013, 2014; Hoppensteadt D.A.2014). Данный этап работы проводился под курацией руководителя отдела хронической обструктивной патологии легких НИИ Пульмонологии ПСПбГМУ им.И.П.Павлова при добровольном согласии пациентов на обследование и лечение.

В нашем исследовании был проведен комплексный анализ изменений кровообращения в легких, показателей белков-маркеров эндотелиальной дисфункции, данных ЭХО-КГ сердца и вентиляционной функции легких у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения при лечении по двум схемам: первая схема - базисная терапия (в соответствии с рекомендациями GOLD), вторая схема - базисная терапия + курсовое лечение Сулодексидом в суточной дозе 500ЛЮ (2 капсулы по 250 липопротеинлипазных единиц)- 2 месячных курса в год (1 раз в 6 месяцев) для пациентов ХОБЛ средней тяжести и 4 месячных курса в год (1 раз в 3 месяца) для пациентов ХОБЛ тяжелого течения). В качестве

базисной терапии лечащими врачами больным назначалась комбинация препаратов олодатерол 2,5 мкг (бета<sub>2</sub>-адреномиметик длительного действия) + тиотропия бромид 2,5 мкг(м-холиноблокатор) (фармакологическая группа — бета-адреномиметики в комбинациях) один раз в день, ежедневно. Для лечения сопутствующей патологии применялся весь комплекс лечебных мероприятий, соответствующий представленной нозологии.

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

Помимо клинических и функциональных показателей оценивали содержание в сыворотке крови маркеров воспаления - молекул адгезии (P-селектина, sVCAM-1) и провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-17, MCP-1). По данным Кузнецова А.Н. и др. 2011, O'Connor W., et al.,2010, Chenggang Li et al., 2012 эти цитокины способствуют активации эндотелия. Состояние эндотелия оценивалось также по содержанию эндотелина-1 и АнПФ в сыворотке, увеличение концентрации которых сочетается с формированием легочной гипертензии (Shrikrishna D. et al., 2012, Tudor R.M., 2012), а также количеству фактора роста эндотелия (VEGF-A), повышение которого по данным Goetz R. (2013), Katoh M. (2014) сочетается с гипертрофией стенок легочной артерии.

#### 5. 1 Изменения клинико-функциональных показателей у больных ХОБЛ среднетяжелого течения при динамическом наблюдении

В исследовании принимали участие 84 больных с ХОБЛ средней тяжести течения, из них 46 пациентам проводилась терапия базисными препаратами (группа 1) и 38 пациентов (группа 2) получали дополнительно препарат с ангиопротективными свойствами (сулодексид).

Мы разделили больных каждой из групп на подгруппы, в зависимости от локализации изменений микроциркуляции в легких: верхне-долевой тип; нижне-долевой тип и диффузные нарушения кровообращения во всех отделах легких. Комплексное исследование функции дыхания, уровни белков-маркеров эндотелиальной дисфункции рассматривались в зависимости от типа нарушений кровотока. Изменения показателей работы сердца и толерантность к физической нагрузке учитывалась внутри всей группы.

На основании заключения лечащих врачей о клиническом состоянии больных, анализировали изменения показателей дыхательной функции, структурно-функциональных и сосудистых изменений в легких и изменение показателей белков-маркеров эндотелиальной дисфункции. Учитывали данные результатов обследования пациентов, у которых был получен положительный эффект от проводимой терапии, подтвержденный результатами клинико-лабораторных исследований, в том числе оценкой толерантности к физическим нагрузкам (тест шестиминутной ходьбы) и шкалой оценки выраженности одышки (MRC) (таблица 34).

На фоне проведения терапии положительный эффект в группе №1 был получен у 24 больных (52,1%), в группе №2 у 29 больных (76,3%), т.е. были выявлены достоверные различия между группами ( $p < 0,05$ ) в зависимости от проводимой терапии.

Таблица 34 - Толерантность к физической нагрузке у больных ХОБЛ средней тяжести

Этапы	Тесты	Тест шестиминутной ходьбы (M±m).	mMRC(баллы)
До лечения		195,1±11,3ш	2,3±0,13б
Гр.№1 через год (базисная терапия)		335,8±10,1ш*	1,9±0,23б *
Гр.№2 через год (базисная терапия+Сулодексид)		355,3±9,6ш**	1,5±0,14б*

\* $p < 0,001$  - различия достоверны внутри группы: \*\* $p < 0,05$  - различия достоверны между группами

При оценке показателей спирометрии и диффузионной способности легких (таблица 35) у больных с нижне-долевым типом нарушений было выявлено достоверное снижение показателей вентиляционной функции (ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>) и проходимости дыхательных путей (МОС<sub>50</sub>)( $p < 0,05$ ), они были ниже средних показателей и показателей в группах с верхне-долевым и диффузным типом, при этом, значение ОЕЛ было достоверно выше средних показателей в других группах ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий в функции газообмена не было выявлено, у всех больных отмечена умеренная гипоксемия без гиперкапнии. При оценке влияния терапии на показатели вентиляционной функции легких при разных вариантах нарушений микроциркуляции была отмечена достоверная положительная динамика ( $p < 0,05$ ) в изменении вентиляционной и газообменной функции легких у пациентов с верхне-долевым и диффузным типом нарушений кровообращения, при этом достоверной разницы от влияния разных схем терапии выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При определении белков–маркеров эндотелиальной дисфункции и молекул адгезии у пациентов ХОБЛ средней тяжести было отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение эндотелина-1 при диффузном типе нарушений микроциркуляции, а также повышение в сыворотке крови маркеров воспаления - sVCAM-1 и P-селектина у пациентов при верхне-долевом типе изменений кровотока. Показатель фактора роста эндотелия (VEGF-A) был достоверно выше у пациентов с нижне-долевым типом нарушений микроциркуляции и имел высокую корреляционную зависимость от типа расположений нарушений кровотока ( $p < 0,005$ ,  $r = 0,79$ ). Достоверного снижения ангиотензин-превращающего фермента (АнПФ) не было выявлено ( $p > 0,05$ ) (рис.45).

Таблица 35-Показатели спирометрии (медиана и дисперсия) у больных с ХОБЛ среднетяжелого течения с разными вариантами нарушений кровообращения в легких

Показатель		ЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ОЕЛ	ООЛ	Индекс ТИФФНО	МОС <sub>50</sub>	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>
В/Д ТИП	До лечения (%Д)	88,7±3,5	57,9±2,5	105,8±10,2	130±11,2	63,2±4,1	30,2±1,9	66,9±3,6	36,9±1,1
	Через год (%Д) (базисная терапия)	89,4±4,1	62,5±3,4	100±7,2	119±13,4*	66,5±4,8	38,9±2,2*	69,8±4,2	36,6±2,4
	Через год (%Д) (базисная терапия+ сулодексид)	90,4±3,1	64,5±3,4*	101,6±7,2	118,3±12,8*	69,7±3,8*	39,9±2,1*	74,5±3,8*	36,1±2,1
Н/Д ТИП	До лечения (%Д)	78,8±3,2 <sup>+</sup>	46,8±2,8 <sup>+</sup>	118,5±10,2 <sup>+</sup>	138,4±9,8	55,4±3,1 <sup>+</sup>	17,7±1,9 <sup>+</sup>	60,3±1,6 <sup>+</sup>	38,6±3,4
	Через год (%Д) (базисная терапия)	80,6±3,3	54,4±2,5	112,7±13,7	127,3±11,6**	63,2±3,3**	21,8±1,2	65,3±4,6	37,2±2,6
	Через год (%Д) (базисная терапия+ сулодексид)	82,6±3,4	57,4±3,8**	110,5±11,8**	124,3±10,7**	64,9±3,9**	25,6±1,2* *	68,8±4,2* *	36,4±2,7
диффузный	До лечения (%Д)	85,1±2,7	50,8±3,3	103,4±9,8	133,6±8,4	61,5±2,8	32,3±2,6* +	64,1±3,8	37,8±1,9
	Через год (%Д) (базисная терапия)	86,0±2,4*	61,4±4,1*	102,8±12,5	126,5±14,3*	75,3±3,1*	36,5±1,6*	67,3±3,6	37,6±1,4
	Через год (%Д) (базисная терапия+ сулодексид)	87,3±2,6*	60,9±4,7*	101,3±10,5	116,5±12,5*	78,4±3,2*	35,5±2,6*	70,3±2,1*	36,9±2,7
ХОБЛ среднетяжелого течения		86,9±2,8	54,4±4,0	101,8±9,1	132,9±14,4	59,1±4,2	32,6±5,1	66,4±3,9	36,3±2,4

\* Достоверность по критерию Манна-Уитни -  $p < 0,05$ , различия достоверны с общими значениями показателей вентиляционной функции легких больных с ХОБЛ среднетяжелого течения

+ Достоверность по критерию Манна-Уитни -  $p < 0,05$ , различия достоверны между групп с разными вариантами нарушений кровообращения

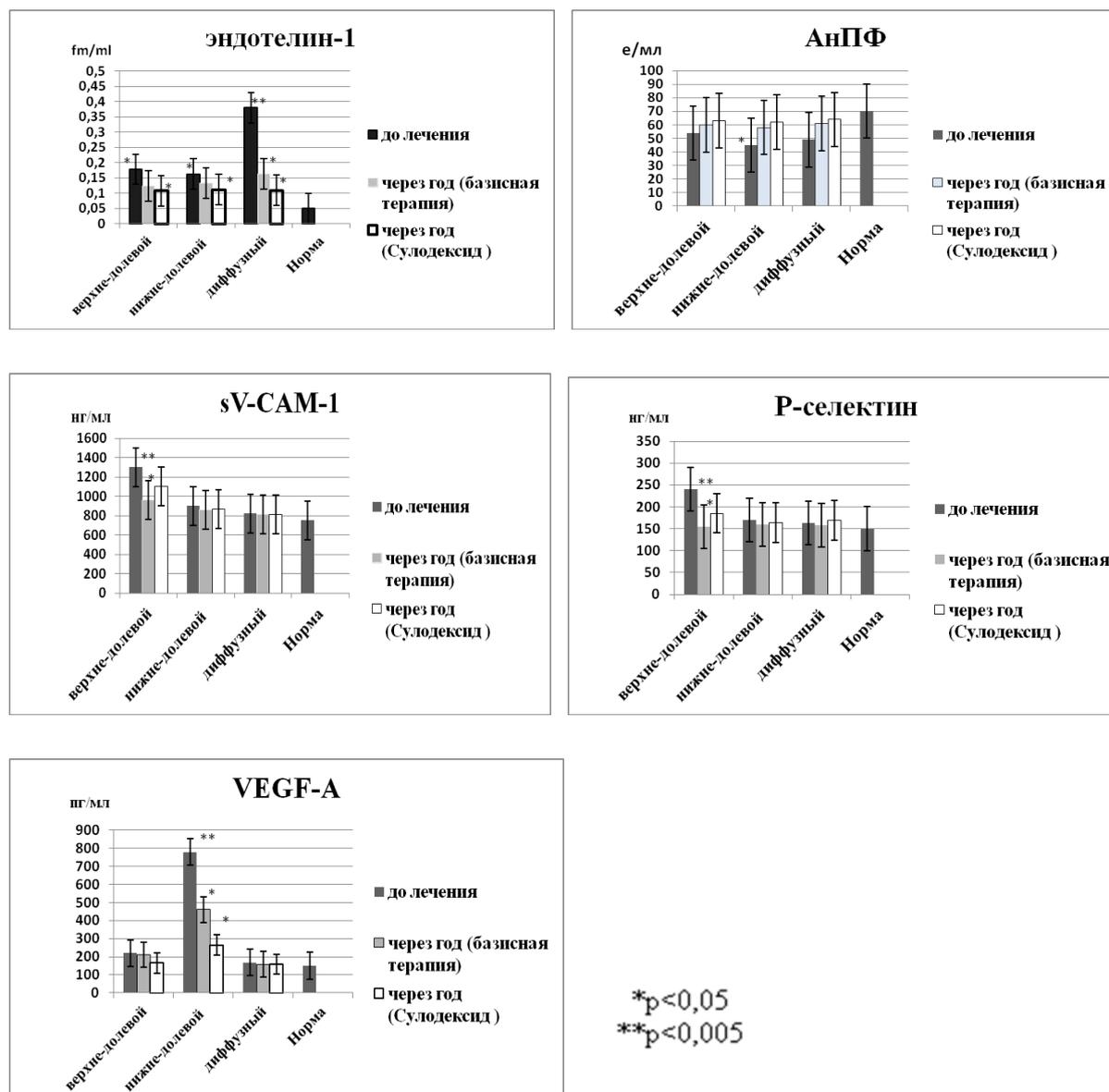


Рисунок 45- Содержание белков-маркеров эндотелиальной дисфункции и белков клеточной адгезии в сыворотке у пациентов с ХОБЛ средней тяжести в зависимости от типа нарушений кровотока (описание в тексте).

При оценке влияния лечения на показатели эндотелиальной дисфункции отмечено, что фактор роста эндотелия (VEGF-A) достоверно снижался ( $p < 0,05$ ) под влиянием терапии с добавлением сулодексид. Так как доказанным свойством этого препарата является воздействие на функцию эндотелия и на восстановление поврежденной базальной мембраны сосудов, можно предположить, что у пациентов среднетяжелой ХОБЛ, особенно при нижне-долевом типе, когда изменения микроциркуляции напрямую коррелируют с

повышением фактора роста эндотелия, препарат воздействует на структурные изменения в сосудах легочной артерии.

Уровни провоспалительных цитокинов (IL-17, MCP-1) у больных с ХОБЛ средней тяжести не зависели от типа нарушений микроциркуляции, показатели IL-17 достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличивались при обострении заболевания и коррелировали в высокой степени ( $r = 0,97$ ) с выявлением у пациентов пневмонии и плеврального выпота (таблица 36, рис. 46 а,б). Изменение показателей моноцитарного хемотаттрактантного протеина-1 достоверно ( $p < 0,01$ ) увеличивалось у пациентов с ХОБЛ средней тяжести, и возрастало в разы при обострении заболевания (таблица 35). Была отмечена высокая корреляционная зависимость ( $r = 0,84$ ) повышения в сыворотке крови MCP-1 с показателями молекул адгезии sVCAM-1, что может свидетельствовать об активации эндотелия и стимуляции неоваскуляризации при воспалении.

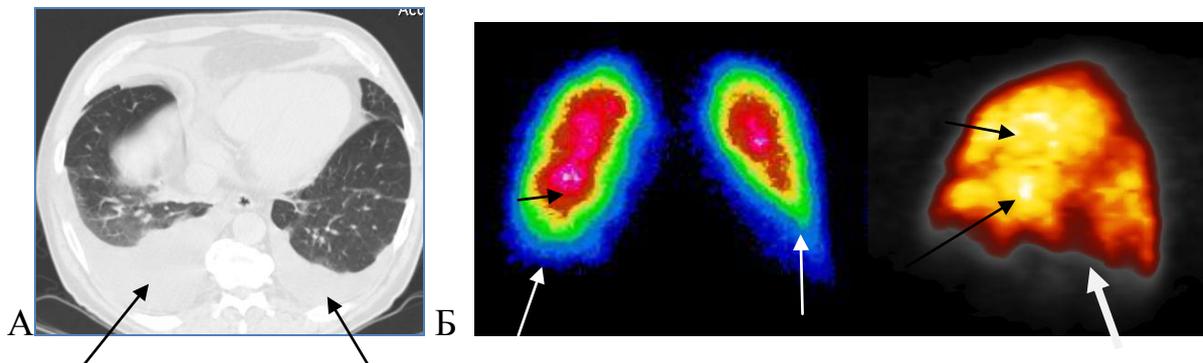


Рисунок 46 - Изменение показателей провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-17, MCP-1) у больных ХОБЛ средней тяжести

А - МСКТ-томограмма пациента Г., 58 лет, ХОБЛ средней тяжести, Осложнение - инфаркт-пневмония, плевральный выпот, показатели MCP-1 - 1927,6 нг/мл, IL-17 - 273,56 pg/ml, СДЛА mmHg -40,13 ( $r = 0,97$ ,  $p < 0,001$ )

Б -на сцинтиграммах легких определяется увеличение микроциркуляции в верхних и средних отделах легких, в нижних долях микроциркуляция снижена (прямая проекция), на боковой проекции выявлен треугольной формы дефект накопления (что указывает на изменения, характерные для инфаркт-пневмонии)

Таблица 36-Изменение показателей отдельных провоспалительных цитокинов и молекул адгезии у пациентов ХОБЛ средней тяжести, при обострении

Показатели	IL-17	MCP-1	sV-CAM-1
норма	1,1 $\pm$ 0,2	240 $\pm$ 120	780 $\pm$ 40
ХОБЛ ср.т.	1,37 $\pm$ 0,26	248,4 $\pm$ 96,3	934,4 $\pm$ 89,7
ХОБЛ ср.т. +пневмония	194,2 $\pm$ 39,4**	1454,9 $\pm$ 113,2**	1256,5 $\pm$ 132,8*
ХОБЛ ср.т. +плевральный выпот	256,3 $\pm$ 46,9**	1838,5 $\pm$ 98,7**	1369,3 $\pm$ 108,7*

\*p<0,5; \*\*p<0,001 в сравнении с нормой

При проведении анализа результатов эхокардиографического исследования с доплеровским анализом (ЭХОКГ) у больных стадии были выявлены начальные признаки нарушений диастолической функции миокарда правого желудочка. При анализе влияния разных схем терапии на функцию сердца было отмечено статистически достоверное ( $p<0,05$ ) увеличение показателей функций правого и левого желудочков (таблица 37) у больных, получавших дополнительно к базисной терапии препарат из группы эндотелипротекторов. Кроме этого, статистически достоверно снизился уровень систолического давления в ЛА, (исходно - 34,2 $\pm$ 2,57 мм рт.ст., после курса лечения по схеме базисная терапия + сулодексид - 30,35 $\pm$ 1,9 мм рт.ст.,  $p<0,05$ ), что коррелировало в средней степени ( $r=-0,45$ ) с повышением уровня PaO<sub>2</sub>, достоверных различий по уровню PaCO<sub>2</sub> выявлено не было. Необходимо отметить, что при лечении больных препаратами базисной терапии была отмечена тенденция к увеличению насосной и сократительной функции миокарда, снижению давления в легочной артерии и повышению PaO<sub>2</sub>.

Таблица 37-Результаты ЭХО-КГ у больных ХОБЛ средне-тяжелого течения до и после лечения

Показатель	ХОБЛ ср.т.	Через год (базисная терапия)	Через год (базисная терапия+ Сулодексид)	Группа контроля (n=10)
ФВ ЛЖ	53,3±1,1% *	56,5±1,5%	58,6±2,2% *	61,4±3,2%
ПЖд (мм)	28,12±1,25*	27,11±0,92	26,31±1,93*	22,37±2,15
RVW (перед. ст. ПЖд (см))	0,46±0,03*	0,43±0,04	0,42±0,03*	0,35±0,04
СДЛА (мм рт.ст.)	34,2±2,57*	32,53±3,1	30,35±2,9*	27,70±2,83
Е/А ЛЖ	1,17±0,08*	1,21±0,07	1,27±0,09*	1,31±0,07
Е/А ПЖ	1,15±0,16*	1,19±0,08	1,21±0,04	1,22±0,05

\*  $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями (тест Вилкоксона)

Был проведен анализ динамики изменений перфузии в легких с разными типами нарушений микроциркуляции в зависимости от проводимой схемы лечения. У пациентов с верхне-долевым типом нарушений, при проведении терапии по схеме №1 (базисная терапия) было выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение перфузии в верхних долях (таблица №1, приложение 2, рис. 47 в,г), что в средней степени коррелировало ( $r = 0,39$ ) со снижением в крови показателей маркеров воспаления - sVCAM-1 и P-селектина. У пациентов группы №2, получающих дополнительно препарат с ангипротективными свойствами, было отмечено достоверное увеличение ( $p < 0,05$ ) перфузии во всех отделах легких (таблица №4, приложение 2, рис. 47 а,б). Полученные результаты достоверно ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,14$ ) коррелировали со снижением значений эндотелина-1.

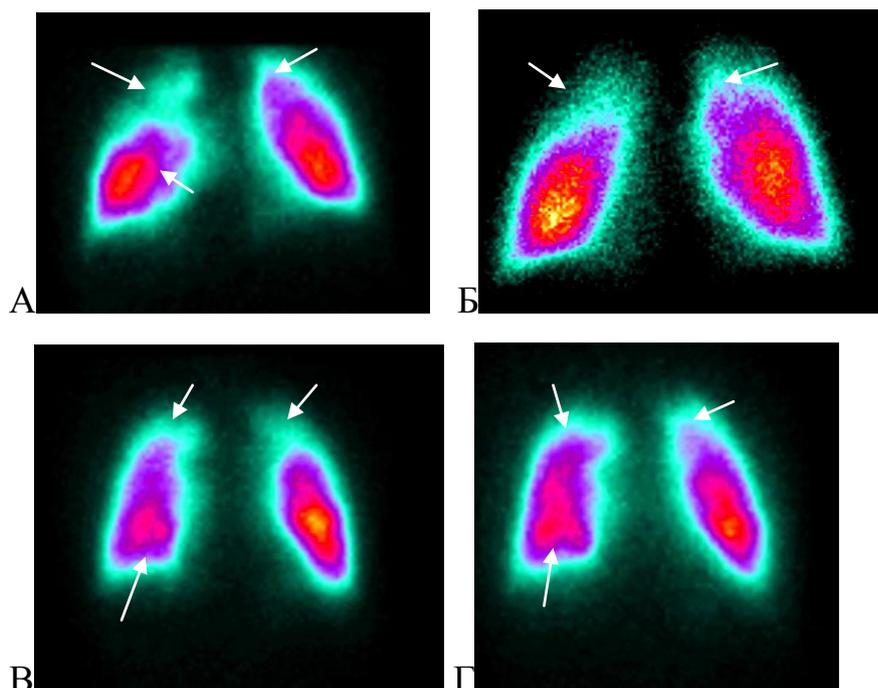


Рисунок 47- Изменение микроциркуляции в легких у пациентов ХОБЛ средней тяжести (верхне-долевой тип нарушений) под влиянием разных схем терапии

А,Б- наблюдение больного Б., 62 лет, диагноз ХОБЛ средней тяжести, лечение по схеме базисная терапия+сулодексид.

А –сцинтиграмма легких в прямой проекции до начала проведения терапии, в верхних долях легких определяются выраженные диффузные изменения и локальные участки снижения перфузии, дефицит перфузии ( в сравнении с нормой – 58% справа и 36% слева), в проекции нижней доли также выявлены локальные зоны снижения перфузии

Б-сцинтиграмма легких в прямой проекции через год после начала терапии базисными препаратами с добавлением курсового лечения препаратом сулодексид. Определяется положительная динамика, в проекции нижней доли правого легкого микроциркуляция восстановлена, в проекции верхних долей дефицит перфузии снизился (справа-32%, слева-24%).

В,Г-наблюдение больного Н, 60 лет, лечение препаратами базисной терапии.

В –сцинтиграмма легких в прямой проекции до начала проведения терапии, в верхних долях легких определяются выраженные нарушения перфузии, дефицит перфузии справа-38%, слева-37%, в нижних долях выявлены локальные нарушения микроциркуляции.

Г-сцинтиграмма легких в прямой проекции через год. Положительная динамика. Увеличилось кровообращение в верхних долях легких, уменьшился дефицит перфузии – справа -22%, слева-18%. Изменения в нижних долях сохраняются.

В группе пациентов с ниже-долевым типом нарушений мы наблюдали наибольшие изменения микроциркуляции, дефицит перфузии составил -  $33,7 \pm 4,1\%$  от нормы, эти данные коррелировали в средней степени ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,52$ ) со снижением показателей спирометрии и увеличением значений фактора роста эндотелия VEGF-A ( $r = 0,79$ ). При проведении терапии по схеме №1

достоверного увеличения микроциркуляции не было выявлено ( $p > 0,05$ , отмечено незначительное увеличение микроциркуляции в сравнении с исходными показателями на 5-10% (таблица 2, приложение 2, рис. 48 а,б), что существенно отличалось от полученных результатов в группе пациентов, получающих дополнительно препарат Сулодексид. У пациентов группы №2 кровотоков в равной степени увеличивался во всех отделах легких, было выявлено достоверное увеличение перфузии ( $p < 0,05$ ) (таблица 5, приложение 2, рис. 48 в,г). Полученные результаты в средней степени ( $r = 0,43$ ) коррелировали со снижением показателей эндотелина-1 и фактора роста эндотелия (VEGF-A). Считается, что VEGF-A является одним из основных факторов роста, оказывающих непосредственное влияние на ремоделирование сосудов при астме и ХОБЛ. Ингибирование синтеза VEGF-A и его рецепторов рассматривают как одно из важных условий терапевтического воздействия (Bakakos P. et al., 2016).

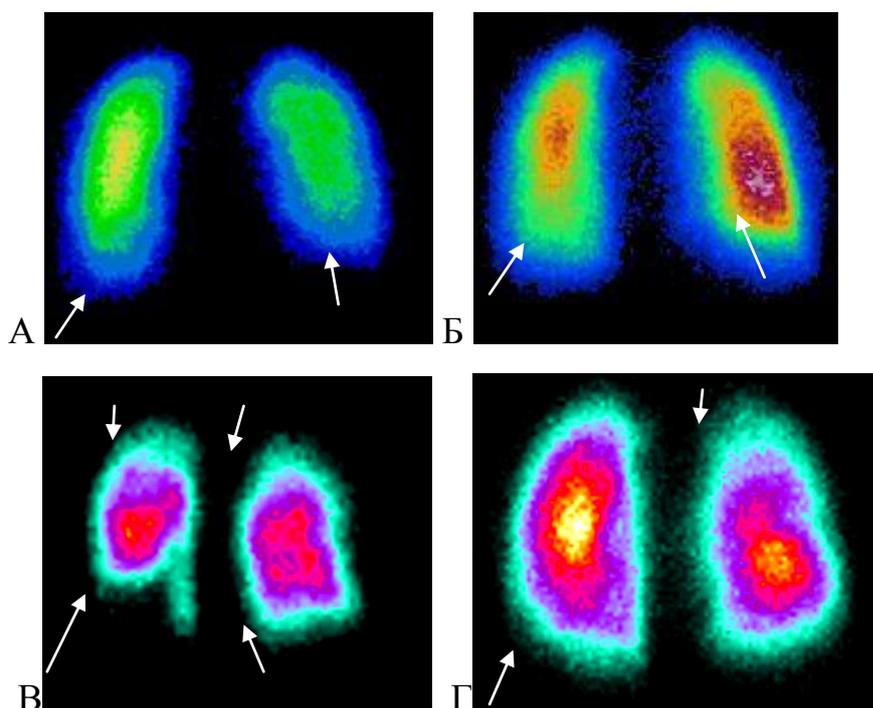


Рисунок 48- Изменение микроциркуляции в легких у пациентов с ХОБЛ средней тяжести (нижне-долевой тип нарушений) под влиянием разных схем терапии

А,Б-наблюдение больного Я., 58 лет. Диагноз ХОБЛ средней тяжести. Терапия базисными препаратами.

А–сцинтиграмма легких по задней проекции до начала терапии, определяются локальные и диффузные нарушения микроциркуляции, преимущественно расположенные в нижних долях.

Б-сцинтиграмма легких по задней проекции через год после начала терапии азисными препаратами. Положительная динамика. Увеличение перфузии в верхней доле левого легкого с

сохранением измененного кровотока в нижней доле, увеличение микроциркуляции в нижней доле правого легкого.

В,г -наблюдение больного С., 63 лет. Диагноз ХОБЛ средней тяжести.

В-сцинтиграмма легких по задней проекции до начала проведения базисной терапии +сулодексид, определяются локальные и диффузные нарушения микроциркуляции в легких, преимущественно расположенные в нижних долях. Определяется треугольной формы дефект перфузии, расположенный в проекции S9 левого легкого.

Г-сцинтиграмма легких по задней проекции через год Положительная динамика. Кровообращение в S9 левого легкого восстановлено. Увеличилась перфузия в нижних и верхних долях легких.

У пациентов с диффузным типом нарушений кровотока мы наблюдали наименьшие изменения микроциркуляции, дефицит перфузии составил -  $23,6 \pm 5,1\%$  от нормы. При проведении разных схем терапии было выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение микроциркуляции у пациентов в обеих группах, в среднем микроциркуляция увеличилась на  $16,2 \pm 3,3\%$  (таблицы 3, 6, приложение 2, рис. 49). Полученные результаты достоверно в высокой степени ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,73$ ) коррелировали с уменьшением значения эндотелина-1.

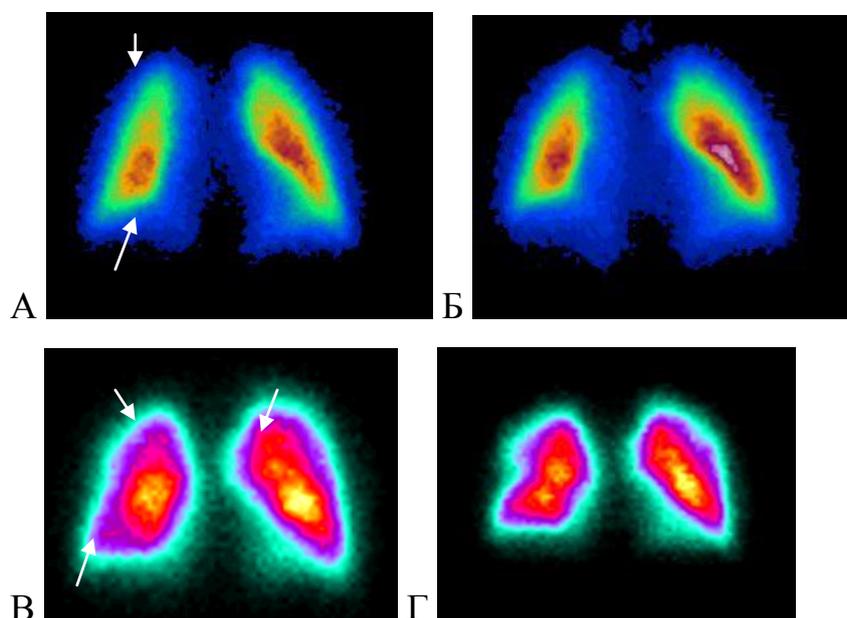


Рисунок 49- Изменение микроциркуляции в легких у пациентов ХОБЛ средней тяжести (диффузный тип нарушений).

А,Б - наблюдение больного Г., 60 лет, лечение по схеме: базисная терапия

А-определяются диффузные изменения микроциркуляции в легких, в правом легком микроциркуляция равномерно снижена.

Б- сцинтиграмма легких в прямой проекции, выполненная через год. Определяется положительная динамика. Увеличилась микроциркуляция в левом легком и в проекции средней доли правого легкого.

В, Г-наблюдение больного Р., 58 лет, лечение по схеме: базисная терапия+Сулодексид

В-сцинтиграмма легких в прямой проекции до начала проведения терапии, определяются нарушения микроциркуляции, расположенные на протяжении легочных полей, преимущественно выраженные диффузные, локальные изменения небольших размеров, субсегментарного уровня, расположенные в плащевых зонах легких.

Г-сцинтиграмма легких в прямой проекции через год. Положительная динамика. Увеличилось кровообращение в верхней и нижней долях правого легкого и в верхней доле левого легкого

Таким образом, при проведении анализа полученных результатов комплексного исследования было выявлено, что у пациентов с нижне-долевым расположением нарушений кровотока нарушение перфузии в легких было достоверно более выражено ( $p < 0,05$ ). Мы предполагаем, что нарушения кровообращения в легких у этих больных могут быть обусловлены не только воспалительной реакцией, но прежде всего гипертрофией стенок легочной артерии, ведущей к уменьшению ее просвета, так как повышение показателей эндотелина-1 ( $r=0,52$ ) и фактора роста эндотелия (VEGF-A) ( $r=0,79$ ) наблюдалось преимущественно у больных с нижне-долевым типом. У пациентов с верхне-долевым типом изменений перфузии нарушение микроциркуляции может быть обусловлено воспалительной реакцией, в связи с образованием пристеночных микротромбов в микрососудах легких, о чем свидетельствует высокая корреляционная зависимость ( $r=0,749$ ) от повышения показателей молекул адгезии (sV-CAM-1 и P-селектина). При диффузном типе нарушений микроциркуляции выявлены наименьшие изменения кровотока, однако отмечалась достоверная разница ( $p < 0,05$ ) в увеличении белка-маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1, в сравнении с другими подгруппами.

При анализе терапевтического воздействия на кровообращение в легких у больных ХОБЛ средней тяжести в сочетании с дисциркуляторной энцефалопатией и АГ было выявлено, что у пациентов, получающих дополнительно к базисной терапии препарат сулодексид, в большей степени отмечался положительный клинический эффект (в 76,3% случаев), в сравнении с группой пациентов, получавших базисную терапию 52,1% ( $p < 0,05$ ), что

подтверждалось результатами основных клинических, функциональных, микроциркуляторных и гемодинамических показателей.

## 5. 2 Изменения клинико-функциональных показателей у больных ХОБЛ тяжелого течения, при динамическом наблюдении

Больные ХОБЛ тяжелого течения были разделены на 2 подгруппы (№3, №4) в зависимости от проводимой схемы терапии, при этом достоверных различий по клинической характеристике выявлено не было ( $p>0,05$ )(таблица 38). Комплексное исследование функции дыхания, уровни белков-маркеров эндотелиальной дисфункции рассматривались в зависимости от типа нарушений кровотока. Изменения показателей работы сердца и толерантность к физической нагрузке учитывалась внутри всей группы.

Таблица 38-Клиническая характеристика обследуемых групп.

Показатель	Группа №3 (n=57)	Группа №4(n=53)
Средний возраст (лет)	60,9±0,8	61,3±0,6*
Индекс курильщика ИКЧ (пачка/лет)	35,2±4,5	37,2±2,5 *
Длительность ХОБЛ (лет)	10,1±3,1	11,3±2,9 *
Среднее число обострений за год	2,5±0,7	2,3±0,9*
Средняя длительность обострения (дни)	11,3±1,3	9,6±0,9*

\* $p>0,05$  достоверность по критерию Манна-Уитни в сравнении между группами

Показатели вентиляционной функции, структурно-функциональных и сосудистых изменений в легких, эндотелиальной дисфункции анализировали у пациентов, у которых был получен положительный эффект от проводимой терапии, подтвержденный заключениями лечащих врачей, результатами клинико-лабораторных исследований, оценкой толерантности к физическим

нагрузкам (тест шестиминутной ходьбы) и шкалой оценки выраженности одышки (MRC) (таблица 39).

У пациентов с ХОБЛ тяжелого течения. были выявлены достоверные различия между группами ( $p < 0,05$ ) в зависимости от проводимой схемы терапии: положительный эффект в группе №3 (лечение препаратами базисной терапии) был получен у 17 больных (29,8%), в группе №4 (лечение препаратами базисной терапии+сулодексид) у 23 больных (43,4%) и 8 пациентов (15,1%) не было отмечено какой-либо динамики, что, лечащие врачи оценили как стабилизацию патологического процесса.

Таблица 39-Толерантность к физической нагрузке у больных ХОБЛ тяжелого течения

Этапы	Тесты	Тест шестиминутной ходьбы (M±m).	mMRC (баллы)
До лечения		168,6±4,9	3,3±0,11
Гр.№3 через год (базисная терапия)		176,4±8,3	2,9±0,13
Гр.№4 через год (базисная терапия+Сулодексид)		198,3±9,6**	2,6±0,14**

\*\* $p < 0,05$  - различия достоверны между группами

До проведения лечебных мероприятий анализ показателей спирометрии и диффузионной способности легких (таблица 40) у больных с ХОБЛ тяжелого течения показал достоверное снижение вентиляционной функции и проходимости дыхательных путей ( $p < 0,05$ ). При этом у пациентов с нижне-долевым типом нарушений эти показатели нарушались в большей степени, чем у пациентов с верхне-долевым и диффузным типом ( $p < 0,05$ ). У всех больных отмечалось ухудшение легочного газообмена, нарастала гипоксемия, появлялась гиперкапния (таблица 40)

При добавлении к базисному лечению препарата из группы эндотелиопротекторов-гепариноидов (Сулодексид) была отмечена достоверная положительная динамика ( $p < 0,05$ ) в изменении вентиляционной и газообменной

функции легких (таблица 40). У пациентов с верхне-долевым и диффузным типом нарушений кровообращения положительная динамика была более выражена, чем у пациентов с нижне-долевым типом нарушения кровообращения, у которых достоверно увеличивались только показатели ЖЕЛ ( $p < 0,05$ ), имелась лишь тенденция к увеличению вентиляционной емкости легких.

При выполнении иммунологического исследования было отмечено достоверное ( $p < 0,005$ ) повышение всех показателей белков-маркеров эндотелиальной дисфункции и молекул адгезии ( $p < 0,005$ ) в сравнении с нормой, при этом показатель АнПФ значительно снижен. Однако, значения некоторых белков-маркеров существенно отличались ( $p < 0,05$ ) у пациентов в зависимости от типа нарушений микроциркуляции, имея среднюю корреляционную зависимость от типа расположений нарушений кровотока ( $r = 0,47$ ) Так, при верхне-долевом типе значения эндотелина-1, sVCAM-1 и VEGF-A были существенно ниже, чем в других подгруппах (рис.50). возможно это обусловлено тем, что у пациентов при проведении МСКТ в верхних долях легких определялись необратимые изменения (буллы) с полной или значимой потерей сосудов.

При оценке влияния разных схем терапии на состояние белков-маркеров эндотелиальной дисфункции отмечено снижение показателей молекул адгезии, а при добавлении препарата Сулодексид в общую схему лечения у всех пациентов достоверно снижались ( $p < 0,05$ ) показатели эндотелина-1 и VEGF-A, что указывает на его положительное влияние на состояние сосудистой стенки. Уровень IL-17 у больных ХОБЛ тяжелого течения не зависел от типа нарушений микроциркуляции, его значения достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличивались при обострении заболевания и коррелировали в высокой степени ( $r = 0,94$ ) с выявлением у пациентов пневмонии и плеврального выпота (табл.№41). Показатели МСР-1 у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличивались, и их значение возрастало в разы при обострении заболевания. Так же, как и у пациентов с ХОБЛ средней тяжести, отмечалась высокая

корреляционная зависимость ( $r=0,88$ ) повышения значений МСР-1 в сыворотке крови с показателями молекул адгезии sVCAM-1.

Таблица 40-Показатели спирометрии (медиана и дисперсия) у больных ХОБЛ тяжелого течения с разными вариантами нарушений кровообращения в легких

Показатель		ЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ОЕЛ	ООЛ	Индекс ТИФФН О (ОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ)	МОС <sub>50</sub>	РаО <sub>2</sub>	РаСО <sub>2</sub>
В/д тип	До лечения (%Д)	73,4±3,5	39,1±3,1	118,4±3,3	202,6±10,4	50,2±2,7	17,2±3,9 <sup>+</sup>	58,9±3,6	37,9±2,1
	Через год (%Д) (базисная терапия)	74,3±2,5	42,1±3,7	116,5±2,3	197,6±9,4	54,2±2,8	18,5±3,4	62,6±2,7	37,1±2,3
	Через год (%Д) (базисная терапия+ сулодексид)	76,3±3,2	46,1±3,9*	114,6±2,6	192,5±10,7*	56,3±2,4 *	19,6±2,3	64,7±1,9 *	36,9±2,4
н/д тип	До лечения (%Д)	59,5±2,4* <sup>+</sup>	31,4±2,2	127,3±3,5	217,7±8,1 <sup>+</sup>	45,1±1,7 <sup>+</sup>	11,8±3,5	53,4±2,4 <sup>+</sup>	40,3±2,5 *
	Через год (%Д) (базисная терапия)	60,9±3,8	33,4±3,3	124,3±2,5	214,7±7,6	48,8±2,9	12,5±3,1	54,4±2,6	38,8±1,6
	Через год (%Д) (базисная терапия+ сулодексид)	64,2±3,3*	38,5±3,6*	121,5±2,3	211,2±8,7	49,9±2,5	13,6±3,6	56,3±2,7	37,2±1,7
диффузная	До лечения (%Д)	65,2±3,2	33,1±2,1	120,4±4,3	209,7±10,2	46,2±2,1	13,2±2,9	55,9±3,7	38,9±2,1
	Через год (%Д) (базисная терапия)	65,7±3,8	38,4±2,9*	119,2±3,3	206,5±9,4	50,3±2,8	15,6±2,4	58,7±3,5	38,2±2,4
	Через год (%Д) (базисная терапия+ сулодексид)	66,5±2,3	40,3±2,6*	115,2±4,4*	200,5±10,4*	53,2±2,3 *	16,8±3,3	60,4±2,5 *	37,5±1,8 *
ХОБЛ тяжелого течения		71,5±1,2	38,2±2,3	123,1±3,6	211,7±9,1	48,1±0,7	15,8±1,5	58,4±2,9	38,1±2,3

\* Достоверность по критерию Манна-Уитни -  $p < 0,05$ , различия достоверны с общими значениями показателей вентиляционной функции легких больных с ХОБЛ тяжелого течения + Достоверность по критерию Манна-Уитни -  $p < 0,05$ , различия достоверны между групп с разными вариантами нарушений кровообращения

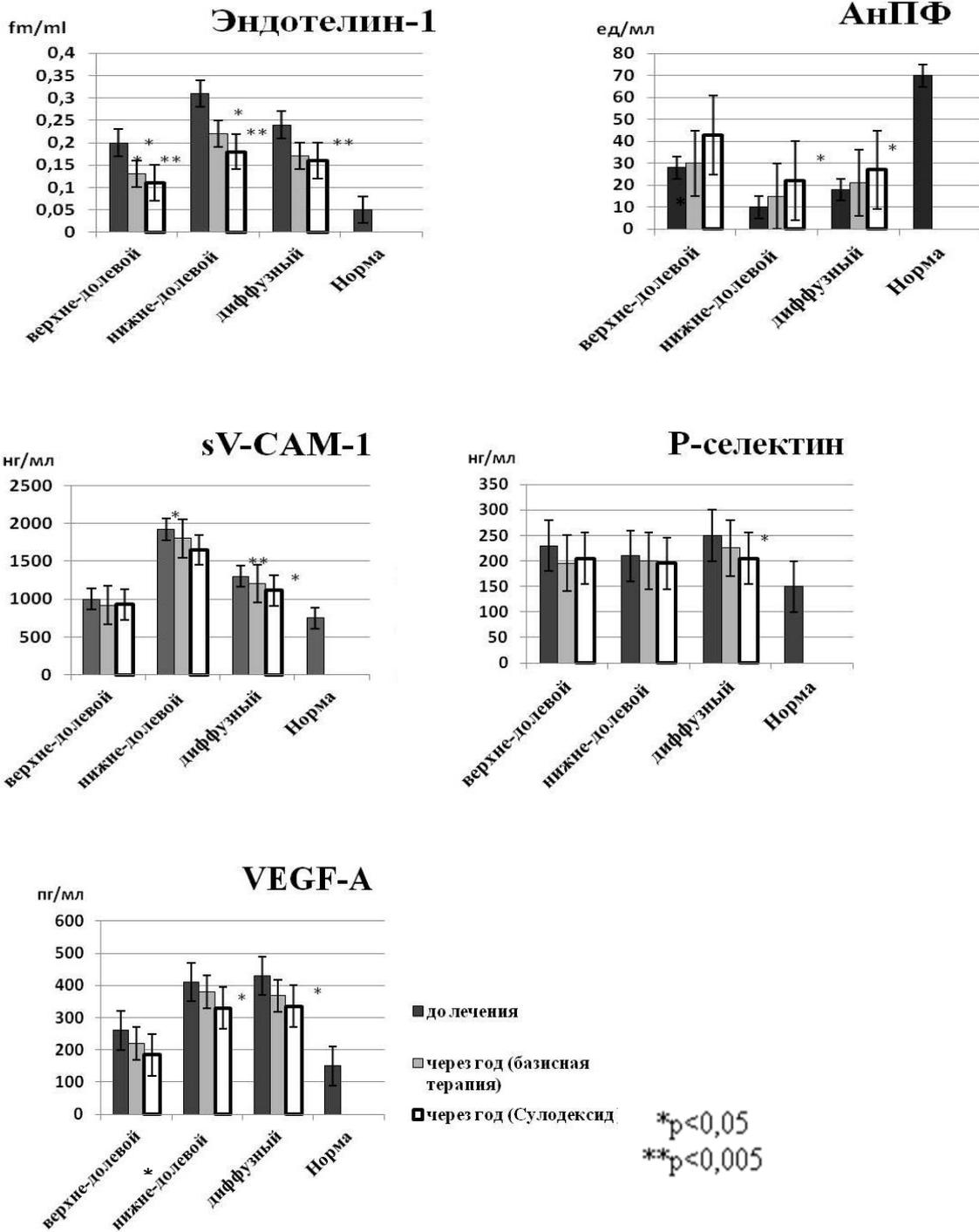


Рисунок 50- Содержание белков-маркеров эндотелиальной дисфункции и белков клеточной адгезии в сыворотке у пациентов тяжелой ХОБЛ в зависимости от типа нарушений кровотока.

Таблица 41-Изменение показателей провоспалительных цитокинов и молекулы адгезии у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения при обострении

Показатели	IL-17	MCP-1	sVCAM-1
норма	1,1±0,2	240±120	780±40
ХОБЛ т.т.	1,49±0,26	563±187*	1316±102*
ХОБЛ т.т. +пневмония	44,2±4,3**	1253±153**	1764±95
ХОБЛ т.т. +плевральный выпот	364,3±34,3**	2280 ±145**	1963±118*

\*p<0,5; \*\*p<0,001 в сравнении с нормой

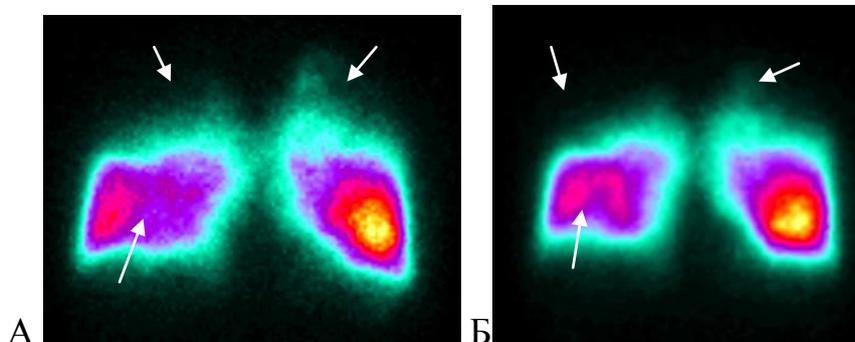
При проведении анализа результатов эхокардиографического исследования с доплеровским анализом (ЭХОКГ) у больных ХОБЛ тяжелого течения было отмечено существенное ухудшение показателей легочно-сердечной гемодинамики, что соответствует данным многочисленных отечественных и зарубежных исследований, отмечающих прогрессирование нарушений легочно-сердечной гемодинамики по мере увеличения степени тяжести течения ХОБЛ (Авдеев С.Н., 2013; Гайнитдинова В.В., и др., 2015; Rossi A., et al., 2015 и др.). При анализе влияния разных схем терапии на функцию сердца было отмечено, что у пациентов после лечения препаратами базисной терапии основные показатели легочно-сердечной гемодинамики не претерпели статистически достоверных изменений по всем параметрам, отмечена малозначимая тенденцию к улучшению этих показателей (таблица 42). В группе пациентов, получающих дополнительно препарат Сулодексид, отмечено статистически достоверное снижение уровня систолического давления в ЛА (исходно - 38,1±4,57 мм рт.ст., после лечения - 34,35±1,9 мм рт.ст., p<0,05). Статистически достоверно повысился показатель диастолической функции ПЖ, характеризующий эластические свойства миокарда, соотношение пиковых скоростей раннего и позднего наполнения правого и левого желудочков (p<0,05) (таблица 42).

Таблица 42-Результаты ЭХО-КГ у больных с ХОБЛ тяжелого течения, до и после лечения

Показатель	ХОБЛ т.т.	Через год (базисная терапия)	Через год (базисная терапия+ Сулодексид)	Группа контроля (n=10)
ФВ ЛЖ	49,2±2,1% *	51,3±1,7%	56,2±2,4%*	61,4±3,2%
ПЖД (мм)	34,22±1,25*	33,31±1,82	31,31±0,93*	22,37±2,15
RVW (перед. ст. ПЖД (см))	0,49±0,03*	0,47±0,06	0,45±0,04*	0,35±0,04
СДЛА (мм рт.ст.)	38,1±4,57*	36,73±2,1	34,35±1,9*	27,70±2,83
Е/А ЛЖ	0,79±0,18*	0,83±0,17	0,92±0,19*	1,31±0,07
Е/А ПЖ	0,85±0,16*	0,89±0,04	0,99±0,14*	1,22±0,05

\*  $p < 0,05$  при сравнении с показателями до лечения (тест Вилкоксона)

Был проведен анализ состояния перфузии в легких у больных с ХОБЛ тяжелого течения в зависимости от проводимой схемы лечения. На фоне лечения больных препаратами базисной терапии вне зависимости от типа нарушений микроциркуляции не было отмечено достоверного увеличения ( $p > 0,05$ ) микроциркуляции (приложение 2, таблица 7, 8, 9, рис. 51), вентиляционной и газообменной функции легких (таблица №40), основных показателей ЭХО-КГ (таблица 41) и снижения показателей белков-маркеров эндотелиальной дисфункции и молекул адгезии (рис.50).



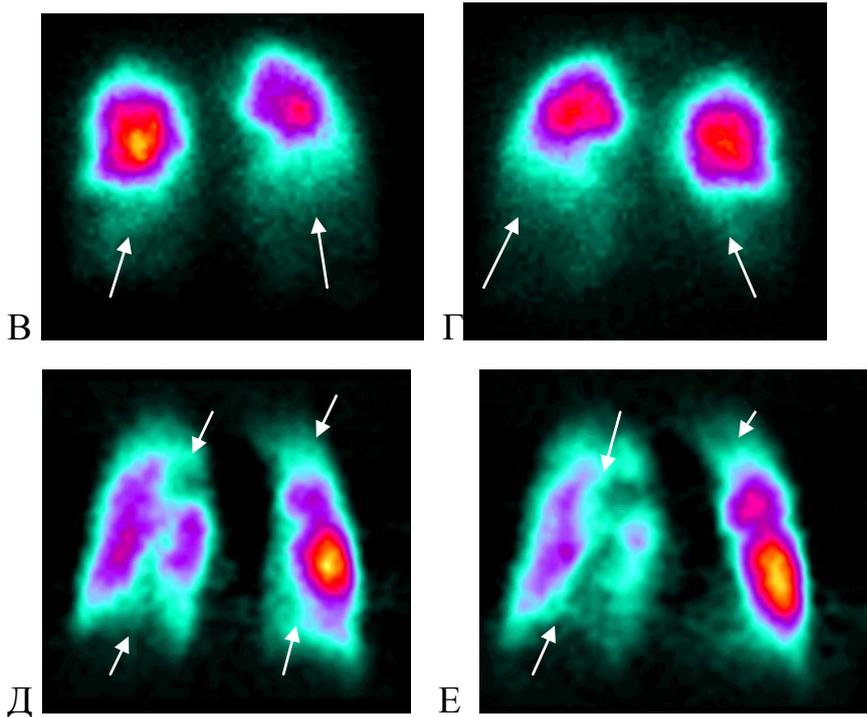


Рис. 51 Изменение микроциркуляции в легких у больных с ХОБЛ тяжелого течения на фоне лечения препаратами базисной терапии

А,Б–наблюдение в динамике больного Ш, 61год. Диагноз ХОБЛ тяжелого течения, преимущественно верхне-долевой тип нарушений микроциркуляции

А-сцинтиграмма легких по передней проекции до проведения терапии. Определяются значительные локальные нарушения микроциркуляции. В проекции верхних долей кровотока практически полностью отсутствует. Выявлены изменения микроциркуляции в средних и нижних долях легких.

Б-сцинтиграмма легких по передней проекции через год после начала терапии. Отмечается незначительная положительная динамика. Увеличился кровоток в проекции средних долей легких. В верхних долях перфузия отсутствует.

В,Г-наблюдение больного Г., 64 лет, диагноз ХОБЛ тяжелого течения, преимущественно нижне-долевой тип нарушений микроциркуляции

В-сцинтиграмма легких в прямой проекции до начала лечения. Определяются выраженные локальные нарушения микроциркуляции, расположенные в нижних долях, определяются зоны гиперперфузии в верхних долях легких

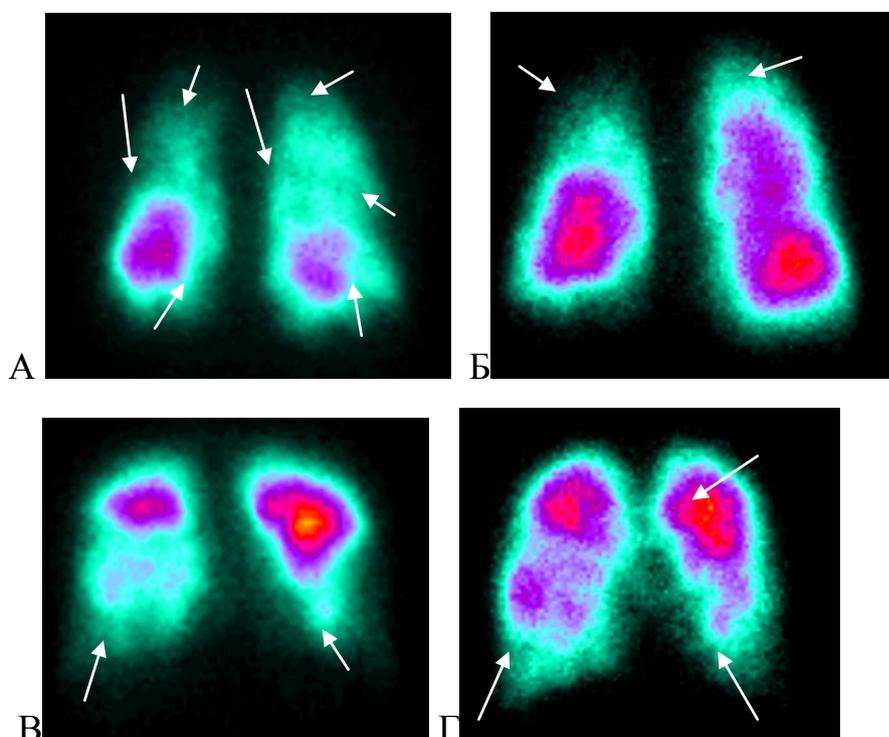
Г- сцинтиграмма легких в прямой проекции через год после начала лечения. Определяется незначительная положительная динамика. В правом и в левом легких сохраняются нарушения микроциркуляции в нижних долях, при этом увеличивается микроциркуляция в верхней доле левого легкого.

Д,Е - наблюдение больного Н., 59 лет, диагноз ХОБЛ тяжелого течения, преимущественно гомогенное (диффузное) расположение нарушений микроциркуляции

Д-сцинтиграмма легких по задней проекции, определяются диффузные и локальные нарушения микроциркуляции на всем протяжении легких. В правом легком выявлен участок гиперперфузии.

Е- сцинтиграмма легких по задней проекции через год. Сохраняются выраженные нарушения кровотока. Незначительно увеличилась перфузия в проекции верхней доли правого легкого.

При лечении больных с ХОБЛ тяжелого течения препаратами базисной терапии с добавлением препарата Сулодексид дефицит перфузии достоверно ( $p < 0,05$ ) снижался с  $-47,4 \pm 4,8\%$  до  $-36,8 \pm 6,1\%$  у пациентов с верхне-долевым типом нарушений микроциркуляции, с  $-58,8 \pm 8,7\%$  до  $-46,2 \pm 3,5\%$  при нижне-долевом типе и с  $-55,3 \pm 4,9$  до  $-40,3 \pm 4,6\%$  при гомогенном (диффузном) типе (приложение 2, таблица 10, 11,12). Микроциркуляция увеличивалась в зонах легких, которые соответствовали участкам гиперинфляции при выполнении МСКТ, т.е. участкам легких не потерявшим своей структурной архитектоники. Увеличение перфузии (рис.52) сопровождалось достоверным ( $p < 0,05$ ) увеличением фракции выброса левого желудочка, уменьшением расчетного давления в легочной артерии легких (таблица 42) и коррелировало в средней степени ( $r=0,54$ ) со снижением уровня эндотелина-1, VEGF-A и молекул адгезии sVCAM-1 (рис.50.) и повышением значений вентиляционной функции легких (ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, индекса ТИФФНО), снижением объемных показателей (ООЛ, ОЕЛ) увеличением газообмена (повышением уровня PaO<sub>2</sub>) (таблица 40).



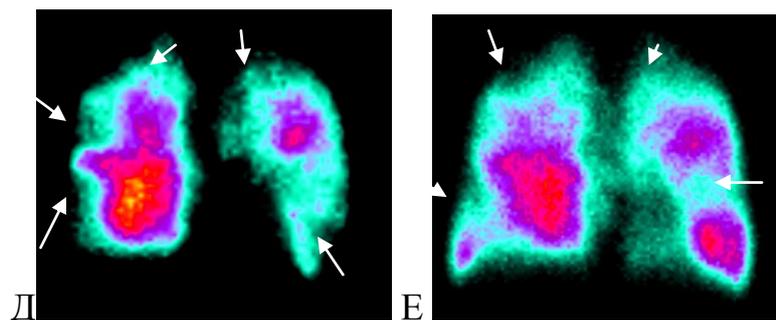


Рисунок 52- Изменение микроциркуляции в легких у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения на фоне лечения препаратами базисной терапии с добавлением препарата Сулодексид

А,Б - наблюдение в динамике больного Ч., 63 лет. Диагноз ХОБЛ тяжелого течения+АГ, преимущественно верхне-долевой тип нарушений микроциркуляции

А-сцинтиграмма легких по задней проекции до начала лечения. Определяются значительные локальные нарушения кровотока в верхних и средних долях легких. Выявлены мелкие субсегментарного уровня дефекты перфузии в нижних долях.

Б- сцинтиграмма легких по задней проекции через год. Отмечается положительная динамика. Увеличился кровоток в проекции средней и нижней долей обоих легких. Частично восстановилась микроциркуляция в верхней доле правого легкого.

В,Г- наблюдение больного Е., 60 лет, диагноз ХОБЛ тяжелого течения +АГ, преимущественно нижне-долевой тип нарушений микроциркуляции.

В-сцинтиграмма легких в прямой проекции до начала лечения. В правом легком определяются локальные нарушения микроциркуляции, расположенные в нижней и средней долях, в левом легком кровоток остается сохраненным только в проекции верхней доли, в переднем сегменте.

Г -сцинтиграама легких, выполненная через год. Отмечается достоверная положительная динамика. В правом легком в проекции нижней и средней долей происходит частичное восстановление микроциркуляции в ранее неперфузируемой зоне, в левом легком частично восстанавливается микроциркуляция в нижней доле.

Д,Е-наблюдение больного Г., 64 лет, диагноз ХОБЛ тяжелого течения +АГ, гомогенное (диффузное ) нарушение микроциркуляции

Д-сцинтиграмма легких в прямой проекции до начала проведения терапии, в правом легком определяются локальные нарушения микроциркуляции, расположенные на протяжении легочного поля, в левом легком микроциркуляция значительно снижена в проекции язычковых сегментов и в проекции нижней доли.

Е-сцинтиграмма легких в прямой проекции через год. Положительная динамика. В правом легком увеличилось кровообращение в нижней доле, в верхней доле сохраняются нарушения микроциркуляции, в левом легком кровообращение в нижней доле значительно увеличилось.

При анализе терапевтического воздействия на состояние легочно-сердечной гемодинамики, вентиляционной и газообменной функции легких у больных с ХОБЛ тяжелого течения было выявлено, что у пациентов, получающих дополнительно к базисной терапии препарат Сулодексид положительный клинический эффект отмечался в 60,6% случаев, в сравнении с группой пациентов, получавших базисную терапию 29,6% ( $p < 0,05$ ), что подтверждалось

результатами основных клинических, функциональных, микроциркуляторных и гемодинамических показателей. У пациентов достоверно ( $p < 0,05$ ) снижалось давление в легочной артерии и повышался уровень  $PaO_2$ .

### 5.3 Анализ полученных результатов

В проведенном нами исследовании выявлены существенные изменения легочно-сердечной гемодинамики у больных с ХОБЛ средней тяжести, что подтверждается данными ЭХО-КГ исследования. Полученные результаты соответствуют данным многочисленных отечественных и зарубежных исследований, отмечающих прогрессирование нарушений легочно-сердечной гемодинамики по мере увеличения степени тяжести ХОБЛ (Кузьмина Л.П. 2015, Гайнитдинова В.В., и др., 2015; Царева Н., и др., 2015, Chong J., 2011, Orr R., 2012, Rodri'guez E., et al., 2014). Нарушения микроциркуляции в легких коррелируют с повышением в сыворотке крови уровня белков маркеров функции эндотелия, что подтверждает утверждения некоторых авторов о более раннем повреждении сосудистого звена при развитии ХОБЛ, чем было принято ранее (Кузубова Н.А., 2010, Авдеев С.Н., 2015, Washko G.R. et al., 2011). Необходимо отметить, что содержание в сыворотке крови белков маркеров эндотелиальной дисфункции значимо выше у пациентов с нижне-долевым и диффузным типом нарушений кровотока, в отличие от пациентов с верхне-долевым типом, у которых отмечается значительное увеличение молекул адгезии sVCAM-1 и P-селектина. Полученные результаты могут свидетельствовать, что у пациентов с верхне-долевым типом изменений перфузии 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, а у больных с нижне-долевым и диффузным типом прогрессирование нарушений кровотока связано как с

воспалительной реакцией, так и со структурными нарушениями, за счет нарастания эндотелиальной дисфункции в сосудах легких (Сапёрова В.Н., 2015, Paulin L.M. et al., 2015, Schmidt K., 2016). Видимо поэтому при лечении больных препаратами базисной терапии с добавлением препарата из группы гепариноидов-эндотелиопротекторов сулодексида был получен наибольший положительный клинический эффект (у 76,3% больных, в отличие от 52,1% при лечении препаратами базисной терапии).

У пациентов ХОБЛ тяжелого течения резко прогрессируют расстройства микроциркуляции, что наряду со структурными изменениями в паренхиме легких приводят к нарушению вентиляционно-перфузионного баланса, способствуя развитию легочной гипертензии, а в последующем формированию хронического легочного сердца. Выявленные в работе 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 ХОБЛ тяжелого течения, получающих дополнительно к базисной терапии препарат Сулодексид, в большей степени отмечался положительный клинический эффект (в 43,4% случаев), в сравнении с группой пациентов, получавших базисную терапию 29,8% ( $p < 0,05$ ), что подтверждалось уменьшением расстройств микроциркуляции, вентиляционных нарушений, увеличением уровня  $PaO_2$ , снижением давления в легочной артерии и увеличением насосной функции сердца.

Резюме: У пациентов с ХОБЛ средней тяжести на фоне хронического воспалительного процесса, происходят изменения легочной гемодинамики (повышение систолического давления в ЛА, диастолической дисфункцией ПЖ), нарушения микроциркуляции (появление локальных зон нарушений перфузии, формирование типовых нарушений легочного кровотока, увеличение размеров легких). В зависимости от сформировавшегося типового нарушения легочного

кровообращения отмечается и различная динамика в процессе лечения. У пациентов ХОБЛ средней тяжести с нарушениями микроциркуляции, преимущественно расположенными в верхних долях легких был получен наибольший эффект от применения препаратов базисной терапии, направленных на уменьшение воспаления как в бронхах, так и в сосудах. У пациентов с нижне-долевым и диффузным типами эффект от базисной терапии был менее выраженный, а присоединение к терапии препарата из группы гепариноидов-эндотелиопротекторов обеспечивало увеличение микроциркуляции, уменьшение дефицита перфузии, снижение гемодинамических изменений и увеличение газообменной функции легких.

У пациентов тяжелого течения положительный клинический эффект был получен только при комплексном назначении препаратов базисной терапии с препаратом из группы гепариноидов-эндотелиопротекторов. Сочетание позитивного влияния на микроциркуляцию в легких, а также отсутствие существенной отрицательной динамики вентиляционной функции и изменений в паренхиме, позволяет 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 были отнесены степень дефицита перфузии, значения  $P_{aO_2}$ ,  $P_{aCO_2}$ , СДЛА, изменения значений белков маркеров эндотелиальной дисфункции и показателя фактора роста эндотелия т.е. факторов, характеризующих эволюцию сосудистых процессов в легких.

## ГЛАВА 6. ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ РАЗВИТИЕМ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

При целом ряде интерстициальных заболеваний легких, таких как: гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз, саркоидоз, экзогенный аллергический и/или токсический альвеолит, а также при тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии, имеет место развитие синдрома бронхиальной обструкции, которая не является полностью обратимой (Чучалин А.Г. и др., 2014; Визель А.А., и др., 2009, 2014; Лесняк В.Н. и др., 2016; Cavagna L., et al., 2013; Conway R., et al., 2014; Richeldi L., 2014).

Нами был проведен анализ морфофункциональных данных у больных с заболеваниями легких, с развитием бронхиальной обструкции, в частности с аутоиммунным механизмом развития бронхиальной обструкции (гистиоцитоз Х, саркоидоз, ревматоидный артрит).

Взяв за основу критерий «обструктивный синдром», мы выделили две группы патологических процессов, протекающих в легких:

1 группа – заболевания, для которых бронхообструктивный синдром не характерен, но иногда развивается (саркоидоз легких) (Каменева М.Ю. 2015; Аверьянов А.В. и др., 2016).

2 группа – заболевания, при которых обструктивные нарушения развиваются уже на ранней стадии (гистиоцитоз Х, ревматоидный артрит) (Peri Y., et al., 2012; Mavragani C.P. et al., 2014)

### 6.1 Саркоидоз легких, клиническая характеристика больных

Саркоидоз органов дыхания (болезнь Бенье-Бека-Шаумана ) относится к заболеваниям легких, при которых бронхообструктивный синдром встречается

редко, однако, выявление бронхиальной обструкции, и ее влияние на течение болезни представляется важным. Из общего количества проанализированных клинико-рентгенорадиологических данных 133 пациентов с саркоидозом органов дыхания была выявлена группа пациентов из 27 человек с бронхообструктивным синдромом. Необходимо отметить, что у больных 1-2 стадии показатели ФВД были снижены незначительно или находились на нижней границе нормы. В таблице 43 приведена частота встречаемости обструктивных нарушений и в таблице 44 приведена динамика изменений вентиляционной способности легких в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 43- Встречаемость обструктивных нарушений у больных саркоидозом легких в зависимости от стадии заболевания по данным ФВД и лучевым методам

Саркоидоз ( стадии )	Число больных	Встречаемость обструктивных нарушений			
		ФВД		Лучевые методы	
		п	%	п	%
1 стадия	29	7	24,1	17	58,6
2-3 стадия	73	8	10,9	8	10,9
4 стадия	31	11	35,5	12,5	34,6
ИТОГО	133	27	20,3	39	28,6

Таблица 44-Динамика изменений показателей спирометрии у пациентов с саркоидозом легких с обструктивными нарушениями

Показатели ФВД	1 стадия Значения в % от Д. (M±m)	2-3 стадия % от Д. (M±m)	4 стадия % от Д. (M±m)	P
ЖЕЛ (норма >90)	103,3±4,3	94,5±3,6	89,4±5,6	0,04
ОФВ <sub>1</sub> (норма более 85%)	82,8±6,3	77,4±5,4	37,9±4,7	0,03
Инд. Тиффно (70-80%)	81,2±3,1	75,4±2,9	67,1±3,3	0,05
МОС <sub>25</sub>	51,3±3,4	38,6±4,5	7,7±2,5	0,03
МОС <sub>50</sub>	65,7±4,2	48,1±3,6	6,6±2,8	0,05
МОС <sub>75</sub>	48,9±4,2	42,3±3,8	6,7±1,6	0,02

Как видно из таблицы 43 по данным спирометрии у 24,1% пациентов 1 стадии были выявлены изменения вентиляционной способности на уровне мелких бронхов, которые классифицировались врачами-специалистами функциональной диагностики как умеренные обструктивные нарушения. По мере прогрессирования заболевания (2-3 стадии) обструктивные нарушения встречались редко (10,9%), трактовались как нарушения проходимости бронхов с преобладанием в периферических отделах. У пациентов 4 стадии увеличивались нарушения вентиляции по обструктивному типу (35,5 % случаев), определяются резкие нарушения проходимости бронхов, с преобладанием в периферических отделах. Такие изменения вентиляционной способности объясняются тем, что на этих стадиях болезни происходят выраженные изменения в паренхиме легких (бронхо- и бронхиолоэктазы, кистозные изменения, выраженный пневмосклероз и иррегулярная эмфизема), присоединяется сопутствующая патология, такая как тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, способная провоцировать развитие бронхиальной обструкции. Необходимо отметить, что изменения вентиляционной способности по обструктивному типу у больных 2,3,4 стадий находились в соответствии с выявляемыми нарушениями в легких при выполнении лучевых методов исследования: наличие «воздушных ловушек», мозаичность перфузии, эмфизематозной перестройки, изменений в бронхах – при выполнении МСКТ; типичных нарушений микроциркуляции при выполнении ОФЭКТ (таблица 42).

Однако у больных 1 стадии такого соответствия выявлено не было, наоборот, бронхообструктивные нарушения при анализе данных лучевых методов исследования были выявлены у 17 больных (58,6%): скинтиграфические признаки - локальные округлой формы дефекты перфузии в верхних долях легких; ВРКТ и ФМСКТ нарушения - мозаичность перфузии, «воздушные ловушки», изменения в бронхах (таблица 42).

### 6.1.1 Морффункциональные нарушения в легких у больных саркоидозом легких

Для 1 стадии саркоидоза характерно вовлечение в процесс внутригрудных лимфатических узлов (в 75-100% случаев), преимущественно прикорневых бронхопульмональных, а также паратрахеальных, которые могут достигать довольно больших размеров от 15 до 30 мм и более (Шмелев Е.И.2004, Визель А.А., 2012; 2013, 2014, 2015, Баранова О.П., и др., 2009, 2011, 2014, Амосов и др., 2015, Ed. by M.Drent 2005, Wells A.U., et al., 2008)

В нашем исследовании, несмотря на то, что у всех пациентов 1 стадии при КТ-исследовании было выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов, однако сдавление ими прилежащих бронхов обнаружено только у 1 пациента, причем у него лимфатические узлы были значительных размеров – 30 мм и более. Значит, появление бронхиальной обструкции нельзя полностью отнести за счет сдавления бронхов лимфатическими узлами. Ландышев Ю.С., и др. 2008, Овчаренко С.И. 2011 объясняют появление бронхообструктивного синдрома дисфункцией контроля тонуса бронхов через нехолинергическую и неадренергическую симпатическую систему, в которой важную роль играют вазоактивный интерстициальный пептид, тахикинины, субстанция П., которые в свою очередь влияют на рецепторы симпатической нервной системы ( $\alpha_1$ ), способствуя констрикции сосудов и сокращению бронхиол через  $\beta_2$  рецепторы симпатической и  $M_3$  рецепторы парасимпатической нервной системы. Таким образом, появляется констрикция бронхов и сосудов. Одновременно с этим у всех больных с саркоидозом легких 1 стадии при радиологическом исследовании определяется значительное снижение кровообращения в легких в верхних отделах и по задней медиастинальной поверхности. Возможно, на состояние микроциркуляции влияет также сдавление увеличенными внутригрудными л/узлами сосудов легких, так как на 1 стадии заболевания изменения в легких обратимы и после проведенного лечения нарушения микроциркуляции

практически полностью исчезали, следовательно, речь идет о преимущественно функциональных нарушениях. Проиллюстрировать их характер можно следующим примером. На рис. 53 представлены сцинтиграммы и МСКТ-томограммы больного с диагнозом саркоидоз легких - 1 стадия. При функциональной МСКТ (рис.53в) отмечается неравномерность вентиляции легочной ткани (обструктивный тип вентиляционных нарушений). На томограмме легких (рис. 53г) определяется увеличение всех групп лимфатических узлов средостения, а также некоторое расширение тени верхнего средостения. Признаков сдавления бронхов лимфоузлами выявлено не было, так как их просвет не изменен. Сцинтиграфический контур легких по медиастинальной поверхности деформирован, определяется резкое снижение интенсивности микроциркуляции в верхних отделах (рис.53а), в процессе лечения кровообращение по задней медиастинальной поверхности восстанавливается, определяется незначительное снижение кровотока в проекции верхних долей (рис.53б).

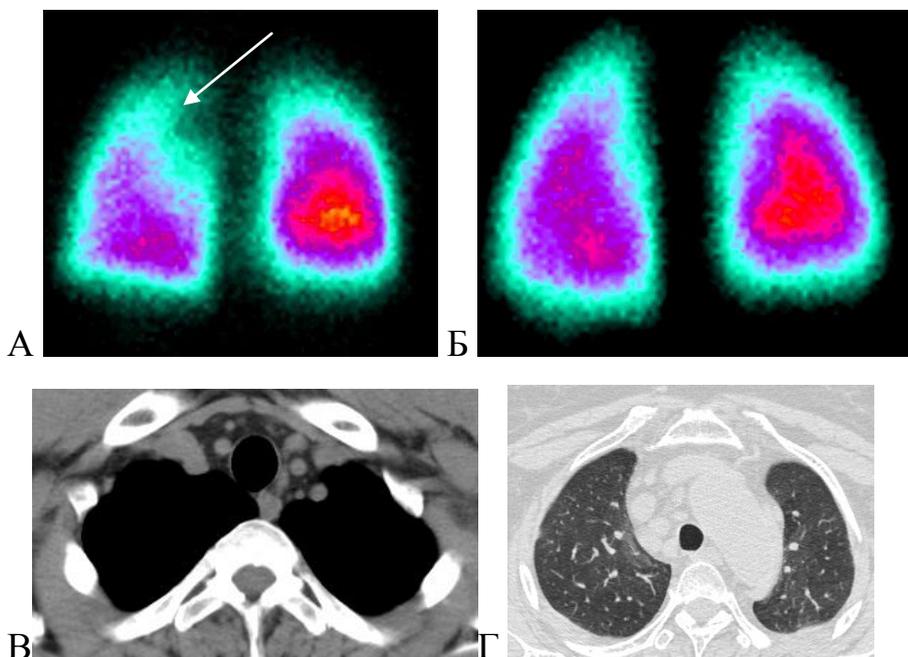


Рисунок 53- Нарушения микроциркуляции и морфологические изменения в легких у больного П., 34 лет, 1 стадия саркоидоза легких.

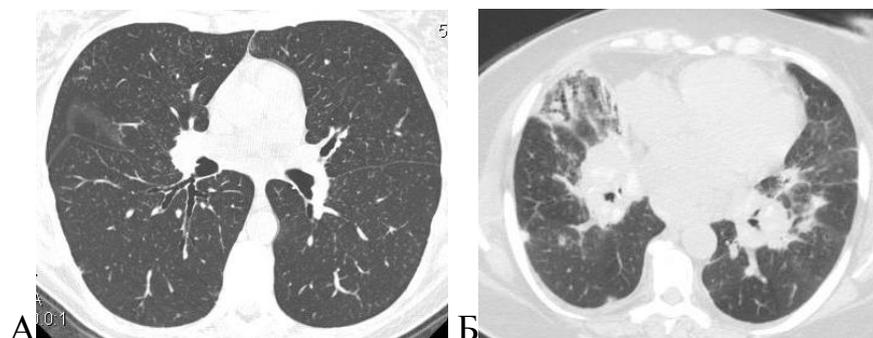
А – сцинтиграмма легких по задней проекции больного до лечения. Сцинтиграфический контур легких по медиастинальной поверхности деформирован, определяется резкое снижение интенсивности микроциркуляции в верхних отделах

Б – сцинтиграмма легких по задней проекции больного П., 34 лет в процессе лечения. Определяется снижение интенсивности микроциркуляции в верхних отделах

В-МСКТ, определяются множественные увеличенные лимфатические узлы средостения, сужения просвета бронхов не выявлено

Г- Функциональная МСКТ, отмечается неравномерность вентиляции легочной ткани

У больных саркоидозом легких 2-3 стадии патологический процесс переходит на легочную паренхиму: преобладают изменения интерстициального характера (картина гранулематозного альвеолита – скопление мелких перилимфатических очагов), увеличение лимфатических узлов встречается крайне редко (Сперанская А.А., 2013), поэтому для этой стадии заболевания нехарактерно развитие бронхообструктивных нарушений. В нашем исследовании при выполнении МСКТ у 8 больных (10,9%) были выявлены изменения, характерные для проявлений бронхиальной обструкции: неравномерность вентиляции и перфузии легочной ткани, бронхиолоэктазы, тракционные бронхоэктазы, зоны инфарктов легкого (рис. 54 а,б, д). При проведении ОФЭКТ определяются локальные нарушения микроциркуляции округлой, неправильной и треугольной формы, свидетельствующие о присоединении ТЭЛА мелких ветвей (рис. 54 г,д,е). На сцинтиграммах (рис.54.в, г) выявляются локальные зоны гиперперфузии, которые имели корреляционную зависимость высокой степени ( $r=0,74$ ,  $p<0,05$ ) с повышением давления в легочной артерии.



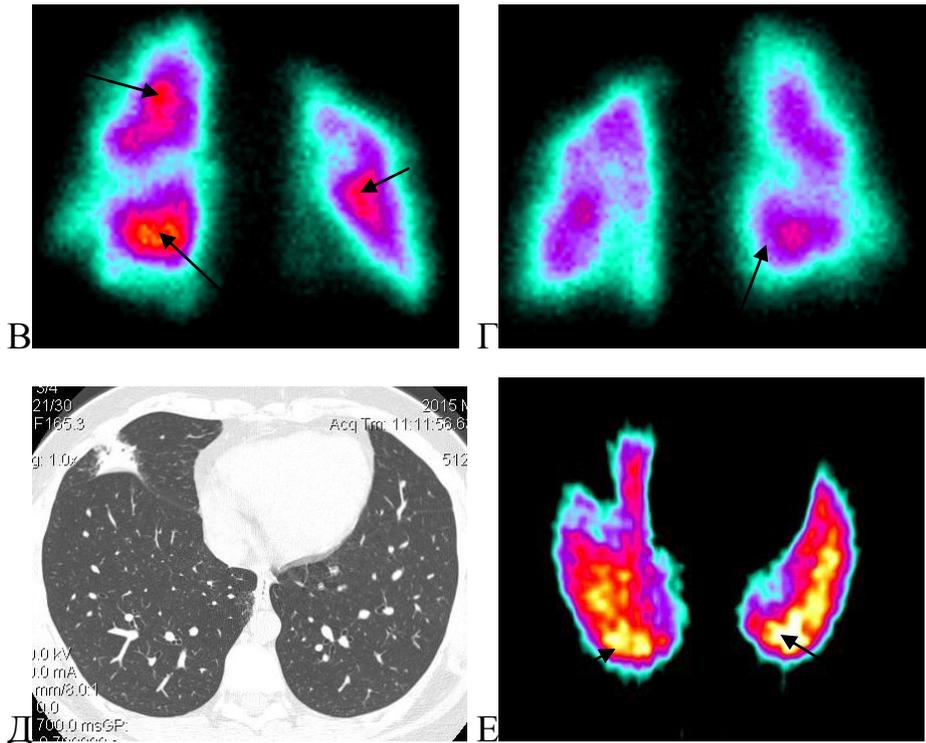


Рисунок 54-Нарушения кровообращения и изменения в паренхиме легких у больных саркоидозом 2 ст.

А- Нежные тяжистые изменения в задне-верхне-прикорневых отделах с формированием бронхиолоэктазов

Б- Формирование тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов. Неравномерность вентиляции и перфузии легочной ткани, легочная гипертензия.

В- ОФЭКТ легких, сцинтиграмма в прямой проекции. Определяются выраженные диффузные и локальные нарушения перфузии. Выявляются участки гиперперфузии.

Г- ОФЭКТ легких, сцинтиграмма по задней проекции. Определяются нарушения микроциркуляции в верхних и нижних отделах легких.

Д- МСКТ. Появление в нижней доле правого легкого участка инфильтрации неправильной формы, прилежащего к плевре, на фоне которого не прослеживаются просветы бронхов, КТ-картина инфаркта легкого.

Е- ОФЭКТ легких, определяется треугольной формы дефект перфузии, свидетельствующий о наличии ТЭЛА.

У 35% больных 4 стадии заболевания определялись выраженные изменения микроциркуляции в легких, располагавшиеся во всех отделах легких. Изменения микроциркуляции имели высокую степень зависимости ( $r=0,81$ ,  $p<0,05$ ) от выявления признаков бронхиальной обструкции. По нашему мнению, выявление бронхообструктивных нарушений у этих больных было закономерно, так как при прогрессировании саркоидоза легких у части больных (в 45,4%)

( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ) формируется «сотовое легкое», возникает иррегулярная эмфизема, что распознается как регионарная необратимая обструкция по данным комплексного функционального лучевого исследования, кроме этого изменения ФВД по обструктивному типу определялись у больных с тракционными бронхоэктазами (в 27,2%) ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ), а также при выявлении деформирующего бронхита (утолщение стенок, неравномерное расширение и деформация крупных бронхов) (в 18,1%), ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ). Вариант, представленный на рис.55 характеризует типичную для саркоидоза эмфизематозную перестройку легочной ткани, когда на фоне интерстициальных изменений и множественных мелких очагов формируются буллезные полости мелких размеров, обычно не крупнее отдельных долек.

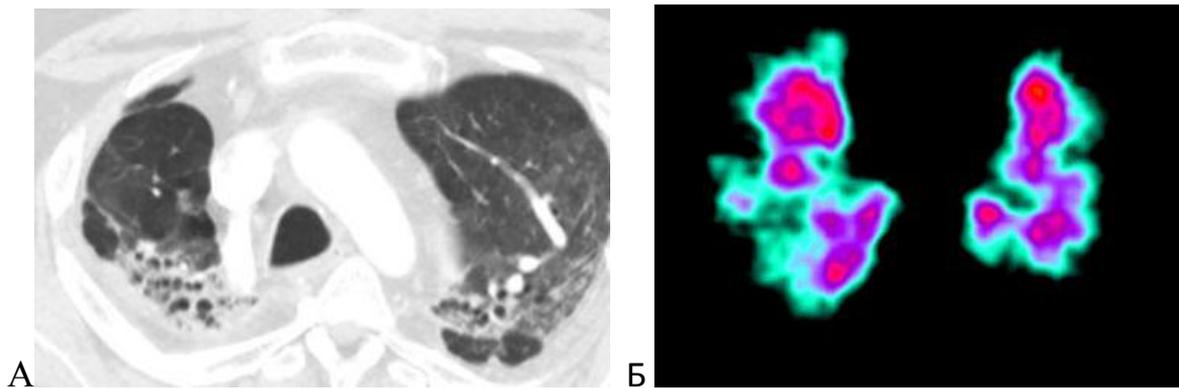


Рисунок 55- Наблюдение больного А., 46 лет, диагноз саркоидоз легких 3 стадии.

А-Формирование «сотового легкого» при саркоидозе - изменения носят локальный характер, локализуются в верхних отделах, протяженность их небольшая

Б-изменения микроциркуляции по данным радионуклидного метода исследования.

В результате анализа полученных данных, было выявлено, что у больных саркоидозом легких 1 стадии бронхиальная обструкция носит регионарный характер, существенно не влияя на клиническое течение болезни. На первый план выходит сосудистая патология, так как у всех больных с саркоидозом легких определялось значительное снижение кровообращения в легких в верхних отделах и по задней медиастинальной поверхности. Изменения микроциркуляции в легких были обратимы, и после проведенного лечения практически полностью

исчезали, следовательно, речь идет о преимущественно функциональных нарушениях.

Во 2-3 стадии заболевания выраженных нарушений кровообращения в легких не наблюдается, локальные нарушения перфузии появляются в зонах формирования бронхо- и бронхиолоэктазов, выявляются характерные для ТЭЛА треугольной формы дефекты перфузии. Изменения вентиляционной функции легких по обструктивному типу выявляемые у 10,9% больных могли быть обусловлены сопутствующей патологией: бронхоэктазы, ТЭЛА мелких ветвей, деформирующий бронхит, и выявление бронхиальной обструкции имело низкую корреляционную зависимость от  $r=0,12$  ( $p>0,05$ ) от увеличения внутригрудных л/узлов, так как в этой стадии они небольших размеров и существенно не могут сдавливать бронхи и сосуды.

У больных 4 стадии заболевания определяются выраженными нарушениям микроциркуляции в легких, развиваются стойкие бронхообструктивные нарушения, обусловленные необратимыми изменениями в паренхиме легких: развитием иррегулярной эмфиземы, деформирующего бронхита и тракционных бронхоэктазов.

## 6.2 Гистиоцитоз Х, клиническая характеристика больных. Особенности развития

Гистиоцитоз легких (ГХЛ) относится к заболеваниям ретикулогистиоцитарной системы неизвестной этиологии, характеризуется первичной пролиферацией атипичных гистиоцитов и образованием в легких и в других органах гистиоцитарных гранулем (Tazi A. et al., 2000; Juvet S.C. et al., 2010; Илькович М.М., 2005; 2011; Гаврисюк В.К., 2012). При развитии патологического процесса происходит поражение мелких бронхов и бронхиол, за счет гистиоцитарной обтурации просвета мелких бронхов, что приводит к вздутию мелких бронхов и формированию тонкостенных бронхогенных

воздухосодержащих кист. При инфильтрации гистиоцитами стенок капилляров, артериол возникает стаз крови, а в дальнейшем, при развитии фиброза, запустевание сосудов, приводящее к редукции кровотока в соответствующих отделах легких (Нюо Jin Kim, 2011; Лесняк В.Н., 2016). Параметры функции дыхания могли не отличаться от нормы, либо определялись рестриктивные, обструктивные или смешанные изменения в зависимости от того, в какой период болезни выполнено исследование. Диффузионная способность ( $DL_{CO}$ ) часто снижена (Каменева М.Ю., 2015).

Клинико-рентгенологически течение гистиоцитоза х условно можно разделить по стадиям. В начальной стадии процесса при проведении МСКТ визуализируется мелкоочаговая «хаотическая» диссеминация в верхних отделах легких, в последующем часть этих очагов исчезает, а другие трансформируются в мелкие тонкостенные воздухосодержащие кисты, диаметром 1-3 мм. При дальнейшем прогрессировании заболевания (условно 2 стадия) мелкие тонкостенные воздухосодержащие кисты, диаметром от 2 до 10 мм, располагаются симметрично с обеих сторон, более выражены субплеврально в верхних и средних отделах легких. При развитии условно 3 стадии отмечается распространение процесса на ядерные зоны легких, множественные кисты определяются на всем протяжении легочных полей во всех отделах легких, иногда происходит слияние мелких кист в более крупные, достигая 40 мм, могут также формироваться полостные образования неправильной формы на фоне фиброзно-склеротических изменений (Амосов В.И., 1996, 2014, 2015; Сперанская А.А., 2013, 2015; Juvet S.C., 2010; Нюо Jin Kim 2011; Tazi A, 2006, 2012).

### 6.2.1 Морфофункциональные нарушений у больных гистиоцитозом X

Мы провели анализ клинико-рентгенорадиологических данных 54 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом гистиоцитоз х (по данным

морфологического исследования биопсийного материала). В зависимости от показателей функции внешнего дыхания (ФВД) были определены группы пациентов с разным типом функциональных расстройств. В таблице 45 представлены данные регионарных нарушений ФВД у больных гистиоцитозом Х на этапах развития болезни.

Таблица 45 – Встречаемость регионарных нарушений ФВД у больных гистиоцитозом х легких в зависимости от фазы заболевания.

Изменения ФВД	обструктивный тип		рестриктивный тип		смешанные изменения		Норма	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Гистиоцитоз х (стадии) (n =54)								
Ранняя фаза гистиоцитоза Х (n=10)	3	30	-	-	-	-	7	70
Фаза кистозной перестройки легочной ткани (n=23)	16	69,5	2	8,7	5	21,8	-	-
Фаза формирования «сотого легкого» (n=21)	10	47,6	5	23,8	6	28,6	-	-
Всего: 54	29	53,7	7	12,9	11	20,3	7	12,9

При анализе данных ФВД у 29 пациентов (53,7%) были выявлены признаки бронхиальной обструкции (таблица 45). Наибольшее количество пациентов (69,5%) с функциональными признаками бронхиальной обструкции было выявлено в фазу кистозной перестройки легочной ткани. В фазу формирования «сотого легкого» в большей степени встречались обструктивные изменения ФВД (47,6%), однако, рестриктивные и смешанные нарушения функции дыхания были отмечены в достаточно большом количестве случаев 23,8% и 28,6% соответственно. Необходимо отметить, что в начальной стадии заболевания у большинства больных (70%) показатели ФВД оставались в норме (таблица 46).

Таблица 46-Динамика изменений показателей спирометрии у пациентов с гистиоцитозом Х с обструктивным типом нарушений

Показатели ФВД	Ранняя фаза ГХ Значения в % от Д. (M±m)	Фаза кистозной перестройки % от Д. (M±m)	Фаза «сотового легкого» % от Д. (M±m)	P
ЖЕЛ (норма >90)	103,3±4,1	69,5±3,8	58,4±2,6	0,04
ОЕЛ (норма 90-110)	100,3±2,1	115,7±3,1	132,6±4,5	0,03
ООЛ (норма 90-125)	116,9±4,6	144,6±3,8	293,1±3,3	0,05
ДСЛзд (норма >80%)	74,8±5,3	56,4±4,6	37,5±3,7	0,02
ОФВ <sub>1</sub> (норма более 85%)	82,8±6,3	65,4±5,1	39,4±4,3	0,006
Инд. Тиффно (70-80%)	76,8±3,1	69,4±2,9	63,1±3,2	0,05
МОС <sub>25</sub>	29,3±2,4	27,1±3,5	26,3±2,8	0,003
МОС <sub>50</sub>	38,7±3,2	16,1±3,7	14,6±3,8	0,005
МОС <sub>75</sub>	42,9±4,1	14,3±2,8	12,7±2,6	0,002
Ксо	51,9±2,7	49,3±2,9	45,9±4,1	0,04

Однако, при выполнении радионуклидного исследования легких у всех пациентов (100%) определялись нарушения микроциркуляции в плащевых отделах верхних долей легких. Этим пациентам для уточнения наличия или отсутствия бронхиальной обструкции была выполнена функциональная МСКТ (ФМСКТ) (исследование на вдохе и на выдохе). При анализе полученных данных ФМСКТ уже на ранней стадии заболевания признаки бронхиальной обструкции были выявлены у 9 из 10 больных, а в фазу формирования кистозной перестройки признаки бронхиальной обструкции у 21 больного (91,3%), при этом на глубоком выдохе кисты не спадались, а иногда даже вздувались, отражая эффект парадоксальной вентиляции легочной ткани. У больных в стадию формирования «сотового легкого», при выраженных пневмосклеротических

изменениях в паренхиме легких также удалось обнаружить косвенные признаки бронхообструктивных нарушений у 80,9% пациентов.

На гистограмме (рис. 56) представлены типы нарушений легочной вентиляции и МСКТ-признаки бронхиальной обструкции в зависимости от стадии патологического процесса.

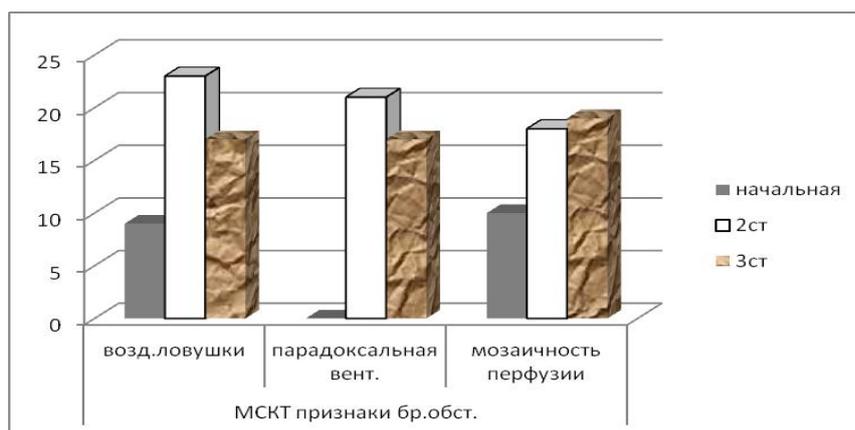


Рисунок 56 - Гистограмма распределения типов нарушения легочной вентиляции в зависимости от стадии заболевания у больных гистиоцитозом X

При проведении сравнительного анализа двух методов исследования (ФВД и ФМСКТ) для определения бронхообструктивных нарушений (рис.57) было получено, что при проведении ФМСКТ достоверно чаще определялись признаки обструкции бронхиальной обструкции на всех этапах развития болезни.

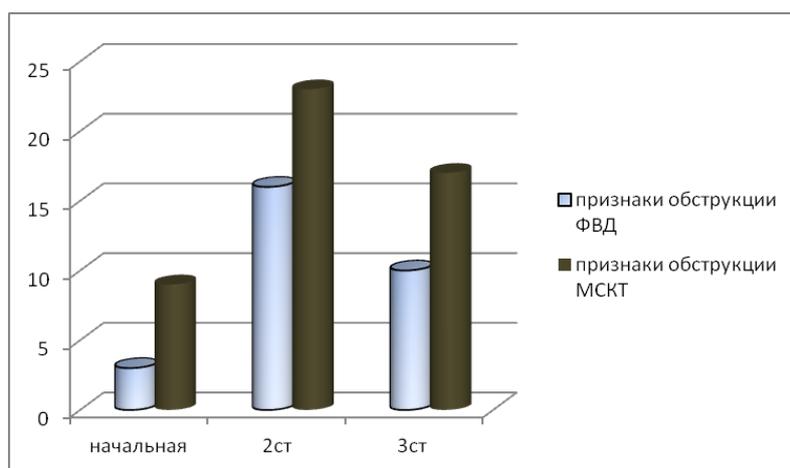


Рисунок 57- Гистограмма сравнительного анализа определения бронхиальной обструкции методами ФВД и ФМСКТ в зависимости от стадии заболевания гистиоцитоза X.

Анализ полученных данных показал, что выполнение ФВД у больных гистиоцитозом Х не всегда позволяет выявить бронхообструктивные нарушения, особенно на ранних стадиях заболевания и при наличии фиброзно-склеротических изменений в паренхиме легких, однако, этот метод остается «рутинным» и наиболее часто применяемым при заболеваниях легких. Выполнение ФМСКТ у больных гистиоцитозом Х позволяет достаточно точно ( $87,4 \pm 5,2\%$  случаев) определять наличие бронхиальной обструкции.

#### 6.2.2. Изменение кровообращения в легких у больных гистиоцитозом Х с обструктивным типом нарушений легочной вентиляции на этапах развития заболевания.

При проведении анализа изменений кровообращения в легких по данным перфузионной сцинтиграфии или ОФЭКТ в начальной стадии заболевания у всех больных (100%) определялись выраженные диффузные нарушения кровотока в верхних и средних долях, у 40 % пациентов появлялись локальные расстройства кровотока, захватывающие плащевые отделы верхних и средних зон легких (рис.58 а,б).

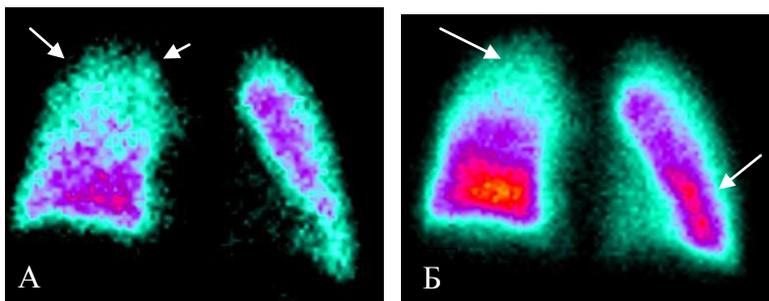


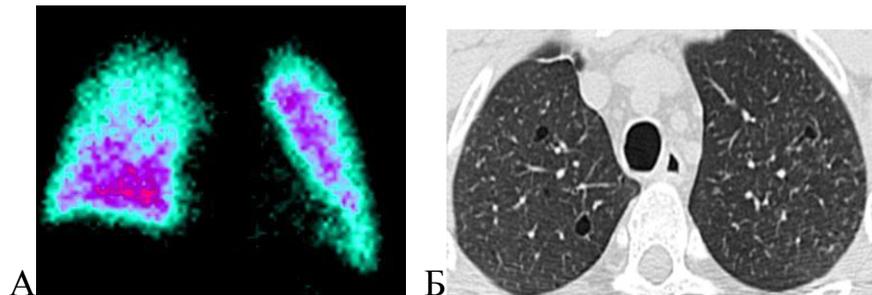
Рисунок 58 - Наблюдение больной Е., 1986 г.р. гистиоцитоз Х в начальной стадии заболевания и положительной динамикой в процессе лечения.

А-сцинтиграмма легких в прямой проекции 2010 г., определяются выраженные диффузные нарушения микроциркуляции в плащевом отделе легких (показано стрелками).

Б- сцинтиграмма легких в прямой проекции 2015 г., положительная динамика, микроциркуляция в плащевом отделе верхней и средней долей легких снижена. Определяются зоны гиперперфузии в ядерной зоне нижних долей легких.

В процессе развития заболевания, в фазу кистозной перестройки легочной ткани, нарушения кровообращения в легких больных увеличивались (рис.56в), микроциркуляция практически полностью исчезала в плащевом отделе верхних и средних зон легких, появлялись небольшие зоны гиперперфузии (повышенного накопления РФП) в верхних долях легких, преимущественно в ядерной зоне, где располагаются «сосуды с постоянной циркуляцией крови», по всей видимости, происходит расширение этих сосудов и увеличение тока крови в них, или же, под влиянием повышенного давления в сосудистом русле (до  $41,3 \pm 2,6$  мм.рт.ст) происходит раскрытие нефункционирующих «рекуррентных сосудов», которые в обычных условиях находятся в спавшемся состоянии (Palevsky H.I., 2001, Weir E.K. et al., 1989; Glazier J.V. et al. 1969).

При формировании фиброзно-склеротических изменений, кровообращение сохранялось только в ядерной зоне средней и нижней долей легких, появлялись участки гиперперфузии в нижних отделах, что может быть обусловлено расширением микрососудов с «постоянной циркуляцией крови», так как в этой области «рекуррентных сосудов» нет (Гриппи Майкл А., 2014). У больных в терминальной стадии болезни микроциркуляция оставалась только в наддиафрагмальных отделах, участков гиперперфузии не наблюдалось, что свидетельствовало об истощении резервных возможностей сосудистого русла. Появлялась типичная сцинтиграфическая картина «пламени свечи» (рис.59 д). Изменения микроциркуляции коррелировали ( $r=0,56$ ) с нарастанием изменений показателей ФВД (табл.43) и повышением давления в легочной артерии до  $46,2 \pm 2,4$  мм.рт.ст. ( $r=0,67$ ).



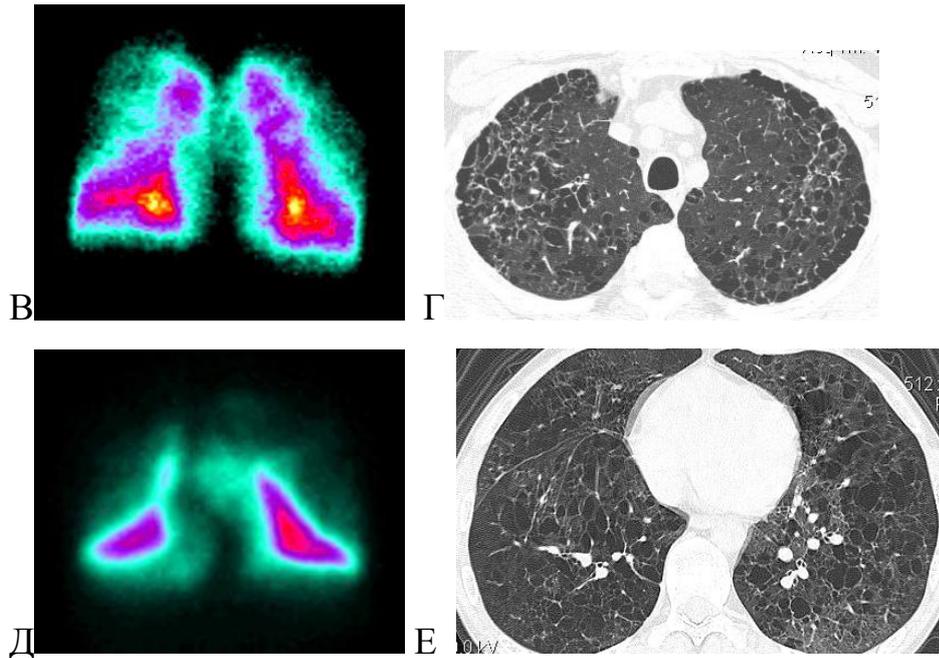


Рисунок 59 - Динамика изменений кровообращения в легких на разных стадиях течения гистиоцитоза X

А- начальная стадия гистиоцитоза X, нарушение кровообращения в верхних плещевых отделах легких, диффузные нарушения кровотока

Б- МСКТ, ранняя фаза гистиоцитоза X. Единичные тонкостенные воздухосодержащие кисты в верхних долях.

В- прогрессирование заболевания, в плещевой зоне легких кровотоков практически полностью исчезает.

Г-МСКТ. Прогрессирование интерстициального фиброза, кистозная перестройка легочной ткани.

Д- дальнейшее прогрессирование заболевания, кровообращение сохраняется только в ядерной зоне средней доли и в нижней доле легких, появляются участки гиперперфузии в нижних отделах.

Е- МСКТ, кистозно-буллезные образования с картиной «сотового легкого» и выраженными фиброзно-склеротическими проявлениями.

При анализе результатов лучевых методов исследования легких у пациентов с гистиоцитозом X было отмечено, что уже в начальной стадии заболевания происходят нарушения микроциркуляции в малом круге кровообращения, что может являться следствием гистиоцитарной инфильтрации сосудов, приводя к редукции кровотока в соответствующих отделах легких. При этом преимущественно страдают сосуды легких, расположенные в верхних и средних отделах легких, так называемые «рекуррентные» сосуды, которые в обычных

условиях находятся в спавшемся состоянии, и только часть из них функционирует, в норме они включаются в активный газообмен лишь при интенсивной физической нагрузке. Нарушения кровотока преобладают над структурными (МСКТ) и функциональными (ФВД) нарушениями. При дальнейшем прогрессировании заболевания процесс переходит на ядерные зоны легких, происходит полная потеря структурности легочной ткани, за счет кистозной перестройки легочной ткани, степень выраженности которой может преобладать над интерстициальным фиброзом. В процесс вовлекаются не только «рекуррентные» сосуды легких, но и «сосуды с постоянной циркуляцией крови», расположенные в нижних отделах легких. Появляются зоны усиленного кровотока (гиперперфузии) в ядерной зоне легких, где располагаются сосуды с постоянной циркуляцией крови, по всей видимости, происходит расширение этих сосудов и увеличение тока крови в них, или же, под влиянием повышенного давления в сосудистом русле происходит раскрытие нефункционирующих «рекуррентных» сосудов, что можно рассматривать, как компенсаторный механизм. При дальнейшем прогрессировании заболевания, в фазу кистозно-фиброзных изменений в легочной ткани, при формировании диффузного пневмофиброза, как в стенках кист, так и в сохраненной легочной ткани, с увеличением альвеолярной гипоксии, происходит значительное снижение кровообращения в легких, участков гиперперфузии не наблюдается, что свидетельствует об истощении резервных возможностей сосудистого русла.

### 6.3 Ревматоидный артрит, клиническая характеристика больных.

#### Особенности течения заболевания

Ревматоидный артрит (РА) аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии. Поражение органов дыхания наблюдается у 50-70% больных, причем в 10-20% случаев эта патология - непосредственная причина летального исхода (Olson A.L., et al., 2011, Vinik O., 2011, Yin Y., et al., 2014, Kelly C.A., et al., 2014,

Терновой С.К., и др., 2009, Соколова И.А., и др., 2011). РА, прежде всего, относится к заболеваниям, характеризующимся рестриктивными изменениями при выполнении функциональных легочных тестов в сочетании со снижением диффузионной способности легких. Однако, имеются единичные сведения о том, что при начальном поражении легких, могут быть нарушения вентиляции по обструктивному типу (Ronald G. Cristal, 1997, Mori S., et al., 2010, Antin-Ozerkis D., et al., 2010, Nakamura Y., et al., 2012, Муравьев Ю.В., 2010).

Согласно современной классификации (Насонов Е.Л. и др., 2008, Сулимов В.А., и др., 2010) поражение дыхательной системы при РА проявляется не только морфологическими изменениями в легочной ткани, но и сосудистыми заболеваниями легких: легочной гипертензией, диффузными альвеолярными геморрагиями с капилляритами, васкулитом с сужением сосудов. Поражение сосудов на уровне микроциркуляторного русла лежит в основе системного повреждения соединительной ткани и паренхиматозных органов. Вследствие дисрегуляции Т - и В-клеточных факторов иммунитета при наличии в крови избыточного содержания антигена, в том числе и аутоиммунного происхождения, образующиеся комплексы антиген-антитело активируют свертывающую систему крови, откладываются на базальной мембране сосудов, высвобождаемые при этом из фагоцитирующих клеток лизосомальные ферменты способствуют углублению поражения. Цитотоксическое действие оказывают фиксируемый иммунными комплексами комплемент, а также сенсibilизированные малые лимфоциты. Таким образом, весь комплекс поражающих факторов приводит к развитию нарушений кровообращения в легких (Al-Assadi T., et al., 2009, Habib H.M., et al., 2011, Tsuchiya Y., et al., 2011, M. Kristen Demoruelle, et al., 2012, Cavagna L., et al., 2013, Zhu J., et al., 2014).

Возникновение жалоб со стороны дыхательной системы у больных РА чаще всего интерпретируется как признаки хронической обструктивной болезни легких, хронической сердечной недостаточности. Поздняя диагностика поражения легких ведет к частому развитию осложнений, что существенно

снижает качество жизни пациента и определяет прогноз заболевания (Manjunatha Y., et al., 2010, Assayag D., et al., 2014, Doyle T.J., et al., 2014).

Традиционные методы исследования: клинические, рентгенологические и функциональные не всегда дают достаточную информацию, необходимую для правильной оценки поражения органов дыхания при РА. Так, по данным рентгенографии органов грудной клетки, изменения в легких выявляются приблизительно в 5% случаев, по данным исследования функции внешнего дыхания (ФВД), включая определение диффузионной способности легких (DLCO) в 33-41% случаев, по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) в 20-63% случаев (Бийболатова К.А., и др., 2008, Бестаев Д.В., и др., 2014 Okudan B., et al., 2005, Avnon L.S., et al., 2009, Bongartz T., et al., 2010, Pérez-Dóramea R., et al., 2015). При этом в научных работах отечественных и зарубежных авторов подчеркивается важная роль радионуклидных методов в выявлении нарушений лёгочного кровотока при интерстициальных поражениях органов дыхания различной этиологии, в том числе при ревматических заболеваниях, которые позволяют обнаружить ранние проявления болезни (Раскина Т.А., и др., 2014, Kostopoulos Ch., 2008, Lynch D.A.2009, Ortancil Ö.,2011, Assayag D.,2014, Roubille C.,et al., 2014).

### 6.3.1 Морфофункциональные изменения в легких у больных РА в начальной стадии болезни.

Из общего количества больных с достоверным диагнозом РА (48 пациент), направленных на лучевые исследования легких, нами была выделена группа пациентов из 25 пациентов в начальной стадии поражения легких без сопутствующей легочной патологии (таблица 47). При отборе больных учитывали: активность заболевания по индексу DAS28 (визуальный on-line калькулятор оценки активности заболевания при ревматоидном артрите), уровни С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и

антитела к антигенам вируса гепатита С (anti-VCV), наличие системных проявлений и давность заболевания, а также данные ФВД, с определением ДЛ<sub>СО</sub>. Всем больным были проведены флюорографии/рентгенографии органов грудной полости, МСКТ высокого разрешения и ОФЭКТ, совмещенное исследование ОФЭКТ/МСКТ легких проводилось по показаниям.

Диагноз ревматоидный артрит был поставлен согласно классификационным критериям АКР 1987 г. при наличии 4 из 7 критериев, причем первые 4 должны были присутствовать в течение 6 недель.

Таблица 47 - Распределение больных по полу, возрасту, стадии заболевания и выявляемых регионарных нарушений ФВД у больных РА с поражением легких

Изменения ФВД РА (стадий) (n=61)	Длительность течения (в год)	возраст	пол		обструктивный тип		рестриктивный тип		смешанный	
			м	ж	п	%	п	%	п	%
1 ст (n=25)	1,9±1,5	48,4±10,7	2	23	16	64	2	12	7	28
2 ст (n=10)	6,8±3,2	43,8±12,3	4	6	-	-	8	80	2	20
3 ст (n=13)	15,7±5,3	45,6±14,2	2	11	2	15,3	9	61,5	2	15,3
Всего: 48	8,1±3,3	46,6±13,5	8	40	18	37,5	19	39,6	11	22,9

Среди обследованных больных в начальной стадии заболевания (25 человек), основную часть заболевших составили женщины (92%), средний возраст которых составил  $48,4 \pm 10,7$  лет, со средней продолжительностью болезни  $2,9 \pm 1,5$  года. При анализе клинических данных пульмонологические жалобы имелись у 33% больных. Исследование ФВД выявило у 88% обследуемых признаки снижения диффузионной способности; у 12% пациентов – рестриктивные нарушения, у 64% – признаки умеренной бронхообструкции. Не

было выявлено четкой закономерности между наличием поражения легких и такими параметрами, как активность, уровень СРБ, СОЭ, серопозитивность по РФ и anti-МСV (антитела к цитруллинированному виментину).

В ходе проведенной работы при высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки у 23 обследованных (92%) были выявлены изменения в паренхиме легких: неравномерность вентиляции легочной ткани, эмфизема, проявления деформирующего бронхита, бронхиолита, ревматоидные узелки в легочной ткани, интерстициальные изменения, инфильтративные изменения, признаки легочной гипертензии, жидкость в плевральных полостях, в полости перикарда.

Рентгенологические признаки бронхообструкции, выявляемые при МСКТ (неравномерность вентиляции легочной ткани, эмфизема, проявления деформирующего бронхита, бронхиолита) определялись у 22 пациентов (88%), Эти нарушения совпадали с изменениями микроциркуляции при проведении ОФЭКТ ( $r=0,864$ ), при том что нарушения микроциркуляции были в виде локальных дефектов перфузии округлой формы, расположенных в верхних долях легких были выявлены у 23 больных (92%) на ранней стадии заболевания (рис.60).

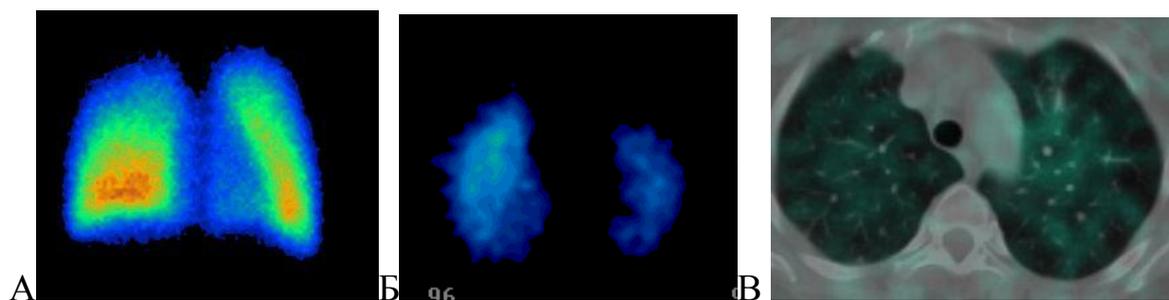


Рисунок 60- Сцинтиграфические признаки ревматоидного артрита в начальной стадии

А - ОФЭКТ легких, на сцинтиграмме определяется снижение перфузии в плещевом отделе верхних долей

Б - ОФЭКТ легких, на сцинтиграмме значительное снижение перфузии в проекции верхней доли

В – ОФЭКТ/МСКТ, нарушения микроциркуляции, расположенные в верхних отделах, совпадающие с зонами повышения воздушности легочной ткани

### 6.3.2 Морфофункциональные изменения в легких у больных РА с тяжелым поражением легких

У пациентов на поздней стадии болезни по данным ФВД obstructивные нарушения вентиляционной функции определялись достоверно реже ( $p < 0,05$ ) - у 2 (15,3%) из 13 больных. По данным МСКТ признаки бронхообструктивных изменений были выявлены у 7 пациентов (53,8%), отмечалась высокая частота встречаемости неравномерности вентиляции легочной ткани, «воздушных ловушек» ( $p < 0,027$ ,  $r = 0,667$ ), значимо чаще встречаемой эмфиземой буллезного типа ( $r = 0,190$ ), проявлениями деформирующего бронхита ( $r = 0,429$ ).

При проведении ОФЭКТ и анализе результатов исследования были получены данные, свидетельствующие об увеличении нарушений микроциркуляции, характерных для проявлений бронхообструктивных нарушений, при этом начинали преобладать локальные изменения перфузии, затрагивающие сегменты и субсегменты легких. Появлялись зоны гиперперфузии, располагающиеся не только в нижних и средних отделах легких, но и в верхних, которые имели корреляционную зависимость средней степени ( $r = 0,64$ ) от повышения давления в легочной артерии ( $36,3 \pm 3,1$  мм.рт.ст.) (рис.61). Участки гиперперфузии, располагались рядом с зонами выключенного кровотока, что может объясняться местной альвеолярной гипоксией, альвеолярной вазоконстрикцией и повышением сосудистого сопротивления.

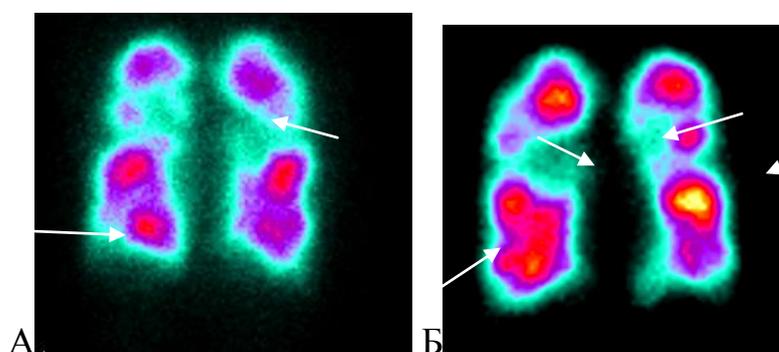


Рисунок 61- Наблюдение больной Л., 1946 г.р., диагноз ревматоидный артрит, прогрессирующее поражение легких. Длительность заболевания 20 лет.

А-сцинтиграмма легких по задней проекции, определяются множественные локальные нарушения перфузии, появляются зоны гиперперфузии в средних и нижних отделах легких.

Б-сцинтиграмма легких по передней проекции, определяются множественные локальные нарушения перфузии, появляются зоны гиперперфузии в проекции переднего сегмента верхней доли (указано стрелками).

#### 6.4 Анализ результатов

Обобщая данные лучевых методов исследования, посвященные некоторым диссеминированным процессам, можно отметить одну типичную закономерность. В начальной стадии заболевания у больных с интерстициальной патологией легких, в основном протекающей по обструктивному типу (гистиоцитоз Х, ревматоидный артрит) вначале происходит поражение микрососудов легких, а затем отмечаются изменения дистальных отделах бронхиального дерева, что проявляется в изменениях в паренхиме легких и в функциональных показателях спирометрии. В том случае, когда у больного интерстициальная патология, в основном протекающая по рестриктивному типу (саркоидоз), изменения микроциркуляции и бронхиального дерева происходят одновременно, когерентно. Регионарные дисфункции проявляются синхронным снижением вентиляции и кровотока. Это закономерно, ибо речь идет о болезнях, приводящих к постепенной, прогрессирующей гибели легочной ткани, проявляющейся, как деструкцией межальвеолярных перегородок (эмфиземой), так и рубцовыми изменениями в ней (пневмосклерозом). Если эмфизематозные изменения в легочной ткани явно преобладают над пневмосклерозом, может развиваться бронхообструктивный синдром, несколько напоминающий таковой при обструктивной болезни легких на поздних стадиях ее развития. Когда деструкция межальвеолярных перегородок, как бы “прячется” в зонах фиброзных изменений, которые препятствуют вздутию легочной ткани, то заболевание, по своей функциональной характеристике становится рестриктивным. В этой группе заболеваний развитие эмфиземы связано с нарушением легочного

кровообращения. Провоцирующими факторами развития бронхиальной обструкции могли быть тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии ( $p < 0,02$ ,  $OR=3,7$  (1,5-8,7)), а также нарушениями перфузии, в зоне фиброзных изменений, характерными для процесса тромбоз «in situ» ( $p < 0,04$ ,  $OR=2,9$  (1,8-7,6)).

При проведении статистического анализа с использованием пакета SPSS – 20.0, расчетом точного критерия Фишера ( $p$ ) и статистики Менделя-Хэнзеля с расчетом отношения шансов ( $OR$ ), были выявлены следующие симптомы, определяющие развитие бронхиальной обструкции у больных интерстициальными заболеваниями легких: мозаичность легочного рисунка -  $p < 0,026$ ,  $OR=3,6$  (1,1-11,3); дефекты микроциркуляции и неравномерность перфузии в верхних отделах легких -  $p < 0,022$ ,  $OR=3,6$  (1,1-11,3); наличие кистозно-буллезной перестройки легочной ткани -  $p < 0,017$ ,  $OR=2,8$  (1,2-8,6); деструкция межальвеолярных перегородок (эмфизема) -  $p < 0,04$ ,  $OR=2,9$  (1,8-7,6).

## ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Прогрессирующая бронхиальная обструкция с нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности развивается при целом ряде хронических болезней дыхательной системы: хроническая обструктивная болезнь легких, хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких, гистиоцитоз Х, облитерирующий бронхиолит, тяжелая форма бронхиальной астмы и т.д. Развитие бронхообструктивных заболеваний происходит в результате дегенеративно-дистрофических изменений и/ или воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхиального дерева вследствие разнообразных причин эндогенного и экзогенного характера: длительным воздействием табачного дыма, пыли, поллютантов, токсических газов, аллергенов, респираторных инфекций (Чучалин А.Г., 2015; Авдеев С.Н., и др., 2015; Abbott G.F. , 2009; Jobst B.,et al., 2016). Патологический процесс, начинающийся в бронхах, затрагивает легочную паренхиму, плевру, дыхательную мускулатуру и сосудистое русло.

Нарушение бронхиальной проходимости (синдром бронхиальной обструкции) приводит к альвеолярной гипоксии и последующей артериальной гипоксемии, которая приводит к повреждению сосудистого эндотелия, что сопровождается снижением продукции эндогенных релаксирующих факторов: простациклина (PGI<sub>2</sub>), простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), оксида азота (NO) и повышением образования факторов вазоконстрикции: эндотелина-1, тромбксана и др., усиливающих адгезию тромбоцитов и вызывающих микротромбозы (Авдеев С.Н., 2015, Наконечников С.Н., 2011; Прониченко Л. В., 2011; Явная И.К.2012). В проведенном экспериментальном исследовании при формировании ХОБЛ-подобного состояния были получены данные, указывающие на то, что уже на ранней стадии заболевания (15 день эксперимента) в легких животных формируются нарушения капиллярного кровотока (диффузные и локальные субсегментарного уровня), увеличивающиеся по мере прогрессирования

патологического процесса. К 30 дню – времени формирования модели ХОБЛ средней тяжести (Кузубова Н.А., и др., 2009), нарушения легочного кровообращения распространялись на сегменты легких. На этих же сроках в 22,5% был отмечен эффект артериовенозного шунтирования крови в легких. К 60-му дню преобладали локальные нарушения перфузии, занимающие сегменты и доли легких.

Нарушения микроциркуляции подтверждались результатами морфологического исследования бронхолегочной системы, сосудов легочной артерии и морфологическим и морфометрическим исследованием миокарда. Воздействие повреждающего фактора (экспозиции NO<sub>2</sub>) отражалось, как на бронхах, так и на сосудах легких. Происходили изменения в паренхиме легких: неравномерное утолщение межальвеолярных перегородок перибронхиальных и прикорневых зон, и наоборот их истончение в субплевральных отделах, формировались участки панацинарной и иррегулярной эмфиземы. Уменьшалось число функционирующих капилляров, сужался их просвет за счет увеличения структурных изменений стенки сосудов. Полученные результаты были сопоставимы с данными морфометрического исследования ветвей легочной артерии у больных с ХОБЛ, проведенными Быкановой А.В., (2007) и Sharon I.S.Rounds (1995), которые трактовали выявленные изменения как проявление хронического воспаления, на фоне которого сформировался морфологический субстрат для развития необратимой обструкции бронхов и изменений микроциркуляции в легких.

Нарушения микроциркуляции могут возникать не только за счет структурных изменений в паренхиме легких и в стенках сосудов легочной артерии, но и нарушением их тонуса. Совокупность этих изменений может быть важнейшей причиной формирования легочной гипертензии у больных с ХОБЛ (Авдеев С.Н., 2013, Orr R.,2012). Для выявления ответов на эти вопросы мы исследовали состояние гладких мышц изолированных колец легочных артерий при поэтапном развитии ХОБЛ-подобного синдрома у крыс, а также определяли

роль отдельных медиаторных систем участвующих в дилатации легочных сосудов. Исследование механизмов изменения вазодилатации проводили на фоне вазоконстрикции легочной артерии инициированной агонистом  $\alpha$ -адренорецепторов фенилэфрином. В исследованиях по изучению изменений вазодилатации использовали: нитросорбид (донор оксида азота, NO), верапамил (блокатор медленных кальциевых каналов L-типа), ацетилхолин (медиатор холинергической системы), изопротеренол (агонист  $\beta$ -адренорецепторов и стимулятор эндотелий-зависимой вазодилатации), капсаицин (активатор афферентных окончаний C-волокон).

Вазодилататорное действие ацетилхолина, изопротеренола и капсаицина опосредованное. Так по данным Зайко Н. Н. и др., 1996, Caulfield and Birdsall, 1998, ацетилхолин оказывает действие на M-холинорецепторы, преимущественно подтипа M<sub>3</sub>, расположенных на эндотелиальных клетках и активирующих выделение NO. Действие капсаицина направлено на особый тип ваниллоидных рецепторов (VR), присутствующих, преимущественно, на мембране C-волокон. Экзогенная и эндоненная стимуляция VR части C-афферентов вызывает выделение из их окончаний нейропептидов: субстанции П, кальцитонин ген-родственного пептида (CGRP), нейрокинина А и др. Их вазодилататорное действие хорошо известно (Поленов и др., 1995; Золотарев, Ноздрачев, 2001). Действие изопротеренола (синтетический катехоламин) направлено на стимуляцию бета-2- адренорецепторов, расположенных в стенках легочных артерий. Биологический эффект действия изопротеренола связан с активацией аденилатциклазы и повышением внутриклеточного содержания цАМФ (С.А.Габрусенко, 2004, Княжеская Н.П.и др., 2008; Dimitrow P.P. et al., 2000).

В проведенном исследовании при развитии и прогрессировании ХОБЛ-подобного синдрома у крыс не отмечалось достоверного повышения констрикторной реакции препаратов легочной артерии через 15 и через 30 дней после начала воздействия NO<sub>2</sub>, а через 60 дней эффект фенилэфрина на тонус препарата легочной артерии достоверно снижался ( $p < 0,05$ ) до  $70,9 \pm 1,8$  мг, что,

вероятно, было связано с развитием фиброза стенки легочной артерии и/или уменьшением количества или чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов. В интактной группе животных все исследованные фармакологические препараты-вазодилататоры достоверно, дозозависимо, уменьшали эффект фенилэфрин-стимулированной констрикции изолированных легочных артерий. На раннем этапе формирования ХОБЛ-подобного состояния после 15-дневной экспозиции  $\text{NO}_2$  сохранялась реактивность легочной артерии при воздействии блокатора медленных кальциевых каналов верапамила и активатора афферентных окончаний С-волокон – капсаицина при всех использованных дозах, начинало снижаться действие донора оксида азота нитросорбида. При введении в перфузат агониста  $\beta$ -адренорецепторов - изопротеренола и медиатора холинергической системы – ацетилхолина дилатационная реакция легочных артерий была достоверно меньше ( $p < 0,05$ ), чем в интактной группе. Уменьшение числа (или чувствительности)  $\beta$ -адренорецепторов отмечалось начиная с 15 дня воздействия и нарастало до 30 дня, затем релаксирующий эффект резко снижался, чем свидетельствовало снижение вазодилататорного действия изопротеренола, кроме того, на препаратах легочных артерий крыс отсутствовал дозозависимый характер дилатационного эффекта изопретеренола. Снижение вазоактивных эффектов активатора афферентных окончаний С-волокон наблюдалось только после 60 дней воздействия диоксида азота. Полученные результаты могут быть связаны с тем, что препарат, воздействуя на терминали афферентных волокон С-типа высвобождает «медиаторы воспаления»: субстанцию Р, кальцитонин ген-родственный пептид, вазоактивный интестинальный пептид, нейрокинин А, которые проникая в микрососуды активируют NO-синтазу эндотелия и под ее влиянием из L-аргинина образуется активная форма NO, что ведет к уменьшению мышечного тонуса сосудов и их расширению (Поленов С.А., 1995, и др., Taddei S., et.al., 2001).

Снижение вазоактивных свойств блокатора кальциевых каналов верапамила начинало проявляться после 30-дня эксперимента, что может быть связано с

развитием ремоделирования сосудов легких с изменением их структуры, механических свойств и местной регуляторной (эндотелиальной) функции, а также с перестройкой микрососудистого русла с уменьшением числа или плотности капилляров. Похожие результаты о снижении тонуса сосудов на введение препарата группы блокаторов медленных кальциевых каналов были получены при исследовании изменений сосудов большого круга кровообращения при артериальной гипертензии (Красницкий В.Б., 2007, Dusseau J., 1993, Rakusan K., 1994, Muiesan L., 1999, Schiffrin B., 2002).

На фоне формирования ХОБЛ-подобного состояния вазодилаторные свойства донора оксида азота нитросорбида начинали снижаться с 15 дня эксперимента, увеличиваясь по мере развития патологического процесса, снижение вазодилатации составило к 60-му дню эксперимента 42,1% в сравнении с интактной группой, что может быть связано со снижением экспрессии или повышенной деградации растворимой гуанилилциклазы и, как следствие, снижения образования циклического гуанозинмонофосфата, являющегося сигнальной молекулой для релаксации гладких мышц. Это находит подтверждение в литературе. В исследованиях Jernigan N. L., et al., 2006, Zakynthinos E., et al., 2011 было показано, что снижение выделения оксида азота, связанное с нарушением функции эндотелия, наблюдается уже на самой ранней стадии ХОБЛ и является одной из причин вазоконстрикции и запуска ремоделирования стенки легочных артерий с последующим формированием легочной гипертензии и легочного сердца. Снижение вазодилаторного действия ацетилхолина оказалось наибольшим в сравнении с другими вводимыми веществами, составив 47,3% в сравнении с интактной группой, причем это действие продолжало снижаться к 60-дню эксперимента, это объясняется непосредственным действием ацетилхолина на гладкомышечные клетки, вызывая их сокращение, по-видимому, количество М-холинорецепторов, преимущественно подтипа М<sub>3</sub>, расположенных на эндотелиальных клетках и

активирующих выделение NO начинает резко сокращаться уже на ранней стадии заболевания (Зайко Н. Н. и др., 1996, Caulfield and Birdsall, 1998).

Проведенное исследование продемонстрировало динамику повреждения рецепторных структур, участвующих в формировании сосудистого тонуса легочных артерий в процессе развития экспериментальной модели ХОБЛ (рис.62). Было установлено, что на самом раннем этапе развития заболевания (15 дней эксперимента) резко снижается функция эндотелия, о чем свидетельствует снижение вазодилатационных свойств ацетилхолина (на 25,5% в сравнении с интактной группой), начинает снижаться чувствительность бета-2-адренорецепторов (на 25% в сравнении с интактной группой), расположенных в стенках легочных артерий, что приводит к снижению внутриклеточной аденилатциклазы, участвующей в синтезе цАМФ, в свою очередь влияющей на выработку NO и, тем самым, на функцию эндотелия (Davel AP, et al., 2015).

На следующем этапе (30 дней) изменения функции эндотелия увеличиваются, на что указывает уменьшение дилататорной активности в ответ на введение донора оксида азота – нитросорбида и блокатора Ca-каналов верапамила, медиатора холинергической системы – ацетилхолина. И только на поздней стадии развития патологического процесса изменяется активность активатора афферентных окончаний С-волокон – капсаицина, что связано со снижением выделения нейропептидов: субстанции П, кальцитонин ген-родственного пептида (CGRP), нейрокинина А и др.. Полученные данные определенной степени объясняют, почему одни лекарственные средства эффективно влияют на сосудистый тонус, начиная с ранних стадий развития ХОБЛ (агонисты  $\beta$ 2-адренорецепторов), а другие вызывают вазодилатацию, как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания (донор оксида азота, активатор афферентных окончаний С-волокон), что может быть учтено в лечебной практике.

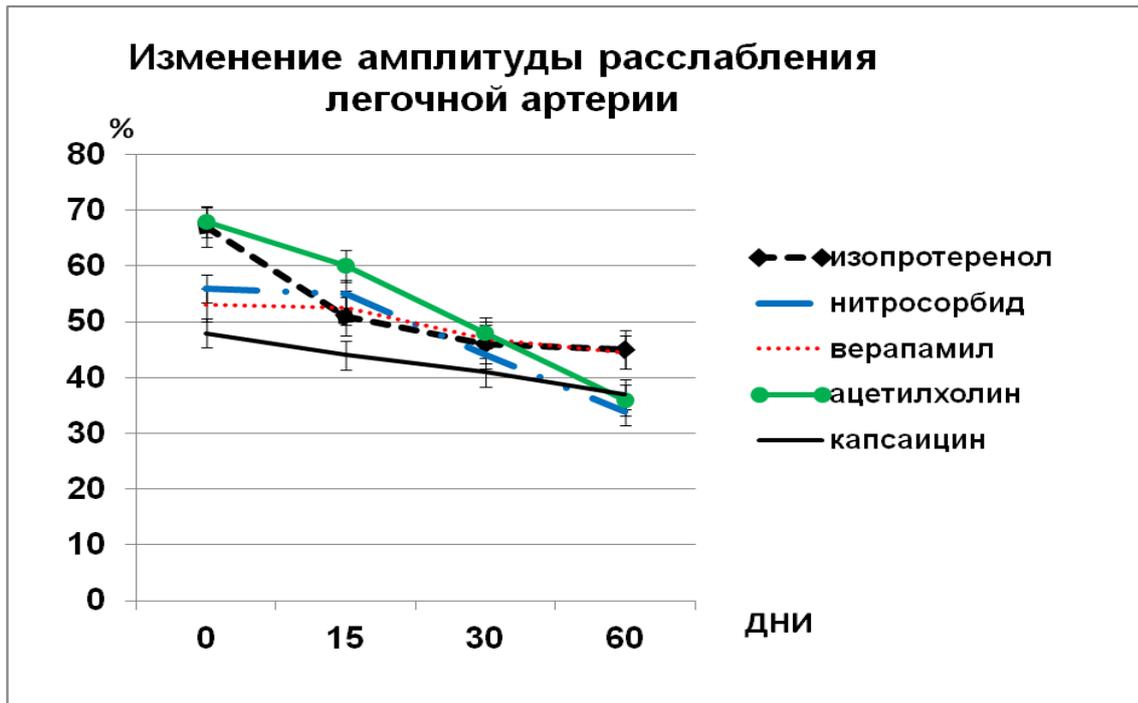


Рисунок 62 - Гистограмма, отражающая изменение амплитуды расслабления легочной артерии в процессе формирования ХОБЛ-подобного состояния

В процессе формирования ХОБЛ-подобного происходило нарушение реактивности легочной артерии, которое проявлялось снижением эндотелий зависимой, NO-зависимой и эндотелий независимой вазодилатации при сохранении вазоконстрикторных реакций.

Известно, что тяжелым осложнением ХОБЛ является развитие хронического легочного сердца (ХЛС), обусловленное нарастанием бронхиальной обструкции, артериальной гипоксемией и ремоделированием артериального русла легких. При этом наблюдаются изменения миокарда в виде гипертрофии, дистрофии, атрофии и апоптоза кардиомиоцитов (преимущественно, правого желудочка сердца) (Черняев А.Е, Самсонова М.В. 2011, 2013, Михеев А.В. 2015). Однако, до сих пор неоднозначны данные по функциональному состоянию левого желудочка. Одни авторы утверждают, что изменения в обоих желудочках миокарда начинаются на раннем этапе формирования ХЛС (Григоренко А.А., 2005, Авдеева С.Н., 2010), другие объясняют ремоделирование камер сердца сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, ГБ)

(Задонченко В.С., и др., 2007; Агеева Т.С., и др., 2013,). В нашем исследовании уже после 15-дневной экспозиции NO<sub>2</sub> наблюдались изменения в сердечной мышце крыс, проявляющиеся увеличением числа капилляров, приходящихся на один кардиомиоцит стенки правого предсердия, что, по мнению Черняева А.Е., 2013, Двораковской И.В. и др., 2014, может в дальнейшем приводить к гипертрофии этой части миокарда, наблюдались признаки стаза крови в сосудах. При удлинении продолжительности воздействия NO<sub>2</sub> изменялась толщина стенок левого желудочка (на 74% по сравнению с интактной группой), причем, при дальнейшей экспозиции NO<sub>2</sub> толщина стенки не менялась в сторону увеличения. Полученные результаты подтверждают данные Григоренко А.А., 2005, Авдеева С.Н., 2010 о раннем вовлечении в патологический процесс левых отделов сердца и поражение левого желудочка возникает у больных с ХОБЛ не только с сопутствующей патологией (ИБС), но и при формировании самого заболевания – ХОБЛ, что влечет к нарушениям гемодинамики в легких и застою крови в малом круге кровообращения (Жук О.А., и др., 2014, Михеев А.В. 2015, Malerba M., 2009, Chong J., 2011, Rodríguez E., et al., 2014). На 60-й день воздействия NO<sub>2</sub> возникала гипертрофия правого желудочка и межжелудочковой перегородки. Развитие гипертрофии сопровождалось дилатацией полостей правого и левого желудочков сердца.

Проведенное экспериментальное исследование продемонстрировало динамику изменений микроциркуляции в миокарде при формировании ХОБЛ-подобного синдрома и развития морфологических изменений бронхолегочной и сосудистой систем.

Нарушение эндотелиальной функции воспалительно-измененных сосудов малого круга, сдавление и запустевание артериол и капилляров вследствие эмфиземы и фиброза, ремоделирование сосудов легочной артерии (разрастание эластической ткани и гипертрофия мышечного слоя) способствуют возрастанию сосудистого сопротивления и повышению давления в легочной артерии

(Киняйкин М.Ф., 2010,2012; Кузубова Н.А., и др., 2013, Агеева Т.С., и др., 2013; Жук О.А., и др., 2014; Майкл А.Гриппи, 2014, Михеев А.В. 2015).

Истинная частота легочной гипертензии (ЛГ) у больных хронической обструктивной болезнью легких до сих пор не выяснена окончательно, многие авторы (Авдеев С.Н., 2013, Чазова И. Е., 2015, Царева Н., и др., 2015, Cottin, V. 2010; Stone A.C.,2011; Washko G.R. et al., 2011; Orr R.,2012) описывают редкие случаи повышения давления в системе легочной артерии, Повышение давления в системе легочной артерии происходит по мере утяжеления ХОБЛ и коррелируют с ухудшением состава газов артериальной крови. По наблюдениям Oswald-Mammosser M, et al., 1991 повышение давления в легочной артерии происходило лишь у 20% обследованных с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких.

Полученные результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что на ранней стадии заболеваний, сопровождающихся бронхообструкцией, таких как ХОБЛ легкого течения, гистиоцитоз Х, саркоидоз, ревматоидный артрит, изменений основных показателей вентиляционной функции легких не наблюдается. Однако обструктивные заболевания легких, согласно общепринятым данным, вошедшим во все учебники и руководства, являются причиной дыхательной недостаточности вентиляционного типа. При этом основными проявлениями такой ДН является повышение  $P_aCO_2$  с одновременным снижением  $P_aO_2$ . Однако отсутствие изменений  $P_aCO_2$  в течение долгого времени свидетельствует, как минимум о дополнительном механизме нарушения газообмена в легких. С учетом того, что в легких преобладают нарушения микроциркуляции над структурными изменениями в паренхиме, появляется гипоксемия, без гиперкапнии, мы считаем, что одновременно с нарушением вентиляции в легких происходит нарушение перфузионного характера, что позволяет говорить о начальных проявлениях дыхательной недостаточности перфузионного типа.

По мере нарастания степени тяжести заболеваний у всех больных увеличиваются нарушения микроциркуляции, проявляющиеся дефектами кровообращения на субсегментарном и сегментарном уровнях. У больных среднетяжелой ХОБЛ начинают формироваться основные типы нарушений кровотока в легких: верхне-долевой, нижне-долевой и мозаичный тип. То есть, в патологический процесс вовлекаются не только сосуды, расположенные в верхних долях легких, но и сосуды, расположенные в средних и нижних отделах, т.е. по функциональному типу «с постоянной циркуляцией крови», дефицит перфузии возрастает до -30%. Дальнейшее снижение перфузии может быть обусловлено как компрессией мелких сосудов за счет эмфизематозного вздутия (Черняев А.Е, Самсонова М.В., 2011,2013), так и происходящими изменениями в сосудистой стенке (Быканова А.В., 2007, Неклюдова Г.В.2010), ведущими к уменьшению просвета сосудов системы легочной артерии, в крови пациентов с ХОБЛ увеличивается концентрация белков-маркеров эндотелиальной дисфункции и повышается содержание VEGF, участвующего в перестройке стенок легочной артерии (Katoh M., 2014). Известно также, что на состояние кровообращения в легких влияет текущее воспаление в сосудистом русле, оказывающее негативное действие на реологические свойства крови и на состояние эндотелия (Варюшина Е.А. 2012; Лямина С.В., и др., 2013; Черногорюк Г.Э., и др., 2014; Сапёрова В.Н. 2015), что согласуется с результатами нашего исследования: в крови пациентов со среднетяжелой ХОБЛ достоверно повышается ( $p<0,05$ ) уровень молекул адгезии sVCAM-1, P-селектина и эндотелина-1, 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. При этом степень изменений перфузии у больных с разными типами нарушений микроциркуляции была разной: у пациентов с нижне-долевым расположением нарушений кровотока дефицит перфузии увеличивался и был достоверно выше ( $p<0,05$ ), чем в других подгруппах, нарушения коррелировали с повышением

показателей эндотелина-1 ( $r=0,52$ ) и фактора роста эндотелия (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 астме и ХОБЛ (Bakakos P1, 2016). У пациентов с верхне-долевым типом изменений перфузии повышались значения P-селектина и sVCAM-1, способствующих трансмиграции лейкоцитов в очаг воспаления. При диффузном типе нарушений микроциркуляции выявлены наименьшие изменения кровотока, однако отмечалось достоверная разница ( $p<0,05$ ) в увеличении белка-маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1, в сравнении с другими подгруппами.

На этой стадии заболевания происходит изменение вентиляционно-перфузионных соотношений в легких, на что указывают снижение диффузионной способности легких (соотношение вентиляции и кровотока в альвеолах), появление дефицита перфузии, сопутствующее повышение давления в системе легочной артерии ( $33,2\pm 1,57$  мм.рт.ст.) ( $p<0,05$ ) и изменение газового состава крови. Учитывая тот факт, что при определении газообмена в легких значения  $PaO_2$  достоверно снижаются ( $p=0,041$ ), а показатель  $PaCO_2$  остается в норме, что свидетельствует о развитии локальной гиповентиляции в легких, сопровождающейся компенсаторной гипервентиляцией здоровых участков легких, при этом нарушения микроциркуляции превалируют над вентиляционными, т.е. происходит развитие перфузионной дыхательной недостаточности. На этом этапе заболевания мы не выявляем традиционного шунтирования крови из малого в большой круг кровообращения («справа-налево»), такого, какой бывает при анатомических образованиях (АВФ), при открытом овальном окне, при генетических аномалиях (анемия Фанкони) или при развитии гепато-пульмонального синдрома, когда шунтирование крови происходит на уровне субсегментарных ветвей легочной артерии. Однако,

учитывая развитие гипоксемии, появлении легочной гипертензии, увеличения объема альвеолярного мертвого пространства и дефицита перфузии (снижение накопления РФП в сосудистом русле легких) можно свидетельствовать о включении механизма шунтирования крови через прямые анатомические легочные шунты (открытие резервных сосудов, в том числе «межалвеолярных» капилляров) (Каро К. и др., 1981). По этим резервным сосудам, в обход оксигенируемого капиллярного русла, сбрасывается часть венозной крови, что и приводит к снижению давления в малом круге и к венозному примешиванию и формированию гипоксемии в системном кровотоке (Белебезьев Г.И. и др., 2003; Авдеев С.Н., 2004; Левите Е.М.2014; Daly J.D. 1968; Kudnig S.T., 2003; Pfitzner J., 2005). В проведенном исследовании Амосова В.И. (1996) при выполнении ангиопульмоноскинтиграфии у больных с хронической бронхиальной обструкцией были получены данные, свидетельствующие о развитии «замкнутого шунтирования» крови через систему легочных анастомозов.

Появление зон гиперперфузии, располагающихся в участках неизменной легочной ткани, т.е., в хорошо вентилируемых зонах легких, может быть обусловлено действием рефлекса Эйлера-Лильестранда, который, как известно, возникает вследствие констрикции сосудов в плохо вентилируемых зонах и увеличении тока крови в сосудах, располагающихся в хорошо вентилируемых участках. Выявление зон гиперфиксации радиофармпрепарата в сосудистом русле легких, сочетается со снижением давления в легочной артерии по сравнению с теми случаями, когда зоны гиперперфузии не выявляются. Таким образом, гиперперфузию можно считать компенсаторным механизмом у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения.

Резюмируя вышесказанное, у больных ХОБЛ среднетяжелого течения определяются существенные изменения легочно-сердечной гемодинамики, хотя в литературе имеются лишь единичные указания, согласующиеся с нашими данными (Кузубова Н.А., 2010, Авдеев С.Н., 2015, Washko G.R. et al., 2011). В легких начинает развиваться нарушения не только вентиляции, но и перфузии,

снижается диффузионная способность легких, развивается внутрилегочное шунтирование крови. На фоне снижения легочной перфузии в качестве механизма компенсации формируются локальные зоны повышенного кровотока в структурно неизменной легочной паренхиме, что сопровождается частичной коррекцией давления в легочной артерии до значений, близких к нормальным.

При дальнейшем прогрессировании заболевания синхронно изменяются показатели вентиляционной функции, газообмена в легких и нарушения микроциркуляции: локальные дефекты перфузии занимают не только сегменты, но и доли легких, дефицит перфузии увеличивается до  $-58,4 \pm 4,7\%$ . Значительно снижается диффузионная способность легких и отношение диффузионной способности лёгких к альвеолярному объёму (ДСЛзд –  $33,2 \pm 7,7$ ; ДСЛ/АО –  $34,2 \pm 4,2$ ). Выявляются признаки гипоксемии, вплоть до выраженной ( $47,8 \pm 8,9$  мм.рт.ст.). При этом гиперкапния ( $48,3 \pm 1,9$  мм.рт.ст.) наблюдалась только у пациентов с выраженным дефицитом перфузии ( $-67,3 \pm 5,8 \%$ ). Необходимо отметить, что значительного повышения  $P_aCO_2$  не было выявлено ни у одного пациента, даже со значительным снижением  $P_aO_2$ . Эти данные также свидетельствуют о том, что у больных с ХОБЛ происходит своеобразное «уравновешивание» вентиляционной и перфузионной дыхательной недостаточности (рис. 63).

Появление локальных зон гиперперфузии, не имеющих постоянной локализации у части больных тяжелого течения ХОБЛ указывало на более благоприятное течение заболевания, коррелировало с увеличением продолжительности периодов ремиссии заболевания ( $r=0,64$ ), чем в общей группе больных с тяжелой ХОБЛ, показатели расчетного систолического давления в легочной артерии, газов крови ( $P_aO_2$ ) были достоверно ниже, чем в среднем по группе, а показатели диффузионной способности легких с коррекцией по объёму и показатели альвеолярного объема значимо выше, чем в общей группе. Мы предполагаем, что этот механизм компенсации продолжает действовать и у части больных тяжелого течения ХОБЛ. Вполне вероятно, что происходит

мобилизация сосудистого резерва за счет раскрытия капилляров и увеличения емкости капиллярного русла, что способствует поддержанию стабильных параметров легочного тока крови и насыщению ее кислородом (Адо А.Д., Тетенев Ф.Ф., 2001). У этих больных при проспективном наблюдении мы наблюдали более благоприятное течение заболевания, с меньшим количеством периодов обострения заболевания.

У больных тяжелого и крайне-тяжелого течения выявление локальных зон гиперперфузии, небольших размеров, на фоне выраженного дефицита перфузии более  $-50\%$ , свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе течения заболевания. Полученные данные сцинтиграфического исследования в высокой степени коррелировали ( $r=-0,88$ ) с повышением давления в легочной артерии, со снижением  $PaO_2$  ( $r=0,82$ ), повышением  $PaCO_2$  ( $r=-0,73$ ) и со значительным снижением диффузионной способности, отношением общей диффузионной способности легких к альвеолярному объему ( $r=0,85$ ) и альвеолярным объемом ( $r=0,47$ ). Можно предполагать, что у этих больных вследствие потери резерва сосудистого русла за счет действия комплекса факторов: сдавления сосудов легких эмфиземой, нарушения регуляция сосудистого тонуса, изменения реологических свойств крови и развитием «trombosis in situ», возникает «неэффективная» гиперперфузия.

При значительном снижении  $PaO_2$  ниже 55 мм.рт.ст. и  $PaCO_2$  выше 45 мм.рт.ст. у небольшого количества пациентов (9,6%) при радионуклидном исследовании выявлялось шунтирование крови из малого в большой круг кровообращения, составляющее  $10,7 \pm 1,9\%$ . При повторном обследовании через 2 недели после начала терапии шунтирование крови не было выявлено, нарушения легочной микроциркуляции сохранялись на том же уровне, а давление в легочной артерии имело тенденцию к снижению (достигало  $40,5 \pm 2,3$  мм.рт.ст). Таким образом, артерио-венозное шунтирование крови можно расценивать как компенсаторный механизм снижения давления в системе легочной артерии.

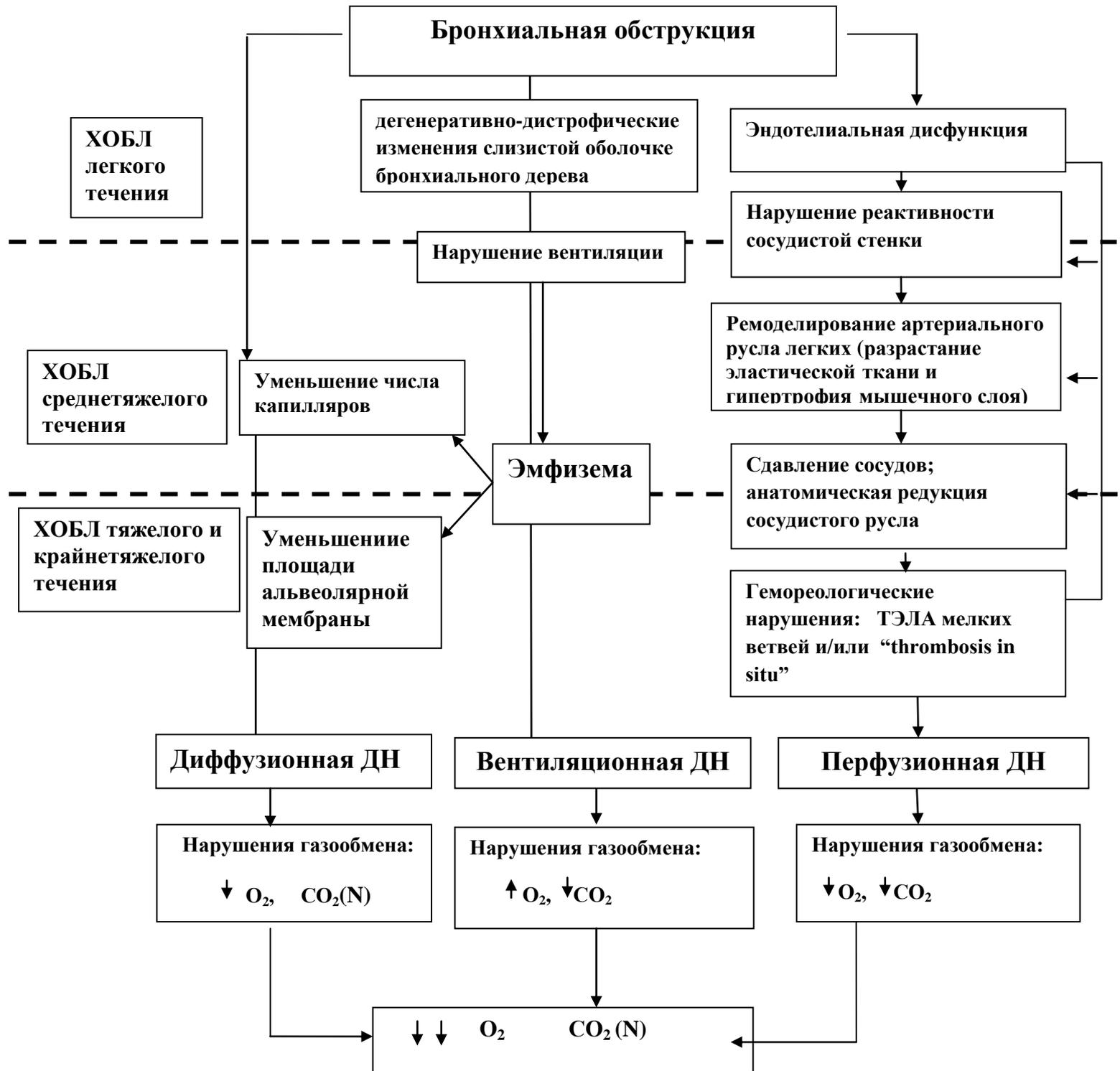


Рисунок 63- Схема развития перфузионной дыхательной недостаточности при обструктивных заболеваниях легких.

Известно, что хронический воспалительный процесс в патогенезе ХОБЛ играет одну из основных ролей. По мнению многих авторов баланс системы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, регулирующих их выработку и взаимодействие, а также привлекающих к месту

воспаления новые иммунокомпетентные клетки, определяет степень перехода обратимой обструкции дыхательных путей в необратимую и, следовательно, определяет тяжесть течения ХОБЛ (Аверьянов А.В. 2008; Суркова Е.А., и др., 2008; 2010; Федосенко С.В., и др., 2011; Наконечников С.Н. и др., 2011; Варюшина Е.А. 2012; Лямина С.В., и др., 2013; Кузубова Н.А. и др., 2014; Черногорюк Г.Э., и др., 2014). Участие провоспалительного цитокина интерлейкина-17 (ИЛ-17) и MCP-1 хемокина, способствующего хемотаксису моноцитов в очаг воспаления при развитии ХОБЛ остается малоизученным. Известно, что ИЛ-17 является мощным регулятором нейтрофилов при развитии воспалительных респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний (L.E. Harrington и H. Park, 2005, Cheng X., et al., 2008; Sonderegger I., et al., 2006; O'Connor W., et al., 2010). Этот цитокин, наряду с ФНО- $\alpha$  обладает профибротической активностью и регулирует, а возможно, запускает фиброзные процессы во всех структурах бронхолегочной ткани и пульмональных сосудов. В исследовании Chenggang Li et al., 2012 у больных, перенесших грипп H1N1, течение которого осложнялось развитием тяжелой пневмонии и распространенным легочным фиброзом, были обнаружены высокие концентрации ИЛ-17 в крови и биопсийном материале легких. Однако, по нашим данным увеличения ИЛ-17 при прогрессировании патологического процесса не наблюдалось, его показатели достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличивались только при обострении заболевания и коррелировали в высокой степени ( $r = 0,97$ ) с выявлением у пациентов пневмонии и плеврального выпота.

Под воздействием провоспалительных цитокинов стимулируется продукция моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1), который формирует воспалительный инфильтрат. В нашем исследовании у пациентов с ХОБЛ были получены данные, подтверждающие результаты Кухтиной Н. Б., 2009, Никитиной В.В., 2010, Кузнецова А.Н. и др., 2011, Viedt С. 2002, которые указывали на роль MCP-1 в развитии воспаления, атерогенеза, изменений сосудистой стенки. По нашим данным показатели моноцитарного

хемотаттрактантного протеина-1 достоверно ( $p < 0,01$ ) увеличивались по мере увеличения степени тяжести заболевания и возрастали в разы при обострении заболевания. Была отмечена высокая корреляционная зависимость ( $r = 0,84$ ) повышения в сыворотке крови МСР-1 с показателями молекул адгезии sVCAM-1, что может свидетельствовать об активации эндотелия и стимуляции неоваскуляризации при воспалении.

Так как при бронхообструктивной патологии легких хроническая гипоксемия и персистирующее воспаление приводят к повреждению сосудистого эндотелия и снижению продукции эндогенных релаксирующих факторов: простациклина, простагландина, оксида азота - и повышению образования факторов вазоконстрикции: эндотелина-1, тромбксана и др., усиливающих, кроме того, адгезию тромбоцитов и вызывающих микротромбозы (Макарова М.А., 2011; Овчаренко С.И., 2015, Sprunger D.B. 2012). По данным Vignon J., 1980, Derenne et al., 1998, Черняев А.Л., 2013, Лукиной О.В., 2013 возникновение тромбоза кровеносных сосудов легких возникает достоверно чаще у больных с ХОБЛ (в 20-80%), чем в среднем по популяции. В проведенном нами исследовании нарушения кровообращения, связанные с развитием ТЭЛА мелких ветвей, определялись у 45% обследованных (98 пациентов), причем в 11% случаев у больных ХОБЛ, с сопутствующей инфаркт-пневмонией, в процессе регресса воспалительных изменений, связанных с обтурацией просвета легочной артерии, происходило образование кистозно-буллезных полостей, это указывает, что ТЭЛА мелких ветвей является не только источником ухудшения состояния больных с ХОБЛ, но и способствует формированию новых кистозно-буллезных полостей, но также является одним из механизмов нарушения перфузии.

У пациентов с интерстициальной патологией легких (гистиоцитоз Х, ревматоидный артрит, саркоидоз) в начальной стадии заболевания вначале происходит поражение микрососудов легких, а затем отмечаются изменения дистальных отделах бронхиального дерева, что проявляется в изменениях в паренхиме легких и в функциональных показателях спирометрии. Изменения

микроциркуляции и бронхиального дерева в процессе развития патологического процесса происходят одновременно, когерентно. Регионарные дисфункции проявляются синхронным снижением вентиляции и кровотока. Это закономерно, ибо речь идет о болезнях, приводящих к постепенной, прогрессирующей гибели легочной ткани, проявляющейся, как деструкцией межальвеолярных перегородок (эмфиземой), так и рубцовыми изменениями в ней (пневмосклерозом). Если эмфизематозные изменения в легочной ткани явно преобладают над пневмосклерозом, может развиваться бронхообструктивный синдром, несколько напоминающий таковой при обструктивной болезни легких на поздних стадиях ее развития. Когда деструкция межальвеолярных перегородок, как бы “прячется” в зонах фиброзных изменений, которые препятствуют вздутию легочной ткани, то заболевание, по своей функциональной характеристике становится рестриктивным. В этой группе заболеваний развитие эмфиземы связано с нарушением легочного кровообращения. Провоцирующими факторами развития бронхиальной обструкции могли быть тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии ( $p < 0,02$ ,  $OR=3,7$  (1,5-8,7)), а также нарушениями перфузии, в зоне фиброзных изменений, характерными для процесса тромбоза «in situ» ( $p < 0,04$ ,  $OR=2,9$  (1,8-7,6)).

Известно, что при ХОБЛ повреждение эндотелия является одним из основных факторов развития нарушений в микроциркуляторном русле легких и связанных с ним морфологических изменений. Однако, терапевтическое лечение ХОБЛ направлено на уменьшение бронхиальной обструкции и воспалительных изменений в бронхах и паренхиме легких. В зависимости от состояния больного и сопутствующей патологии назначаются бронходилататоры, глюкокортикоидные препараты, противовоспалительные препараты и антибиотики (Гайнитдинова В.В., др., 2015; Авдеев С.Н.2015; Rossi A., et al., 2015). В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по ХОБЛ (2017) и рекомендациям Европейского респираторного общества (GOLD 2017) ведущее значение в лечении больных отводится бронхолитикам длительного действия

(холинолитики, бета-2-агонисты) и их комбинациям. Современные стандартные фармакологические схемы лечения ХОБЛ не имеют непосредственного влияния на сосудистые нарушения, играющие важную роль в патогенезе этого заболевания, а также у больных с сопутствующей сосудистой патологией (Chhabra S.K., 2010, Takahashi T., 2012, Schmidt K., 2016). У большинства пациентов с ХОБЛ в возрастной категории от 50 лет и старше имеются системные проявления заболевания: легочная гипертензия (ЛГ), атеросклероз с формированием ишемической болезни сердца (ИБС), системной артериальной гипертензией (АГ), дисциркуляторной энцефалопатией и ангиопатии с повышенным риском образования тромбов (Кароли Н.А., 2007). Сердечно - сосудистые заболевания оказывают влияние на течение ХОБЛ, качество жизни, частоту обострений, прогноз и смертность (Овчаренко С.И., 2015; Cavaille`s A. et al., 2013), поэтому для этих больных необходим особый подход в лечении.

В проведенном экспериментальном исследовании по моделированию ХОБЛ-подобного состояния у крыс были получены данные, свидетельствующие о положительном эффекте препаратов с ангиопротекторными свойствами на восстановление эндотелиальной регуляторной функции и микроциркуляции в легких. В результате лечения животных с моделированным ХОБЛ-подобным состоянием отмечено улучшение легочной микроциркуляции, проявляющееся исчезновением долевого нарушения перфузии и включением в кровоток резервных зон. Действие препаратов распространялось и на снижение сократительной активности гладких мышц легочных артерий и состояние их стенок. При морфологическом исследовании выявлено достоверное уменьшение ( $p < 0,05$ ) толщины стенки сосудов, увеличилась доля просвета сосуда в его общем диаметре. В работе были проанализированы результаты лечения больных с ХОБЛ средней тяжести течения и с ХОБЛ тяжелого течения с сопутствующей артериальной гипертензией и дисциркуляторной энцефалопатией. Больным был предложен вариант стандартной терапии для лечения ХОБЛ (комбинация препаратов олодатерол 2,5 мкг (бета<sub>2</sub>-адреномиметик длительного действия) +

тиотропия бромид 2,5 мкг(м-холиноблокатор)) с добавлением препарата сулодексид, который позволяет проводить фармакологическую коррекцию дисфункции эндотелия сразу по нескольким направлениям: воздействуя на синтез эндотелиальных факторов, уменьшая связывание эндотелия с прокоагулянтами, снижая апоптоз эндотелиоцитов, уменьшая действия повреждающих факторов (Кузнецов М.Р. и др., 2015; Харенберг Дж. 2009, Andreozzi G. M.2012, Coccheri S.,et al., 2013, 2014; Hoppensteadt D.A.2014). В нашем исследовании был проведен комплексный анализ изменений кровообращения в легких, показателей белков-маркеров эндотелиальной дисфункции, данных ЭХО-КГ сердца и вентиляционной функции легких у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения при лечении по двум схемам: первая схема - базисная терапия (в соответствии с рекомендациями GOLD), вторая схема - базисная терапия + курсовое лечение сулодексидом в суточной дозе 500ЛО (2 капсулы по 250 липопротеинлипазных единиц)- 2 месячных курса в год (1 раз в 6 месяцев) для пациентов ХОБЛ средней тяжести и 4 месячных курса в год (1 раз в 3 месяца) для пациентов ХОБЛ тяжелого течения. Динамика изменений микроциркуляции в легких в зависимости от проводимой схемы лечения имела свои особенности. Значимый эффект от базисной терапии был получен только у пациентов с верхне-долевым типом нарушений микроциркуляции, однако, он был ниже, чем при лечении препаратом с ангипротективными свойствами, при котором кровообращение увеличивалось ( $p<0,05$ ) во всех отделах легких. Результаты, характеризующие изменение кровообращения в легких коррелировали в средней степени ( $r=0,39$ ) со снижением в крови молекул клеточной адгезии - sVCAM-1 и P-селектина и в низкой степени ( $r=0,14$ ) со снижением значений эндотелина-1. У пациентов, получающих дополнительно к базисной терапии препарат Сулодексид, в большей степени отмечался положительный клинический эффект (в 76,3% случаев при среднетяжелой ХОБЛ и в 60,6% случаев с тяжелой ХОБЛ), в сравнении с группой пациентов, получавших базисную терапию (52,1% случаев

при среднетяжелой и в 29,6% тяжелой ХОБЛ), что подтверждалось частичным восстановлением кровообращения в легких, снижением давления в легочной артерии и уменьшением показателей белков-маркеров эндотелиальной дисфункции.

## ВЫВОДЫ

1. Нарушения перфузии возникают на самом раннем этапе развития бронхообструктивной патологии легких, до выявления бронхообструкции методами функциональной диагностики, нарастают по мере увеличения тяжести патологического процесса и сопровождают бронхообструкцию любого генеза вне зависимости от причины заболевания.
2. Вентиляционная дыхательная недостаточность вследствие бронхообструктивной патологии легких осложняется перфузионной, а впоследствии и диффузионной дыхательной недостаточностью.
3. У экспериментальных животных при формировании бронхообструктивного синдрома происходит снижение эндотелий-зависимой, а с увеличением тяжести состояния и эндотелий-независимой вазодилатации, при сохранении неизмененных вазоконстрикторных реакций легочной артерии.
4. Одним из механизмов расстройств микроциркуляции в легких при ХОБЛ является повреждение эндотелия. Применение препаратов с эндотелиотропным действием (сулодексид и розувастатин) в эксперименте и в клинике способствует улучшению легочного кровотока и снижению выраженности воспаления в легочной ткани.
5. Нарушение легочной перфузии при ХОБЛ разнородно по преимущественной локализации, которая не связана с тяжестью заболевания, и выявляется в верхних, нижних отделах легких или диффузно.
6. Повышение показателей эндотелиальных белков коррелирует с повышением давления в системе легочной артерии и степенью дефицита перфузии и коррелирует с преимущественной локализацией нарушения перфузии легких: при верхне- долеом типе с уровнями молекул адгезии -sP-селектина и sVCAM-1; при диффузном - с уровнем сосудосуживающего пептида - эндотелин-1; при нижне- долеом типе с уровнем сосудисто-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) и эндотелином-1, что, вероятно связано с различным механизмом развития перфузионных нарушений легких.

7. В качестве механизма компенсации нарушения легочной перфузии и повышения давления в ЛА у больных с бронхообструктивной патологией легких формируются: независимых механизма: локальные зоны гиперперфузии в структурно неизменной легочной паренхиме (у 54,6% пациентов) и шунтирование крови на уровне субсегментарных легочных артерий (у 10% пациентов), что приводит к частичному снижению давления в легочной артерии до значений близких к нормальным и нормализации газового состава крови. При тяжелых формах бронхообструктивной патологии, сопровождающихся диффузными структурными нарушениями (эмфиземой) и значительным увеличением дефицита перфузии более 50%, формирование зон гиперперфузии теряет компенсаторный эффект, и имеет отрицательное прогностическое значение.
8. В прогрессировании расстройств легочного кровообращения при хронической бронхиальной обструкции имеет значение развитие ТЭЛА мелких ветвей и/или «thrombosis-in-situ», которые утяжеляют перфузионный компонент дыхательной недостаточности и имеют важное значение в патогенезе развития бронхообструктивного синдрома.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокая чувствительность методов перфузионной сцинтиграфии легких (ОФЭКТ) и функциональной МСКТ определяют целесообразность их использования для ранней диагностики нарушений кровообращения в легких у больных с бронхообструктивной патологией легких.
2. У пациентов средне-тяжелого течения хронической обструктивной болезни легких начинают формироваться основные типы нарушений кровотока в легких: верхне-долевой, нижне-долевой и мозаичный тип. В зависимости от сформировавшегося типового нарушения легочного кровообращения отмечается и различная динамика в процессе лечения.
3. Поскольку дисфункция эндотелия является одним из звеньев патогенеза хронической бронхообструктивной патологии целесообразно применение препаратов с эндотелиотропным действием для лечения больных.
4. Для выявления дефицита перфузии и его количественного подсчета целесообразно выполнение ОФЭКТ легких с последующей обработкой данных исследования с использованием программы «Анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких».
5. При выявлении коморбидных состояний у больных с бронхообструктивной патологией тяжелого течения необходимо выполнение совмещенного ОФЭКТ-МСКТ исследования.
6. Использование радионуклидных методов исследования с разработанными оригинальными способами обработки результатов исследований способствует выявлению нарушений микроциркуляции на раннем этапе развития патологического процесса, оценке степени дефицита перфузии, расчету объема шунтируемой крови и выявлению коморбидных состояний у больных с хронической бронхообструктивной патологией легких. Их использование дает возможность своевременно поставить диагноз, выявить сопутствующую патологию, оценить влияние проводимой терапии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АнПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АО- альвеолярный объем

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография

ГПЖ – гипертрофия миокарда правого желудочка

ДН - дыхательная недостаточность

ДП -дыхательные пути

ДПЖ – дилатация правого желудочка

ДСЛзд – диффузионная способность легких при задержке дыхания

ДСЛ/АО - отношение диффузионной способности лёгких (ДСЛ) к альвеолярному объёму

ДЛсо – диффузионная способность легких для СО

ДЭ – дисфункция эндотелия

Е/А ЛЖ и Е/А ПЖ – соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого и правого желудочков

ИЛ-17- интерлейкин-17

КТ – компьютерная томография

КСО - коэффициент диффузии

ЛА – легочная артерия

ЛГ – легочная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек

МКК – малый круг кровообращения

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

МОК – минутный объем кровообращения

МОС<sub>25-75</sub> – мгновенная объемная скорость при выдохе 25% -75% ЖЕЛ

МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1

НАНХ – неадренергическая нехолинергическая нервная система

ОЕЛ – общая емкость легких

ООЛ – остаточный объем легких

ОФВ<sub>1</sub>- объем форсированного выдоха за 1с.

ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ — индекс Тиффно (FEV<sub>1</sub>/FVC)

ОФЭКТ-однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОФЭКТ-МСКТ –совмещенное исследование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и рентгеновской компьютерной томографии

ПЖ – правый желудочек

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХЛС – хроническое легочное сердце

ФВД- функция внешнего дыхания

ФМСКТ –функциональная МСКТ (исследование на вдохе и выдохе)

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭХОКГ- эхокардиография

GOLD—Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких.

p – вероятность достоверности различий

r – коэффициент корреляции

t – критерий Стьюдента

NO – оксид азота

NO<sub>2</sub> – диоксид азота

PaO<sub>2</sub> – напряжение кислорода в артериальной крови

PaCO<sub>2</sub> – напряжение углекислого газа в артериальной крови

SO<sub>2</sub> – диоксид серы

sVCAM-1 - растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа

TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

VEGF – фактор роста эндотелия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность/ Авдеев С.Н. //Атмосфера, Пульмонология и аллергология, - 2004. -№1.- С.21-26.
2. Авдеев С. Н., Баймаканова Г. Е. Сердечно сосудистые заболевания у больных ХОБЛ: проблемы выбора лекарственных препаратов/ Авдеев С. Н., Баймаканова Г. Е. // Практическая пульмонология. 2008. -№2.- С.3-8.
3. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях/ Авдеев С.Н. //Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2010.- № 2(37).- С.2-9.
4. Авдеев С.Н. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких, новых подходов к терапии заболевания/ Авдеев С.Н. // Тер.архив.- 2011.-Т.83.№3- С.66-74.
5. Авдеев С.Н.Нарушения газообмена при хронической обструктивной болезни легких/ Авдеев С.Н.// «РМЖ» №7 от 19.03.2013.- с. 353
6. Авдеев С.Н. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей/ Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. //Атмосфера. Пульмонология и аллергология- 2013.- №2(49).- 14 с.
7. Авдеев С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких?/ Авдеев С.Н. //Пульмонология.- 2015.- №4.- С.469-476.
8. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких/ Аверьянов А.В. // Цитокины и воспаление. - 2007.- Т. 6, № 4.- С. 3-8.
9. Аверьянов А.В. Эмфизема легких у больных ХОБЛ: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.43/ Аверьянов Александр Вячеславович. – М., 2008. – 42 с.
10. Аверьянов А.В. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких /Аверьянов А.В., Чучалин А.Г., Поливанова А.Э. // Тер. арх. – 2009. – Т. 81,№3. – С. 9–15.
11. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии / Г.Г. Автандилов. - М., 1973. - 84 с.
12. Агеева Т.С. Дополнительные возможности оптимизации дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и ХОБЛ/ Агеева Т.С., Дубоделова А.В., Кривоногов Н.Г. // Дневник казанской медицинской школы '2 (II) сентябрь 2013 г.- С. 78-81.
13. Адо А.Д. Патофизиология внешнего дыхания (глава 15.1) / Адо А.Д., Тетенев Ф.Ф. // Патофизиология: Учебник для студентов высших медицинских учебных заведений /Под ред. проф. В.В. Новицкого и Е.Д. Гольдберга. Издание 2-е дополненное и переработанное. Томск: изд-во Томского университета.- 2001. -С. 503-525.

14. Айсанов З. Р. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений/ Айсанов З. Р., Авдеев С. Н., Архипов В. В., и др. // Пульмонология.- 2017.-Том 27. № 1- С.13-20.
15. Акрамова Э.Г. Проблемы диагностики коморбидных форм хронической обструктивной болезни легких/ Акрамова Э.Г. // Научное обозрение. Медицинские науки. -2016. -№ 3.- С. 5-22.
16. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, -2009. -659 с.
17. Амосов В.И., Лапекин С.В. «Способ сцинтиграфии легких»//авт.св-во №1425894, 1988.
18. Амосов В.И. Рентгенорадиологическое и компьютерно-томографическое исследование в оценке дисфункций легких при хронических обструктивных заболеваниях: Автореф. дис...д-ра. мед.наук: 14.00.19; 14.00.43/ Амосов Виктор Иванович. – СПб,1996. – 31с.
19. Амосов В.И. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких, Н.Н.Кизименко, В.И.Амосов Лучевая диагностика аномалий и пороков развития легких //Лучевая диагностика органов грудной клетки. Национальное руководство по лучевой диагностике и терапии/Гл.ред. серии акад.РАМН С.К.Тернового - Москва:."ГЭОТАР-Медиа".-2014.-584с.
20. Амосов В.И. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких/ Амосов В.И., Сперанская А.А. //СПб.:ЭЛБИ-СПб.- 2015. – 176 с.
21. Амосов В.И. Радионуклидные методы исследования в алгоритме лучевой диагностики в пульмонологии// Международный VIII Невский радиологический форум,2015 год
22. Асямов К.В. Взаимосвязь качества жизни и показателей функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в фазе обострения/ Асямов К.В. // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. 2011. - №. 2. - С. 36-39.
23. Арифханова С.И. Модификация мембран эритроцитов перфтораном при папиновой эмфиземе у крыс/Арифханова С.И., Зоирова Н.И., Рахматуллаев Х.У., Таджиходжаева Ю.Х. //Патологическая физиология и экспериментальная терапия.-2006.-N1.-С.18-19.
24. Аронов Д.М. Статины - основное лекарственное средство для реального снижения смертности от ИБС./ Аронов Д.М.// Русский медицинский журнал.- 2012.- № 4.- С. 1-7.
25. Атрощенко Е.С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы/ Атрощенко Е.С. // Мед. новости. – 2004.- № 3.-С. 34-38.
26. Ахминеева А. Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца/ Ахминеева А. Х. // Терапевтический архив.- 2014.-№86(3).- С. 20-23.

27. Баздырев Е.Д. Сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. / Е. Д. Баздырев, Е. Б. Герасимова, О. М. Поликутина, И. А. Савельева, С. А. Смакотина, О. Л. Барбараш // Клиницист №1, – 2014, -С. 22-27.
28. Баранова О.П. Саркоидоз./ Баранова О.П., Визель А.А., Илькович М.М. — В кн.: Клинические рекомендации. Пульмонология / Под ред. акад. А.Г.Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 199-209.
29. Баранова О.П. Трудности диагностики саркоидоза легких/ Баранова О.П., Илькович М.М., Сперанская А.А. //Практическая медицина.- 2011- №3(52). - С.58-63.
30. Баранова О.П. Саркоидоз легких – дифференциальная диагностика, лечение// Мат-лы конференции «Современная диагностика и лечение заболеваний легких».- 2012.-Санкт-Петербург.
31. Баркаган З.С. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных./ Баркаган З.С., Костюченко Г.И. //В кн.: Бюллетень СО РАМН. М.: -2006.- №2 (120).-С. 113-138.
32. Бестаев Д.В. Диагностика и вопросы терапии интерстициального поражения легких, ассоциированного с ревматоидным артритом / Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. // Терапевтический архив.- 2013.- №5.- С.84-91.
33. Бестаев Д.В. Сравнительная клиничко-лабораторная и инструментальная характеристика интерстициальных изменений легких при ревматоидном артрите/ Бестаев Д.В., Божьева Л.А., Никонорова Н.О., и др. // Научно-практическая ревматология.- 2014. -№52(3).- С.277–282.
34. Бестаев Д.В. Поражение легких при ревматоидном артрите/ Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. // Научно-практическая ревматология.- 2014.- №4 (52).- С.451-457.
35. Бисенков Н.П. Анатомо-физиологические обоснования оперативных вмешательств на легких и органах средростения./ Бисенков Н.П. //Грудная хирургия.- 1963.- №5.- С.24—26.
36. Блюм Н.Э. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких / Блюм Н.Э., Антонов А.Р., Асадуллина Р.Р., Сафронов И.Д.// РМЖ. Болезни органов дыхания 2006.-№ 22 (274).-С. 1620—1621.
37. Боев С.С. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Вопросы рациональной терапии/ Боев С.С., Доценко Н.Я., Шехунова И.А., Дедова В.О. //Украинский медицинский вестник.- 2015.- №2 (95).-С.29-33.
38. Боголюбов В.М. Радиоизотопная диагностика заболеваний сердца и легких. - М.: Медицина.- 1975. -256 с.
39. Бокарев И.Н. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия лёгочной артерии. / Бокарев И.Н., Попова Л.В. - Медицинское информационное агентство.— 2013.-512 с.

40. Бондарь В.Г. Современные методы оценки микроциркуляции у курящих лиц и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких/ Бондарь В.Г., Хелимская И.В. // Справочник врача общей практики. -2016. -№ 2. -С. 32-39.
41. Бондарь В.Г. Влияние базисной терапии на показатели микроциркуляции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких/ Бондарь В.Г., Хелимская И.В., Рыбалка Е.Д. // Терапевт.- 2015.- № 9. -С. 58-62.
42. Бондарь В.Г. Инновационный подход к изучению микроциркуляторных процессов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой/ Бондарь В.Г., Хелимская И.В // Инновации и инвестиции. -2015. -№ 9.- С. 177-181.
43. Бийболатова К.А. Нарушения функции внешнего дыхания у больных ревматоидным артритом/ Бийболатова К.А., Ахмедханов С.Ш., Джамалутдинова А.Д. // Научно-практическая ревматология.- 2008. -№ 2.- С.16-20.
44. Блатнер Р. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц./ Блатнер Р., Кассен Х., Деринг Х.- М.: Мир, 1983. -280 с.
45. Бродская Т.А. Функционально-метаболическая оценка артериальной ригидности при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме (клинико-экспериментальное исследование): Автореф.дисс... д.м.н.: 14.00.05/Бродская Татьяна Александровна.-Хабаровск.- 2009. -48 с.
46. Бродская Т.А. Экспериментальное моделирование хронической обструктивной болезни легких с табакокурением и проявлением сосудистой дисфункции/ Бродская Т.А., Невзорова В.А., Коцюрбий Е.А., и др. // Сибирский научный медицинский журнал. 2009.- Т: 29, № 1. - С. 60-65.
47. Булаева Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии/ Булаева Н.И., Голухова Е.З. // Креативная кардиология.- 2013.-№ 1.- С.14-22.
48. Булдакова И.А. Изменения артериального сосудистого русла при хронической обструктивной болезни легких/ Булдакова И.А., Григоренко А.А. // Дальневосточный медицинский журнал.-2011.- N 4. - С.115-118.
49. Быканова А.В. Морфофункциональная характеристика легочных и бронхиальных артерий при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, идиопатическом фиброзирующем альвеолите: Авт.реф... канд. дисс.: 14.00.15./Быканова Анастасия Владимировна. Москва.- 2007.- 26 с.
50. Вавилова Т.В.Современные возможности мониторинга и подбора антиагрегантной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Вавилова Т.В., Привалова Е.В., Титова О.Н., Кузубова Н.А. //Пульмонология.- 2011.-N 3.-С.59-63.
51. Васенина Е.Е. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии/ Васенина Е.Е. Левин О.С. //Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2013.-№ 3-4.-С. 41-46

52. Васильева О.С. Спирометрия./ Васильева О.С., Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Рослая Н.А. //В кн.: Профессиональные заболевания органов дыхания/ Национальное руководство. Сер. "Национальные руководства":- Москва.- 2015. -С. 607-633.
53. Варюшина Е.А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации //дисс. ... д.б.н.:03.03.03/Варюшина Едена Анатольевна.- СПб.- 2012.- 256 с.
54. Верткин А.Л. Коморбидность – новая патология. Технологии её профилактики и лечения./ Верткин А.Л., Ховасова Н.О. //Архив внутренней медицины.— 2013. – №4 —С.12.
55. Визель И.Ю. Клинико-функциональные особенности больных хроническим бронхитом, ХОБЛ и бронхиальной астмой, находящихся под наблюдением врача-пульмонолога/ Визель И.Ю., Шмелёв Е.И., Визель А.А.// Медико-фармацевтический вестник Татарстана. — 2008. — № 10 (336). — С. 11.
56. Визель А.А. Результаты скрининга больных с бронхообструктивным синдромом на предприятиях различного профиля/ Визель А.А., Потапова М.В., Визель И.Ю., и др. // Сборник трудов конгресса. XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2009. — Реф. 405. — С.351-352.
57. Визель И.Ю. Результаты динамического наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) в течение от 2 до 5 лет/ Визель И.Ю., Шмелёв Е.И., Визель А.А. // Болезни органов дыхания. — 2010. — №1. — С. 47-54.
58. Визель А.А. Саркоидоз 2013: что нового? // XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей /Под ред. А.Г.Чучалина.- М.- 2014. — С. 254–261.
59. Визель А.А. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации/ Визель А.А., Визель И.Ю. // Русский медицинский журнал. - 2014. — № 5. — С.356-360.
60. Визель А.А. ХОБЛ: перспективы бронхолитической терапии/ Визель А.А., Визель И.Ю.// Вестник семейной медицины.- 2014.- №1.- С. 32-36.
61. Визель А.А. Мультицентровой ретроспективный анализ состояния больных саркоидозом с 10-летним интервалом наблюдения/ Визель А.А. // Клиническая медицина. — 2014. — № 6. — С.28-34.
62. Визель А.А. Саркоидоз. — В кн. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. акад. А.Г.Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа.- 2014. —800 с.
63. Визель А.А. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ): перемены, как повод для обсуждения/ Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Том 8. — № 1. — С. 62-69.
64. Визель И.Ю., Визель А.А., Шаймуратов Р.И. Рентгенологические, лабораторные и функциональные параллели при внутригрудном саркоидозе/

- Визель И.Ю., Визель А.А., Шаймуратов Р.И. // Тер. архив. — 2015. — Том 87. — № 3. — С.48-52.
65. Витер В.Н. Получение жидких газов. Диоксид азота// Химия и Химики.- 2010.-№ 5.
  66. Воронина Л.П. Хроническая обструктивная болезнь легких в практике гериатра/ Воронина Л.П. //Медицинские новости. – 2014.-№3(234).-С.17-22.
  67. Вотчал В.Е. Патофизиология дыхания. - М.: Изд.ЦИУВ.- 1969. – 197 с.
  68. Габуня Р.И. Перфузионная и ингаляционная пульмоноскантинграфия // Клиническая рентгенодиагностика.- М.: Медицина, 1985. -Т. 4.- С. 85–93.
  69. Габрусенко С.А. Гипертрофическая кардиомиопатия: современное состояние проблемы (по материалам сообщения Международного комитета экспертов по ГКМП)// Consilium medicum.- Том 06,N 5.-2004.
  70. Гайнитдинова В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, связь с системным воспалением/ Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Шарафутдинова Л.А., Аллабердина Д.У. //Современные проблемы науки и образования. -2015.- № 2. -С. 52.
  71. Гаврилова Н.А. Влияние сулодексида на функциональное состояние эндотелия у больных сахарным диабетом и диабетической ретинопатией / Н.А. Гаврилова, О.Е. Тищенко // Сахарный диабет. -2011. -№ 2. -С. 66-68.
  72. Гаврисюк В. К. Гистиоцитоз Х: клинические наблюдения/ Гаврисюк В. К., Страфун О. В., Шадрин О. В. и др. //Український пульмонологічний журнал.- 2011.- № 3.-С. 59-63.
  73. Гаврисюк В.К. Редкие интерстициальные заболевания легких:Лангергансклеточный гистиоцитоз легких/ Гаврисюк В.К., Страфун О.В., Шадрин О.В., и др. // Здоровье Украины.- 14.05.2012.- С.32-34.
  74. Гайдес М.А. Регуляция вентиляции и перфузии легких / М.А. Гайдес. Электрон, дан. - Б.м.:б.и., - Режим доступа: URL:<http://www.medlinks.ru/article.php.sid=26509>, свободный - Загл. с экрана. -08.04.2012.
  75. Гичкин А.Ю. Эндотелиальная функция и состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких/ Гичкин А.Ю., Александров А.Л., Перлей В.Е., Кузубова Н.А., Лукина Е.Ю. //Уральский медицинский журнал.- 2010.- N 1.-С.50-54.
  76. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких, пересмотр 2011 г. / пер. с англ.- М.:Российское респираторное общество.- 2012. -82 с.
  77. Горбунков С.Д. Хирургическое лечение дыхательной недостаточности у пациентов молодого возраста с диффузной эмфиземой/ Горбунков С.Д., Черный С.М., Акопов А.Л., и др. // Вестник хирургии им.И.И.Грекова.- 2012.-N 6.-С.27-31.
  78. Горбунов Н.А. Особенности лучевой диагностики хронической обструктивной болезни легких на современном этапе/ Горбунов Н.А., Лаптев

- В.Я., Кочура В.И. и др. // Лучевая диагностика и терапия.-2011.- № 4(2).- С. 33-39.
79. Горбунов Н.А. Лучевая диагностика обострений хронической обструктивной болезни легких/ Горбунов Н.А., Дергилев А.П., Сидорова Л.Д. //Бюллетень Восточно-Сибирского Научного центра Российской академии медицинских наук.-2014.- № 1 (95).- С. 102-111.
  80. Голдовская Л.Ф. Химия окружающей среды / Л.Ф. Голдовская. – М.: Мир;БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2007. – 295 с.
  81. Гриппи Майкл А. Патолофизиология легких. Издание 2 исправленное.- Изд-во Бином.- 2014.- 304 с.
  82. Григоренко А. А. Патоморфология хронического легочного сердца при хроническом обструктивном бронхите/ Григоренко А. А. Дубяга Е. В. //Дальневосточный медицинский журнал.-2005.- №1.-С.76-78.
  83. Григорьева Н. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких:новое о патогенетических механизмах/ Григорьева Н. Ю., Кузнецов А. Н., Шарабрин Е. Г. //Журнал Современные технологии в медицине. -2011.- №1. - С.112-116.
  84. Григорьева Н. Ю. Коморбидный пациент с артериальной гипертонией и ХОБЛ/ Григорьева Н. Ю. // Лечащий врач.- 2016.-№7.-24 с.
  85. Гуревич М.А. Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии/ Гуревич М.А., Долгова Е.В., Кузьменко Н.А. // РМЖ. -2016.- №16. С. 1098-1102.
  86. Давыдова И.В. Блокаторы кальциевых каналов: механизмы действия, классификация, показания и противопоказания к применению/ Давыдова И.В., Перепельченко Н.А., Клименко Л.В. // Газета «Новости медицины и фармации».- Кардиология. -2009.-№274.
  87. Данилов Л.Н., Лебедева Е.С., Кузубова Н.А. и др. Патент № 2360296 «Способ моделирования хронической обструктивной болезни легких» // Бюл. № 18. 27.06.2009.
  88. Двораковская И. В. Патологическая анатомия бронхов и респираторной ткани крыс при воздействии диоксида азота/ Двораковская И. В., Кузубова Н. А., Фионик А. М., и др. // Пульмонология.- 2009.- № 1.- С. 54-61.
  89. Дворецкий Д.П. Физиологическая оценка артерио-венозных анастомозов в малом круге кровообращения // Физиол.журн. СССР.- 1973.- Т.59.- №2. - С.299-306.
  90. Дворецкий Д.П. Исследование легочного кровообращения в экспери- менте // Методы исследования кровообращения / Под ред. Б.И. Ткаченко. - Л.: Наука.- 1976. -С. 125-145.
  91. Дворецкий Д.П. Гемодинамика в легких/ Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И..- М.: Медицина, 1987. - 288 с.
  92. Дворецкий Д.П. Реактивность изолированных артерий. Роль их динамического растяжения/ Дворецкий Д.П., Ярцев В.Н., Караченцева О.В.,

- Гранстрем М.П. // Российский физиологический журнал.- 1998.- Т.84, №1-2.- С.30-38.
93. Диссеминированные заболевания легких / Под редакцией М. М. Ильковича. — М.: ГЭОТАР-Медиа,- 2011. — 480 с.
  94. Емельянов А. В. Современная терапия хронической обструктивной болезни легких //Лечащий врач.- 2004.-N 8.-С.31-38
  95. Жигальцова-Кучинская О.А. Дефицит альфа1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхо-легочной патологии/ Жигальцова-Кучинская О.А., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г. и др. //ВЕСТНИК ВГМУ.- 2015.- ТОМ 14, №6.- С.39-52.
  96. Жила О. В. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ/ Жила О. В., Шапорова Н. Л., Меншутина М. А., Ачкасова В. В. // Земский врач.- 2012.- №4.- С.67-69.
  97. Жук О.А. Оценка ранних признаков дисфункции правых камер сердца у пациентов с ХОБЛ/ Жук О.А., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю., и др. // Уральский медицинский журнал.- 2014.-N 7.-С.112-115.
  98. Жук О.А. Оценка систолической функции правого желудочка с использованием показателей продольной деформации у пациентов с ХОБЛ/ Жук О.А., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю., и др.// Уральский медицинский журнал, 2014.-N 7.-С.107-111.
  99. Задионченко В.С. Артериальная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких/ Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. и др.. — М.: Анархасис.- 2005. — 172 с.
  100. Задионченко В.С. Дисфункция эндотелия и процессы апоптоза у больных хроническим легочным сердцем. / Задионченко В.С., Холодкова Н.Б., Нестеренко О.И.// Российский кардиологический журнал.-2007.- №63 (1).- 2007.- С. 84–87.
  101. Зайков С. В. Бронхообструктивный синдром: Принципы диагностики и терапии //Украинский пульмонологический журнал.- 2009.-№1.- С.45-49.
  102. Завадовский К.В. Радионуклидная диагностика тромбоэмболии легочной артерии: визуализации перфузии и вентиляции легких, оценка сократимости правого желудочка/ Завадовский К.В., Панькова А.Н., Кривоногов Н.Г., Лишманов Ю.Б. //Сибирский медицинский журнал.-2011.- Т.26, №2.- С.14-21.
  103. Западнюк И.П., Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте./ Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. — Киев: Вища школа.- 1983.-383 с.
  104. Зильбер И. Е. Анализ активного профиля лимфоцитов у больных ХОБЛ в период ремиссии и обострения/ Зильбер И. Е. Распопина Н. А. Шуганов А. Е. Салмаси Ж. М., Казимирский А. Н. //Земский врач.-2012.- №1(11).- С. 42-45.
  105. Зельтер П.М., Капишников А.В., Устинов М.С. Оценка состояния легких и сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ и хроническим

- необструктивным бронхитом/ Зельтер П.М., Капишников А.В., Устинов М.С. //Известия Самарского научного центра Российской академии наук.-2015. - Т.17, №2(2).-С.310-314.
106. Зельтер П.М. Структурно-функциональное фенотипирование хронической обструктивной болезни легких/ Зельтер П.М., Устинов М.С., Капишников А.В. //Терапевт.-2014.-№7.-С.18-23.
107. Зубовский Г.А. Пневмосцинтиграфия: клинической практике / Г.А. Зубовский, А.В. Черногорцев, А.А. Назаров // Вестник Российского научного центра рентгендиагностики Министерства здравоохранения России. -2004. - №3. - С. 18-19.
108. Изаксон Э. О патолого-анатомических изменениях легочных сосудов при эмфизематозном процессе в легких: Дис...д-ра мед. СПб, 1870// Пульмонология.- 2005.- №4.- С.42-52.
109. Иванов А.К. Способ определения нарушений капиллярного кровотока в легких/ Иванов А.К., Стрепетова Т.Н., Савин И.Б.// патент на изобретение № 2127545.-1999 г.
110. Иванова Е.В. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста по причине болезней органов дыхания в 2010-2012 гг / Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. //Пульмонология.-2015.- Т.25, №3 2015.- С.291-297.
111. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей / Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. –Санкт\_Петербург: Нордмедиздат.- 2005. – 560 с.
112. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. Библиотека врача-специалиста. /Под ред.М.М.Ильковича. –ГЭОТАР.- 2016.- 560 с.
113. Илькович М. М. ХОБЛ: нозологическая форма или группа заболеваний?/ Илькович М. М., Игнатъев В. А. //Атмосфера. Пульмонология и аллергология. -2002. №1(4). -С.27-29.
114. Иммунологические методы. // Редакционная статья. Медицинская иммунология. -2015.-№17(3s).- С.242-253.
115. Исследование функции аппарата внешнего дыхания. Основы клинической физиологии дыхания. 2-е изд., доп и испр. [под ред. Ф.Ф. Тетенева]. – Томск : Печатная мануфактура.- 2008. – 164 с.
116. Кадушкин А. Г. Роль хемокинов в патогенезе хронической обструктивной болезни легких/ Кадушкин А. Г., Таганович А. Д. // Медицинский журнал. - 2012. - № 2. - С. 139-144.
117. Каменева М.Ю. Синдромы нарушений легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких/ Каменева М.Ю. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания.-2015.- № 56. -С.14-20.
118. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. – М.: Изд-во ВПК.- 2004.-607 с.
119. Каро К. Механика кровообращения./ Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. - Изд-во «МИР».- Москва.- 1981.- 624 с.

120. Кароли Н.А. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких/ Кароли Н.А., Ребров А.П. // Клин. мед. - 2005. - №9. - С. 10-16.
121. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: клиничко-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05./Кароли Нина Анатольевна. М., 2007.
122. Кароли Н.А. Смертность при хронической обструктивной болезни легких. Роль коморбидности/ Кароли Н.А., Ребров А.П. // Клиническая медицина. — 2006. - №7.—С.397-412.
123. Кароли Н.А. Качественная и количественная оценки одышки при различных заболеваниях/ Кароли Н.А., Цыбулина А.В., Ребров А.П. // Дневник казанской медицинской школы .-‘2 (II) сентябрь 2013 г.,- С. 73-77.
124. Картавова В.А. Рентгенологическое исследование при хронической обструктивной болезни легких /Картавова В.А. //Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких/ Под ред. Кокосова А.Н. - СПб.: «Лань» – 2002. – Гл.3.7.2. – С. 161-167.
125. Кетлинский С.А. Th17 — новая линия дифференцировки Т хелперов: обзор данных // Цитокины и воспаление. -2009.- Т. 8, № 2.- С. 3—15.
126. Киняйкин М.Ф. Роль гипоксемии и системного воспаления в формировании легочной гипертензии и хронического легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких./ Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Беседнова Н.Н. и др. // Дальневосточный медицинский журнал. -2010. - № 1.- С. 6–8.
127. Киняйкин М.Ф. Влияние гипоксемии на некоторые клиничко-функциональные показатели, характеризующие качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких/ Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Рассохина Н.Ю., Крамар А.В. // Тихоокеанский медицинский журнал.- 2012.- № 1(47).- С. 77–79.
128. Княжеская Н.П. b2-Агонисты короткого действия: особенности применения при хронических обструктивных заболеваниях легких./ Княжеская Н.П., Динер Н.Е.// Consilium Medicum. Consilium Medicum. (Прил.) -2008.-№ 10.- С. 41-45.
129. Ковалева О.Н. Диагностическое значение определения комплекса интима-медиа для оценки особенностей ремоделирования и атеросклеротического поражения сосудов/ Ковалева О.Н., Демиденко А.В. // Практическая ангиология. 2009.-№1.- С.41-45.
130. Козлова Л.В. Клиническая эффективность применения гликозаминогликанов у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца/ Козлова Л.В., Хохлов Р.А., Ахмеджанов Н.М.// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.-2011.- Том7,№5.- С.584-590.
131. Костюченко Г.И. Атеротромбоз, роль хронического сосудистого воспаления. Обзор литературы. Костюченко Г.И., Никитин Ю.П., Арзамасцев Д.Д., и др.

- //Атеросклероз.-2011.-№ 2. С.49-56.
132. Кологривова И.В. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа/ Кологривова И.В., Кологривова Е.Н., Сулова Т.Е. //Бюллетень сибирской медицины.-2011.- № 4.-С. 93-98.
  133. Конради Г.П. Регуляция сосудистого тонуса. / В сб.: Вопросы регуляции кровообращения, -Изд-во «Наука»:- Л.- 1973.- С. 300-328.
  134. Коненков В.И. Распределение генотипов интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, интерлейкина-10, фактора некроза опухолей- $\alpha$ , фактора роста сосудистого эндотелия у женщин с постменопаузальным остеопорозом / Коненков В.И., Королев М.А., Шевченко А.В., и др. //Акушерство и гинекология.- 2012.- №5. –С.44-52.
  135. Кравченко И. Н. Гематологические показатели свободных от патогенной флоры крыс CD (Sprague Dawley) и мышей CD 1 в норме/ Кравченко И. Н., Хохлова О. Н., Кравченко Н. Н. и др. //Биомедицина.-2008,- Т.1,№ 2, -С.20-30.
  136. Крючкова О.Н. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ: патогенетические особенности и суточная динамика артериального давления/ Крючкова О.Н., Турна Э.Ю., Мартынюк М.А. // КТЖ – 2015.- №2.- С.5-9.
  137. Кудряшова Н.Е. Радионуклидная диагностика при неотложных состояниях// Автореф... дисс.д.м.н.:14.00.19./Кудряшова Наталья Евгеньевна.- Москва.- 2009.- 45 с.
  138. Кузнецова, Н. Ю. Высокорастворимая компьютерная томография в диагностике легочной эмфиземы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких./ Кузнецова, Н. Ю. Труфанов Г.Е., Шустов С.Б., Алескерова Н.Г // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - СПб. -2008.- №2(22).-С. 29-32.
  139. Кузнецов М.Р. Сулодексид в консервативном лечении заболеваний периферических артерий/ Кузнецов М.Р., Косых И.В., Толстихин В.Ю., Кузнецова В.Ф. Магнитский Л.А. // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2015.- Т. 21, №4.- С. 45-50.
  140. Кузнецов А.Н. Роль свободнорадикального окисления и эндотелиальной дисфункции в возникновении и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких/ Кузнецов А.Н., Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г // Терапевтический архив. – 2011. - № 3. – С. 74-78.
  141. Кузубова Н.А. Патофизиологические механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких (клинико-экспериментальное исследование): Дисс. ... докт. мед. н.: 14.00.43./Кузубова Наталия Анатольевна -2009, 337 с.
  142. Кузубова Н.А. Вазорегулирующая функция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности ее медикаментозной коррекции/ Кузубова Н.А., Гичкин А.Ю., Перлей В.Е. //Вестник современной клинической медицины.-2010.- Т. 3, №3.- С. 21-26.
  143. Кузубова Н.А. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии левожелудочковой недостаточности у больных хронической

- обструктивной болезнью легких/ Кузубова Н.А., Гичкин А.Ю., Суркова Е.А., Титова О.Н. // Пульмонология.-2013.-№4.- 4 С. 41-45.
144. Кузубова Н.А. Влияние эндотелиопротекторов на тонус легочных артерий и бронхов на модели обструктивной патологии легких/ Кузубова Н.А., Федин А.Н., Лебедева Е.С., Титова О.Н. // Российский физиологический журнал.- 2014.-N 3.-С.339-347.
145. Кузубова Н.А. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии левожелудочковой недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких/ Кузубова Н.А., Гичкин А.Ю., Суркова Е.А., Титова О.Н. // Пульмонология.- 2013.-N 4.-С.41-45.
146. Кузубова Н.А. Анализ респираторной симптоматики и факторов риска развития хронической обструктивной болезни легких у мужчин трудоспособного возраста Санкт-Петербурга/ Кузубова Н.А., Киселева Е.Л., Титова О.Н., Егорова Н.В. // Здравоохранение Российской Федерации.- 2013.- N 4.-С.15-21.
147. Кузубова Н.А. Изменение дилатационного резерва легочных артерий на этапах формирования хронической обструктивной болезни легких/ Кузубова Н.А., Федин А.Н., Лебедева Е.С., Титова О.Н. // Российский физиологический журнал.- 2013.-N 2.-С.230-237.
148. Кузьмина Л.П. Молекулярные механизмы развития профессиональной ХОБЛ // Семинар «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких — ХОБЛ (вопросы диагностики, клиники, лечения экспертизы)», 18.12. 2015 г.
149. Курденкова А.В. Конспект Лекций «Статистическая Обработка Результатов Испытаний»./ Курденкова А.В., Шустов Ю.С. – М.: ФГБОУВПО «МГТУ им. А.Н. Косыгина», 2013. – 77 с.
150. Кухтина Н. Б. Моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) как фактор воспаления при атерогенезе. Разработка пептидного ингибитора MCP-1 // автор.дисс.....канд.мед.наук:14.00.06./Кухтина Надежда Борисовна.- Москва, 2009, 26с.
151. Куценко С.А. Основы токсикологии. (Научно-методическое издание). – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 720 с.
152. Лебедева Е.С. Воспроизведение в эксперименте хронической обструктивной болезни легких/ Лебедева Е.С., Кузубова Н.А., Данилов Л.Н., и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 2011.-N 11.-С.596-600.
153. Лебедева Е.С. Влияние иммуносупрессии на пневмотоксический эффект диоксида азота/ Лебедева Е.С., Преображенская Т.Н., Двораковская И.В.// WWW.MEDLINE.RU, -Т. 13, Токсикология.- 15 февраля 2012.
154. Левите Е.М., Уклонский А.Н. Роль шунтирования в легких в развитии дыхательной недостаточности // Вестник КРСУ, 2014, Т.14, №5, С.75-78.

155. Лесняк В.Н. Лангергансоклочечный гистиоцитоз X/ Лесняк В.Н., Аверьянов А.В., Данилевская О.В. // Мат-лы IV Международного конгресса Кардиоторакальная радиология, Санкт-Петербург.- 2016.- С.173-181.
156. Леонов С.А., Сон И.М., Вайсман Д.Ш. Основные тенденции заболеваемости населения Российской Федерации в 2012–2013 годах .../ Леонов С.А., Сон И.М., Вайсман Д.Ш. //Менеджер здравоохранения.-2014.- №9.- С.6-19.
157. Лещенко И.В. Острый бронхообструктивный синдром – универсальный синдром бронхообструктивных заболеваний, универсальная симптоматическая терапия/ Лещенко И.В. // РМЖ.- 2014. -№25.- С. 1820.
158. Лишманов, Ю.Б. Радионуклидная диагностика патологии малого круга кровообращения / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, К.В. Завадовский. Томск: STT, -2007. — 204 с.
159. Лишманов Ю.Б. Радионуклидная оценка альвеолярно-капиллярной проницаемости для раннего распознавания нозологической принадлежности инфильтрата в легком / Ю.Б. Лишманов,Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова и др. // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 60-64.
160. Лукина О.В. Лучевая диагностика тромбоэмболии легких у больных с эмфизематозным фенотипом хронической обструктивной болезни легких//Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2013.- Т.12, №1.- С.34-38.
161. Лямина С.В. Нарушение функционального фенотипа альвеолярных макрофагов при действии факторов риска хронической обструктивной болезни легких: возрастная и генетическая предрасположенность/ Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л.,Веденикин Т.Ю., и др. // Пульмонология.- 2013.- N 6.-С.33-37.
162. Макарова М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких./ Макарова М.А., Авдеев С.Н.// Пульмонология.- 2011.-№ 4.- С. 109-117.
163. Макроскопический и органомерический анализ сердца в патологии : пособие для врачей / Л.Б. Митрофанова, Х.К. Аминова; под ред. проф. Г.Б. Ковальского. — Санкт-Петербург: ГПАБ, 1998. — 60 с.
164. Малаховский В.Н. Радиационная безопасность рентгенологических исследований./ Малаховский В.Н., Труфанов Г.Е., Рязанов В.В. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 104 с.
165. Мартынюк Т. В. Легочная ипертензия: актуальные вопросы диагностики и лечения./ Мартынюк Т. В., Чазова И. Е., Наконечников С. Н. // Фарматека. – 2012. – № 5(238). – С. 52-56.
166. Масычева В.И. Некоторые аспекты клинических испытаний препаратов фактора некроза опухоли/ Масычева В.И., Белкина А.О., Даниленко Е.Д., Сысоева Г.М. //Российский биотерапевтический журнал.-2010.- Т.9,№ 4. - С.39-44.

167. Матюшенко А.А. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия//medbe.ru, 21 Ноября 2015.
168. Методы визуализации и контроля организма и его систем /Под ред. В.А.Солодкого и Р.В.Ставицкого. – М.: «Гард».- 2009. – 352 с.
169. Мацкул В.С. Хроническая обструктивная болезнь легких scienceforum.ru>2014/552/4852
170. Международная классификация болезней (МКБ-10). Класс X - Болезни органов дыхания, J40-J47 Хронические болезни нижних дыхательных путей, J44. Другая хроническая обструктивная легочная болезнь//утв. Приказом Минздрава РФ от 27-05-97 170, Часть I,2016. <http://www.mkb10.ru/>
171. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных // Ланималогия. – 1993. - №1. – С.29.
172. Муравьев Ю.В. Поражение легких у больных ревматоидным артритом, вызванное применением базисных противовоспалительных препаратов // Научно-практическая ревматология.- 2010. -№6.- С.80-85.
173. Наконечников С.Н. Воспаление и легочная гипертензия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких./ Наконечников С.Н., Ратова Л.Г., Чазова И.Е., и др. // Системные гипертензии.-2011.- № 1.-С.15-18.
174. Науменко Ж.К. Легочное кровообращение и регуляция водного баланса /под ред.А.Г.Чучалина.:Респираторная медицина.- 2008.- С.29-35.
175. Национальное руководство по радионуклидной диагностике в 2 т. [под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова]. – Томск: STT, 2010. –Т. 2. – 418 с.
176. Нигиян З.В.Эндотелиальная дисфункция и возможности ее медикаментозной коррекции при неалкогольной жировой болезни печени/ Нигиян З.В.,Бабашева Г.Г. //Вестник молодого ученого.-2012.- №1.-С. 9-12.
177. Низовцева О.А. Проблемы в лечении ХОБЛ и возможности их устранения // Трудный пациент, -2014.-№4. –С. 39-42.
178. Невзорова В.А. Роль матриксных металлопротеиназ в формировании морфофункционального дисбаланса воздухоносных путей при хронической обструктивной болезни легких/ Невзорова В.А., Тилик Т.В., Гилицанов Е.А., и др. //Pacific Medical Journal.- 2011.- No. 2.- р. 9–13.
179. Неклюдова Г.В. Роль эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов легких в формировании легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим легочным фиброзом// Автореф. ..Дисс. дм.н.: 14.03.03./Неклюдова Галина Васильевна.- Москва.- 2010.- 46 с.
180. Неклюдова Г.В. Легочная гипертензия при ХОБЛ: состояние сосудов системы легочной артерии/ Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Черняев А.Л., и др. //Респираторная медицина.-2007.- № 1.- С. 37-40.
181. Неклюдова Г.В. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии/ Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К. //Практическая пульмонология. -2015.- №2.- С.48-56.

182. Никитин Е.С. Предупреждение развития нарушений функций легких в ближайшем послеоперационном периоде у больных, оперированных на восходящей аорте с расширением вмешательства на дугу аорты/ Никитин Е.С., Мироненко В.А., Рычин С.В., и др. // Клиническая физиология кровообращения.-2015.- №4.- С.53-60.
183. Никитина В.В. Значение МСР-1 как предиктора сосудистых нарушений / Никитина В.В., Захарова Н.Б. // Саратовский научно-медицинский журнал.- 2010. -Т. 6, № 4. -С. 786-790.
184. Новикова Л.Н. Гитиоцитоз X легких (клинический случай подострого течения у взрослых)/ Новикова Л.Н., Дзадзуа Д.В., Сперанская А.А., и др. //Болезни органов дыхания. – 2010. – №1. – С. 77-85.
185. Немченко Л. Н. Сулодексид в лечении васкулярных заболеваний с риском тромбообразования» Copyright © Сайт терапевтов. РГМУ 2002 год.
186. Некрасов А.А. Ремоделирование сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких./ Некрасов А.А., Кузнецов А.Н., Мельниченко О.В. и др. // Мед. альманах.- 2011.-Т.3№16.-С. 112–115.
187. Общее руководство по радиологии: в 2 т. / Под. ред. Holger Pettersson, MD. - М.: РА «Спас», 1996. - Т.1.- 668 с.
188. Общее руководство по радиологии: в 2 т. / Под. ред. Holger Pettersson, MD. - М.: РА «Спас», 1996. - Т.2.- 871 с
189. Общая заболеваемость всего населения России в 2013 году / Статистические материалы. Часть II. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава.- 2014.- С. 5.
190. Овчаренко С.И. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные./ Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н.// Consilium Medicum. -2015.- №11.-С. 8-12.
191. Окислы азота. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. – Всемирная организация здравоохранения.- Женева.- 1981. – 91 с.
192. Патофизиология легочного сердца при хронических обструктивных заболеваниях легких // [critical.ru/ann/pages/review/6](http://critical.ru/ann/pages/review/6)
193. Пачерских Ф.Н. Легочная артериальная гипертензия: клиника, диагностика, лечение.- Иркутск.:ИГМУ.- 2015.- 94 с.
194. Перельман Ю.М. Spiroграфическая диагностика нарушений вентиляционной функции легких PDF. Пособие для врачей./ Перельман Ю.М. Приходько А.Г. — Благовещенск: 2009.- 32 с.
195. Привалова Е.В. Оценка эритроцитарных показателей курильщиков с хронической обструктивной болезнью легких/ Привалова Е.В., Кузубова Н.А., Титова О.Н. // Пульмонология.- 2012.-N 6.-С.90-95.

196. Прибылов С.А. Медиаторы эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем./ Прибылов С.А., Конопля А.И., Сироткин С.А.// Клин. мед.- 2006.-№ 84 (11).-С. 20–24.
197. Прибылов С.А. Противовоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких// Вестник новых медицинских технологий.- 2007. – Т. X, № 1.-С.25-28.
198. Прибылов С. А. Плейотропные эффекты статинов у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ/ Прибылов С. А., Шабанов Е. А., Овсянников А. Г., и др. //Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. -2013.- Т.21.№ № 4 (147).-С.46-50.
199. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19.06.2003 «Правила лабораторной практики в Российской Федерации».
200. Прокоп М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: учебн. пособие в 2-х т. / М. Прокоп, М. Галанский: пер. с англ.; под ред. В. Зубарева, Ш.Ш. Шотомера. – М.: МЕД прессинформ, -2006. – Т. 1. – 416 с.
201. Прониченко Л. В. Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких/ Прониченко Л. В., Маль Г. С. //Фундаментальные исследования.- 2011. № 10 (ч. 1).-С. 144–147.
202. Пульмонология: национальное руководство / Под ред. А.Г.Чучалина. — М.:ГЭТАР-Медиа.- 2009. — 960 с.
203. Радионуклидные исследования легких / В.Н. Корсунский и др. // Стандартизованные методики радиоизотопной диагностики. Обнинск, 1987. - С. 220-229.
204. Рубин М.П. Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия легких: методика исследования и интерпретация результатов/ Рубин М.П., Кулешова О.Д., Чечурин Р.Е. // Радиология-практика.-2002.- № 4.- С.16-21.
205. Раскина Т.А. Интерстициальное поражение легких у больной ревматоидным артритом/ Раскина Т.А., Аверкиева Ю.В., Малышенко О.С., и др. //Современная ревматология.- 2014. -№1.- С.27-30.
206. Рогоза А.Н. Механические свойства малых артерий мышечного типа // Автор...дисс.к.б.н.:03.00.13/Рогоза Анатолий Николаевич. - М., -1982.
207. Рональд Дж. Кристал (Ronald G. Cristal) Т.Р. Harrison. Principles of internal medicine. Перевод А. В. Сучкова, Н. Н. Заваденко, Д. Г. Катковского. Внутренние болезни, Часть 2, МОСКВА «МЕДИЦИНА» 1992-1997, 3430 с.
208. Редкие заболевания легких//Научно-информационный портал РНИМУ имени Н.И.Пирогова.- Москва.- 2011.- 160 с.
209. Регламентация экспериментов на животных – этика, законодательства, альтернативы. / Под ред. Н. А. Горбуновой. – М., 1998.-128 с.
210. Репин В.С. Полиморфизм и повреждения эндотелия: количественная оценка методом сканирующей электронной микроскопии/ Репин В.С., Долгов В.В., Залкина О.Э., Поздняков О.М. //в кн. Стенка сосудов в атеротромбогенезе. - М.: Медицина, 1983.- С. 14-31.

211. Рубин М.П. Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия легких: методика исследования и интерпретации результатов /М.П. Рубин, О.Д. Кулешова, Р.Е. Чечурин // Радиология. – Практика. –2002. – № 4. – С. 16-21.
212. Рубин М.П. Радионуклидные методы диагностики функциональных нарушений легких в амбулаторных условиях / М.П. Рубин //Терапевтический архив. – 2008. – № 1. – С.10-16.
213. Р. Поль Роберт сон (R. Paul Robertson). Метаболиты арахидоновой кислоты и их роль в медицине, Глава 68 / Т.Р. Харрисон. Внутренние болезни Часть 1.- 1992
214. Савин И.Б. Радионуклидная диагностика морфо-функциональных нарушений при легочном и внелегочном туберкулезе.: Автор...дис.д.м.н.:14.00.16, 14.01.13/ Савин Игорь Борисович.-СПб., 2011.- 47 с.
215. Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). — М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. — 416 с.
216. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. JL: Медицина.- 1974.- 390 с.
217. Саморукова Е.И. Плейотропные эффекты розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний/ Саморукова Е.И., Адашева Т.В., Задионченко В.С., Рослякова Г.А. //Кардиология.-2015.- N 7.-С.32-37.
218. Саморукова Е. И. Плейотропные эффекты розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких/ Саморукова Е. И., Ли В. В., Задионченко В. С., и др. //Лечащий врач.-2013.- №7. -С.46-52.
219. Саморукова Е.И. Плейотропные эффекты розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний/ Саморукова Е.И., Адашева Т.В., Задионченко В.С., Рослякова Г.А. // Кардиология.- 2015.-№7.- С32-37.
220. Сапёров. В.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) // в кн. Практическая пульмонология.- Upload, 06.02.2015.-С.275-316.
221. Сафьянова Н.В. Возможности создания экспериментальной модели для изучения влияния табакокурения на бета-адренорецепторы и м-холинорецепторы сосудов и бронхов /Сафьянова Н.В., Чухловин А.Б., Шапорова Н.Л., и др. //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013.-Т. 12, №: 2 (46).-С. 64-73.
222. Сироткин С.А. Системная дисфункция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких./ Сироткин С.А., Прибылов С.А.// Биомед ж-л.- Medline.ru.- 2007. -№8 (5).-С. 41–48.
223. Соколина И.А. «Ревматоидное» лёгкое/ Соколина И.А., Абдураимов А.Б., Кутузов Т.А. // Russian electronic journal of radiology.- 2011. -Т.1.- С.67-70.
224. Сперанская А.А. Компьютерная томография в оценке формирования различных типов пневмофиброза у больных интерстициальными

- заболеваниями легких/ Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Баранова О.П., и др. // Вестник рентгенологии.-2015.- №4 (6)– С. – 2-8.
225. Сперанская А.А. МСКТ-ангиография и ОФЭКТ в оценке причин неблагоприятного течения редких интерстициальных заболеваний легких (лимфангиолейомиоматоз, гистиоцитоз Х)//Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – №3(45). – С. 58-64.
226. Спирографическая диагностика нарушений вентиляционной функции легких: Пособие для врачей: Издание 2-е, доп. Благовещенск.- 2013. -44 с.
227. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ // Атмосфера. Пульмонология и аллергология.- 2002.-№1.- С.24-25.
228. Сулимов В.А., Маколкин В.И., Фоминых Е.В. и др. Бронхолегочные поражения при ревматоидном артрите // Лечащий врач, 2010. №11: С.57-61
229. Суркова Е.А. Особенности цитокиновой регуляции очагового и системного воспаления при ХОБЛ/ Суркова Е.А., Кузубова Н.А., Сесь Т.П., Тотолян Арег А. //Медицинская иммунология.- 2010.- Т. 12, № 4-5.- С.349-354.
230. Суркова Е.А. Уровень (TGF-1)в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже больных при ХОБЛ хронической обструктивной болезнью легких/ Суркова Е.А., Кузубова Н.А., Сесь Т.П., Егорова Н.В., Тотолян Арег А. // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 93-98.
231. Татарский А.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких / Татарский А.Р., Бабак С.Л., Кирюхин А.В. // Consilium medicum : Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. - 2004. – Том 6, N4. - С. 259-263.
232. Терновой С.К. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике поражений легких у больных ревматоидным артритом/ Терновой С.К., Шеянов М.В., Фоминых Е.В., Завражина И.Н., Сулимов В.А. // Медицинская визуализация.- 2009.- № 5.- С.33-38.
233. Тетенев Ф.Ф. К истории формирования классификации недостаточности внешнего дыхания// клиническая и экспериментальная медицина, дневник казанской медицинской школы '2 (II) сентябрь 2013 г., С.69- 73.
234. Требухов А. В. Региональные особенности эндотелий-зависимой вазорегуляции при действии пульсирующего, неппульсирующего, прямого и обратного потока. Автор... дисс., к.б.н.: 03.00.13/ Требухов Андрей Владимирович. Томск.- 2002.-21 с.
235. Трисветова Е.Л. Современное представление о хронической обструктивной болезни дегких: распространенность, клиника, диагностика, лечение/ Трисветова Е.Л., Касенова С.Л. //Вестник КазНМУ.-2015.- №1- С.182-189.
236. Титова О.Н. Клеточно-молекулярные механизмы повреждающего действия диоксида азота на бронхиальный эпителий/ Титова О.Н., Лебедева Е.С., Кузубова Н.А., Преображенская Т.Н. // Российский физиологический журнал.- 2014.-N 8.-С.897-905.
237. Тимашева Я. Р. Полиморфизм гена фактора некроза опухоли альфа у больных эссенциальной артериальной гипертензией/ Тимашева Я. Р.,

- Насибуллин Т. Р., Закирова А. Н., Мустафина О. Е. // Кардиоваскулярная терапия и патология. – 2007. – № 6. – С. 5–9.
238. Тимофеева А.А. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) в диагностике хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). /Тимофеева А.А., Хрупенкова-Пивень М.В.// Пульмонология. – 2002. – С.21-28.
239. Ткаченко Б.И. Сравнительная характеристика органных сосудов/ Ткаченко Б.И., Левтов В.А. // Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы.- Л.: Наука.- 1984.- С. 595-596.
240. Тюрин Е.И. Лучевая диагностика бронхиальной обструкции/ Тюрин Е.И., Амосов В.И., Амоаший Г.С. //Вестник рентгенологии и радиологии.- 1992.- № 1. -С. 18.
241. Труфанов, Г. Е. Рентгеновская компьютерная томография: руководство для врачей / Г. Е. Труфанов, С. Д. Рудь. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2008. — 1090 с.
242. Тюрин И.Е. Методы визуализации хронической обструктивной болезни легких/ Тюрин И.Е. // Хроническая обструктивная болезнь легких: Монография/ Под ред. Чучалина А.Г. – М.: Атмосфера, -2008. – 231-264 с.
243. Тюрин И.Е. Визуализация хронической обструктивной болезни легких//Практическая пульмонология.-2014.- №2. С.40-47.
244. Уклистая Т. А. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с сердечно-сосудистой патологией/ Уклистая Т. А., Полунина О. С., Галимзянов Х.М., Мартиросян Е.Ф. // Кубанский медицинский вестник.-2011.- № 6 (129).- С.169-173.
245. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005.-832 с.
246. Хрупенкова-Пивень М.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: компьютерная томография высокого разрешения в диагностике эмфиземы и облитерирующего бронхиолита/ Хрупенкова-Пивень М.В., Проскурина М.Ф., Юдин А.Л. //Медицинская визуализация.-2008.- №1.- С.77-81.
247. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода спирометрии // под ред. Чучалина А. Г., Айсанова З. Р., Чикиной С. Ю. и др. -2013.- Москва.- 21 с.
248. Федосенко С.В. Характеристика нейтрофилов и макрофагов индуцированной мокроты больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне базисной терапии / Федосенко С.В., Черногорюк Г.Э., Кириллова Н.А., и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 52-56.
249. Федин А.Н. Роль интрамуральных ганглиев дыхательных путей в действии гистамина/ Федин А.Н., Кивер Е. Н., Смирнова Л. Е. //Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. - 2014. - Т. 100, № 9. - С. 1059-1067.

250. Фролов Гипоксия. Учебное пособие для студентов. - Оренбург, 2012. - ОрГМА. - 216 с.
251. Чазова И. Е. Легочная гипертензия/ Чазова И. Е., Мартынюк Т. В. // Изд-во Практика.- 2015.- 928 с.
252. Черешнев В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления/ Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. //Медицинская иммунология.-2012.- №14(1-2). -С.9-20.
253. Черняев А.Л. Патологическая анатомия легких: Атлас. 2-е издание.. испр и доп. / Черняев А.Л., Самсонова М.В. Серия монографий Российского Респираторного общества:Гл. ред. Серии Чучалин А.Г. – М.: Атмосфера.- 2011.-112 с.
254. Черняев А.Л. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза/ Черняев А.Л., Самсонова М.В.// CONSILIUM MEDICUM UKRAINA.-2011.- №1.-С.9-16.
255. Черников, А. Ю. Остаточные изменения в легких при регрессии эпителиоидноклеточных гранулематозов / А. Ю. Черников, Ж. Л. Калинина // Торакальная радиология: Сборник Трудов конгресса — СПб, 2012. — С. 468-470.
256. Черняк Б.А. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля. / Черняк Б.А., Петровский Ф.И. //Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. -2008.-№ 1.-С. 23–28.
257. Черногорюк Г.Э. Способ прогнозирования риска развития хронической обструктивной болезни легких у длительно курящих лиц/ Черногорюк Г.Э., Смотров А.А., Ямкина Н.С., и др. // Патент на изобретение RUS 2359618 16.04.2008.
258. Черногорюк Г.Э.Факторы устойчивости части «злостных» курильщиков к развитию хронической обструктивной болезни легких/ Черногорюк Г.Э., Михайлова А.А., Санжаровская М.С., и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1; URL: [www.science-education.ru/107-8536](http://www.science-education.ru/107-8536).
259. Черногорюк Г.Э. Фенотип малых макрофагов в индуцировано мокроте - маркер ранней стадии хронической обструктивной болезни/ Черногорюк Г.Э., Рослякова Е.П., Михайлова А.А., и др. // Современные проблемы науки и образования. - 2014. – № 6. –12 с.
260. Черняев А.Л. Варианты хронической обструктивной болезни легких с позиции патологоанатома / Черняев А.Л., Самсонова М.В. //Пульмонология.- 2013.- №3.- С.93-96.
261. Черняк А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: функциональная диагностика // Пульмонология.- 2013.- № 3. -С. 111-116.
262. Чуров А.В. Роль трансформирующего фактора роста  $\beta$  в формировании иммуносупрессии в онкогенезе/ Чуров А.В., Олейник Е.К., Олейник В.М. // Цитокины и воспаление. -2009.- Т. 8, № 3. -С. 11-15.
263. Чучалин А.Г. Система оксиданты – антиоксиданты и пути коррекции / А.Г. Чучалин // Пульмонология.- 2004.- № 4.- С. 111–115.

264. Чучалин А.Г. ред. Функциональная диагностика в пульмонологии. М.: Атмосфера; -2009. -179 с.
265. Чучалин А.Г. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких/ Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П., и др. // Клиническая медицина. -2015.- Т. 93. № 12. -С. 18-23.
266. Чучалин А.Г. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть 1-2: Диагностика, лечение, прогноз/ Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М., и др. // Вестник современной клинической медицины. — 2014. — Том 7. —№ 5. — С. 73-81.
267. Чучалин А.Г. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких/ Чучалин А.Г., Айсанов З. Р., Авдеев С. Н., и др.-Москва.- 2014.-41 с.
268. Чухловин А.Б. Экспрессия генов ADRB2 и CHRM3 в лейкоцитах крови у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких/ Чухловин А.Б., Кузубова Н.А., Елшин Н.Д., Титова О.Н.// Пульмонология-2015.-N 2.-С.151-156.
269. Шерон А.С. Раундз. Регуляция легочного кровообращения при повреждении легких./ В кн. Физиология и патофизиология легочных сосудов/Под ред. Е.К.Уэйра, Дж.Т.Ривса// Москва, Медицина.- 1995.- С. 398-433.
270. Шмелев Е. И. Бронхообструктивный синдром универсальное патологическое состояние в пульмонологии/ Шмелев Е. И. // Практическая пульмонология.- 2006.- № 1. С.3-8.
271. Шмелев Е.И. Стратегические аспекты лечения больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.И. Шмелев // Терапевтический архив. - 2011. - Т. 83, № 8. - С. 5-10.
272. Шершевский Б.М. Кровообращение в малом круге. - М.:Медицина, 1970. - 304 с.
273. Шельгин К.В. Использование лабораторных животных в токсикологическом эксперименте/ Шельгин К.В., Кирпич И.А., Леонтьев В.Я, Соловьев А.Г. // Методические рекомендации, под редакцией проф., академика РАМН П.И. Сидорова. 2002,- 20 с.
274. Шпагина Л.А. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени/ Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Зуева М.А. // Пульмонология.- 2009.-N 3.- С.47-54.
275. Шпагина Л.А. ХОБЛ: первые итоги использования нового национального списка профессиональных заболеваний» мат-лы XIII Всероссийского Конгресса с международным участием «ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ» Новосибирск, 22 сентября 2015.

276. Уэст Д.Б. Патопфизиология органов дыхания // пер. с англ. под редакцией А.И. Синопальникова. М.: БИНОМ, -2008.- 232 с.
277. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов //СПб.:Медицинское информационное агентство.- 1995.- 336 с.
278. Физиология и патопфизиология легочных сосудов / Под ред. Е.И. Уэйра, Дж.Т.Ривса ( перевод с англ. ) - М.:Медицина.- 1995. - 672 с.
279. Фролова Э.Б. Особенности систолической функции левого желудочка больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких/ Фролова Э.Б. , Яушев М.Ф, Шарипова Р.Р. // Вестник современной клинической медицины.-2015.- Т.8, №6.-С.30-35.
280. Харенберг Дж. Обзор фармакодинамических, фармакокинетических и терапевтических свойств препарата Vessel Due F (сулодексид)//Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения.- М.,2009.-С.9-41.
281. Царева Н. Легочная гипертензия/ Царева Н., Авдеев С., Науменко Ж., Неклюдова Г. // ГЭОТАР-Медиа.- 2015.- 416 с.
282. Экспериментальная токсикология: Руководство для врачей/ И.С. Бадюгин, Ш.С.Каратай, Т.К.Константинова; под ред. Е.А. Лужникова.-М.: ГЭОТАР-Медиа.- 2006, -416 с.
283. Экспериментальная токсикология// Учебник/Под ред. Акад.РАМН проф. Г.А.Сафронова, проф. М.В.Александрова, -СПб., ЭЛБИ.- 2012.- 255 с.
284. Эндоваскулярные методы лечения в пульмонологии // под ред. Член-корр. АМН РФ Н.В.Путова и д.м.н. Ю.Ф.Некласова, Санкт-Петербург.- 1992.- 164 с.
285. Эмфизема легких: Монография / Под ред. Аверьянова А.В. (серия монографий Российского респираторного общества; Гл.ред.серии Чучалин А.Г.).- М.:Издательский дом «Атмосфера».- 2009. – 136 с.
286. Юдин, А. Л. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике интерстициальных пневмоний / А. Л. Юдин, Н. И. Афанасьева, Ю. А. Абович // Медицинская визуализация. — 2002. — №4. — С. 40-48.
287. Юнусов В.М. К вопросу изучения взаимодействия гепарина с деэндотелизированной поверхностью артерии/ Юнусов В.М., Плечев В.В., Ижбульдин Р.И., Остахов С.С., Кислицын А.Н. // Клиническая физиология кровообращения.-2013.-N 4.- С.20-27.
288. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований/ Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. ВМедА, Санкт-Петербург.- 2011.- 317 с.
289. Явная И.К. Влияние курения табака на эндотелий сосудов и микроциркуляторное русло// Дальневосточный медицинский журнал- 2012.- N 2.-С.136-139.
290. Яицкий Н.А. Результаты хирургического лечения генерализованной эмфиземы легких/ Яицкий Н.А., Варламов В.В., Горбунков С.Д., и др. //Вестник хирургии им.И.И.Грекова.- 2014.-N 2.-С.9-13.

291. Ярошенко И.Ф. Феномен no-reflow (невозобновления) кровотока/ Ярошенко И.Ф., Попова И.С., Фатх Тарик //Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области.-2005.- №2. -С. 3-5.
292. Ярцев В.Н. Влияние рН перфузата на реактивность изолированных сегментов брыжеечной артерии крысы/ Ярцев В.Н., Караченцева О.В. // XVII съезд Всероссийского физиологического общества им. Павлова: Тез.докл. Ростов-на-Дону, 1998.
293. Ярцев В.Н. Миогенные реакции изолированной брыжеечной артерии крысы: влияние закисления перфузата и исходного тонуса сосуда./ Ярцев В.Н., Караченцева О.В., Дворецкий Д.П. // Российский физиологический журнал.- 2001.- Т.87, №2.- С. 239-247.
294. Abbott, G.F. Imaging of small airways disease / G.F. Abbott, Rosado-de-M.L. Christenson, S.E. Rossi //J. Thorac. Imaging. -2009. - Vol. 24. - P. 285-298.
295. Abboud R.T., Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I.The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema // Int.J. Tuberc. Lung Dis.- 2008.- No. 4 (12). -P. 361–367.
296. Adcock I. Role of airway obstruction and remodeling in the progression of COPD, ECR, -2016. A-625.
297. Aldonyte R. Endothelial alpha-1-antitrypsin attenuates cigarette smoke induced apoptosis in vitro/ Aldonyte R., Hutchinson T.E., Jin B. et al. // COPD. – 2008. – Vol. 5 (3). – P. 153-162.
298. Aldonyte R. Polymerized alpha-antitrypsin is present on lung vascular endothelium. New insights into the biological significance of alpha-antitrypsin polymerization/ Aldonyte R., Jansson L., Ljungberg O. et al. // Histopathology. – 2004. – Vol. 45 (6). – P. 587-592
299. Anderson C.K. Alterations in lung cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease/ Anderson C.K., Mori M., Bjermer L. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. -2010. -Vol. 181. № 3.- P. 206–217.
300. Andreozzi G.M. Role of sulodexide in the treatment of CVD. Int. Angiol.- 2014.- № 33(3).-P.255-262.
301. Aoshiba K.Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes/ Aoshiba K., Yokohory N., Nosai A.// Am.J. Respir.Cell.Mol.Biol.-2003.- №-28.-P.555-562.
302. Accuracy and Precision of Desktop Spirometers in General Practices / T.R.J.Schermer et al. // Respiration.- 2012. -Vol.83.- P.344-352.
303. Al-Assadi T.Correlation of lung function with disease activity rheumatoid arthritis/ Al-Assadi T., Al-Shemery A., Salman S. // Oman Med J.- 2009.- №24(2).- P.84-88.
304. Antin-Ozerkis D. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis/ Antin-Ozerkis D., Evans J., Rubinowitz A., Homer R.J., Matthay R.A. // Clinics in Chest Medicine.- 2010.- №31(3).-P.451-478.

305. Akira, M. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings / M. Akira, Y. Inoue, M. Kitaichi // *Radiology*. -2009. - Vol. 251. -P. 271-279.
306. Assayag D. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease/ Assayag D., Lubin M., Lee J.S., King T.E., Collard H.R., Ryerson C.J. // *Respirology*. - 2014. - №19(4). - P.493-500.
307. Avnon L.S. Pulmonary Functions testing in Patients with rheumatoid arthritis/ Avnon L.S., Manzur F., Bolotin A., et al. // *Isr Med Assoc J*. - 2009. - №11(2). - P.83-87.
308. Badenes R. Postoperative pulmonary dysfunction and mechanical ventilation in cardiac surgery./ Badenes R., Lozano A., Belda F.J. *Crit. Care Res. Pract.* -2015.- P.420513.
309. Bae K.T. Patients with emphysema: quantitative CT analysis before and after lung volume reduction surgery. Work in progress. / Bae K.T., Slone R.M., Gierada D.S. et al. // *Radiology*. – 1997. – Vol. 203. – P. 705-714.
310. Bajc M. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy/ Bajc M., Neilly J.B., Miniati M. et al // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2009. – Vol. 36. – P. 1356–370.
311. Bakakos P. Vascular Biomarkers in Asthma and COPD/ Bakakos P, Patentakis G, Papi A. // *Curr Top Med Chem*. - 2016. - №16(14). - P.1599-1609.
312. Baker D.G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research // *Clin. Microbiol. Rev.* -1998. - № 11. - P. 231-266.
313. Bala S. Chronic obstructive pulmonary disease in iron-steel and ferrochrome industry workers / S. Bala, A. Tabaku // *Central European journal of public health*. 2010. - №18(2). - P. 93-98.
314. Barany J.S. Oxygen-related intrapulmonary shunting in obstructive pulmonary disease./ Barany J.S. Saltzman A.R., Clocke R.A. *Chest*. -1978. -V. 74. №1.- P. 34 - 38.
315. Baraldo S. Matrix metalloproteinase-2 protein in lung periphery is related to COPD progression/ Baraldo S., Bazzan E., Zanin M.E. et al. // *Chest*. -2007.- No. 132.- P. 1733–1740.
316. Barr C.C. A combined pulmonary-radiology workshop for visual evaluation of COPD: study design, chest CT findings and concordance with quantitative evaluation. / Barr C.C., Berkowitz E.A., Bigazzi F. et al. // *COPD*. – 2012. – Vol. 9, №2. – P. 151-159.
317. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms/ Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. // *Eur Respir J*. – 2003. – V. 22. – P. 672–688.
318. Bateman E.D. European Respiratory Society Annual Congress. Vienna, Austria. 1–5 September 2012. -P. 2109.
319. Banyasz I. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe preeclampsia/ Banyasz I., Szabo S., Bokodi G. et al. // *Mol. Hum. Reprod*. – 2006. – Vol.12. – P. 233–236.

320. Barbera J.A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease / Barbera JA, Peinado VI, Santos S. // *Eur Respir J.*- 2003.-V. 21(5).- P.892-905.
321. Beer L. Intraoperative ventilation strategy during cardiopulmonary bypass attenuates the release of matrix metalloproteinases and improves oxygenation. / Beer L., Warszawska J.M., Schenk P., et al. *J. Surg. Res.* -2014.-№ 17.-P. 282–287.
322. Bellacen K. Revascularization of pancreatic islet allografts is enhanced by  $\alpha$ -1-antitrypsin under anti-inflammatory conditions/ Bellacen K., Kalay N., Ozeri E. et al. // *Cell Transplant.* – 2013. – Vol. 22 (11). – P. 2129-2133.
323. Bongartz T. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study/ Bongartz T., Nannini C., Medina-Velasquez Y.F., et al. // *Arthritis Rheum.*- 2010. -№62(6).- P.1583-1591.
324. Boschetto P. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures/ Boschetto P., Quintavalle S., Miotto D. et al. // *J. Occup. Med. Toxicol.*, -2006. – Vol. 1.-P.11.- doi:10.1186/1745-6673-1-11.
325. Boschetto P. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: Implication for clinical practice/ Boschetto P., Beghe B., Fabbri L.M., Ceconi C. // *Respirology.*-2012.- V. 17, I. 3.- pp. 422–431.
326. Bowler R.P. The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease/ Bowler R.P., Barnes P.J., Crapo J.D. // *COPD.*- 2004. – Vol.1. – №2. – P.255-277.
327. Beenken A. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. / Beenken A., Mohammadi M.// *Nat Rev Drug Discov.*- 2009. -№8 (3).- P. 235–253.
328. Broekhuizen L.N. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus./ Broekhuizen L.N., Lemkes BA, Mooij HL, Meuwese MC. // *Diabetologia.* -2010.-V.53(12),№ 2.- P. 646-655.
329. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease / P.M.A. Calverley, P.S. Burge, S. Spencer, J.A. Anderson et al. // *Thorax.* -2003. - Vol.58. -P.659-664.
330. Biljak V.R. Platelet count, mean platelet volume and smoking status in stable chronic obstructive pulmonary disease. / Biljak V.R, Pancirov D, Cepelak I, et al. // *Platelets.* -2011 Apr 20.
331. Calverley P.M. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? The REACT study protocol/ Calverley P.M., Martinez F.J., Fabbri L.M. et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* -2012. -Vol. 7. -P. 375–382.
332. Camp P.G. Chronic obstructive pulmonary disease in men and women. Myths and reality / Camp P.G., O'Donnell D.E., Postma D.S. // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 535–538.
333. Canning B.J. Modeling asthma and COPD in animals: a pointless exercise? // *Curr. Opin. Pharmacol.*, - 2003. – Vol.3. – №3. – P.244-250.
334. Carlos H. COPD Gene Investigators Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease / Carlos H., Chen Y.-H., Westgate Ph. M. et al. // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67. – P. 399-406.

335. Castro S. Pathophysiology of arterial disease // One way S.r.l. – Italy. – 2007. – 48 p.2.
336. Castro P F. Intrapulmonary shunting in primary pulmonary hypertension: an observation in two patients treated with epoprostenol sodium/ Castro P F., Bourge R C., McGiffin D C., et al. // Chest. -1998 Jul. № 114 (1).-P. 334–336.
337. Chhabra S.K. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease-heart failure: mechanisms, diagnostic and therapeutic dilemmas./ Chhabra S.K., Gupta M. // Indian J Chest Dis Allied Sci.- 2010.-№ 52 (4).-P. 225–338.
338. Cavagna L. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis/ Cavagna L., Monti S., Grosso V., et al.// Biomed. Res. Int.- 2013. - Vol.2013.-P. 759-760.
339. Celli B.R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper./ Celli B.R., MacNee W. //Eur. Respir. J.- 2004.- V.23(6).- P. 932–946.
340. Coraux C. Epithelial cell-extracellular matrix interactions and stem cells in airway epithelial regeneration./ Coraux C., Roux J., Jolly T., Birembaut P.// Proc Am Thorac Soc.- 2008. -№5(6).-P 689-694.
341. Cottin, V. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome / V. Cottin, J. Le Pavec, G. Prevoit // Eur. Respir. J.- 2010.- Vol.35. -P.105-111.
342. Cottin, V. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema / V. Cottin, J.F. Cordier //Chest. -2009. Vol.136. - P. 1-2.
343. Copley S.J. Thin-section CT in obstructive pulmonary disease: discriminatory value / Copley S.J., Wells A.U., Müller N.L. et al. // Radiology. – 2002. – Vol. 223. – P. 812-819.
344. Chavannes N. Uncovering and Noting Long-term Outcomes in COPD to enhance knowledge./ Chavannes N, Stallberg B, Lisspers K, et al.//Prim Care Respir J. - 2010 Dec.-№ 19 (4).- P. 408.
345. Churg A. Mechanisms of cigarette smoke-induced COPD: insights from animal models/ Churg A., Cosio M., Wright J.L. // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. -2008. – Vol.294. – P.L612-L631.
346. Conway R. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials/ Conway R., Low C., Coughlan R.J., et al.// Arthritis Rheumatol, -2014. -№66(4).- P.803-812.
347. Coccheri S. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. / Coccheri S., Mannello F. //Drug Des. Devel. Ther.- 2013.-№ 8. -P. 49-65.
348. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arteriok disorders and diseases. Int. Angiol. -2014.-№ 33(3).-P. 263-274.
349. Chong J. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease/ Chong J., Poole P., Leung B. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. -2011. -№ 5.- CD002309.

350. Chang J.Y. Differential vasomotor action of noradrenaline, serotonin, and histamine in isolated basilar artery from rat and guinea-pig / Chang J.Y., Hardebo J.E., Owman C.H. // *Acta Physiol. Scand.*- 1988.- №132.- P.91-102.
351. Charles River Laboratories. Clinical Laboratory Parameters for Crl:CD(SD) Rats. March, 2006. Internet resource (February, 2008): [http://www.criver.com/flex\\_content\\_area/documents/rm\\_rm\\_r\\_clinical\\_parameters\\_cd\\_rat\\_06.pdf](http://www.criver.com/flex_content_area/documents/rm_rm_r_clinical_parameters_cd_rat_06.pdf)
352. Chen Y. Left ventricular failure produces profound lung remodeling and pulmonary hypertension in mice: heart failure causes severe lung disease./ Chen Y., Guo H., Xu X. et al. // *Hypertension* .-2012.-№ 59 (6).- P. 1170–1178.
353. Chenggang Li. IL17 response mediates acute lung injury induced by the 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus / Chenggang Li, Penghui Yang, Yang Sun, et al. // *Cell Research*/- 2012. - №22 (№3). - P. 528-538.
354. Crapo J.D. Oxidative stress as an initiator of cytokine release and cell damage // *Eur. Respir. J.*, -2003. – Suppl.44. – P.4s-6s.
355. Daly J.D. Veno–arterial shunting in obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med.* -1968.- Vol. 278.- P. 952–953.
356. Davis BB. White blood cells are recruited through the bronchial circulation in the lungs of spontaneously hypertensive rat model./ Davis BB, Shen YH, Tancredi DJ, Flores V, RP Davis, et al. // *HOBL.PLoS ONE*. -2012. -№7 (3). –P. e33304. DOI: 10.1371 / journal.pone.0033304
357. Davel A.P. Enhanced endothelium-dependent relaxation of rat pulmonary artery following  $\beta$ -adrenergic overstimulation: involvement of the NO c GMP/VASP pathway. /Davel A.P, Victorio J.A, Delbin M.A, Fukuda L.E, Rossoni L.V.// *Life Sci.* -2015. Mar 15.-№125. P.49-56. doi: 10.1016/j.lfs.2015.01.018. Epub 2015 Jan 29.
358. Decramer M. COPD as a lung disease with systemic consequences – clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention/ Decramer M., Rennard S., Troosters T., Mapel D., Giardino N., Wouters E. // *COPD*. – 2008. – Vol. 5. – P. 235-256.
359. De Boer E. Computed tomography quantification of emphysema with COPD. / De Boer E., Warringa N. , Meijering L. , et al. // *ECR*.- 2016.- B-0589.
360. Decramer M. Chronic obstructive pulmonary disease. / Decramer M., Janssens W., Miravittles M. // *Lancet*.- 2012.-№ 379 (9823).-P. 1341–1351.
361. Diaz A.A. Association between airway caliber changes with lung inflation and emphysema assessed by volumetric CT in subjects with COPD/ Diaz A.A., Come C.E., Ross J.C. and the COPD Gene Investigators. // *Chest*. – 2012. – Vol. 141, №3. – P. 726-744.
362. Dongmei Wu, Dongwon Lee, Yong Kiel Sung. *Journal: Respiratory Research - RESPIR RES* , -2011.-vol. 12, №1. -pp. 1-8.
363. Doyle T.J. Functional impact of a spectrum of interstitial lung abnormalities in rheumatoid arthritis / Doyle T.J., Dellaripa P.F., Batra K., et al. // *Chest*.- 2014.- №146(1).- P.41-50.

364. Drexler H. Endothelial dysfunction in human disease/ Drexler H., Horning B. // Journal of Molecular Cellular Cardiology.- 1999.-№ 31.- P. 51 -60.
365. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumour angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy.// J Clin Oncol.- 2002.-№20.-P.4368-4380.
366. Earley S. Hypoxia-induced pulmonary endothelin-1 expression is unaltered by nitric oxide./ Earley S, Nelin LD, Chicoine G, Walker BR. // J. Appl. Physiol.- 2002.- V. 92.- P.1152–1158.
367. Eldridge M.W. Exercise-induced intrapulmonary arteriovenous shunting in healthy humans/ Eldridge M.W., Dempsey J.A., Haverkamp H.C., Lovering A.T., Hokanson J.S. // J. Appl. Physiol. -2004 Sep.-№ 97 (3). - P. 797–805.
368. Ernawati D.K. Amiodarone-induced pulmonary toxicity./ Ernawati D.K., Stafford L., Hughes J.D. // Br. J. Clin. Pharmacol.- 2008. № 66 (1).-P. 82–87.
369. Freeman L.M. V/Q scintigraphy: alive, well and equal to the challenge of CT angiography/ Freeman L.M., Haramati L.B. // Eur. J. Nucl. Med.Mol. Imaging. – 2009. – Vol. 36. – P. 499–504.
370. Fimognari FL. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease. / Fimognari FL, Scarlata S, Conte ME, Incalzi RA. //Int J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. -2008.-№ 1:-P. 89-96.
371. Fishman A. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema/Fishman A., Martinez F., Naunheim K. et al., and the National Emphysema Treatment Trial Research Group. // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 2059-2073.
372. Forstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function./ Forstermann U., Sessa W.C. //Eur. Heart J. -2012.-№ 33. -P.829–837.
373. Furutate R. Excessive visceral fat accumulation in advanced chronic obstructive pulmonary disease / Furutate R., Ishii T., Wakabayashi R. // J. Chron. Obstruct. Pulmon.Dis.- 2011.- Vol. 6.-P. 423–430.
374. Galie N. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. / Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. //Eur. Respir. J. -2009.-№ 34.-P. 1219–1263.
375. Gaydel A.V. Possibilities of texture analysis of computed tomogram in diagnosis of chronic obstructive disease/ Gaydel A.V., Zelter P.M., Kapishnikov A.V., Khramov A.G.//Optical Memory and Neural Networks.-2015.-№3.-P.240-248.
376. Gartner R. Acute respiratory insufficiency in burn patients from smoke inhalation]/ Gartner R., Griffe O., Captier G., et al.//Pathol Biol (Paris). -2002. Mar.-№ 50 (2).- P. 118–122.
377. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease – update 2015, www.goldcopd.org.
378. Gil J: Organization of the microcirculation of the lung. // Annu Rev Physiol. -1980. -№42.- P.177-186.

379. Goetz R. Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology. / Goetz R., Mohammadi M. // *Nat Rev Mol Cell Biol*, -2013. -№14 (3).- p. 166–180.
380. Glazier J.B. Measurements of capillary dimensions and blood volume in rapidly frozen lungs./ Glazier JB, Hughes JMB, Maloney JE, West JB // *J. Appl. Physiol.* - 1969. -№26. -P.65-76.
381. Grenier, P. Optimization of HRCT technique in Interstitial lung disease / P. Grenier // *Торакальная радиология: Сб. трудов конгресса.* - СПб, -2012.- С. 39-46.
382. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the ECS and ERS, endorsed by the ISHLT // *Eur. Heart. J.* – 2009. – Vol. 30. – P.2493-2537
383. Habib H.M. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients / Habib H.M., Eisa A.A., Arafat W.R., Marie M.A. // *Clinical Rheumatology.*- 2011. -Vol. 30.- P. 217-221.
384. Han M.K. COPD phenotypes. The future of COPD / Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 598—604.
385. Hanania N.A. A Unified Front Against COPD: Clinical Practice Guidelines From the American College of Physicians, the American College of Chest Physicians, the American Thoracic Society, and the European Respiratory Society/ Hanania N.A., Marciniuk D.D. // *Chest.* – 2011. – Vol. 140, №3. – P. 565-566.
386. Handa, T. Computed tomography analysis of airway dimensions and lung density in patients with sarcoidosis / T. Handa, S. Nagai, T. Hirai // *Respiration.* 2009. - Vol.77. - P.273-281.
387. Harmonising spirometry education with HERMES: training a new generation of qualified spirometry practitioners across Europe / I. Steenbruggen et al. // *Eur. Respir.J.* -2011. -Vol. 37, №3. -P.479-481.
388. Hasegava B. SPECT and SPECT – CT. // 92 –nd Scientific assembly and annual meeting Radiologic Society of North America- 2006.- P 171.
389. Harrington L.E. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages / Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R. // *Nat. Immunol.* -2005. -V. 6. -P. 1123—1132.
390. Hersh C.P. Interobserver Variability in the Determination of Upper Lobe-Predominant Emphysema / Hersh C.P., Washko G.R., Jacobson F.L. et al. // *Chest.* – 2007. – Vol. 131, №2. – P. 424-431.
391. Hersh C.P. Computed tomography phenotypes in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease/ Hersh C.P., Jacobson F.L., Gill R., Silverman E.K. // *COPD.* – 2007. – Vol. 4, №4. – P. 331-337.
392. Hersh C.P. Family history is a risk factor for COPD / Hersh C.P., Hokanson J.E., Lynch D.A. et al. and the COPD Gene Investigators.// *Chest.* – 2011. – Vol. 140. – P. 343-350.
393. Hislop A, Reid L. Pulmonary arterial development during childhood: Branching pattern and structure. // *Thorax.* -1973. -№28.- P.129-135.

394. Hidalgo A. Smoking related interstitial lung diseases: radiologic\_pathologic correlation/ Hidalgo A., Franguet T., Gimenez A. // *Eur.Radiol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 2463-2470.
395. Hirschmann, J.V. Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review / J.V. Hirschmann, S.N.Pipavath, J.D. Godwin // *Radiographics.* -2009. -Vol.29. -P.1921-1938.
396. Hogg J. Chronic obstructive pulmonary disease:Pathology and biochemistry of emphysema. / Hogg J.,Senior R.M. //*Thorax.*- 2002.-№57.-P. 830–834.
397. Hogg J.C. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease/ Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2645—2653.
398. Hoppensteadt D.A. Pharmacological profile of sulodexide./ Hoppensteadt D.A., Fareed J. // *Int. Angiol. Jun.* -2014.-№ 33(3).-P. 229–235.
399. Huang Y. Anti-oxidative effect of triterpene acids of *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. leaf in chronic bronchitis rats/ Huang Y., Li J., Gao Q. et al. // *Life Sci.*, - 2006. – Vol.78. – №23. – P.2749-2757.
400. Humbert M. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension/ Humbert M., Segal E.S., Kiely D.G. et. al. // *Eur. Respir. J.* – 2007. –Vol. 30, № 2. – P. 338-44.
401. Hyo Jin Kim. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: high resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT/ Hyo Jin Kim, Kyung Soo Lee, Takeshi Joncon // *Eur. Radiol.* – 2011. – Vol. 21. – P. 1406-1415.
402. Im, J.-G. Ground-glass opacity nodules on chest CT: clinical implications / J.-G. Im // *Торакальная радиология: Сб. трудов конгресса.* - СПб, 2012. - С. 53-60.
403. Interstitial lung diseases / Ed. by Olivieri D., du Bois R.M. — *European Respiratory Monograph.* — 2008.- Vol.5, Monograph 14. — 257 p.
404. Janda S. Statins in COPD. / Janda S., Park K., Fitz G.J.M.// *Chest.*- 2009. -№136 (3).- P. 734–743.
405. Jacob J. Spectral CT, advanced CT analysis and emphysema./ Jacob J., B. Bartholmai, A. Brun, et al. //*ECR- 2016.*- P.s.: SS- 604.
406. James R Runo. Loyd primary pulmonary hypertension/ James R Runo, James E Loyd // *The lancet.* – 2003. – Vol. 361. Is. 9368. – P. 1533 –1544.
407. Jernigan N.L. Impaired NO-dependent inhibition of store- and receptor-operated calcium entry in pulmonary vascular smooth muscle after chronic hypoxia/ Jernigan N.L., Broughton B.R.S., Walker B.R. et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, -2006. – Vol.290. – L517-L525.
408. Jobst B. Long-term effect of smoking cessation on emphysema progression in smokers-at-risk in a lung cancer screening population./ Jobst B., M. Trauth, O. Weinheimer, et al.// *ECR.*- 2016.- B-1211.
409. Jones P.W.Development and first validation of the COPD Assessment Test/ Jones P.W., Harding G., et al. // *Eur. Respir. J.* -2009. -Vol.34.- P. 648–654.
410. Juvet S.C. Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis / S.C. Juvet, D.Hwang, G.P. Downey // *Can. Respir. J.* – 2010.Vol. 17 (3). – P. e55 -e62.

411. Kauczor H.-U. Imaging of mucus, inflammation and remodeling in COPD and CF// ECR, 2016, A-626.
412. Kauczor, H. MRI of the lung how do it / H. Kauczor // Торакальная радиология: Сб. трудов конгресса. СПб.- 2012. - С. 60-66.
413. Kauczor, H. Functional imaging of pulmonary hypertension / Kauczor H. // Торакальная радиология: Сб. трудов конгресса. –СПб.- 2012. - С. 66-72.
414. Kawel, N. Effect of slab thickness on the CT detection of pulmonary nodules: use of sliding thin-slab maximum intensity projection and volume rendering / N. Kawel, B. Seifert, M. Luetolf // Am. J. Roentgenol.- 2009. -Vol.192.-P.1324-1329.
415. Keijers, R.G.M. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis / R.G.M. Keijers, J.M. van den Heuvel, J.S. Grutters // J. Nucl. Med. Mol. Imaging.-2011.-Vol.55.-P. 66-71.
416. Katoh M. FGF receptors: cancer biology and therapeutics./ Katoh M., Nakagama H.// Med. Res. Rev.- 2014. №34 (2).-P. 280–300.
417. Kazerooni E.A. Radiologic evaluation emphysema for lung volume reduction surgery. // Clinics in Chest Medicine.- 1999.-Vol. 20,№ 4.-P. 845-862.
418. Khavinson V.Kh. Peptide, pharmaceutical composition, and a method of treating microcirculation disorders. / Khavinson V.Kh., Grigoriev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. // US 7,851,449. USA, 14.12.2010.
419. Kim V. The chronic bronchitic phenotype of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the COPDGene study. / Kim V., Han M., Vance G. et al. // Chest. – 2011. – Vol. 140. – P. 626-633.
420. Kubo K. Pulmonary artery remodeling modifies pulmonary hypertension during exercise in severe emphysema. / Kubo K., Ge R.L., Koizumi T. et al. //Respir. Physiol. -2000.-№ 120 (1).-P 71-79.
421. Kudnig S.T. Effect of one lung ventilation on oxygen delivery in anesthezed dogs with an open thoracic cavity/ Kudnig S.T. Monnet E., Riquelme M., Gaynor J.S., Corliss D., Salman MD. // Am. J. Vet. Res. -2003 Apr. -№ 64 (4).- P.443–448.
422. Kulikov V.E. Effect of left ventricular systolic dysfunction on cerebral hemodynamics in patients with acute myocardial infarction (the results of observational studies)/ Kulikov V.E., Hapman M.J., Barov P.A., Toneeva M.A., Sergievskaja V.A. //Rational Pharmacotherapy in Cardiology. -2012.-№3 (8), P. 428-432.
423. Kuwahira I.Pulmonary hypertension and cor pulmonale in COPD. / Kuwahira I., Iwamoto T. //Nippon Rinsho. -2003 Dec.-№ 61(12).-P. 2138-2143.
424. Kelly C.A. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – a large multicentre UK study/ Kelly C.A., Saravanan V., Nisar M., et al.// Rheumatology (Oxford).- 2014. -№53(9),- P.1676-1682.
425. Kostopoulos Ch. Lung scintigraphy with nonspecific human immunoglobulin G (99m Tc-HIG) in the evaluation of pulmonary involvement in connective tissue diseases: correlation with pulmonary function tests (PFTs) and high-resolution computed tomography (HRCT)/ Kostopoulos Ch., Koutsikos J., Toubanakis C., et

- al. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.- 2008. -Vol. 35.- P.343-351.
426. Königshoff M. Rebuilding a diseased lung: repair and regeneration./ Königshoff M., Saglani S., Marsland B.J., Eickelberg O.// Eur. Respir. J.- 2013.-№ 41 (3).-P. 497–499.
427. Krinke G.J. The Laboratory Rat. – Academic Press, -2000.
428. Kristen Demoruelle M. Airways Abnormalities and Rheumatoid Arthritis–Related Autoantibodies in Subjects Without Arthritis: Early Injury or Initiating Site of Autoimmunity? / Kristen Demoruelle M., Michael H. Weisman, Philip L. Simonian, et al. //M. ARTHRITIS & RHEUMATISM.-2012.- Vol. 64, No. 6. -pp. 1756–1761.
429. Lake F.Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach/ Lake F., Proudman S. // Semin. Respir. Crit. Care Med.- 2014. - №35(2).- P.222-238
430. Lasierra-Cirujeda J. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease./ Lasierra-Cirujeda J., Coronel P., Aza M., Gimeno M.// J. Blood. Med. -2010.-№ 1- P. 105–115.
431. Lauver DA. Sulodexide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury and the deposition of C-reactive protein in areas of infarction without affecting hemostasis./ Lauver DA, Booth EA, White AJ, et al.// J Pharmacol. Exp. Ther. - 2005 Feb.-№ 312 (2).-P. 794-800.
432. Lee J-H. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype./ Lee J-H, Lee YK, Kim E-K, et al. //Respir. Med.- 2010.-№ 104.-P. 542-549.
433. Leask and Abraham, "TGF- $\beta$  signaling and the fibrotic response," //FASEB J, - 2004.-№ 18.-P. 816-882.
434. Ley-Zaporozhan J. Morphological and functional imaging in COPD with CT and MRI: present and future/ Ley-Zaporozhan J., Ley S., Kauczor H.-U. // European radiology. – 2008. – Vol. 18,№3. – P. 510-521.
435. Liu X., Engelhardt J.F. The glandular stem/progenitor cell niche in airway development and repair. Proc. Am. Thorac. Soc- 2008.-№ 5 (6).-P. 682–688.
436. Lee SH. Clin Biochem.- 2014 May.-№47(7-8).-P.552-559.
437. Loddenkemper R.The first comprehensive survey on respiratory health in Europe/ Loddenkemper R., Gibson G.J., Sibille et al.// European Lung White Book.- 2003.-P.34-43.
438. Lockett A.D. Active trafficking of alpha 1 antitrypsin across the lung endothelium/ Lockett A.D., Brown M.B., Santos-Falkon N. et al. // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (4). – e93979.
439. Lockett A.D.Scavenger receptor class B, type I-mediated uptake of A1AT by pulmonary endothelial cells/ Lockett A.D., Petrusca D.N., Justice M.J. et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2015. – Vol. 309 (4). – P. L425-L434.
440. Lynch D.A. Lung disease related to collagen vascular disease // J Thorac Imaging, -2009. -№24(4).- P.299-309.

441. Lynch, D. A. Quantitative Imaging of COPD/ Lynch, D. A. MD; Newell, John D. MD// *Journal of Thoracic Imaging*: August 2009 - Volume 24 - Issue 3 - pp 189-194.
442. Malik A.B. Pulmonary microembolism. // *Physiol. Rev.*-1983.-№ 63.-P. 1114–207.
443. Macedo F.I.B. Gas exchange during lung perfusion/ventilation during cardiopulmonary bypass: Preliminary results of a pilot study./ Macedo F.I.B., Carvalho E.M., et al.// *Open J. Cardiovasc. Surg.*- 2010.-№ 3.- P. 1–7.
444. MacNee W. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease./ MacNee W., Maclay J., McAllister D. // *Proc. Am. Thorac. Soc.* -2008.-№ 5.-P. 824–833.
445. Man S.F. Vascular risk in obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators. / Man S.F., Van Eeden S., Sin D.D. // *Expert. Rev. Respir. Med.* - 2011.-№ 5 (5).-P. 647–662.
446. Manjunatha Y. Rheumatoid arthritis: spectrum of computed tomographic findings in pulmonary diseases/ Manjunatha Y., Seith A., Kandpal H., Das C. // *Curr Probl Diagn Radiol.*- 2010. -Vol. 39.- P.235-246.
447. Mannello F. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. / Mannello F., Ligi D., Raffetto J.D. // *Int. Angiol.*- 2014.-№ 33(3).-P. 236-242.
448. Marčić L. Assessment of endothelial dysfunction by measuring von Willebrand factor and exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease/ Marčić L., Vceva A., Visević R. et al. // *Coll. Antropol.* – 2013. – Vol. 37 (4). – P. 1153-1160.
449. Martin J.G. Rat models of asthma and chronic obstructive lung disease / Martin J.G., Tamaoka M. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* -2006. – Vol.19. – №6. – P.377-385.
450. MeiLan K.H. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPD Gene Study: Associated Radiologic Phenotypes / MeiLan K.H., Kazerooni E.A. et al. for the COPD Gene Investigators. // *Radiology.* – 2011. – Vol. 261. – P. 274-282.
451. Martinez C.H. Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease/ Martinez C.H., Chen Y.H., Westgate P.M. et al. COPD Gene Investigators. // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67. – №5. – P. 399-406.
452. McLaughlin V.V. Pulmonary arterial hypertension. / McLaughlin V.V., McGoon M.D.// *Circulation.*- 2006.-№ 114.-P. 1417–1431.
453. Masola V. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and endothelium: biological roles and pharmacological effects. / Masola V. et al. // *Int. Angiol.* - 2014.-№ 33(3).P. 243-254.
454. Michel R.P. Arteries and veins of the normal dog lung: Qualitative and quantitative structural differences. // *Am J Anat.* -1982. -№164. -P.227-241.
455. Miniati M. Value of chest radiography in phenotyping chronic obstructive pulmonary disease/ Miniati M., Monti S., Stolk J. et al. // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 509—515.

456. Miller G.A. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. / Miller G. A. H., Sutton G. C., Kerr I. H. et al. Brit. // Med. J. - 1971. - Vol. 19 - P. 681-684.
457. Mori S. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis / Mori S., Koga Y., Sugimoto M. // Mod Rheumatol. - 2010. - №21. - P. 164-173.
458. Morjaria J.B. Biologic and pharmacologic therapies in clinical development for the inflammatory response in COPD. / Morjaria J.B., Malerba M., Polosa R. // Drug Discovery Today. - 2010. - №15 (9-10). - P. 396-405.
459. Melot C. Starling resistor vs. distensible vessel models for embolic pulmonary hypertension / Melot C., Delcroix M., Closset J. // Am. J. Physiology. - 1995. - V. 268, №2. - P. 17-27.
460. Mei Lan K.H. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPD Gene Study: Associated Radiologic Phenotypes / Mei Lan K.H., Kazerooni E.A. et al. for the COPD Gene Investigators. // Radiology. - 2011. - Vol. 261. - P. 274-282.
461. Miller M.R. Standardisation of spirometry. / Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. // Eur. Respir. J. - 2005. - №26. - P. 319-338.
462. Miller M.R. General considerations for lung function testing. / Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. // Eur. Respir. J. - 2005. - №26 (1). - P. 153-161.
463. Mizuno S. // Am J Respir Cell Mol Biol. - 2012 Nov. - №47(5). - P. 679-687.
464. Nakamura Y. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases / Nakamura Y., Suda T., Kaida Y., et al. // Respir. Med. - 2012. - №106(8). - P. 1164-1169.
465. Nacije R. Effects of dexfenfluramine on hypoxic pulmonary vasoconstriction and embolic hypertension in dogs / Nacije R., Wauthy P., Maggiorini M. // Am. J. Critical Care Medicine - 1995. - V. 151, N3. - P. 692-697.
466. Nikula R.J. Animal models of chronic bronchitis and their relevance to studies of particle-induced disease / Nikula R.J., Green F.N. // Inhal. Toxicol. - 2000. - Vol. 12. suppl. 4. - P. 123-153.
467. Nishino, M. Volumetric expiratory HRCT of the lung: clinical applications / M. Nishino, G.R. Washko, H. Hatabu // Radiol. Clin. North. Am. - 2010. - Vol. 48. - P. 177-183.
468. Oikonomidi S. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications / Oikonomidi S., Kostikas K., Tsilioni I. et al. // Cur. Med. Chem. - 2009. - Vol. 16, No. 10. - P. 1214-1228.
469. Orr R. Pulmonary Hypertension in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Orr R., Smith L.J., Cuttica M.J. // Curr Opin Pulm Med. - 2012. - №18 (2). - P. 138-143.
470. Okudan B. Detection of alveolar epithelial injury by Tc-99m DTPA radioaerosol inhalation lung scan in rheumatoid arthritis patients / Okudan B., Sahin M., Ozbek F.M., et al. // Ann Nucl. Med. - 2005. - №19(6). - P. 455-460.

471. Olson A.L. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality/ Olson A.L., Swigris J.J., Sprunger D.B., et al. // *Am J. Respir. Crit. Care Med.*- 2011. -№183(3).- P.372-378.
472. Olivieri D, Chetta A. // *Chem Immunol Allergy.* -2014-№99. –P.216-225.
473. O'Connor W. The dual nature of Th17 cells: shifting the focus to function/ O'Connor W., Zenewicz L.A., Flavell R.A. // *Nature Immunology.* -2010. -V. 11, № 6. -P. 471—476.
474. Ono H. Preservation of the vasodilative effect of endothelium-derived relaxing factor in the hind limb of the rat./ Ono H., Nakagawa Y., Tamai S, Mizumoto S. // *Microsurgery.*- 1994.-№ 15(12).- P. 865-870.
475. Ortancil Ö. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations/ Ortancil Ö., Bulmus N., Özdolap Ş., Kiran S., Arasli M. // *Turk. J. Rheumatol.*- 2011.- №26(3).- P.193-198.
476. Paré P.D. Airway disease and emphysema on CT: not just phenotypes of lung pathology/ Paré P.D, Camp P.G. // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, №5. – P. 380-382.
477. Parr D.G. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. / Parr D.G., Stoel B.C., Stolk J. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170, №11. – P. 1172—1178.
478. Park H. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin/ Park H., Li Z., Yang X.O. et al. // *Nat. Immunol.* -2005. -V. 6. -P. 1133—1141.
479. Park B.H. Chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome: a nationwide survey in Korea/ Park B.H., Park M.S., Chang J. et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* -2012. -№16. (5).-P. 694–700.
480. Pauls S. Assessment of COPD severity by computed tomography: correlation with lung functional testing/ Pauls S., Gulkin D., Feuerlein S. et al. // *Clin. Imag.* – 2010. – Vol. 34, №3. – P. 172-178.
481. Paulin L.M. *Am J Respir Crit Care Med.* -2015.-Vol 191, Iss 5, -pp. 557–565.
482. Patel B.D. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease/ Patel B.D., Coxson H.O., Pillai S.G. et al // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 500–505.
483. Polosukhin V.V. Association of progressive structural changes in the bronchial epithelium with subepithelial fibrous remodeling: A potential role for hypoxia. / Polosukhin V.V., Lawson W.E., Milstone A.P. et al. // *Virchows Arch.*- 2007.-№ 451 (4).-P. 793–803.
484. Peinado V.I. Pulmonary vascular involvement in COPD/ Peinado V.I., Pizarro S., Barbera J.A. // *Chest.* – 2008. - Vol. 134 (4). – P. 808-814.
485. Pérez-Dóramea R. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: lung inflammation evaluated with high resolution computed tomography scan is correlated to rheumatoid arthritis disease activity/ Pérez-Dóramea R., Mejía M., Mateos-Toledo H., Rojas-Serrano J. // *Reumatol. Clin.*- 2015. -№11(1).- P.12–16.

486. Philippe A. Grenier Phenotyping of COPD using ct // Торакальная радиология: Силлабус Международной конференции и Школы для врачей [под ред. проф. И.Е. Тюрина] – СПб: Человек и его здоровье, 2012. – С.46-52.
487. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management / A. Johannessen et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2006. -Vol.173.- P.1316-1325.
488. Prevalence of airway obstruction in the elderly: results from a cross-sectional spirometric study of nine age cohorts between the ages of 60 and 93 years / O. Szantoa et al. // *Prima-ry Care Respir. J.* -2010.- Vol.19, №3. -P.231-236.
489. Pfitzner J. The theoretical basis for using apnoeic oxygenation via the non-ventilated lung during one-lung ventilation to delay the onset of arterial hypoxaemia/ Pfitzner J., Pfitzner L. // *Anaesth. Intensive Care.* -2005 Dec.-№ 33 (6).-P. 794–800.
490. Pujols L. Expression of the glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human nasal mucosa and polyp epithelial cells / Pujols L., Mullol J., Benitez P. et al. // *Respir. Med.*- 2007. – Vol.97. – №1. – P.90-96.
491. Questionnaires, spirometry and PEF monitoring in epidemiological studies on elderly res-piratory patients / V.Bellia et al. // *Eur. Respir. J.* -2003. -Vol.21. - P.21S-27S.
492. Radenkovic M. Therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art/ Radenkovic M., Stojanovic M., Potpara T., Prostran M.//*BioMed. Research International.*- 2013- Article ID 750126. 12 p.
493. Roubille C.Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review/ Roubille C., Haraoui B. // *Semin Arthritis Rheum.*- 2014. -№43(5).- P.613-626.
494. Rodri'guez E., Ferrer J., et al, // *PLOS ONE.* Feb.-2014. -Vol. 9. No 2. -e88426.
495. Rizkallah J. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis./ Rizkallah J, Man SF, Sin DD. // *Chest.* -2009- Mar. -№135(3).- P.786-793.
496. Rizkallah J.Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis/ Rizkallah J., Man S.F.P. Sin D.D. // *Chest.*- 2009.- V.135.-P.786-793.
497. Reid L: Structural and functional reappraisal of the pulmonary artery system. In *Scientific Basis of Medicine Annual Reviews.* London: Athlone. -1968. -P. 289-307.
498. Rubin M. Tuder M.D. Pathology of pulmonary hypertension. // *Clin. Chest Med.* - 2007.-№ 28.-P. 23–42.
499. Santos S. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patient with mild COPD./ Santos S., Peinado V.I., Ramires J. et al. // *Eur. Respir. J.*- 2002.-№ 19.-P. 632-638.
500. Sarcoidosis . Ed. by M.Drent, U.Costabel. — Monography ERS, 2005; 32 p.
501. Shapiro S.D. Neutrophil elastase: path clearer, pathogen killer // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, -2002. – Vol.26. – P.266-268.

502. Shapiro S. The pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: advances in the past 100 years/ Shapiro S., Ingenito E. // *Am.J. Resp. Cell Moll Biol.* –2005. – Vol. 32. – P. 367-372.
503. Schlensak C. Bronchial artery perfusion during cardiopulmonary bypass does not prevent ischemia of the lung in piglets-assessment of bronchial artery blood flow with fluorescent microspheres. / Schlensak C., Doenst T., Preusser S., Wunderlich M., Kleinschmidt M., Beyersdorf F. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2001.-№ 19.- P.326–332.
504. Shrikrishna D. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. / Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. // *Clin Sci (Lond)*. -2012 Oct.-№123(8).-P.487-98. doi: 10.1042/CS20120081.
505. Slone R.M. Radiology of pulmonary emphysema and lung volume reduction surgery./ Slone R.M., Gierada D.S. // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* –1996.- Vol. 110.-P. 61-82.
506. Snider G.L. Animal models of emphysema/ Snider G.L., Lucey E.C., Stone P.J. // *Am. Rev. Respir. Dis.* -1986. – Vol.133. – P.149-169.
507. Spirometric criteria for airway obstruction use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70% / J.E. Hansen et al. // *Chest.* -2007. -Vol.131. -P.349-355.
508. Soyseth V. Statin use is associated with reduced mortality in COPD/ Soyseth V., Brekke P.H., Smith P. et al. // *Eur. Respir. J.* -2007. -Vol. 29. № 2. -P. 279–283.
509. Sonderegger I. Neutralization of IL-17 by active vaccination inhibits IL-23-dependent autoimmune myocarditis/ Sonderegger I., Röhn T.A., Kurrer M.O. et al. // *Eur. J. Immunol.* -2006. -V. 36. -P. 2849—2856.
510. Standardisation of spirometry / M.R. Miller et al. // *Eur. Respir. J.* -2005. -Vol.26.- P.319-338.
511. Steiner R.M. Advanced Imaging in COPD: New Horizons for an "Old" Disease / Steiner R.M. // *J. Thorac. Imag.* – 2009. – Vol. 24. №3. – P. 162.
512. Sticher J. Small-dose nitric oxide improves oxygenation during one-lung ventilation: an experimental study/ Sticher J., Schlz S., Boning O., et al. // *Anesth. Analg.* - 2002 Dec.-№ 95 (6).-P. 1557–1562.
513. Stickland M.K. Intra-pulmonary shunt and pulmonary gas exchange during exercise in humans./ Stickland M.K., Welsh R.C., Haykowsky M.J., et al. // *J. Physiol.* -2004.- Nov. 15.-№ 561 (Pt 1).-P. 321–329.
514. Sin D.D. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review/ Sin D.D, McAlister F.A, Man S.F, Anthonisen N.R.// *JAMA.* -2003. Nov 5.- №290 (17).-P. 2301-2312.
515. Sin D.D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular mortality. / Sin D.D., Man S.F.P.// *Proc. Am. Thorac. Soc.* - 2005.-№ 2. P. 8–11.
516. Sin D.D., Is Systemic inflammation responsible for pulmonary hypertension in COPD?/ Sin D.D., Paul S.F. // *Chest.* - 2006. №130.-P. 310–312.

517. Snider G.L. Animal models of emphysema/ 517. Snider G.L., Lucey E.C., Stone P.J. // *Am. Rev. Respir. Dis.*- 1986. – Vol.133. – P.149-169.
518. Susan A. Commentary on “Mechanism of augmented exercise hyperpnea in chronic heart failure and dead space loading” by Poon and Tin *Respiratory Physiology & Neurobiology* Jul.- 2013.
519. Suga, K. Automated breath-hold perfusion SPECT/CT fusion images of the lungs / K. Suga, Y. Kawakami, H. Iwanaga // *AJR Am. J. Roentgenol.* -2007. - Vol.189, N2. -P.455-463.
520. Sundaram B. Multidetector High-resolution Computed Tomography of the Lungs Protocols and Applications / B. Sundaram, A.R. Chughtai, E. Kazerooni//*J. Thorac. Imaging.*- 2010. - Vol.25. - P. 125-141.
521. Soyseth V. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. /Soyseth V., Brekke P.H., Smith P. et al.// *Eur. Respir J.*- 2007. -№29 (2).-P. 279–283.
522. Schmidt K. Communication through gap junctions in the endothelium/ Schmidt K., Windler R., de Wit C. // *Adv. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 77. – P. 209-240.
523. Schmidt V.J. Gap junctions synchronize vascular tone within the microcirculation/ Schmidt V.J., Wölfle S.E., Boettcher M., de Wit C. // *Pharmacol. Rep.* – 2008. – Vol. 60 (1). – P. 68-74.
524. Sprunger D.B. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease / Sprunger D.B. Olson A.L., Hule T.J. et al. // *Eur. Respir.Journal.* – 2012. – Vol 39. – P. 125-132.
525. Stone A.C. Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease./ Stone A.C., Machan J.T., Mazer J. et al. // *Lung.* -2011.- № 189. –P. 207–212.
526. Tai H. Vasoactive mediators and pulmonary hypertension after cigarette smoke exposure in the guinea pig./ Tai H., Churg A. // *J.Appl.Physiol.*-2006.-№100.- P.672-676.
527. Takahashi T. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility/ Takahashi T., Kobayashi S., Fujino N. et al. // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67 (12). – P. 1067-1074.
528. Taplin G.V., Johnson D.E., Dore E.K. et al. Lung photoscans with macroaggregates of human serum radioalbumin: experimental basis and initial clinical trials/ Taplin G.V., Johnson D.E., Dore E.K. et al. // *Health Phys.* -1964.- V. 10.- P. 1219–1227.
529. Tanaka N. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings/ Tanaka N., Kim J.S., Newell J.D., et al.// *Radiology.*- 2004.- №232(1).- P.81-91.
530. Tazi A. Adult Pulmonary Langerhans'cell histiocytosis //*Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1272-1285.

531. Tazi A. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis/ Tazi A, Marc K, Dominique S et al. // *Eur Respir J.* – 2012. - Vol.40. - P.905-12.
532. Thabut G. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation./ Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al. // *Chest.* -2005.-№ 127.-P. 1531–1536.
533. Tillie-Leblond I. Pulmonary Embolism in Patients with Unexplained Exacerbation of COPD / Tillie-Leblond I., Marquette Ch.-H., Perez Th. et al. // *Ann Intern Med* – 2006. – Vol. 144. – P. 390-396.
534. Travaline J.M. Quantitation of regional ventilation during the washout phase of lung scintigraphy: measurement in patients with severe COPD before and after bilateral lung volume reduction surgery./ Travaline J.M., Maurer A.H., Charkes N.D., et al.// *Chest.*- 2000.- Vol.118,№3.- P.721-727.
535. Tomita K.The effect of oxidative stress on histone acetylation and IL-8 release/ 535. Tomita K., Barnes P.J., Adcock I.M. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*- 2003. – Vol.301. – P.572-577.
536. Todd N.W. Centrilobular emphysema combined with pulmonary fibrosis results in improved survival / Todd N.W., Jeudy J., Lavania S. et al. // *Fibrogenesis Tissue Repair.* – 2011. – Vol. 4. – №1. – P. 1-9.
537. Tsuchiya Y. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome/ 537. Tsuchiya Y., Takayanagi N., Sugiura H. et al. // *Euro Respir. J.*- 2011. -№37.- P.1411–1417.
538. Tudor R.M., Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.*- 2012.- №122 (8).-P. 2749–2755.
539. Turner N., Grose R., Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer./ Turner N., Grose R.// *Nat Rev Cancer.*- 2010. -№10 (2). P. 116–129.
540. Vassallo R. Pulmonary Langerhans'cell histiocytosis / Vassallo R., Ryu J.H., Colby T.V. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1969-1978.
541. Vasilyev G. F. Respiratory system// *European journal of biomedical and life sciences.* – 2015.-№ 3.- P.101-107
542. Verschakelen, J.A. HRCT in small airways disease / J.A. Verschakelen, W. De Wever, J. Coolen // *Торакальная радиология: Сб. трудов конгресса. СПб, 2012.* - С. 104-113.
543. Vinik O., Marras T., Shapera S., Mittoo S. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease / *Challenges in Rheumatology*, edited by M. Harjacek. – InTech, -2011. — P.65-88.
544. Viedt C. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? / C. Viedt, S. Orth // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2002. - № 17. – P. 2043-2047.
545. Vourlekis J.S. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis/ Vourlekis J.S., Schwarz M.I., Cherniack R.M. et al. // *Am. J. Med.* -2004.- Vol. 116. № 10.- P. 662–668.

546. Voelkel N.F. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease/ Voelkel N.F., Cool C.D. // *Eur. Respir. J. Suppl.* - 2003. - V.46 (11). - P.28-32.
547. Von Euler U Lijstrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in cat. // *Acta Physiol. Scand.*- 1946.-№ 12.-P. 301–320.
548. Wagenvoort C.A. Arterial anastomoses, bronchopulmonary arteries and pulmobronchial arteries in perinatal lungs./ Wagenvoort C.A., Wagenvoort N. // *Lab. Invest.* -1967.-№ 16.-P. 13–14.
549. Wagner P.D., Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100% O<sub>2</sub>. / Wagner P.D., Laravuso R.B., Uhl R.R., West J.B.// *J. Clin Invest.* . -1974.-№54.- P.54-68.
550. Wagner U. Analysis of airway secretions in a model of sulfur dioxide induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / Wagner U., Staats P., Fehmann H.C. et al. // *J. Occup. Med. Toxicol.*- 2006. – Vol.1. – №12 doi: 10.1186/1745-6673-1-12.
551. Walsh G. Statins as emerging treatments for asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Expert Rev. Resp. Med.* -2008.- Vol. 2. № 3. -P. 329-335.
552. Wanner A. Nongenomic Actions of Glucocorticosteroids on the Airway Vasculature in Asthma/ Wanner A., Gabo Wanner A., Horvath G. et al. // *Proc. Am. Thorac. Soc.*- 2004. – Vol.1. – P.235-238.
553. Washko G.R. Airway wall attenuation: A biomarker of airway disease in subjects with COPD./ Washko G.R., Dransfield M.T., Estepar R.S. et al // *Journal of Applied Physiology.* – 2009. – Vol. 107. – P. 185-191.
554. Washko G.R. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. / Washko G.R., Hunninghake G.M., Fernandez I.E et al. and the COPD Gene Investigators. // *New England Journal of Medicine.* – 2011.-Vol. -364. – P897-906.
555. Wegmann M. Long-term NO<sub>2</sub> exposure induces pulmonary inflammation and progressive development of airflow obstruction in C57BL/6 mice: a mouse model for chronic obstructive pulmonary disease?/ 555. Wegmann M., Renz H., Herz U. // *Pathobiology.*- 2002-2003. – Vol.70. – №5. – P.284-286.
556. Wegmann M. NO<sub>2</sub>-induced airway inflammation is associated with progressive airflow limitation and development of emphysema-like lesions in C57bl/6 mice/ Wegmann M., Fehrenbach A., Heimann S. et al. // *Exp. Toxicol. Pathol.*- 2005. – Vol.56. – №6. – P.341-350.
557. West J.B. Ventilation-perfusion relationships./ *Amer. Rev. resp. Dis.* - 1977.- VI. 116, №5.-P.919 - 943.
558. West JB: *Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange* (5th ed). //Oxford: Blackwell Scientific.- 1990.- P. 1-120.
559. White W.B. Major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 14 pooled roflumilast studies/ 559. White W.B. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2011. -Vol. 183. -P. A3092.

560. Welm B. E. Inducible dimerization of FGFR1: development of a mouse model to analyze progressive transformation of the mammary gland./ Welm B. E., Freeman K. W., Chen M., et al. // *J. Cell. Biol.*- 2002.-№157 (4).-P. 703–714.
561. Weizenblum E. Hypoxic pulmonary hypertension in man: what minimum daily duration of hypoxemia is required. / Weizenblum E., Chaouat A. // *Eur. Respir. J.*- 2001.-№18.-P.251-253.
562. Wright J.L. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. / Wright J.L., Petty T., Thurlbeck W.M. // *Lung.* – 1992. – Vol. 170. – P. 109–124.
563. Wright J.L. Animal models of cigarette smoke-induced COPD/ Wright J.L., Churg A. // *Chest.*- 2002. – Vol.122. – №6, suppl. – P.301S-306S.
564. Wright J.L. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment./ Wright J.L., Levy R.D., Churg A. // *Thorax*- 2005.-№60.-P.605-609.
565. Wright J.L. What new in chronic obstructive pulmonary disease?/ Wright J.L., Kesstjens HAM, Times W. // *Eur. Resp. Mon.*- 2007.-№39.-P.155-69.
566. Xu J. Establishment and pathological study of models of chronic obstructive pulmonary disease by SO<sub>2</sub> inhalation method/ Xu J., Zhao M., Liao S. // *Chin. Med. J.*- 2000. – Vol.113. – №3. – P.213-216.
567. Xu J. The study on COPD rat model produced by bacterial infection/ Xu J., Xiong M., Huang Q. et al. // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.*- 1999. – Vol.22. – №12. – P.739-742.
568. Yin Y. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis/ Yin Y., Liang D., Zhao L., et al. // *PLoS One*/- 2014.- №9(4).- e92449.
569. Zakyntinos E. Pulmonary Hypertension in COPD: Pathophysiology and Therapeutic Targets/ Zakyntinos E, Daniil Z, Papanikolaou G, Makris D. *Curr Drug Targets.* -2011. Jan 3. -[Epub ahead of print]PMID.-e. 21194405.
570. Zhu J. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity/ Zhu J., Zhou Y., Chen X., Li J. // *J Rheumatol.*- 2014. -№41(7).- P.1282-1289.
571. Zhong X.N. An experimental study on airway inflammation and remodeling in a rat model of chronic bronchitis and emphysema/ Zhong X.N., Bai J., Shi H.Z. et al. // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.*- 2003. – Vol.26. – №12. – P.750-755.
572. Zielinski J. What do patients with obstructive chronic pulmonary disease die from?// *Pneumonol. Alergol. Pol.*- 2011.-№ 142.-P. 233–239.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 1-Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных с легкой ХОБЛ.

Правое легкое				Левое легкое					
Доли	Сегменты №	Перфузия % в норме M±m	Перфузия % M±m (ХОБЛ 1)	Доли	Сегменты №	Перфузия % в норме M±m	Перфузия % M±m (ХОБЛ1)		
Верхняя	Верхушечный (1)	3,1±0,8	2,6±0,7	Верхняя	Верхушечно-задний (1+2)	7,2±0,6	6,2±0,5*		
	Задний (2)	5,2±0,4	4,5±0,4		Передний (3)	7,3±0,5	6,1±0,3*		
	Передний (3)	8,4±0,9	6,9±0,7*			Верхне-язычковый (4)	4,3±1,3	4,1±0,9	
Средняя	Наружный (4)	4,1±1,2	3,9±1,1	Средняя	Нижне-язычковый (5)		3,4±1,2	3,5±0,8	
	Внутренний (5)	5,3±1,1	4,8±0,9		Нижняя	Задне-верхний (6)	5,1±0,4	5,0±0,5	
Нижняя	Задне-верхний (6)	5,5±0,6	5,4±0,7	Нижняя		Медиальный базальный (7) (редко)	1,7±0,5	1,6±0,6	
	Медиальный базальный (7)	2,3±0,9	2,4±0,8			Передний базальный (8)	7,3±0,6	7,1±0,7	
	Передний базальный (8)	7,4±0,7	7,3±0,6				Латеральный базальный (9)	5,5±0,6	5,6±0,8
	Латеральный базальный (9)	5,4±0,8	5,2±0,9					Задний базальный (10)	8,2±0,4
	Задний базальный (10)	8,1±0,5	8,2±0,6		Всего				9
Всего	10	52,3±0,8	51,2±0,8	Всего					

Примечание: \* p&lt;0,05

Таблица 2 -Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных среднетяжелой ХОБЛ (n=52).

Правое легкое					Левое легкое					
Доли	Сегменты №	Перфузия % в норме M±m	Перфузия % M±m (ХОБЛ 1)	% От нормы	Доли	Сегменты №	Перфузия % в норме M±m	Перфузия % M±m (ХОБЛ 1)	% от нормы	
Верхняя	Верхушечный (1)	3,1±0,8	1,6±0,4*	51,6	Верхняя	Верхушечно-задний (1+2)	7,2±0,6	4,2±0,5*	58,3	
	Задний (2)	5,2±0,4	2,5±0,4*	48,1						
	Передний (3)	8,4±0,9	4,9±0,7*	58,3		Передний (3)	7,3±0,5	3,1±0,3*	42,4	
Средняя	Наружный (4)	4,1±0,3	2,5±0,2*	59,9		Верхне-язычковый (4)	4,3±1,3	2,9±0,8*	67,4	
	Внутренний (5)	5,3±1,1	3,8±0,7	71,6		Нижне-язычковый (5)	3,4±0,2	1,9±0,6*	55,8	
Нижняя	Задне-верхний (6)	5,5±0,6	4,4±0,6*	80,0		Нижняя	Задне-верхний (6)	5,1±0,4	4,0±0,5	78,4
	Медиальный базальный (7)	2,3±0,9	2,1±0,8*	91,3			Медиальный базальный (7) (редко)	1,7±0,5	1,4±0,6	82,3
	Передний базальный (8)	7,4±0,7	6,3±0,5	85,1			Передний базальный (8)	7,3±0,6	6,0±0,6*	82,2
	Латеральный базальный (9)	5,4±0,8	4,3±0,9	79,6			Латеральный базальный (9)	5,5±0,6	3,9±0,7*	70,9
	Задний базальный (10)	8,1±0,5	6,2±0,6	76,5			Задний базальный (10)	8,2±0,4	7,3±0,6	89,0
Всего	10	52,3±0,8	38,6±0,7*	73,8	Всего	9	48,7±0,7	34,7±0,5*	71,2	

Примечание: \* p<0,05

Таблица 3- Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных тяжелой ХОБЛ (n=35).

Правое легкое					Левое легкое				
Доли	Сегменты №	Перфузия % в норме (M±m)	Перфузия % (M±m) ХОБЛ 3	% от нормы	Доли	Сегменты №	Перфузия % в норме (M±m)	Перфузия % (M±m) ХОБЛ 3	% от нормы
Верхняя	Верхушечный (1)	3,1±0,8	1,1±0,3*	35,5	Верхняя	Верхушечно-задний (1+2)	7,2±0,6	3,0±0,4*	41,6
	Задний (2)	5,2±0,4	2,0±0,4*	38,4		Передний (3)	7,3±0,5	2,8±0,3*	38,3
	Передний (3)	8,4±0,9	3,1±0,6*	36,9		Верхне-язычковый (4)	4,3±1,3	2,0±0,5*	46,5
Средняя	Наружный (4)	4,1±0,2	1,9±0,3*	46,3	Средняя	Нижне-язычковый (5)	3,4±1,1	1,6±0,7*	47,1
	Внутренний (5)	5,3±0,8	2,7±0,6*	50,9		Задне-верхний (6)	5,1±0,4	2,9±0,5*	56,8
Нижняя	Задне-верхний (6)	5,5±0,6	2,9±0,5*	52,7	Нижняя	Медиальный базальный (7) (редко)	1,7±0,5	1,2±0,6*	70,5
	Медиальный базальный (7)	2,3±0,9	1,6±0,7*	69,5		Передний базальный (8)	7,3±0,6	3,8±0,6*	52,1
	Передний базальный (8)	7,4±0,7	4,3±0,4*	58,1		Латеральный базальный (9)	5,5±0,6	3,0±0,5*	54,5
	Латеральный базальный (9)	5,4±0,8	3,1±0,5*	57,4		Задний базальный (10)	8,2±0,4	4,5±0,6*	54,8
	Задний базальный (10)	8,1±0,5	4,1±0,4*	50,6					
Всего	10	52,3±0,8	26,8±0,6*	51,2	Всего	9	48,7±0,7	24,8±0,5*	50,9

Примечание: \* p<0,05

Таблица 4-Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных крайне-тяжелой ХОБЛ (n=20).

Правое легкое					Левое легкое				
Доли	Сегменты №	Перфузия % в норме (M±m)	Перфузия % (M±m) ХОБЛ 4	% от нормы	Доли	Сегменты №	Перфузия % в норме (M±m)	Перфузия % (M±m) ХОБЛ 4	% от нормы
Верхняя	Верхушечный (1)	3,1±0,8	0,5±0,2*	16,1	Верхняя	Верхушечно-задний (1+2)	7,2±0,6	2,0±0,3*	27,7
	Задний (2)	5,2±0,4	1,7±0,3*	32,6		Передний (3)	7,3±0,5	1,8±0,2*	24,6
	Передний (3)	8,4±0,9	2,1±0,6*	25,0		Верхне-язычковый (4)	4,3±1,3	1,9±0,4*	44,2
Средняя	Наружный (4)	4,1±1,2	1,3 ±0,2*	31,7	Средняя	Нижне-язычковый (5)	3,4±1,2	1,2±0,3*	35,3
	Внутренний (5)	5,3±1,1	1,7±0,4*	32,1		Нижняя	Задне-верхний (6)	5,1±0,4	1,9±0,4*
Нижняя	Задне-верхний (6)	5,5±0,6	1,8±0,3*	32,7	Медиальный базальный (7)		1,7±0,5	0,9±0,1*	52,9
	Медиальный базальный (7)	2,3±0,9	1,5±0,5*	65,2	Передний базальный (8)		7,3±0,6	2,4±0,1*	32,8
	Передний базальный (8)	7,4±0,7	3,4±0,2*	45,9	Латеральный базальный (9)		5,5±0,6	2,1±0,2*	38,1
	Латеральный базальный (9)	5,4±0,8	2,8±0,3*	51,8	Задний базальный (10)		8,2±0,4	3,4±0,3*	41,4
	Задний базальный (10)	8,1±0,5	3,0±0,2*	37,0	Всего	9	48,7±0,7	17,6±0,3*	36,1
Всего	10	52,3±0,8	19,8±0,3*	37,8	Всего	9	48,7±0,7	17,6±0,3*	36,1

Примечание: \*p<0,05

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Таблица 1-Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных среднетяжелой ХОБЛ с преимущественно верхне-долевым типом нарушений на фоне лечения препаратами базисной терапии

Правое легкое				Левое легкое		
Доли	Сегменты №	Перфузия % до лечения	Перфузия % после лечения	Сегменты №	Перфузия % до лечения	Перфузия % после лечения
Верхняя	Верхушечный (1)	1,6±0,4	2,3±0,3*	Верхушечно-задний (1+2)	4,1±0,3	5,8±0,5*
	Задний (2)	2,5±0,4	3,4±0,2*			
	Передний (3)	4,9±0,5	5,5±0,4	Передний (3)	3,0±0,2	5,1±0,5*
Средняя	Наружный (4)	2,5±0,2	2,9±0,4	Верхне-язычковый (4)	2,8±0,7	3,5±0,4*
	Внутренний (5)	3,8±0,6	4,0±0,5	Нижне-язычковый (5)	1,8±0,6	2,2±0,4*
Нижняя	Задне-верхний (6)	4,4±0,6	4,4±0,4	Задне-верхний (6)	4,1±0,5	4,3±0,3
	Медиальный базальный (7)	2,1±0,4	2,2±0,2	Медиальный базальный (7) (редко)	1,4±0,6	1,6±0,5
	Передний базальный (8)	6,3±0,5	6,5±0,3	Передний базальный (8)	6,1±0,6	6,9±0,6
	Латеральный базальный (9)	4,3±0,4	4,3±0,6	Латеральный базальный (9)	3,9±0,7	4,0±0,5
	Задний базальный (10)	6,2±0,6	6,3±0,4	Задний базальный (10)	7,3±0,6	7,4±0,4
Всего	10	38,6±0,4	41,5±0,5	9	34,5±0,5	40,8±0,4*

\* -  $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями, различия достоверны внутри группы

Таблица 2-Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных среднетяжелой ХОБЛ с преимущественно диффузным типом нарушений на фоне лечения препаратами базисной терапии

Правое легкое				Левое легкое			
Доли	Сегменты №	Перфузия % до лечения	Перфузия % после лечения	Доли	Сегменты №	Перфузия % до лечения	Перфузия % после лечения
Верхняя	Верхушечный (1)	2,5±0,3	3,4±0,5	Верхняя	Верхушечно-задний (1+2)	4,3±0,6	5,8±0,4*
	Задний (2)	3,0±0,5	4,0±0,3*		Передний (3)	4,8±0,6	6,2±0,5*
	Передний (3)	4,3±0,4	5,2±0,5*		Верхне-язычковый (4)	2,3±0,4	2,7±0,3
Средняя	Наружный (4)	3,6±0,3	3,9±0,3	Нижне-язычковый (5)		2,9±0,5	3,3±0,6
	Внутренний (5)	3,4±0,7	4,1±0,3*	Нижняя	Задне-верхний (6)	4,0±0,4	4,4±0,5
Нижняя	Задне-верхний (6)	4,3±0,5	4,6±0,4		Медиальный базальный (7)	1,2±0,3	1,4±0,2
	Медиальный базальный (7)	2,1±0,4	2,2±0,3		Передний базальный (8)	5,3±0,2	5,5±0,4
	Передний базальный (8)	5,6±0,4	6,3±0,5		Латеральный базальный (9)	4,2±0,6	4,6±0,5
	Латеральный базальный (9)	4,0±0,5	4,4±0,6		Задний базальный (10)	4,8±0,3	5,2±0,4
	Задний базальный (10)	5,1±0,7	5,6±0,3				
Всего	10	37,9±0,5	44,0±0,4*	Всего	9	33,8±0,4	39,1±0,5*

\* -  $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями, различия достоверны внутри группы

Таблица 3-Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных среднетяжелой ХОБЛ с нижне-долевым типом нарушений на фоне лечения препаратами базисной терапии

Правое легкое				Левое легкое				
Доли	Сегменты №	Перфузия % до лечения	Перфузия % после лечения	Доли	Сегменты №	Перфузия % до лечения	Перфузия % после лечения	
Верхняя	Верхушечный (1)	2,9±0,3	3,4±0,4	Верхняя	Верхушечно-задний (1+2)	6,1±0,5	6,7±0,4*	
	Задний (2)	4,0±0,4	5,1±0,3*		Передний (3)	6,0±0,4	6,8±0,3	
	Передний (3)	7,3±0,5	8,0±0,4*			Верхне-язычковый (4)	3,3±0,5	3,6±0,4
Средняя	Наружный (4)	3,1±0,3	3,4±0,9	Средняя	Нижне-язычковый (5)		3,2±0,8	3,3±0,6
	Внутренний (5)	3,4±0,4	3,6±0,3		Нижняя	Задне-верхний (6)	4,1±0,3	4,3±0,4
Нижняя	Задне-верхний (6)	3,3±0,6	4,7±0,5	Нижняя		Медиальный базальный (7)	1,2±0,4	1,4±0,3
	Медиальный базальный (7)	1,8±0,2	2,3±0,3			Передний базальный (8)	3,0±0,5	3,7±0,4
	Передний базальный (8)	2,1±0,3	4,0±0,4*				Латеральный базальный (9)	2,2±0,5
	Латеральный базальный (9)	2,0±0,4	2,9±0,5*			Задний базальный (10)		2,5±0,5
	Задний базальный (10)	2,1±0,5	3,5±0,3*		Всего		9	33,2±0,5
Всего	10	36,2±0,5	40,9±0,4					

\* -  $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями, различия достоверны внутри группы

Таблица 4-Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных среднетяжелой ХОБЛ с преимущественно верхне-долевым типом нарушений на фоне лечения в соответствии с рекомендациями GOLD + Сулодексид.

		Правое легкое		Левое легкое		
Доли	Сегменты №	Перфузия % до лечения	Перфузия % после лечения	Сегменты №	Перфузия % до лечения	Перфузия % после лечения
Верхняя	Верхушечный (1)	1,5±0,3	2,2±0,4*	Верхушечно-задний (1+2)	3,8±0,4	4,8±0,5*
	Задний (2)	2,7±0,4	3,8±0,5*			
	Передний (3)	4,2±0,7	5,9±0,4*	Передний (3)	3,1±0,3	5,5±0,4*
Средняя	Наружный (4)	3,2±0,4	3,5±0,3	Верхне-язычковый (4)	2,6±0,4	3,3±0,5*
	Внутренний (5)	3,4±0,5	4,0±0,4	Нижне-язычковый (5)	2,4±0,5	3,2±0,4
Нижняя	Задне-верхний (6)	4,3±0,6	5,0±0,3	Задне-верхний (6)	4,2±0,5	4,6±0,3
	Медиальный базальный (7)	2,2±0,4	2,4±0,5	Медиальный базальный (7) (редко)	1,3±0,6	1,5±0,5
	Передний базальный (8)	6,2±0,5	7,0±0,2	Передний базальный (8)	6,2±0,3	7,0±0,6
	Латеральный базальный (9)	4,3±0,5	4,9±0,6	Латеральный базальный (9)	3,6±0,6	4,2±0,2
	Задний базальный (10)	6,2±0,4	7,0±0,4	Задний базальный (10)	6,3±0,4	7,0±0,4
Всего	10	38,2±0,5	48,7±0,4*	9	33,5±0,5	41,1±0,4*

\* -  $p < 0,05$ , при сравнении с исходными показателями различия достоверны внутри группы

Таблица 5 - Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных среднетяжелой ХОБЛ с преимущественно диффузным типом нарушений на фоне лечения в соответствии с рекомендациями GOLD + Сулодексид.

Правое легкое				Левое легкое				
Доли	Сегменты №	Перфузия % до лечения	Перфузия % после лечения	Доли	Сегменты №	Перфузия % до лечения	Перфузия % после лечения	
Верхняя	Верхушечный (1)	2,4±0,3	3,6±0,4*	Верхняя	Верхушечно-задний (1+2)	4,2±0,2	6,3±0,4*	
	Задний (2)	3,1±0,5	4,6±0,4*		Передний (3)	4,5±0,5	6,7±0,4*	
	Передний (3)	4,5±0,8	6,2±0,7*			Верхне-язычковый (4)	2,3±0,4	2,6±0,3
Средняя	Наружный (4)	3,6±0,5	3,9±0,4	Средняя	Нижне-язычковый (5)		2,5±0,5	3,2±0,4
	Внутренний (5)	3,5±0,3	4,3±0,5*		Нижняя	Задне-верхний (6)	4,1±0,3	4,3±0,4
Нижняя	Задне-верхний (6)	4,3±0,5	5,5±0,4*	Нижняя		Медиальный базальный (7) (редко)	1,3±0,3	1,5±0,3
	Медиальный базальный (7)	2,0±0,4	2,3±0,1			Передний базальный (8)	5,7±0,2	5,9±0,4
	Передний базальный (8)	5,5±0,4	6,4±0,5*				Латеральный базальный (9)	4,4±0,3
	Латеральный базальный (9)	4,2±0,5	4,8±0,3			Задний базальный (10)		5,1±0,3
	Задний базальный (10)	6,3±0,4	7,0±0,3		Всего		9	34,1±0,3
Всего	10	39,4±0,5	48,6±0,4*					

\* -  $p < 0,05$ , при сравнении с исходными показателями различия достоверны внутри группы

Таблица 6 - Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных среднетяжелой ХОБЛ с ниже-долевым типом нарушений при лечении в соответствии с рекомендациями GOLD + Сулодексид.

Правое легкое				Левое легкое					
Доли	Сегменты №	Перфузия % до лечения	Перфузия % после лечения	Доли	Сегменты №	Перфузия % до лечения	Перфузия % после лечения		
Верхняя	Верхушечный (1)	2,8±0,3	3,5±0,4	Верхняя	Верхушечно-задний (1+2)	6,1±0,5	6,7±0,5*		
	Задний (2)	5,0±0,4	5,3±0,3		Передний (3)	6,0±0,4	6,8±0,3*		
	Передний (3)	8,2±0,4	8,5±0,5			Верхне-язычковый (4)	3,3±0,5	3,5±0,4	
Средняя	Наружный (4)	3,2±0,3	3,9±0,4	Средняя	Нижне-язычковый (5)		3,2±0,8	3,3±0,6	
	Внутренний (5)	3,4±0,6	4,4±0,3*		Нижняя	Задне-верхний (6)	4,1±0,3	4,2±0,4	
Нижняя	Задне-верхний (6)	4,5±0,3	5,2±0,5	Нижняя		Медиальный базальный (7) (редко)	1,2±0,4	1,2±0,3	
	Медиальный базальный (7)	2,2±0,3	2,4±0,2			Передний базальный (8)	3,0±0,5	3,3±0,4	
	Передний базальный (8)	3,6±0,5	5,1±0,4				Латеральный базальный (9)	2,7±0,5	2,9±0,6
	Латеральный базальный (9)	2,7±0,5	4,0±0,3*					Задний базальный (10)	2,9±0,5
	Задний базальный (10)	3,1±0,6	4,0±0,3		Всего				9
Всего	10	37,5±0,6	41,8±0,7	Всего					

\* -  $p < 0,05$ , при сравнении с исходными показателями различия достоверны внутри группы

Таблица 7 - Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных тяжелой ХОБЛ при верхне-долевом типе нарушений.

Правое легкое				Левое легкое				
Доли	Сегменты №	Перфузия до лечения M±m	Перфузия после лечения M±m	Доли	Сегменты №	Перфузия до лечения M±m	Перфузия после лечения M±m	
Верхняя	Верхушечный (1)	0,5±0,03	0,6±0,07	Верхняя	Верхушечный-задний (1+2)	0,9±0,04	1,1±0,4	
	Задний (2)	0,7±0,04	0,8±0,1		Передний (3)	1,2±0,03	1,2±0,3	
	Передний (3)	0,5±0,06	0,7±0,6			Верхне-язычковый (4)	1,2±0,5	1,3±0,1
Средняя	Наружный (4)	0,9±0,08	1,0±0,5	Средняя	Нижне-язычковый (5)		1,1±0,6	1,3±0,2
	Внутренний (5)	1,7±0,6	2,8±0,4*		Нижняя	Задне-верхний (6)	3,8±0,5	4,2±0,5
Нижняя	Задне-верхний (6)	3,9±0,5	4,1±0,5	Нижняя		Медиальный базальный (7)	1,3±0,4	1,3±0,3
	Медиальный базальный (7)	1,8±0,7	2,0±0,7			Передний базальный (8)	4,8±0,6	4,9±0,4
	Передний базальный (8)	5,3±0,4	5,9±0,8*				Латеральный базальный (9)	5,0±0,5
	Латеральный базальный (9)	5,1±0,5	5,8±0,7*			Задний базальный (10)		7,5±0,6
	Задний базальный (10)	7,1±0,4	7,6±0,4		Всего		9	26,8±0,5
Всего	10	27,5±0,6	31,3±0,5	Всего				

\* - p<0,05 при сравнении с исходными показателями, различия достоверны внутри группы

Таблица 8 - Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных тяжелой ХОБЛ при диффузном типе нарушений.

Правое легкое				Левое легкое			
Доли	Сегменты №	Перфузия до лечения $M \pm m$	Перфузия после лечения $M \pm m$	Доли	Сегменты №	Перфузия до лечения $M \pm m$	Перфузия после лечения $M \pm m$
Верхняя	Верхушечный (1)	1,2 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,2*	Верхняя	Верхушечный-задний (1+2)	3,0 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,3
	Задний (2)	2,3 $\pm$ 0,4	3,2 $\pm$ 0,7*		Передний (3)	2,8 $\pm$ 0,3	2,9 $\pm$ 0,6
	Передний (3)	3,1 $\pm$ 0,6	4,1 $\pm$ 0,6*		Верхне-язычковый (4)	2,0 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,3
Средняя	Наружный (4)	1,9 $\pm$ 1,3	1,5 $\pm$ 0,7	Средняя	Нижне-язычковый (5)	1,6 $\pm$ 0,6	2,3 $\pm$ 0,4*
	Внутренний (5)	2,7 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 0,4		Задне-верхний (6)	2,9 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,6*
нижняя	Задне-верхний (6)	2,9 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,2	нижняя	Медиальный базальный (7)	1,2 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,1
	Медиальный базальный (7)	1,6 $\pm$ 0,7	1,9 $\pm$ 0,1		Передний базальный (8)	3,8 $\pm$ 0,6	3,7 $\pm$ 0,5
	Передний базальный (8)	4,3 $\pm$ 0,4	3,9 $\pm$ 0,5		Латеральный базальный (9)	3,0 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 0,4*
	Латеральный базальный (9)	3,1 $\pm$ 0,5	2,9 $\pm$ 0,3		Задний базальный (10)	4,5 $\pm$ 0,6	4,6 $\pm$ 0,3
	Задний базальный (10)	4,1 $\pm$ 0,4	4,7 $\pm$ 0,4*				
Всего	10	26,8 $\pm$ 0,6	29,3 $\pm$ 0,4	Всего	9	24,8 $\pm$ 0,5	27,7 $\pm$ 0,4

\* -  $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями, различия достоверны внутри группы

Таблица 9 - Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных тяжелой ХОБЛ при ниже-долевом типе нарушений.

Правое легкое				Левое легкое			
Доли	Сегменты №	Перфузия до лечения M±m	Перфузия после лечения M±m	Доли	Сегменты №	Перфузия до лечения M±m	Перфузия после лечения M±m
Верхняя	Верхушечный (1)	2,8±0,3	3,1±0,2	Верхняя	Верхушечн о-задний (1+2)	3,7±0,4	5,3±0,3*
	Задний (2)	4,1±0,4	4,7±0,7*		Передний (3)	3,8±0,3	5,1±0,6*
	Передний (3)	4,5±0,6	5,2±0,6*		Верхне-язычковый (4)	3,2±0,5	3,3±0,3
Средняя	Наружный (4)	3,9±1,3	4,3±0,7*	Нижне-язычковый (5)		2,6±0,7	2,5±0,4
	Внутренний (5)	3,7±0,6	3,6±0,4	Нижняя	Задне-верхний (6)	3,9±0,5	3,5±0,6
Нижняя	Задне-верхний (6)	2,7±0,5	2,5±0,7		Медиальный базальный (7)	1,0±0,4	1,2±0,1
	Медиальный базальный (7)	1,0±0,7	0,9±0,1		Передний базальный (8)	1,8±0,6	1,7±0,5
	Передний базальный (8)	1,8±0,4	1,9±0,5		Латеральный базальный (9)	2,0±0,5	1,9±0,4
	Латеральный базальный (9)	1,1±0,5	1,6±0,3		Задний базальный (10)	1,5±0,6	1,6±0,3
	Задний базальный (10)	1,6±0,4	1,7±0,4				
Всего	10	27,2±0,6	29,5	Всего	9	23,5±0,5	26,1±0,3

\* -  $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями, различия достоверны внутри группы

Таблица 10 - Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных тяжелой ХОБЛ при верхне-долевом типе нарушений при лечении препаратами базисной терапии с добавлением препарата Сулодексид

Правое легкое				Левое легкое				
Доли	Сегменты №	Перфузия до лечения (% к норме) M±m	Перфузия после лечения (% к норме) M±m	Доли	Сегменты №	Перфузия до лечения (% к норме) M±m	Перфузия после лечения (% к норме) M±m	
Верхняя	Верхушечный (1)	0,4±0,03	0,9±0,06*	Верхняя	Верхушечно-задний (1+2)	0,8±0,04	1,4±0,2*	
	Задний (2)	0,6±0,04	1,0±0,3		Передний (3)	Передний (3)	1,2±0,08	1,5±0,1
	Передний (3)	0,5±0,06	1,2±0,2*			Средняя	Верхне-язычковый (4)	1,1±0,2
Наружный (4)	0,8±0,08	1,3±0,5*	Нижне-язычковый (5)	Нижне-язычковый (5)	1,1±0,1		1,4±0,2	
	Внутренний (5)	1,7±0,6		2,7±0,4*	Нижняя		Задне-верхний (6)	3,8±0,3
Задне-верхний (6)	3,9±0,5	4,3±0,5	Медиальный базальный (7)	Медиальный базальный (7) (редко)		1,3±0,1	1,4±0,2	
	Медиальный базальный (7)	1,8±0,7		2,3±0,3*		Передний базальный (8)	Передний базальный (8)	4,5±0,2
Передний базальный (8)	5,3±0,4	5,8±0,5	Латеральный базальный (9)	Латеральный базальный (9)			5,0±0,2	6,0±0,4*
Латеральный базальный (9)	5,1±0,5	5,9±0,4		Задний базальный (10)		Задний базальный (10)	7,3±0,4	7,8±0,3
Задний базальный (10)	7,1±0,4	7,9±0,4	Всего		Всего	9	26,1±0,5	30,5±0,4*
Всего	10	27,2±0,6		33,3±0,5*				

\* -  $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями, различия достоверны внутри группы

Таблица 11 - Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных тяжелой ХОБЛ при ниже-долевом типе нарушений препаратами базисной терапии с добавлением препарата Сулодексид

Правое легкое				Левое легкое				
Доли	Сегменты №	Перфузия до лечения (% к норме) M±m	Перфузия после лечения (%к норме) M±m	Доли	Сегменты №	Перфузия до лечения (% к норме) M±m	Перфузия после лечения (% к норме) M±m	
								Доли
Верхняя	Верхушечный (1)	2,7±0,3	3,3±0,2	Верхняя	Верхушечный-задний (1+2)	3,6±0,2	5,4±0,3*	
	Задний (2)	4,0±0,4	4,7±0,1		Передний (3)	3,7±0,2	5,2±0,3*	
	Передний (3)	4,3±0,6	5,4±0,3*			Средняя	Верхне-язычковый (4)	3,2±0,3
Средняя	Наружный (4)	3,9±1,3	4,3±0,2	Нижняя	Нижне-язычковый (5)		2,6±0,3	2,7±0,2
	Внутренний (5)	3,7±0,6	3,8±0,4		Нижняя		Задне-верхний (6)	3,6±0,5
Нижняя	Задне-верхний (6)	2,7±0,5	3,0±0,2	Нижняя		Медиальный базальный (7)	1,0±0,1	1,2±0,1
	Медиальный базальный (7)	1,0±0,08	0,9±0,1			Передний базальный (8)	1,8±0,2	1,9±0,5
	Передний базальный (8)	1,8±0,4	1,9±0,3				Латеральный базальный (9)	2,0±0,4
	Латеральный базальный (9)	1,1±0,2	1,3±0,1			Задний базальный (10)		1,5±0,3
	Задний базальный (10)	1,6±0,4	1,7±0,3		Всего		9	23,0±0,3
Всего	10	26,8±0,4	30,3±0,2*	Всего		9	23,0±0,3	27,3±0,2*

\* -  $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями, различия достоверны внутри группы

Таблица 12- Процентное соотношение перфузии по сегментам легких у больных тяжелой ХОБЛ при диффузном типе нарушений препаратами базисной терапии с добавлением препарата Сулодексид

Правое легкое				Левое легкое			
Доли	Сегменты №	Перфузия до лечения (% к норме) M±m	Перфузия после лечения (%к норме) M±m	Доли	Сегменты №	Перфузия до лечения (% к норме) M±m	Перфузия после лечения (% к норме) M±m
Верхняя	Верхушечный (1)	1,2±0,3	2,1±0,2*	Верхняя	Верхушечный-задний (1+2)	3,0±0,4	3,6±0,3*
	Задний (2)	2,3±0,4	3,3±0,3*		Передний (3)	2,7±0,3	2,9±0,6
	Передний (3)	3,0±0,6	4,1±0,1*		Средняя	Верхнеязычковый (4)	2,0±0,4
Средняя	Наружный (4)	1,9±1,1	1,8±0,09	Нижнеязычковый (5)		1,6±0,1	2,3±0,4*
	Внутренний (5)	2,7±0,2	2,6±0,4	Нижняя	Задне-верхний (6)	2,8±0,5	3,5±0,6*
Нижняя	Задне-верхний (6)	2,9±0,3	2,9±0,2		Медиальный базальный (7) (редко)	1,2±0,3	1,3±0,1
	Медиальный базальный (7)	1,6±0,4	1,9±0,1		Передний базальный (8)	3,8±0,2	4,3±0,5
	Передний базальный (8)	4,3±0,4	4,2±0,5		Латеральный базальный (9)	3,0±0,4	3,8±0,4*
	Латеральный базальный (9)	3,1±0,5	3,2±0,3		Задний базальный (10)	4,2±0,3	4,9±0,3
	Задний базальный (10)	4,0±0,2	4,7±0,4	Всего	9	24,3±0,4	29,2±0,4*
Всего	10	26,6±0,6	30,8±0,4*	Всего	9	24,3±0,4	29,2±0,4*

\* -  $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями, различия достоверны внутри группы