

На правах рукописи



Золотницкая Валентина Петровна

Нарушения легочного кровообращения при хронической
обструктивной патологии легких

14.03.03 - Патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Санкт-Петербург-2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Власов Тимур Дмитриевич

Официальные оппоненты:

Александрова Нина Павловна - доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией физиологии дыхания, заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук

Тюрин Игорь Евгеньевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Харитонов Михаил Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного пульмонолога Министерства обороны Российской Федерации, профессор кафедры № 1 (терапии и усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2017 г. в __ часов на заседании Диссертационного совета Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» по адресу: 197376, Санкт-Петербург, Каменноостровский проспект, д.69/71.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» <http://iemspb.ru/science/diss/diss001-022-02/>

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук

Алешина Галина Матвеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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., 2008; 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; Rizkallah 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: 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). 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), МСР-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 эндотелиотропных препаратов 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 прогрессировании нарушения 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 нижне-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 шунтирование крови способствует снижению давления в системе легочной артерии. 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 (патент № 2629044 от 24.08.2017 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 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 МСР-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.); патент № 2629044 от 24.08.2017 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 и прогрессируют 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 наблюдается 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», 2013 г. 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.

Возможные области применения и формы внедрения

Результаты проведенных исследований могут быть использованы в клинической практике отделений радиоизотопной диагностики, пульмонологии и терапии, в преподавательской работе кафедр патофизиологии с курсом клинической патофизиологии и рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ и кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

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 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных задач в экспериментальной части работы были проведены исследования на 55 крысах-самцах, линии Вистар, разводки питомника лабораторных животных «Рапполово» РАМН (Всеволожский р-н Ленинградской обл.), из них интактную группу составили 10 крыс. Картину стадийного формирования ХОБЛ-подобного состояния у крыс воспроизводили по методу, предложенному Л.Н.Даниловым с соавт., 2009 год, воздействием диоксида азота (NO_2). Воздействие NO_2 в течение 15 дней соответствовало формированию изменений, соответствующих ХОБЛ 1 стадии, в течение 30 дней - ХОБЛ 2 стадии, воздействие NO_2 в течение 60 дней - ХОБЛ 3 стадии (Кузубова Н.А. и др., 2009). На рисунке 1 представлена схема экспериментального исследования.



Рисунок 1. Схема проведения экспериментального исследования

Исследование предполагало оценку эффективности воздействия препаратов, обладающих эндотелиотропным действием, на состояние легочной

микроциркуляции, реактивности изолированных колец легочных артерий, морфологических изменений легочной артерии и сердца. Лечение крыс проводили препаратами из группы эндотелипротекторов - сулодексидом (Вессел Дуэ Ф, Alfa Wassermann, Италия) (7 крыс) и из группы статинов - розувастатином (Крестор, АстраЗенека, Великобритания) (7 крыс), начиная с формирования ХОБЛ 2 стадии (30 дней) в течение 30 дней на фоне воздействия диоксида азота. Ежедневно (до проведения ингаляционных затравок NO₂) животные 1-й группы получали внутримышечные инъекции сулодексидом, 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.

Клиническая часть выполненной работы основана на анализе клинико-лабораторных данных из историй болезни и полученных результатов рентгенорадиологических методов исследования 758 пациентов с необратимой или частично обратимой бронхиальной обструкцией, находившихся на обследовании и лечении в период с 1995 по 2016 гг. в клиниках Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова и Городского пульмонологического центра СПбГБУЗ «Введенская городская клиническая больница» (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение пациентов по полу и возрасту

Диагноз		Кол-во больных n	Пол		Средний возраст M _{±m}
			м	ж	
ХОБЛ	ХОБЛ легкого течения	116	102	14	42,3 _± 6,3
	ХОБЛ средней тяжести течения	200	170	30	61,3 _± 7,9
	ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения	207	191	16	64,2 _± 6,7
Другие заболевания легких	Саркоидоз легких	133	77	56	44,9 _± 16,5
	Ревматоидный артрит	48	8	40	48,4 _± 10,7
	Гистиоцитоз Х	54	46	8	27,8 _± 4,5
Контрольная группа		22	15	5	38,6 _± 5,6
ИТОГО:		780	609	171	45,7 _± 9,1

У 523 человек был установлен диагноз ХОБЛ различной тяжести течения. 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: гистиоцитоз Х (n=54); саркоидоз легких (n=133); ревматоидный артрит (n=48). Контрольную группу составили 22 человека - здоровых добровольца, у которых по данным комплексного клиничко-лучевого исследования не было выявлено патологических изменений в органах внешнего дыхания. У больных был проведен анализ клинических данных и результатов инструментальных методов исследования. Для количественной оценки степени тяжести одышки применяли модифицированную шкалу одышки Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC). 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). Выполнение инструментальных методов исследования у больных с бронхообструктивной патологией легких представлено в таблице 2.

Таблица 2 - 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
Иммунологические методы исследования		58	7,6	247

ОФЭКТ, перфузионную сцинтиграфию легких с методиками функциональной сцинтиграфии, ангиопульмоносцинтиграфии и статического исследования всего тела выполняли на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte 2005 (USA). Расчет дефицита перфузии и установление по сегментной локализации локальных зон гипер- и гипоперфузии проводили разработанной автоматической программой «Анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких (LungScintAnalyser)». Компьютерно-томографические исследования проводили на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах «Asteion» (Toshiba) и Bright Speed (GE). Выполнение совмещения ОФЭКТ/МСКТ исследований проводили на гамма-камере с использованием разработанного способа (Способ совмещения изображений срезов мультиспиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких) патент на изобретение RUS 2350269 18.12.2007031. Количественный расчет шунтирования крови проводили по разработанной нами методике (Способ диагностики артериовенозного шунтирования крови в легких) ФС №2011/081 от 12 мая 2011г. Комплексное исследование дыхательной функции легких было проведено на аппарате Micro Medical Limited PO Box 6 Rochester Kent England ME1 2AZ и программы бодиплетизмографии с использованием оборудования Masterscreen (Erich Jaeger, Германия). Допплерография сердца и сосудов проводилась на эходоплеркардиографе экспертного класса GE VIVID7 Dimension (General Electrics, США, 2005). Состояние лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий оценивали по содержанию в сыворотке крови Р-селектина, sVCAM-1). Степень эндотелиальной дисфункции оценивали по содержанию эндотелина-1, и фактора роста эндотелия и VEGF. Уровни Р-селектина, VEGF-A, sVCAM-1 и эндотелина-1 в сыворотке крови больных ХОБЛ 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 жидкости бронхоальвеолярного лаважа 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном экспериментальном исследовании уже на ранней стадии формирования ХОБЛ-подобного состояния (15-день) у всех крыс были отмечены нарушения микроциркуляции, проявляющиеся умеренными (в 60% (n=21)) и значительными (в 40% (n=14)) диффузными нарушениями кровотока, а у 35% (n=12) животных на этой стадии были выявлены локальные дефекты перфузии сегментарного уровня. По мере увеличения степени тяжести патологического процесса доля умеренных диффузных изменений перфузии сократилась до 48% (30-день) и у 26% животных (60-день), при этом увеличивалось сочетание значительно выраженных диффузных изменений кровотока с локальными дефектами перфузии, занимающими сегменты и доли легких. К 30-му дню доля крыс, у которых были выявлены локальные изменения кровотока составила 42%, а к 60-му дню -57%.

При проведении морфологического исследования на 60-день формирования ХОБЛ-подобного состояния происходили изменения в паренхиме легких: неравномерное утолщение межальвеолярных перегородок перибронхиальных и прикорневых зон, и наоборот, их истончение в субплевральных отделах, 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). Выявленные изменения трактовались как проявление хронического воспаления, на фоне которого сформировался морфологический субстрат для развития необратимой обструкции бронхов и изменений микроциркуляции в легких.

Нарушения микроциркуляции объяснимы не только структурными изменениями стенки сосудов легочной артерии, но и нарушением тонуса сосудов системы легочной артерии. В проведенном исследовании были получены данные,

свидетельствующие о том, что в процессе формирования ХОБЛ-подобного состояния у крыс не отмечалось достоверного повышения констрикторной реакции после воздействия фенилэфрина на фрагменты колец легочной артерии через 15 и через 30 дней после начала воздействия NO_2 . Через 60 дней экспозиции диоксида азота эффект на тонус препарата легочной артерии достоверно снижался ($p < 0,05$) что, вероятно, связано с развитием фиброза стенки легочной артерии и/или уменьшением количества или чувствительности α -адренорецепторов (рис.2).

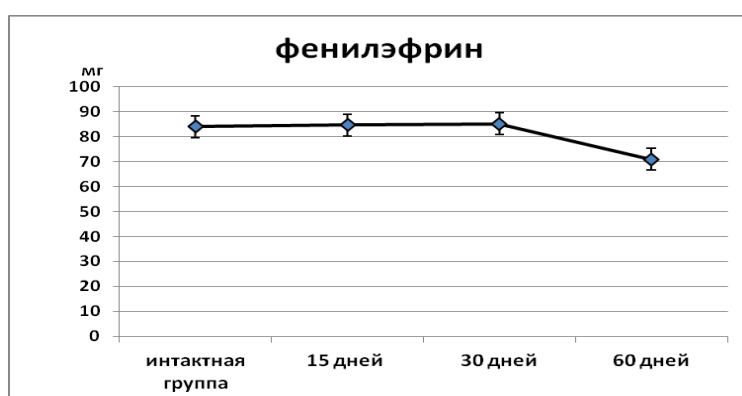


Рисунок 2. Изменение тонуса легочных артерий под влиянием фенилэфрина в процессе развития ХОБЛ-подобного состояния

В работе был проведен анализ действия известных препаратов-вазодилаторов: нитросорбид (донор оксида азота, NO), верапамил (блокатор медленных кальциевых каналов L-типа), ацетилхолин, изопротеренол (агонист β -адренорецепторов и стимулятор эндотелий-зависимой вазодилатации), капсаицин (активатор афферентных окончаний C-волокон) на тонус гладких мышц изолированных колец легочных артерий при поэтапном развитии ХОБЛ-подобного синдрома у крыс. Исследование механизмов изменения вазодилатации с помощью вышеперечисленных веществ проводили на фоне вазоконстрикции легочной артерии инициированной агонистом α -адренорецепторов фенилэфрином, который приводил к увеличению сосудистого тонуса до $83,9 \pm 4,1$ мг у интактных крыс.

Проведенное исследование продемонстрировало динамику повреждения рецепторных структур, участвующих в формировании сосудистого тонуса легочных артерий в процессе развития экспериментальной модели ХОБЛ (рис.3). У интактных крыс наибольшее расслабление колец легочных артерий было получено при введении в перфузат веществ, оказывающих влияние на NO -зависимые механизмы (нитросорбид) и стимуляторов эндотелий-зависимой вазодилатации (ацетилхолин, изопротеренол). Было установлено, что на самой

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), активация которых, по данным Davel AP, et al., 2015 приводит к снижению выработки NO и, тем самым, также отражая функцию эндотелия.

На следующем этапе (30 дней) к нарушениям функции эндотелия присоединяется нарушение эндотелий-независимой вазодилатации на что указывает уменьшение дилататорной активности в ответ на введение донора оксида азота – нитросорбида и блокатора Ca^{2+} -каналов верапамила. На поздней стадии развития патологического процесса нарушается ответ препаратов легочной артерии на активатор афферентных окончаний С-волокон – капсаицин. Таким образом, в процессе формирования ХОБЛ-подобного происходило нарушение реактивности легочной артерии, которое проявлялось снижением эндотелий зависимой и эндотелий независимой вазодилатации при сохранении вазоконстрикторных реакций.

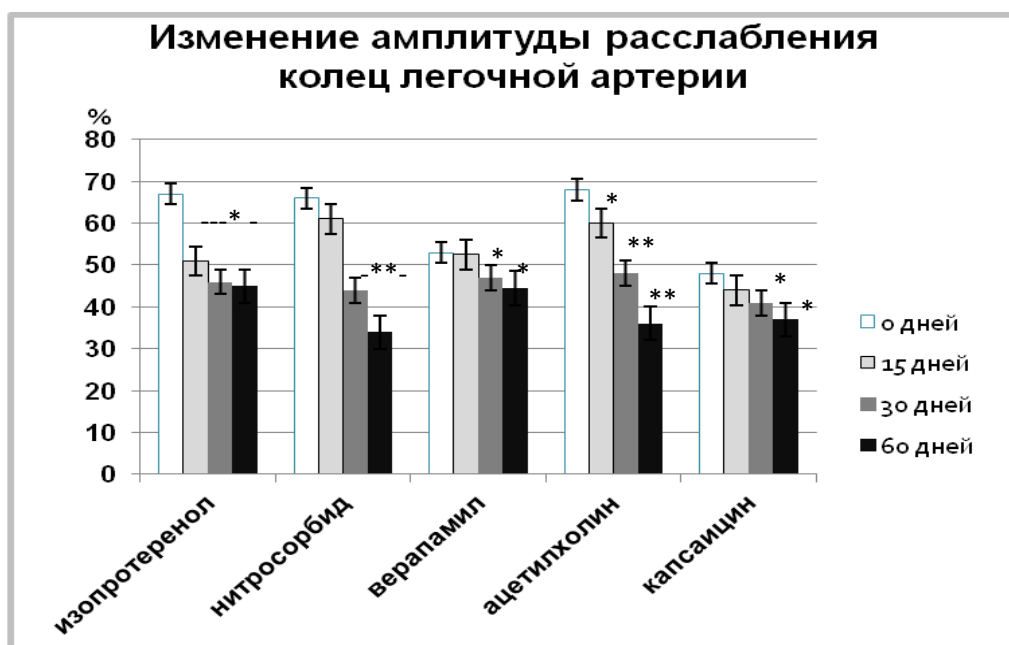


Рисунок 3. Гистограмма, отражающая изменение амплитуды расслабления легочной артерии в процессе формирования ХОБЛ-подобного состояния (* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ -в сравнении с интактной группой)

В проведенном клиническом исследовании по изучению особенностей изменения кровообращения в легких, вентиляционной функции, функции сердца, концентрации белков-маркеров эндотелиальной дисфункции были получены результаты, свидетельствующие о том, что уже на ранней стадии заболеваний,

сопровождающихся бронхообструкцией, таких как ХОБЛ легкого течения, гистиоцитоз Х, саркоидоз, ревматоидный артрит наблюдаются изменения микроциркуляции в легких, располагающиеся преимущественно в верхних отделах легких. У всех пациентов с ХОБЛ легкого течения появляется дефицит перфузии, составляющий минус $16,8 \pm 1,4\%$ от нормы. Однако уровень структурных изменений в полной мере не соответствовал объему изменений микроциркуляции, так как при выполнении МСКТ только у 64,1% (57 больных) были выявлены структурные изменения в паренхиме легких (единичные зоны центриацинарной и панлобулярной эмфиземы). В результате исследования, проведенном с помощью доступных методов исследования (ОФЭКТ, функциональная перфузионная сцинтиграфия) и разработанных методик обработки информации (LungScintAnalyser, патент № 2629044) были получены данные, указывающие на то, что нарушения, происходящие в сосудистом русле, являются предиктором изменений в паренхиме легких. 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.

У больных среднетяжелой ХОБЛ начинают формироваться основные типы нарушений кровотока в легких: верхне-долевой (у 68,6%) (рис.4а), ниже-долевой (у 13,2%)(рис.4б) и мозаичный тип (у 18,2% пациентов) (рис.4в). То есть, в патологический процесс вовлекаются не только сосуды, расположенные в верхних долях легких, но и сосуды, расположенные в средних и нижних отделах, возникает дефицит перфузии (минус 30% от нормы).

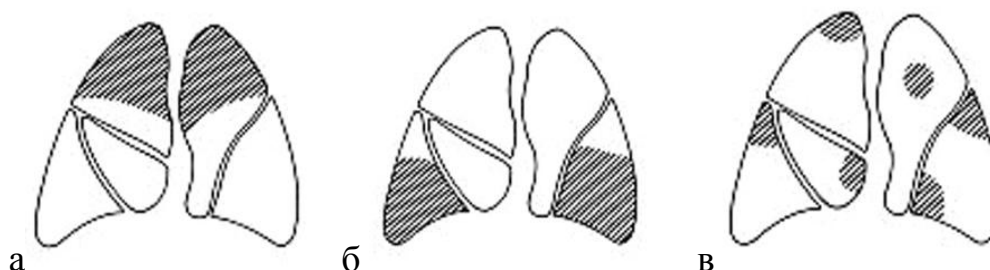


Рисунок 4. Схемы расположения нарушений микроциркуляции в легких.

Необходимо также отметить, что степень изменений перфузии у больных с разными типами нарушений микроциркуляции была разной: у пациентов с ниже-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) ($r=0,79$) (таблица 3), 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. У пациентов с верхне-долевым типом изменений перфузии повышались значения Р-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 (таблица 3).

Таблица 3-Изменение белков-маркеров у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения 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	1584,2±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*+
Дефицит перфузии	<10	24,3±2,1*	32,4±1,9*+	27,5±2,2*

* $p<0,05$ при сравнении с группой контроля; + $p<0,05$ при сравнении в группах

У больных среднетяжелой ХОБЛ (2 стадия) происходит изменение вентиляционно-перфузионных соотношений в легких, на что указывают снижение диффузионной способности легких, появление дефицита перфузии, сопутствующее повышение давление в системе легочной артерии (33,2±1,57 мм.рт.ст.) ($p<0,05$) и изменение газового состава крови (таблица 4).

Таблица 4-Изменение перфузии, газообмена и давления в легочной артерии при развитии ХОБЛ

Показатели стадии ХОБЛ	Дефицит перфузии N<10%	PaO ₂ 80-100 мм.рт.ст	PaCO ₂ 35-45 мм.рт.ст.	ДСЛзд 81-140% Д	DLco/VA >80%Д	СДЛА 20-25 мм.рт.ст.
I	16,8±1,4*	76,9±3,6	35,1±1,2	79,9±3,2	81,1±1,9	27,3±2,9
II	27,6±3,1*	65,4±3,9*	36,3±2,4	66,7±4,2*	58,4±4,3*	33,2±1,5
III	56,4±4,3*	58,4±2,9*	40,4±2,7	53,2±7,6*	34,2±4,2*	37,8±2,6*
IV	67,2±7,3*	46,8±3,7*	45,1±3,3	28,2±5,4*	25,2±6,3*	43,6±4,5*

* $p<0,05$ -в сравнении с нормой

Учитывая тот факт, что при определении газообмена в легких значения PaO_2 достоверно снижаются ($p=0,041$), а показатель $PaCO_2$ остается в норме, это 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. При проведении ангиопульмоноскинтиграфии у больных с ХОБЛ были выявлены патологический тип кривой с дополнительным пиком активности над правым желудочком, свидетельствующий о развитии внутрилегочного шунтирования крови, возникающем на посткапиллярном уровне. В.И. Амосов (1996) назвал такой вариант «замкнутым шунтированием» (рис.5).

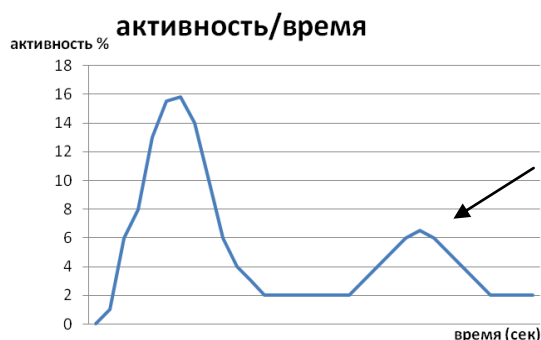


Рисунок 5. Патологический тип кривой с дополнительным пиком активности над правым желудочком при шунтировании крови (указано стрелкой)

Таким образом, уже на 2 стадии ХОБЛ определялись 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 возникают нарушения вентиляции, перфузии, снижается диффузионная способность легких, развивается внутрилегочное шунтирование крови (таблица 3, рис.5). 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.

По мере дальнейшего увеличения степени тяжести ХОБЛ синхронно изменяются показатели вентиляционной функции, газообмена в легких и нарушения микроциркуляции: локальные дефекты перфузии занимают не только сегменты, но и доли легких, дефицит перфузии может достигать более 70% (результаты в таблице 4, на рис. 6), причем по нашим наблюдениям дефицит перфузии в 75% становится критическим, ведущим к летальному исходу. У пациентов значительно снижается диффузионная способность легких.

Выявляются признаки гипоксемии, однако значительного повышения PaCO_2 не было выявлено ни у одного пациента. Гиперкапния ($47,3 \pm 1,9$ мм.рт.ст.) наблюдалась только у пациентов с выраженными нарушениями показателей ФВД, сопровождающимися значительным дефицитом перфузии, составляющим $67,3 \pm 5,8$ % от нормы. Эти данные также свидетельствуют о том, что у больных с ХОБЛ происходит своеобразное «уравновешивание» вентиляционной и перфузионной дыхательной недостаточности.

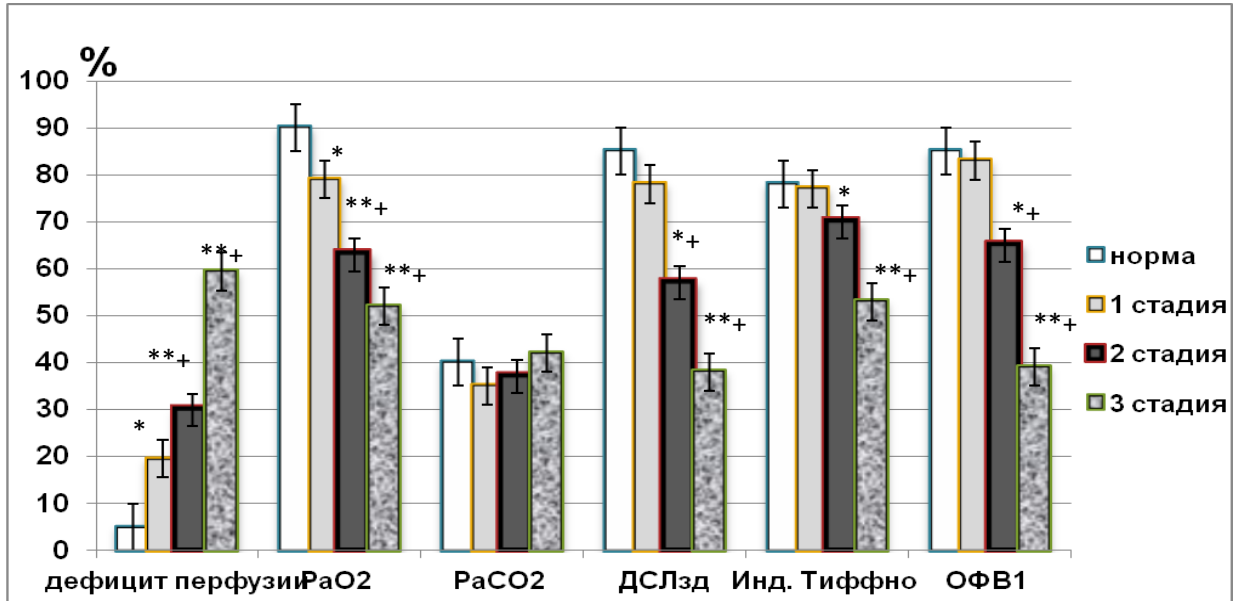


Рисунок 6. Изменение параметров в процессе увеличения степени тяжести ХОБЛ * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ - в сравнении с нормой; + $p < 0,05$ - сравнении по стадиям ХОБЛ.

В крови пациентов с ХОБЛ увеличивается концентрация белков-маркеров эндотелиальной дисфункции и повышается содержание VEGF-A, участвующего в перестройке стенок легочной артерии (рис.7).

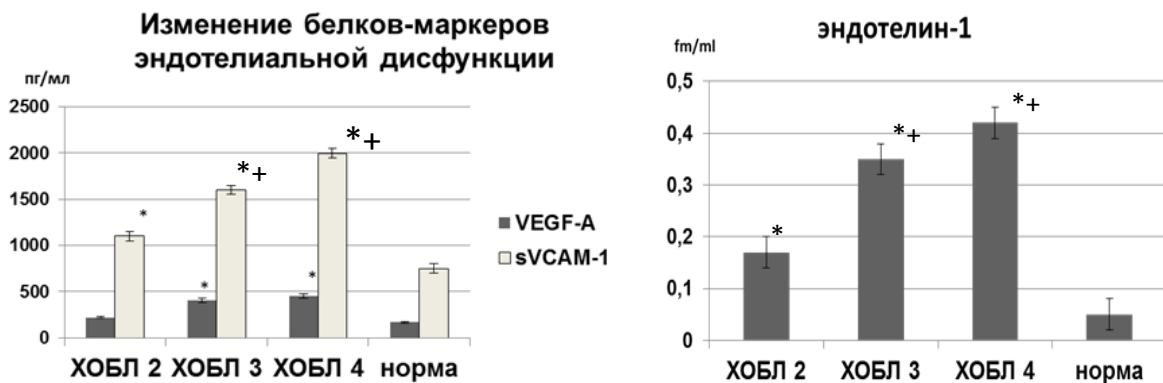


Рисунок 7. Изменение белков-маркеров по мере увеличения степени тяжести заболевания (* $p < 0,05$ в сравнении с нормой, + $p < 0,05$ при сравнении между группами).

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 ($r=0,64$), показатели расчетного систолического давления в легочной артерии, газов крови (PaO_2) были достоверно ниже, чем в среднем по группе, а показатели диффузионной способности легких с коррекцией по объёму значимо выше (таблица 5).

Таблица 5-Изменение параметров у больных ХОБЛ тяжелого течения при наличии зон гиперперфузии

Показатели Группы	Дефицит перфузии N<10%	PaO_2 80-100 мм.рт.ст	СДЛА 20-25 мм.рт.ст.	DL_{co}/VA >80%Д
Гиперперфузия	51,3±3,1	60,4±4,2	36,3±2,7	42,3±4,1
нет гиперперфузии	59,7±2,8*	47,1±3,6*	42,1±2,8*	34,5±3,7*

* $p<0,05$ в сравнении в группах

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.

У больных крайне-тяжелого течения на фоне выраженного дефицита перфузии более –60% отмечались единичные локальные участки гиперфиксации радиофармпрепарата в сосудистом русле, которые в целом не влияли на общую клиническую картину. Мы ее обозначили как «неэффективная гиперперфузия», которая свидетельствовала о неблагоприятном прогнозе течения заболевания, так как полученные данные сцинтиграфического исследования в высокой степени коррелировали со снижением PaO_2 ($r=0,82$), повышением $PaCO_2$ ($r=-0,73$) и со снижением диффузионной способности ($r=0,85$) и альвеолярного объема ($r=0,47$).

В проведенном исследовании были получены данные, указывающие на то, что у пациентов с ХОБЛ давление в легочной артерии редко повышается до высоких цифр: на 1 стадии остается в пределах условной нормы; на 2 стадии повышается до $33,2\pm 1,5$ мм.рт.ст, но и при крайне-тяжелом течении ХОБЛ у больных была диагностирована ЛГ 1 стадии ($43,6\pm 4,5$ мм.рт.ст). Притом, что неуклонно нарастал дефицит перфузии, значительно снижалась диффузионная способность легких, нарастала гипоксемия. Мы объяснили это таким образом: у

больных на 2 стадии заболевания и у части больных 3 стадии в качестве механизма компенсации нарушения легочной перфузии и повышения давления в ЛА формируются локальные зоны повышенного кровотока в структурно неизменной легочной паренхиме («эффективная гиперперфузия»), что приводит к коррекции давления в легочной артерии до значений близких к нормальным, и частичной нормализации газового состава крови. При нарастании дефицита перфузии до -60 %, снижении P_{aO_2} ниже 55 мм.рт.ст., при потере структурности легочной паренхимы (крайне-тяжелая ХОБЛ, тяжелое течение гистиоцитоза X, саркоидоза, ревматоидного артрита) формирующиеся зоны гиперперфузии не носят компенсаторный характер, так как давление в легочной артерии остается повышенным ($42,4 \pm 4,3$ мм.рт.ст.). Однако, оно значимо ниже, чем у больных с рестриктивными изменениями (ИЛФ, другие интерстициальные заболевания легких), при которых давление в легочной артерии повышается до 70 мм.рт.ст. и выше. Мы объясняем это развитием внутрилегочного шунтирования крови и у части больных крайне-тяжелого течения ХОБЛ сбросом крови в большой круг кровообращения, составляющем $10,7 \pm 1,9\%$, так как давление в легочной артерии имело тенденцию к снижению (достигало $40,5 \pm 2,3$ мм.рт.ст. вместо $48,6 \pm 1,9$ мм.рт.ст.). Таким образом, шунтирование крови можно расценивать как компенсаторный механизм снижения давления в системе легочной артерии.

На повышение давления в легочной артерии и ухудшение общего состояния пациентов с тяжелой бронхобструктивной патологией оказывает развитие ТЭЛА мелких ветвей/«thrombosis-in-situ», которая также способствует формированию новых кистозно-буллезных полостей. По данным Черняева 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) (таблица 6), 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 ХОБЛ, но и способствует формированию новых кистозно-буллезных полостей.

Таблица 6-Изменения в легких у пациентов с ХОБЛ

Обнаруженные изменения в легких	кол-во пациентов	%
дисковидные ателектазы	76	35,0
участки локального фиброза треугольной формы	92	42,4
инфаркты легкого	52	23,9
Кистозно-буллезные образования на месте инфаркта	22	11,2
дефекты перфузии треугольной формы	98	45,2

У больных с интерстициальной патологией легких (гистиоцитоз Х, саркоидоз, ревматоидный артрит) было выявлено, что основным провоцирующим фактором развития бронхиальной обструкции была тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии ($p < 0,02$, $OR=3,7$ (1,5-8,7)), а также нарушения перфузии, в зоне фиброзных изменений, характерные для процесса «thrombosis-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 структурных изменений легочной паренхимы. В проведенном экспериментальном исследовании по моделированию ХОБЛ-подобного состояния у крыс были получены данные, свидетельствующие о положительном эффекте препаратов с ангиопротекторными свойствами на снижение фенилэфрининдуцированной вазоконстрикции (рис.8) и восстановление эндотелиальной регуляторной функции и микроциркуляции в легких.



Рисунок 8. - Снижение фенилэфрининдуцированной вазоконстрикции препаратов легочных артерий крыс после 60 дней воздействия 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).

В результате лечения животных с моделированным ХОБЛ-подобным состоянием отмечено улучшение легочной микроциркуляции, проявляющееся исчезновением долевого нарушения перфузии и включением в кровотоки резервных зон. Действие препаратов распространялось на снижение сократительной активности гладких мышц легочных артерий, а также достоверно уменьшалась ($p < 0,05$) толщина стенки сосудов.

В нашем исследовании (клиническая часть) 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 с сопутствующей артериальной гипертензией и дисциркуляторной энцефалопатией. Больные получали базисную терапию (в соответствии с рекомендациями GOLD), назначенную лечащими врачами. Однако отдельной группе больных (по добровольному согласию) лечащими врачами к базисной терапии добавлялось лечение сулодексидом, который принимался в суточной дозе 500 ЛО (2 капсулы по 250 липопропротеинлипазных 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.

Эффект от базисной терапии был получен только у пациентов с верхне-долевым типом нарушения микроциркуляции у больных ХОБЛ среднетяжелого течения, что проявлялось увеличением микроциркуляции в проекции верхних долей легких. Курсовое лечение сулодексидом у всех больных с ХОБЛ способствовало достоверному снижению дефицита перфузии, давления в системе легочной артерии, показателей белков-маркеров эндотелиальной дисфункции и повышению PaO_2 и индекса ТИФФНО (таблица 7).

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.

Таблица 7 - Изменение показателей у больных с ХОБЛ при медикаментозном воздействии

Показатели	ХОБЛ среднетяжелого течения			ХОБЛ тяжелого течения		
	До леч.	Баз.тер.	Баз тер. +сулодексид	До леч.	Баз.тер.	Баз тер. +сулодексид
Дефицит перфузии	-28,6±3,8	-25,3±1,9	-22±2,7*	-56,3±5,8	-52,4±3,5	-48,8±3,4*
Индекс ТИФФНО	61,5±2,8	75,3±3,1*	78,4±3,2*	46,2±2,1	50,3±2,8	53,2±2,3*
РаО ₂	64,1±3,8	67,3±3,6	70,3±2,1*	55,9±3,7	58,7±3,5	60,4±2,5 *
СДЛА	34,2±2,5*	32,53±3,1	30,35±2,9*	38,1±4,7*	36,73±2,1	34,35±1,9*
Эндотелин-1	0,18±0,01	0,14±0,02	0,11±0,01*	0,24±0,02	0,20±0,02	0,17±0,01*
sVCAM-1	883±46	808±25*	810±31	1461±110	1223±125	1154±96*
P-селектин	175±32	142±21*	145±27*	245±34	224±31	207±25*
VEGF-A	267±32	243±27	167±34*	420±26	365±30	325±35*

*p<0,05 в сравнении с группой без лечения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований нами получены данные, расширяющие представления о патогенезе развития бронхообструктивной патологии легких, о влиянии сосудистых изменений на развитие патологического процесса. Проведенное экспериментальное исследование по формированию ХОБЛ-подобного состояния показало, что уже на ранней стадии заболевания формируются нарушения капиллярного кровотока, увеличивающиеся по мере прогрессирования патологического процесса. Нарушения микроциркуляции подтверждались результатами морфологического исследования бронхолегочной системы, сосудов легких и исследования реакции легочной артерии на вазоактивные вещества. Можно предположить, что воздействие повреждающего фактора (экспозиции NO₂) отражалось как на бронхах, так и на сосудах легких. Однако возникающие нарушения микроциркуляции объяснимы не только структурными изменениями стенки сосудов легочной артерии, но и нарушением тонуса сосудов системы легочной артерии, связанного с уменьшением вазодилатации, при сохранении способности к вазоконстрикции. Причем в первую очередь мы отмечали нарушение эндотелий-зависимой, а при утяжелении процесса и эндотелий-независимой вазодилатации. Эти изменения свидетельствуют о функциональных расстройствах регуляции сосудистого тонуса легочной артерии, которые сопровождают начальные нарушения бронхиальной проходимости. Значимость сосудистых нарушений подтверждается и положительным эффектом препаратов с эндотелиотропными свойствами на

восстановление функции эндотелия и улучшения легочной микроциркуляции, связанной с исчезновением долевых нарушений перфузии и включением в кровотоков резервных зон.

В клинической части работы были получены результаты, подтверждающие полученные в эксперименте данные о ранних изменениях микроциркуляции в легких, которые определялись до выявления бронхообструкции методами функциональной диагностики. Выявленные нарушения микроциркуляции сопровождают бронхообструкцию любого генеза и не зависят от причины ее возникновения, поскольку выявлялись и при интерстициальных заболеваниях легких (гистиоцитоз Х, ревматоидный артрит, саркоидоз). Кроме того, как при ХОБЛ, так и при интерстициальных заболеваниях легких нарушения легочной перфузии прогрессируют по мере утяжеления степени заболеваний. Согласно общепринятым данным, вошедшим во все учебники и руководства, обструктивные заболевания легких, 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 нарушения микроциркуляции в легких при бронхообструкции преобладают над структурными изменениями в паренхиме, и с тем, что при развитии гипоксемии у этой категории пациентов отсутствует гиперкапния, мы считаем, что одновременно с нарушением вентиляции в легких происходит нарушение перфузионного характера, что позволяет говорить о дыхательной недостаточности перфузионного типа. На рис. 9 представлена схема развития перфузионной дыхательной недостаточности у больных с ХОБЛ.

Возникающие нарушения легочной перфузии при ХОБЛ разнородны по преимущественной локализации и проявляются в верхних, нижних отделах легких или диффузно. Были получены результаты, свидетельствующие о том, что локализация нарушений микроциркуляции коррелирует с уровнем эндотелиальных маркеров в крови: при верхне- долевого типа с уровнями молекул адгезии - sP-селектина и sVCAM-1; при нижне- долевого типа с уровнем сосудисто-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), а при диффузном с маркером эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1). Можно предположить, что нарушения кровообращения в нижних долях легких в большей степени обусловлены гипертрофией стенок легочной артерии, ведущей к уменьшению ее просвета. У пациентов с верхне- долевым типом изменений перфузии нарушение кровообращения в легких может быть обусловлено дисфункцией эндотелия

легочной артерии, т.е. наблюдается дисбаланс между факторами, обеспечивающими миграцию клеток крови в сосудистую стенку в связи с образованием пристеночных микротромбов или развитием стаза в микрососудах легких, о чем свидетельствует высокая корреляционная зависимость ($r=0,749$) от повышения показателей молекул адгезии (sVCAM-1 и P-селектина).

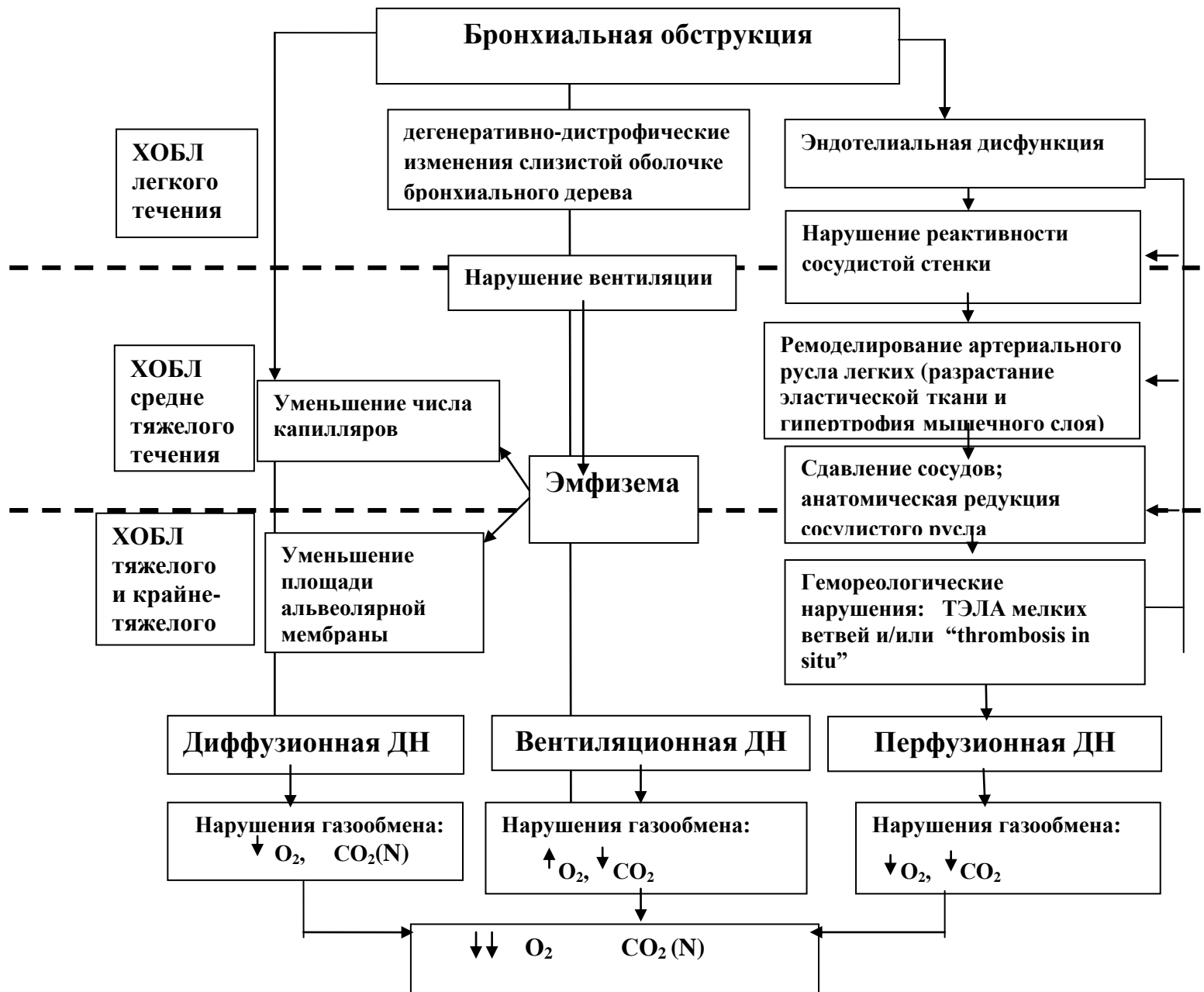


Рисунок 9. Схема развития перфузионной дыхательной недостаточности при обструктивных заболеваниях легких.

Хорошо известно, что бронхообструкция сопровождается повышением давления в легочной артерии, что наблюдалось и в нашем исследовании. Степень повышения давления в легочной артерии была неодинаковой даже у пациентов с одинаковой степенью бронхообструкции. Это мы связываем с включением у части больных компенсаторных механизмов. Мы считаем, что механизмом компенсации повышения давления в легочной артерии и снижения PaO_2 является формирование локальных зон повышенного кровотока (гиперперфузии) в структурно неизменной легочной паренхиме, которое имеет непостоянный характер (динамическая гиперперфузия). Эти изменения возникают на общем фоне дефицита перфузии легких и частично корректируют этот дефицит.

В то же время этот механизм компенсации становится неэффективным при снижении перфузии легких до 40% и более, что мы связываем с отсутствием сохранной паренхимы легких у данной категории больных. При этом очаги гиперперфузии становятся постоянными (статическая гиперперфузия), и неэффективными. При тяжелых формах бронхообструктивной патологии у части больных включается еще один механизм компенсации - шунтирование крови.

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли функциональной активности эндотелия в процессе прогрессирования нарушений микроциркуляции в легких. В экспериментальной части работы были получены данные, свидетельствующие о перспективности использования в качестве ангиопротекторов препаратов сулодексид и розувастатин, было отмечено их положительное влияние микроциркуляцию и на состояние сосудистой стенки, в виде уменьшения ее толщины и увеличения просвета сосуда. Однако, эффект позитивного влияния на микроциркуляцию, сократительную активность легочных артерий и восстановление изменений в паренхиме легких был выше у сулодексид, чем у розувастатина. Применение препарата Сулодексид в комплексной терапии у больных с ХОБЛ также способствовало восстановлению кровообращения в легких, снижению давления в легочной артерии и уменьшению показателей белков-маркеров эндотелиальной дисфункции, что указывает на необходимость применения препаратов с эндотелиотропным действием для лечения больных с ХОБЛ.

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 сопровождаются 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-долевом типе с уровнями молекул адгезии -sP-селектина и sVCAM-1; при диффузном - с уровнем сосудосуживающего пептида - эндотелин-1; при нижне-долевом 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 работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Амосов В.И. Микроциркуляторные дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких/ Амосов В.И., Золотницкая В.П., Лукина О.В., Кузубова Н.А., Осипов Н.П. //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2005.- Т. 4. № 3. -С. 41-45.737.
2. Золотницкая В.П. Значение лучевой диагностики в исследовании легочной перфузии у больных ХОБЛ/ Золотницкая В.П., Лукина О.В. //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2007. -Т. 6. № 3. -С. 34-38.
3. Золотницкая В.П. Перфузионная сцинтиграфия в оценке состояния микроциркуляции у больных саркоидозом легких/ Золотницкая В.П., Кабанова С.Ю., Баранова О.П. //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2007.- Т. 6. № 3. -С. 47-51.
4. Амосов В.И. Совмещенные технологии в диагностике сосудистой патологии/Амосов В.И., Золотницкая В.П., Лукина О.В., Сперанская А.А.//Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. -2009.-Т. XVI. № 3.- С. 26-27.
5. Амосов В.И.Совмещенная технология в диагностике нарушений микроциркуляции в легких у больных хронической обструктивной болезнью легких/ Амосов В.И.,Золотницкая В.П.,Лукина О.В. //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2009.-Т. 8.№ 2. -С. 30-33.
6. Амосов В.И. Рентгенорадиологические методы исследования кровообращения в легких у больных хронической обструктивной болезнью в установлении причин обострения заболевания/ Амосов В.И., Золотницкая В.П., Лукина О.В., Сперанская А.А. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2010, -№3 (35).- С.31-33.
7. Сперанская А.А. Возможности лучевой диагностики в оценке причин легочного кровотечения у больных с диссеминированными процессами в легочной ткани/ Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Золотницкая В.П., Лукина О.В., Баранова О.П.// Регионарное кровообращение и микроциркуляция.- 2010.-№3 (35).- С. 33-38.
8. Илькович М.М. Причины кровохарканья и легочного кровотечения у больных саркоидозом легких/ Илькович М.М., Баранова О.П., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Перлей В.Е. // Вестник современной клинической медицины. -2010. -Т. 3. № 4. -С. 17а-23.
9. Амосов В.И. Лучевые методы в диагностике осложнений хронической обструктивной болезни легких/ Амосов И., Золотницкая В.П., Лукина О.В. //Лучевая диагностика и терапия.- 2010. -№ 2.- С. 37-39.
10. Амосов В.И. Возможности лучевой диагностики в оценке сосудистых нарушений у больных с диссеминированными процессами в легких/

- Амосов В.И., Сперанская А.А., Золотницкая В.П. // *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2011.-Том1, №2.-С.36-46.
11. Золотницкая В.П. Диагностика артериовенозного шунтирования крови в легких методом перфузионной сцинтиграфии в клинике и эксперименте // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. -2011.-№4 (40).- С.49-54.
 12. Золотницкая В.П. Определение нарушений кровообращения в легких у крыс при моделировании хронической обструктивной болезни/ Золотницкая В.П., Лебедева Е.С., Федин А.Н., Кузубова Н.А., Власов Т.Д. // *Российский физиологический журнал им.И.М.Сеченова*.-2012.-№2 (98)- С.182-189.
 13. Кузубова Н. А. Возможности медикаментозной коррекции сосудистых нарушений в малом круге кровообращения при формировании хронической обструктивной болезни легких (экспериментальное исследование). / Кузубова Н. А., Лебедева Е. С., Золотницкая В. П., Федин А. Н., Титова О. Н. *Вестн. С.-Петербур. ун-та. Сер. 11*. -2012. -Вып. 1. -С. 206–213.
 14. Баранова О. Особенности диагностики и течения тромбоэмболии легочной артерии у больных саркоидозом органов дыхания/ Баранова О.,Перлей В.,Гичкин А., Золотницкая В., Сперанская А., Илькович М.// *Врач*. -2012.-№2.- С. 82-88,
 15. Амосов В. И. Способ диагностики артериовенозного шунтирования крови в легких/ Амосов В. И., Золотницкая В. П., Бобров Е.И., Сперанская А.А., Лукина О. В. // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*.- 2012.-№1.- С.177-182.
 16. Амосов В.И. Способ функциональной перфузионной сцинтиграфии для диагностики заболеваний легких/ Амосов В.И., Золотницкая В.П. // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад И.П. Павлова*.- 2012.-Т19,№3.- С 55-58.
 17. Кузубова Н.А. Сосудистые нарушения в легких при хронической обструктивной болезни легких как мишень для терапевтического воздействия/ Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Золотницкая В.П., Двораковская И.В., Федин А.Н., Титова О.Н. // *Пульмонология*. – 2012. – Вып. 4. – С.71-77.
 18. Золотницкая В.П. Методика перфузионной сцинтиграфии для диагностики нарушений кровообращения в легких у крыс при моделировании заболеваний // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*.- 2013.- Том 156, № 9.- С. 385-388.
 19. Амосов В.И. Оценка активности саркоидоза по данным радиологических методов исследования микроциркуляции и метаболизма/ Амосов В.И., Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Баранова О.П., Христюбов А.В. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. - 2013.-Том 12 №1 (45). -С.53-57.

20. Золотницкая В.П. Клинико-экспериментальные параллели в оценке нарушений кровообращения при хронической обструктивной патологии легких / Золотницкая В.П., Лебедева Е.С., Амосов В.И., Шумилов А.А. // *Russian Electronic Journal of Radiology*. - 2013.-Том3, №3.-С.19-27.
21. Лукина О.В. Лучевая диагностика нарушений кровообращения у больных хронической обструктивной болезнью легких различных фенотипов/ Лукина О.В., Амосов В.И., Золотницкая В.П., Бугаев С.С., Горбунков С.Д. // *Лучевая диагностика и терапия*.- 2013.-№4.- С.88-94.
22. Баранова О.П. Легочная гипертензия при саркоидозе органов дыхания/ Баранова О.П., Перлей В.Е., Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Илькович М.М. // *Медицинский совет*. -2014.-№4.-С.12-16.
23. Zolotnitskaya V.P. Perfusion scintigraphy method for the diagnosis of pulmonary circulation disorders in rats during disease simulation//*Bulletin of Experimental Biology and Medicine*.- 2014. -Т. 156. № 3. -С. 406-408.
24. Двораковская И.В. Влияние ангиопротекторов на морфологические изменения в легких на модели хронической обструктивной болезни легких/ Двораковская И.В., Золотницкая В.П., Нутфуллина Г.М., Лебедева Е.С., Кузубова Н.А. // *Пульмонология*.- 2015.-№ 25 (2).-С. 157-162.
25. Амосов В.И. Морфофункциональные изменения в легких при развитии хронической дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом/ Амосов В.И., Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Лукина О.В. // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2015.-Том 5, №1.- С.35-44.
26. Золотницкая В.П. Динамика изменений кровообращения в легких при развитии хронической дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом/ Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А. // *Пульмонология*.- 2015.- Т.25, №5.- С.157-162.
27. Амосов В.И. Роль методов лучевой диагностики в раннем выявлении поражений легких при ревматоидном артрите/ Амосов В.И., Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Нестерович И.И., Мошнина Ю.Е., Ночевная К.В., Амосова Н.А. // *Лучевая диагностика и терапия*.- 2015.-№1(6).- С.46-55.
28. Амосова Н.А. Возможности магнитно-резонансной диагностики патологии мелких суставов кисти у пациентов с ревматоидным артритом, осложненным поражением легких/ Амосова Н.А., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Нестерович И.И. // *Лучевая диагностика и терапия*. 2016.- №2.- С.79-85.
29. Амосова Н.А. Сопоставление нарушений кровообращения в легких, выявляемых при рентгеновской и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с суставными изменениями при магнитной резонансной томографии у больных ревматоидным артритом/ Амосова Н.А., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Нестерович И.И., Ночевная К.В.

- // Регионарное кровообращение и микроциркуляция.-2016. -Т.15, №2(58).- С.11-16.
30. Нестерович И.И. Комплексная клиничко-инструментальная оценка поражения легких у больных ревматоидным артритом/ Нестерович И.И., Ночевная К.В., Рабик Ю.Д., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Амосова Н.А., Ким Ю.Е., Амосов В.И., Власов Т.Д., Трофимов В.И. // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №5(54). – С. 535-542.
31. Золотницкая В.П. Особенности нарушений микроциркуляции в легких у больных гистиоцитозом Х при разных вариантах нарушений функции внешнего дыхания/ Золотницкая В.П., Амосов В.И., Дзадзуа Д.В. //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2016. -№ 3 (59).- С. 30-35.
32. Нестерович И. И. Роль сосудистых нарушений в поражении легких у больных ревматоидным артритом/ Нестерович И. И., Ночевная К. В., Рабик Ю. Д., Сперанская А. А., Золотницкая В. П., Амосова Н. А., Амосов В. И., Трофимов В. И., Власов Т. Д. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция.- 2016.- №3(59).- С.15-23.
33. Титова О. Н. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений микроциркуляции и легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких с различными фенотипами α 1-антитрипсина/ Титова О. Н., Кузубова Н. А., Золотницкая В. П., Суркова Е. А., Первакова М.Ю., Волчков В. А. //Пульмонология. -2017.- Том 27, № 1.- С.29-36.
34. Золотницкая В.П. Тромбоэмболия легочной артерии в сочетании с обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией/ Золотницкая В. П., Титова О. Н., Лукина О. В., Бобров Е. И. //Регионарное кровообращение и микроциркуляция.- 2017.-Том 16, №1(61).- С.27-32.
35. Золотницкая В.П. Динамика изменений кровообращения в легких у пациентов с бронхообструктивной и рестриктивной патологией//Лучевая диагностика и терапия.- 2017. -№ 2 (8).- С. 84-85.
36. Амосов В.И. Способ совмещения изображений срезов мультиспиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких /Амосов В.И., Золотницкая В.П., Лукина О.В., Лопаненков В.М., Бобров Е.И. //патент на изобретение RUS 2350269 18.12.2007031.
37. Амосов В.И. Способ совмещения изображений срезов мультиспиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких /Амосов В.И., Золотницкая В.П., Лукина О.В., Лопаненков В.М., Бобров Е.И. //новая медицинская технология ФСН №2009/295 от 02.09.2009 г.
38. Амосов В. И. Способ диагностики артериовенозного шунтирования крови в легких/ Амосов В. И., Золотницкая В. П., Бобров Е. И.,

- Сперанская А.А., Лукина О.В. // Новая медицинская технология ФС №2011/081 от 12 мая 2011г.
39. Тишков А.В. Анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких (LungScintAnalyser)/ Тишков А.В., Золотницкая В.П., Амосов В.И. // Программа для ЭВМ № 2016615201 от 23 мая 2016г.
40. Золотницкая В.П. Способ количественного определения накопления радиофармпрепарата при радионуклидном исследовании перфузии легких/ Золотницкая В.П., Тишков А.В., Амосов В.И.// патент на изобретение RUS № 262044 от 24.08.2017 г.
41. Амосов В.И. Лучевые методы исследования в диагностике осложнений хронической обструктивной болезни легких/ Амосов В.И., Золотницкая В.П., Лукина О.В. //Поликлиника, спецвыпуск «Лучевая диагностика».- 2013.-№2.- С.38-41.
42. Амосов В.И. Возможности перфузионной сцинтиграфии в уточняющей диагностике заболеваний легких/ Амосов В.И., Золотницкая В.П., Христолюбов А.В., Булатова С.В.//Мат-лы 10 Национального конгресса по болезням органов дыхания. С-Петербург, 2000 г., №515.
43. Амосов В.И. Лучевая диагностика обструктивных и рестриктивных заболеваний легких/ Амосов В.И., Малков Ю.В., Бобров Е.И., Булатова С.В., Христолюбов А.В., Золотницкая В.П., Лукина О.В. //Мат-лы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва. 9-13 ноября. 2001г. XXIII.1. С 134.
44. Lukina O.V. Complex radiologic imaging of patients with COPD/ Lukina O.V., Amosov V.I., Zolotnitskaia V.P. Lapekin., S.V, Nicolaev G.V., Bobrov E.I.//12 th ERS Annual Congress, Stockholm, Sweden, September 14-18,2002. P-1714,267 S.
45. Lukina O. Glucocorticoid therapy and changes in lung microcirculation assesed by means of perfusion scinigraphy/ Lukina O., Amosov V., Zolotnitskaia V., Trofimov V., Savitskaia J. //13 th ERS Annual Congress, Vienna, Austrija, 2003.abstr.1354.
46. Амосов В.И. Лучевые методы исследования кровообращения в легких/ Амосов В.И., Золотницкая В.П., Бобров Е.И, Некласов ЮФ. // Мат-лы.конф. «Методы исследования микроциркуляции в клинике ».СПб., 2003 г. С.7-8.
47. Lukina O. Glucocorticoid Therapy and changes in lung microcirculation assesed by means of perfusion scintigraphy/ Lukina O., Amosov V., Zolotnitskaia V., Trofimov V., Savitskaia J. //14 th ERS Annual Congress, Glasgo, Great Britain, - 2004, Abstr.376
48. Амосов В.И. Создание алгоритма лучевого (рентгенорадиологического и компьютерно-томографического) обследования больных и алгоритма лучевого контроля эффективности проводимого лечения/ Амосов В.И., Малков Ю.В., Золотницкая В.П., Лукина О.В., Христолюбов А.В. // Мат-лы Невского радиологического форума "Из будущего в настоящее" 9-12 апреля 2003г., СПб. С.121-122.

49. Лукина О.В. Микроциркуляторные дисфункции в легких у больных с бронхообструктивным синдромом/ Лукина О.В., Амосов В.И., Золотницкая В.П., Савицкая Ж.С. // Мат-лы Невского радиологического форума "Из будущего в настоящее" 9-12 апреля 2003г., СПб. С.135-136.
50. Амосов В.И. Лучевая диагностика саркоидоза легких/ Амосов В.И., Золотницкая В.П. // Мат-лы 13-нац.конгресса по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 10-14 ноября 2003г.,XXV.1.С.148.
51. Lukina O. Radiologic assessment of ventilation in patients with bronchial asthma/ Lukina O., Savitskaia J., Amosov V., Zolotnitskaia V., Trofimov V. //15 th ERS Annual Congress, Kopenhagen, Denmark,- 2005.abstr. P. 314-315
52. Амосов В.И. Лучевая диагностика гистиоцитоза легких/ Амосов В.И., Золотницкая В.П., Христюков А.В., Лукина О.В // Мат-лы конференции «Современная лучевая диагностика в многопрофильном лечебном учреждении». СПб., 2004 г. С.37.
53. Амосов В.И. Рентгено-радиологические методы исследования легочного кровообращения у различных групп пульмонологических больных/ Амосов В.И., Золотницкая В.П., Малков Ю.В., Литвинов А.П., Лукина О.В., Бобров Е.И. // Мат-лы.конф. «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике».СПб., 2005 г. С.16-18.
54. Лукина О.В. Комплексное лучевое исследование больных ХОБЛ легкой тяжести/ Лукина О.В., Золотницкая В.П., Амосов В.И. // Мат-лы Невского радиологического форума «Наука – клинике» 9-12 апреля 2005г., СПб. С.322-323.
55. Амосов В.И. Лучевая диагностика гистиоцитоза Х./ Амосов В.И. Золотницкая В.П., Христюков А.В., Лукина О.В. //Мат-лы 15-нац. конгресса по болезням органов дыхания,Москва, 2005 г.,С.86.
56. Лукина О.В. Лучевая диагностика начальных признаков ХОБЛ/ Лукина О.В., Амосов В.И., Сперанская А.А, Золотницкая В.П. // Мат-лы 16-нац. конгресса по болезням органов дыхания, СПб,14-17 ноября 2006 г., №339
57. Lukina O. Computered tomography in mild COPD/ Lukina O., Amosov V., Zolotnitskaia V., Trofimov V. //16 th ERS Annual Congress, Munich, Germany.- 2006.abstr. P.407
58. Золотницкая В.П. Перфузионная сцинтиграфия в оценке состояния микроциркуляции у больных саркоидозом легких/ Золотницкая В.П., Кабанова С.Ю. // Мат-лы Невского радиологического форума «Новые горизонты» 7-10 апреля 2007г., СПб. С. 545-546.
59. Лукина О.В. Лучевая диагностика и контроль за динамикой начальных признаков ХОБЛ/ Лукина О.В., Золотницкая В.П., Литвинов А.П.// радиологического форума «Новые горизонты» 7-10 апреля 2007г., СПб. С. 281-282.
60. Lukina O. Early radiologic diagnose and assessment of lung parenchyma in patients with mild COPD and constant progressive smoking/ Lukina O., Amosov V.,

- Zolotnitskaia V., Speranskaya A., Trofimov V. //17 th ERS Annual Congress, Stocholm, Sweden, September 15-`19, 2007.abstr. P.2605
61. Лукина О.В. Лучевая диагностика и контроль за динамикой начальных признаков ХОБЛ/ Лукина О.В., Золотницкая В.П., Литвинов А.П. // Мат-лы Невского радиологического форума «Новые горизонты» 7-10апреля 2007г.,С.45.
 62. Золотницкая В.П. Лучевая диагностика ХОБЛ/ Золотницкая В.П., Лукина О.В. // Сб.работ. Астана, Казахстан. Второй Евразийский Радиологический форум -2008.-с.63-67.
 63. Lukina O. Perfusion scintigraphy as tool to predict development of severe COPD/ Lukina O., Amosov V., Zolotnitskaya V., Speranskaya A. //18 th ERS Annual Congress, Berlin, Germany.October 4-8, 2008. abstr. P. 3043
 64. Амосов В.И. Оценка эффективности лечения ХОБЛ лучевыми методами исследования/ Амосов В.И., Лукина О.В., Золотницкая В.П., Бобров Е.И., Горбунков С.Д. // Сборник трудов 4 конгресса Евроазиатского респираторного общества. Ташкент, 5-7 мая 2008 г. С.130.
 65. Золотницкая В.П. Сравнение данных ОФЭКТ и планарной перфузионной сцинтиграфии при заболеваниях легких// Медицинская визуализация. Мат-лы 2-го Всероссийского национального конгресса по лучевой диагностике и терапии. Москва,26-29 мая. 2008 г.С.107.
 66. Золотницкая В.П. Лучевая диагностика саркоидоза легких/ Золотницкая В.П., Лукина О.В., Баранова О.П. // Сб.работ. Астана, Казахстан. III Евразийский радиологический форум «Научно-технический прогресс и лучевая диагностика» 27-28 апреля 2009, С.65-66.
 67. Амосов В.И. Возможности совмещения мультиспиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике заболеваний легких/ Амосов В.И., Золотницкая В.П., Лукина О.В. // Мат-лы Невского радиологического форума 6-9 апреля СПб., 2009г.,С.45-46.
 68. Lukina O. SPECT- CT fusion technology in patients with exacerbation of COPD/ Lukina O., Zolotnitskaya V., Amosov V., Trofimov V. //19 th ERS Annual Congress, Вена, Австрия 12-14 сентября 2009, P.159
 69. Золотницкая В.П. Изменения легочной ткани у больных ХОБЛ тяжелого течения на фоне консервативной терапии/ Золотницкая В.П.,Амосов В.И., Лукина О.В., Сперанская А.А., Комаричева Ж.И. // Мат-лы Невского радиологического форума 6-9 апреля 2009г., СПб. С.208-209.
 70. Лукина О.В. МСКТ - ангиография у больных тяжелой ХОБЛ/ Лукина О.В., Сперанская А.А. Золотницкая В.П., Киеи С.Б., Горбунков С.Д., Бобров Е.И., Литвинов А.П., Амосов В.В. // Мат-лы 3-го Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2009» Москва,26-29 мая. С.244-245.
 71. Лукина О.В. Лучевая диагностика нарушений кровообращения у больных ХОБЛ с различными фенотипами/ Лукина О.В., Сперанская А.А., Золотницкая

- В.П.,Амосов В.И. // Мат-лы XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания; под ред. акад.А.Г.Чучалина.-Уфа.:ДизайнПресс, 2011.-С.145.
72. Lukina O.V. Determination of arterio-venous shunts by means of angioscintigraphy in patients with COPD/ Lukina O.V., Amosov V.I. Zolotnitskaya V.P. Savitskaya J.S., // Turkish Thoracic Society 5-th Annual Congress. 24-27 April 2002. - P. - 85.
73. O.Lukina. Imaging in assessment of out-of-proportion pulmonary hypertension in patients with COPD/ O.Lukina, V. Zolotnitskaya, V.Amosov, E.Bobrov. // 20 th ERS Annual Congress, Barcelona, Spain, September 14-18, 2010. abstr. P. 889
74. A.Speranskaya. Opportunities of SPECT-CT in the diagnosis of vascular complications of interstitial lung diseases/ A.Speranskaya V. Zolotnitskaya, V.Amosov, L Novikova, O.Lukina //20 th ERS Annual Congress, Barcelona, Spain, September 14-18, 2010. abstr. P. 924
75. Амосов В.И. Лучевая диагностика в планировании консервативного и оперативного лечения больных ХОБЛ/ Амосов В.И., Лукина О.В., Золотницкая В.П. // Медицинская визуализация/Сборник тезисов 2 съезда лучевых диагностов Южного федерального округа, 20-21 октября 2010 г., г. Краснодар. С.11.
76. Лукина О.В. Возможности лучевых методов диагностики легочной гипертензии у больных ХОБЛ/ Лукина О.В., Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Амосов В.И. // Сборник трудов XX Национального конгресса по болезням органов дыхания, 10-13 ноября 2010 г., -Москва. -С.180
77. Сперанская А.А. Возможности лучевой диагностики в оценке сосудистых нарушений у больных саркоидозом органов дыхания/ Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Золотницкая В.П., Баранова О.П., Лукина О.В. // Сборник трудов XX Национального конгресса по болезням органов дыхания, 10-13 ноября 2010 г., -Москва.- С.177-178.
78. Лукина О.В. Возможности лучевых методов в диагностике тромбоэмболии легочной артерии у больных ХОБЛ/ Лукина О.В., Золотницкая В.П., Литвинов А.П. // Сборник Научных работ «Невский радиологический форум 2011» 2-5 апреля 2011г. -Санкт-Петербург.- С.137
79. Амосов В.И. Возможности КТ-ОФЭКТ в диагностике ТЭЛА у больных саркоидозом органов дыхания /Амосов В.И., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Новикова Л.Н., Баранова О.П. // Сборник Научных работ «Невский радиологический форум 2011» 2-5 апреля 2011г. -Санкт-Петербург.- С.11.
80. Сперанская А.А. Возможности КТ в диагностике гистиоцитоза Х и лимфоангиолейомиоматоза / Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Золотницкая В.П., Баранова О.П., Лукина О.В., Двораковская И.В.// XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания; под ред. А.Г.Чучалина.-Уфа.: ДизайнПресс, 2011, -С.141.
81. Лукина О.В. Лучевая диагностика нарушений кровообращения у больных ХОБЛ с различными фенотипами/ Лукина О.В., Сперанская А.А., Золотницкая

- В.П., Амосов В.И. // Сборник трудов XXII Национального Конгресса по болезням органов дыхания, 23-26 октября 2012 г., -Москва.-С.133-134.
82. Золотницкая В.П. Применение методики совмещения ОФЭКТ/КТ для диагностики ТЭЛА у больных ХОБЛ и интерстициальными заболеваниями легких/ Золотницкая В.П., Лукина О.В., Сперанская А.А., Амосов В.В. // Сборник трудов VI Международного Невского Радиологического Форума, 5-7 апреля 2013 г., -Санкт-Петербург.- С.67.
83. Нестерович И.И. Роль инструментальных методов исследования в раннем выявлении поражения легких при ревматоидном артрите/ Нестерович И.И., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Мошнина Ю.Е., Власов Т.Д., Трофимов В.И., Ночевная К.В. // Сборник трудов конгресса. XIII Северо-Западная научно-практическая конференция по ревматологии: материалы конференции. СПб. – 2013. – С.76-77.
84. Нестерович И. И. Ранняя диагностика поражений легких у больных ревматоидным артритом/ Нестерович И. И., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Мошнина Ю.Е., Власов Т.Д., Трофимов В.И., Ночевная К.В. // Сборник трудов конгресса. XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – 2013. – С. 446-447.
85. Лукина О. В. Патоморфоз инфаркт-пневмоний у пациентов с различными субтипами хронической обструктивной болезни легких/ Лукина О. В., Золотницкая В. П., Амосов В. И., Сперанская А. А., Бугаев С. // Мат-лы VIII Невского Радиологического форума, 10-12 апреля 2015, С.412-414.
86. Lukina O. Assessment of endothelial dysfunction in COPD patients with different types of microcirculation disorders./ Lukina O., Zolotnitskaya V., Surkova E., Titova O., Shumilov A., Kuzubova N. // Eur. Respir. J. 2016. Vol. 48 (Suppl.60). PA2435.

Список сокращений:

АО- альвеолярный объем

ДСЛзд – диффузионная способность легких при задержке дыхания

ДЛсо – диффузионная способность легких для СО

ЛГ – легочная гипертензия

РФП-радиофармацевтический препарат

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

NO₂ – диоксид азота

PaO₂ – напряжение кислорода в артериальной крови

PaCO₂ – напряжение углекислого газа в артериальной крови

sVCAM-1 - растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа