

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

На правах рукописи

Шумилов Алексей Александрович

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОТЕЛИЙ
ЗАВИСИМЫХ МЕХАНИЗМОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.

14.01.25 – пульмонология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Титова Ольга Николаевна

Санкт-Петербург

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы	10
1.1. ХОБЛ: современные представления.....	10
1.2. Функция эндотелия и ее роль в патогенезе ХОБЛ.....	14
1.3. Локальное и системное воспаление при ХОБЛ.....	23
1.4. Структурные изменения в бронхолегочной системе при ХОБЛ.....	27
1.5. Коморбидность при ХОБЛ.....	27
1.6. ХОБЛ в сочетании с Гипертонической болезнью.....	28
1.7. Способы медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия	29
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	33
2.1. Клиническая характеристика больных.....	33
2.2. Дизайн исследования.....	36
2.3. Методы исследования	38
2.3.1 Оценка клинического статуса пациентов.....	38
2.3.2. Исследование функции внешнего дыхания.....	40
2.3.3. Эхокардиографическое исследование.....	42
2.3.4. Лучевые методы исследования.....	43
2.3.5. Иммунологические методы исследования.....	46
2.3.6. Методы статистической обработки данных.....	47
2.9. Методы оценки системного и локального воспаления.....	50
Глава 3. Результаты проведенных исследований.....	49
3.1. Динамика показателей функционального состояния эндотелия в исследуемых группах пациентов.....	49
3.2. Динамика показателей системного и локального воспаления в исследуемых группах пациентов.....	51
3.3. Динамика показателей легочной микроциркуляции в исследуемых группах пациентов	53

3.4. Динамика функциональных показателей сердечно-сосудистой системы в исследуемых группах пациентов.....	54
3.5. Динамика вентиляционных показателей в исследуемых группах пациентов.....	56
3.6. Динамика клинических показателей в исследуемых группах пациентов.....	59
Глава 4. Обсуждение полученных результатов.....	63
Заключение	85
Выводы.....	87
Практические рекомендации.....	88
Список принятых сокращений.....	89
Список литературы.....	91

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения. Согласно данным, приводимым Всемирным банком и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), предполагается, что к 2020 г. ХОБЛ выйдет на 5-е место по ущербу, наносимому болезнями в мировом масштабе, и станет не только одной из самых распространенных форм заболеваний человека, но и войдет в число ведущих причин летальных исходов (GOLD 2016) [33]. ВОЗ относит ХОБЛ к группе заболеваний с высоким уровнем социального бремени. Проблеме ХОБЛ в настоящее время посвящено наибольшее число исследований в респираторной медицине, что объяснимо, не только устойчивой тенденцией к росту частоты заболеваемости, но и недостаточной эффективностью проводимых лечебных и профилактических мероприятий. В последнее время немаловажное значение приобретает проблема коморбидности при ХОБЛ [35]. Как правило, «изолированное» поражение бронхолегочной системы встречается редко. Большинство пациентов ХОБЛ страдают не только от респираторных симптомов, но и от проявления других заболеваний, имеющих сходные патофизиологические механизмы развития и совпадающих по времени возникновения. Это явление называется коморбидностью. Термин коморбидность достаточно часто встречается в современной научной литературе посвященной проблеме ХОБЛ [30; 116]. Это объясняется возможностью таких заболеваний существенно ухудшать течение ХОБЛ [29]. Согласно эпидемиологическим исследованиям отечественных и зарубежных ученых наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией при ХОБЛ является патология сердечно-сосудистой системы (ССС) [66; 81]. Высокая частота сочетания этих заболеваний обусловлена генетической предрасположенностью и общими факторами риска: курение, пожилой возраст, мужской пол, малоподвижный образ жизни и ожирение [78; 87].

Гипертоническая болезнь (ГБ) у больных ХОБЛ является одним из самых частых коморбидных состояний. По данным различных авторов, частота ГБ при ХОБЛ варьируется в широких пределах и составляет в среднем от 34,3% до 76,3%, случаев [44;54;116].

В основе развития и формирования ХОБЛ лежит хроническое воспаление [56], чему в определенной степени способствует прогрессирование эндотелиальной дисфункции, запускающей целый каскад патологических механизмов при ХОБЛ [78], к которым относится и нарушение регуляции системной циркуляции лейкоцитов за счет эндотелиально-опосредованной активации их миграции из циркуляции в легочную паренхиму [46]. Среди лейкоцитарного пула основное значение принадлежит нейтрофилам [99]. Проникая в межклеточное пространство, они выделяют ряд провоспалительных медиаторов, а также субстанции, обладающие мощным деструктивным воздействием на все молекулярные компоненты ткани, к которым относится, прежде всего, нейтрофильная эластаза [8; 210; 232].

Механизм миграции лейкоцитов из сосудистого русла, опосредуемый эндотелием, состоит из несколько этапов: роллинг лейкоцитов, их адгезия, проникновение сквозь эндотелий и перемещение к очагу воспаления под влиянием химических факторов (хемотаксис) [46]. Во время движения лейкоциты подвергаются воздействию цитокинов, хемокинов, медиаторов, образованных на поверхности эндотелия; эти факторы способны не только активировать клетку, но и включить программу ее трансэндотелиальной миграции [50].

Развитие системной дисфункции эндотелия (ДЭ) при ХОБЛ запускает многие патогенетические каскады, способствуя поражению других систем и органов и, определяя тем самым особенности этого заболевания [52; 236]. Немаловажную роль при этом играет системное сосудистое поражение, лежащее в основе развития ряда жизнеугрожающих осложнений, к которым относятся легочная артериальная гипертензия и легочное сердце [32; 56].

Современная медикаментозная терапия ХОБЛ, представленная бронходилататорами и противовоспалительными средствами [64; 121], не позволяет достаточно эффективно влиять на прогрессирование заболевания, которое во многом зависит от активности патологического процесса в легких. В регуляции воспалительных каскадов принимают участие и эндотелиально-лейкоцитарные кооперации. В настоящее время лишь единичные работы отечественных и зарубежных авторов посвящены изучению эффективности фармакологических воздействий на сосудистый компонент в качестве терапевтической мишени при ХОБЛ [19; 61; 113; 137]. В РФ не проводились исследования по оценке роли эндотелия в прогрессировании хронических воспалительных изменений в легочной ткани вследствие дисрегуляции эндотелиально-лейкоцитарных взаимодействий, не предпринимались попытки воздействия на этот процесс, хотя использование препаратов, обладающих ангиопротекторным действием может существенно улучшить функциональное состояние эндотелия, привести к снижению миграции лейкоцитов в легочную паренхиму, замедлив тем самым повреждение респираторной зоны [92].

Цель исследования

Определение роли нарушения функции эндотелия в прогрессировании ХОБЛ и целесообразности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия при ХОБЛ в сочетании с ГБ в различные фазы заболевания.

Задачи исследования

1. Определить выраженность активации эндотелий опосредованных взаимодействий при обострении и стабильном течении ХОБЛ.
2. Установить влияние активации эндотелия на клинико-функциональные показатели в разные фазы заболевания и частоту обострений у больных ХОБЛ.

3. Выявить зависимость нарушений легочной циркуляции, вентиляционной и газообменной функции легких от эндотелий-опосредованных механизмов и их регуляции у больных ХОБЛ в разные фазы течения заболевания

4. Выявить возможность модификации течения ХОБЛ и фазы обострения заболевания вследствие медикаментозной коррекции эндотелий-опосредованных механизмов его развития.

Научная новизна

1. Выявлена важная роль эндотелий-опосредованных механизмов, участвующих в развитии ХОБЛ, на течение заболевания на этапе стабильной фазы и в период обострения.

2. Установлено отрицательное влияние дисфункции эндотелия на легочную циркуляцию, гемодинамику малого круга кровообращения, вентиляционную и газообменную функцию легких.

3. Доказано положительное воздействие эндотелий протективных препаратов на течение ХОБЛ в различные фазы заболевания, способствующее замедлению прогрессирования патологического процесса в легких.

Теоретическая значимость работы

Проведенная работа позволит расширить имеющиеся данные об особенностях эндотелий-зависимых механизмов у больных ХОБЛ в разные фазы болезни. Доказано влияние нарушения функции эндотелия на течение ХОБЛ. Выявлено положительное влияние ангиопротекторов на течение ХОБЛ в разных фазах болезни.

Практическая значимость работы

Предложен комплекс исследований для оценки тяжести ХОБЛ, определения прогноза возможных обострений и формирование осложнений. Предложено дополнение к базисной терапии – медикаментозная коррекция дисфункции эндотелия.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Нарушение функции эндотелия у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ, оказывает влияние на прогрессирование системного воспаления и патологического процесса в легких, опосредую динамику клинико-функционального статуса пациентов.
2. Выявленная возможность медикаментозной коррекции нарушений функции эндотелия может рассматриваться в качестве возможной патогенетической терапии ХОБЛ в сочетании с ГБ.

Степень достоверности результатов

Для проведения статистической обработки данных использовали программу «Статистика 7.0» на основе стандартных методов вариационной статистики. Результаты выражены в виде М-среднее. Нормальность распределения проверяли с помощью t-критерия Стьюдента. В дальнейшем, анализ полученных данных проводили с использованием непараметрических методов анализа – критерий Манна – Уитни, критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Спирмена. Различие считалось достоверным при $p \leq 0.05$.

Апробация работы

Материалы работы докладывались и обсуждались на научных конференциях: 23-м Национальном конгрессе Болезней органов дыхания, (Казань 2013 г.), 8-м национальном конгрессе по фармакотерапии (Санкт-Петербург 2013г.), Булатовских чтениях (Санкт-Петербург, ПСПБГМУ им.акад. И.П.Павлова, 2013, 2014, 2015, 2016 гг.), на 5-й и 6-й Городской научно-практической конференции с международным участием по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2015, 2016 гг.), Европейском респираторном конгрессе (Лондон, 2016г.).

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Личный вклад автора

Автором выполнен сбор и анализ данных литературы по теме диссертационной работы, проведен основной объем исследований, проанализированы полученные данные и осуществлена их статистическая обработка, сформулированы основные положения проведенной работы, выполнено написание научных статей и диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста. Работа включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты проведенных исследований, обсуждения полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список принятых сокращений, список литературы. Работа содержит 7 таблиц, 15 рисунков. Библиографический указатель включает 237 источников, из них 109 отечественных и 128 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. ХОБЛ: современные представления

ХОБЛ является одной из важнейших проблем здравоохранения (GOLD 2016). Согласно данным, которые опубликованы Всемирный банком и ВОЗ, предполагается, что к 2020 г. ХОБЛ займет 5-е место по ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе (GOLD 2016), и станет не только одним из самых распространенных заболеваний человека, но войдет в число ведущих причин летальных исходов (GOLD 2016). ХОБЛ, по данным ВОЗ, относится не только к группе заболеваний с высоким уровнем смертности, но и с высоким уровнем социального бремени.

В настоящее время проблеме ХОБЛ посвящено наибольшее число исследований в респираторной медицине. Этот факт объясняется как устойчивой тенденцией к росту частоты заболеваемости, так и недостаточной эффективностью существующих лечебно-профилактических мероприятий [161]. Ежегодно в мире от ХОБЛ умирает $\approx 2,75$ млн. человек, это составляет около 5 % всех причин смертности в мире. Летальность в различных странах зависит от национальных признаков, развитости и доступности медицинской помощи. В странах Европы смертность от ХОБЛ значительно варьируется: в Швеции, Греции, Норвегии и Исландии от 0,20 на 100 тыс. населения, до 80 на 100 тыс. – в Украине и Румынии. В то время, когда увеличивается смертность от ХОБЛ, в отношении других заболеваний отмечается тенденция к снижению смертности. Например, в период 1990–2000 гг. летальность от сердечно - сосудистых заболеваний и от инсульта снизились почти на 20 % и 7 % соответственно, в то же время частота летальных исходов от ХОБЛ увеличилась на 25,5 % [53; 97]. Особенно интенсивный рост смертности отмечается среди женщин. За последние 20 лет распространенность ХОБЛ увеличилась во всем мире. В некоторых странах число страдающих этой патологией достигает очень высоких цифр. Например, в Чили встречаемость ХОБЛ составляет 20% от общего числа населения. Однако есть страны, где это

заболевание встречается реже - около 6% в Мексике [96]. Причинами такой вариабельности являются как генетические причины, так и особенности менталитета населения. В одном из крупнейших мировых исследований - проекте BOLD 2007 года - было обследовано около 12 тысяч пациентов с ХОБЛ в 12 странах. Появилась уникальная возможность с помощью стандартизованных опросников и легочных функциональных тестов [202] оценить распространенность ХОБЛ у людей старше 40 лет не только в развитых, но и в развивающихся странах. По данным исследования BOLD распространенность ХОБЛ II стадии и выше, составила в среднем $10,1 \pm 4,8\%$, в т. ч. для женщин – $8,5 \pm 5,8\%$ и для мужчин – $11,8 \pm 7,9\%$.

Другое крупное международное исследование - GARD (Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями 2012 г.) в России проводилось по инициативе ВОЗ при поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Исследование проводилось в 12 регионах России. В ходе исследования было опрошено 71641 добровольцев, из них женщин — 57,2%, мужчин — 42,8%. Средний возраст опрошенных — 43,4 года. По результатам исследования был выявлен высокий уровень распространенности хронических респираторных заболеваний. Эти результаты должны насторожить не только врачей, но и общественность. Частота встречаемости симптомов астмы, по данным анкетирования обнаружены у 25,7% обследуемых, хронического бронхита — у 8,6%¹. При этом только у 6,9% пациентов ранее был установлен диагноз бронхиальной астмы, 6,5% — аллергического ринита и 22,2% — хронического бронхита. Диагноз ХОБЛ, при проведении спирометрического исследования, был поставлен 21,8% обследуемых. Если проецировать эти данные на общую популяцию, то, что число больных, с подтвержденным с помощью спирометрии, диагнозом ХОБЛ составило бы 15,3% населения России или около 22 млн. человек. Полученный результат более чем в 9,3 раза больше данных официальной статистики – 2,4 млн. человек [43]. По данным эпидемиологического исследования в различных регионах России, посвященного распространенности ХОБЛ, в Самарской области у жителей

старше 30 лет, распространенность заболевания в общей выборке составила 14,5% (среди мужчин – 18,7%, среди женщин – 11,2%). По результатам исследования распространенности ХОБЛ в Иркутской области у лиц старше 18 лет среди городского населения частота встречаемости составила 3,1%, а среди сельского – 6,6%.

Во всех исследованиях отмечалось, что с возрастом увеличивалась распространенность заболевания: в возрастной группе от 50 до 69 лет заболеванием страдал каждый 10й (10,1%) мужчина в городе и каждый пятый (22,6%) - в сельской местности. У мужчин, в возрасте старше 70 лет, практически у каждого второго проживающего в сельской местности, была диагностирована ХОБЛ [96].

Основными провоцирующими факторами при развитии ХОБЛ являются курение и другие внешние поллютанты (GOLD 2016). Под воздействием сигаретного дыма происходит повреждение не только дыхательных путей и легочной ткани, но и эндотелиальных клеток сосудов и нарушается их функция [104; 189].

Прогрессирование ХОБЛ и нарастание хронической дыхательной недостаточности приводит у пациентов к увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [105; 128]. По данным некоторых авторов, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ выше в 2–3 раза и составляет около 50% от всех случаев летальных исходов [7; 117; 223].

На сегодняшний день важной задачей перед учеными, учитывая высокую заболеваемость, возрастающую смертность, значительный экономический и социальный ущерб от ХОБЛ, является разработка эффективных программ, направленных на снижение потребления табака [144]. Также учитывая распространенность болезни, раннюю инвалидизацию и преждевременную смертность необходимо увеличение числа исследований, направленных на более глубокое исследование патогенеза ХОБЛ и поиска новых методов лечения [34; 152; 166]. Анализ научной литературы, посвященной вопросам

профилактики, диагностики и лечению ХОБЛ свидетельствует о недостаточных представлениях, о развитии и прогрессировании этого заболевания [119].

В настоящее время патогенез ХОБЛ до конца не изучен. Поэтому часто возникают несоответствия между нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД), показателями гемодинамики и клинической картиной. Происходящие изменения невозможно объяснить лишь только с точки зрения обструктивных нарушений ФВД [199; 225; 227]. Более глубокое изучение вопросов возникновения и прогрессирования ХОБЛ, степени влияния патологических изменений на повседневную деятельность пациентов может оказать помощь практикующим врачам не только в диагностике заболевания, но и разработке новых способов медикаментозной коррекции нарушений [13]. Учитывая, что основные клинические симптомы при ХОБЛ являются следствием воспаления и обструкции дыхательных путей, увеличения секрецией слизи [171], основное внимание в проблеме ХОБЛ акцентировано на бронхолегочных проблемах [77; 115].

Однако, в последние годы, ХОБЛ все чаще рассматривается как заболевание с системными проявлениями, при которых на фоне системного воспаления развиваются экстрапульмональные проявления, такие как нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, остеопороз, снижение массы тела, дисфункция скелетной мускулатуры [1; 140; 196].

Патологический ответ легочной ткани на воздействие внешних поллютантов, табачного дыма и других продуктов горения, лежит в основе формирования воспалительного процесса при ХОБЛ [105].

Патологический процесс, развивающийся в респираторных и бронхиальных отделах легких, влияет на сосуды малого круга кровообращения [98; 112; 123]. Воздействие на сосуды легких происходит не только на молекулярном уровне, но и физически – увеличение объемных показателей легких ведет к сдавлению легочных сосудов, и, как следствие, к повышению внутригрудного давления и приводит к ремоделированию сосудистого русла путем увеличения пролиферации гладкомышечных клеток, фиброэластолиза

интимы, гипертрофии меди [107; 112; 194; 204]. Деструкция легочной ткани происходит на этапе формирования эмфиземы. Под влиянием этого процесса происходит повышение внутригрудного давления, сокращение площади капиллярного русла, развитие артериальной гипоксемии, все эти процессы приводят к формированию легочного сердца, развитие и декомпенсация которого является одной из причин ранней инвалидизации и смертности пациентов [75; 204; 216].

Основными факторами, повышающими летальность у больных ХОБЛ, являются степень тяжести бронхиальной обструкции, снижение или увеличение индекса массы тела, снижение физической выносливости по данным 6-минутного шагового теста, увеличение одышки, увеличение частоты и тяжести обострений, наличие легочной гипертензии и хронического легочного сердца [33; 74]. Основные причины летальности при ХОБЛ можно разделить на легочные (прогрессирующая дыхательная недостаточность, злокачественные новообразования легких и бронхов) и внелегочные (заболевания ССС) [221].

1.2 Функция эндотелия, ее роль в патогенезе ХОБЛ

На сегодняшний день, некоторые ученые, предлагают рассматривать эндотелиальные клетки как автономный сосудисто-эндокринный орган, который обладает высокой секреторной активностью и выполняет ряд важных функций [159]. Учитывая, что эндотелиальные клетки являются высокоспециализированными клетками, секретируемые ими биологически активные вещества имеют широкий спектр воздействия и направленности [142]. Кроме того, от функционального состояния клетки зависит характер вещества, синтезируемого в ней [147].

Эндотелий – это одинарный, пограничный слой клеток между кровью и мышечным слоем сосудов. Несмотря на такие небольшие размеры, эндотелиальные клетки выполняют различные функции - продукция биологически активных веществ, транспортный барьер, участие в фагоцитозе [69; 178; 179]. Путем высвобождения вазоактивных веществ и дезагрегантов

эндотелий принимает участие в процессе фибринолиза и опосредованно участвует в регуляции реакций иммунного ответа [14; 111].

Клетки эндотелия обладают высокой метаболической активностью, что позволяет выполнять и регулировать различные функции, связанные с поддержанием динамического равновесия различных процессов в организме. Основными процессами, зависящими от состояния эндотелия, являются:

- влияние на тонус сосудов (регуляция вазодилатации (вазоконстрикции) через секрецию сосудорасширяющих и сосудосуживающих ферментов),
- воздействие на процессы гемостаза (синтез (ингибирование) факторов агрегации тромбоцитов, факторов фибринолиза, про- и антикоагулянтов) [132],
- факторы местного воспаления (регуляция проницаемости сосудистой стенки, адгезия и трансэндотелиальная миграция лейкоцитов к очагу воспаления, продукция про- и противовоспалительных цитокинов) [147],
- ремоделирования сосудистой стенки (синтез/ингибирование факторов пролиферации гладкомышечных клеток) [163].

Влияние на сосудистую стенку происходит путем регуляции роста гладкомышечных клеток, продуцирования факторов защиты от воздействия провоспалительных цитокинов, вызывающих вазоконстрикцию. Все эти функции напрямую влияют на микроциркуляцию [187; 205]. Так же, эндотелий, под действием вырабатываемых активных веществ, в зависимости от своего функционального состояния, может вызывать гипертрофию гладкомышечных клеток, пролиферацию интимы и адвентиции сосудов, что приводит к ремоделированию сосудистого русла и сопровождается развитием вторичной хронической вазоконстрикции [230].

Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями, а в случае легких - воздушной средой альвеолярного пространства и кровью, делает их не только наиболее важными, но и наиболее уязвимыми для различных патогенных воздействий, способных вызвать повреждение эндотелиальных клеток, тем самым способствуя формированию ДЭ [227].

В основе ДЭ лежат структурные (апоптоз и слияние эндотелиоцитов) и функциональные (нарушение баланса между вырабатываемыми в эндотелии биологически активными веществами) изменения [236].

В патогенезе нарушений микроциркуляции важная роль отводится ЭТ-1 [16]. ЭТ-1 — крупный бициклический полипептид, синтезирующийся в эндотелии сосудов, эпителии бронхов и в альвеолярных макрофагах. Его основная функция — активация вазоконстрикции, особенно в мелких сосудах [25; 145]. Еще одна функция ЭТ-1 — способность влиять на адгезию тромбоцитов, что способствует формированию микротромбозов [38]. При гипоксии концентрация ЭТ-1 в крови увеличивается. Особенно высокие концентрации выявляются в крови при обострении ХОБЛ. Высокие концентрации ЭТ-1 способствуют дальнейшему прогрессированию ДЭ, тем самым усугубляя тяжесть течения болезни [51; 118].

При нормальном функционировании эндотелиоциты продуцируют не только факторы вазоконстрикции (тромбоксан, ЭТ-1, простагландины), но и факторы вазодилатации, такие как эндотелий расслабляющий фактор и простациклин [97]. Эндотелий расслабляющему фактору, в основе которого лежит активное вещество - оксид азота (NO), принадлежит основная роль в вазодилатации [42; 67]. Предшественником оксида азота является аминокислота аргинин, которая является донатором азота [24; 151]. С ее помощью под влиянием трех NO-синтаз - эндотелиальной, нейрональной и макрофагальной, эндотелиоциты синтезируют NO [69; 188]. Оксид азота, выделяемый эндотелиальными клетками — при помощи эндотелиальной NO-синтазы, обладает не только сосудорасширяющим действием, но и оказывает влияние на тромбоциты, ингибирует их адгезию, активацию и агрегацию, тем самым снижая вероятность образования микротромбозов в сосудах малого диаметра [141]. Так же, оксид азота оказывает прямое бронходилатирующее действие путем воздействия на гладкие мышцы бронхов [106]. Макрофагальный NO участвует в защите от инфекционных агентов. Защита от инфекции достигается путем усиления внутриклеточного разрушения

микробов, увеличением и улучшением функции реснитчатого аппарата, тем самым происходит механическое удаление патогенных частиц и происходит «стерилизация» респираторных отделов легких [212].

На фоне развития и прогрессирования гипоксии происходит снижение синтеза NO. Это приводит к снижению продукции эндотелий релаксирующих факторов и, как следствие, развивается ДЭ [106].

Понятие ДЭ применимо в случае нарушения нормального функционирования эндотелия. Основная роль в механизме развития нарушений функционального состояния эндотелия принадлежит окислительному стрессу, развивающемуся на фоне гипоксии [88; 127], который приводит к увеличению продукции мощных вазоконстрикторов, цитокинов и фактора некроза опухолей- α (ФНО- α). Все эти процессы влияют на снижение продукции оксида азота. Возникающая постоянная стимуляция эндотелия, приводит к развитию его дисфункционального состояния, на фоне хронической гипоксии, и может приводить к изменению реактивности сосудов и развитию вазоспазма, увеличению проницаемости интимы для лейкоцитов и макромолекул, нарушению регуляции роста клеток сосудов [45].

Как было сказано выше, основное свойство эндотелия, в физиологических условиях, – продуцировать релаксирующие факторы. При определенных условиях (хроническая гипоксия) [130] эндотелиоциты, наоборот, приводят к развитию вазоконстрикции. Это происходит за счет уменьшения продукции вазодилатирующего NO и вследствие усиления синтеза веществ с выраженным вазоконстрикторным эффектом, таких как тромбоксан A₂ и ЭТ - 1. Исходя из вышеперечисленного, ДЭ называется снижение способности эндотелиальных клеток высвобождать факторы релаксации на фоне сохранения и увеличения образования сосудосуживающих факторов [82].

Последовательность событий, которые приводят к изменению эндотелием своих функциональных свойств, можно представить следующим образом. При воздействии на эндотелий различных по силе и длительности повреждающих факторов (гипоксия, внешние поллютанты) происходит его активация,

приводящая к постепенному истощению компенсаторных возможностей эндотелиоцитов и к возникновению аномального ответа на эти же повреждающие факторы, а при длительном воздействии аномальный ответ возникает даже на обычные стимулы [71; 91]. Аномальный ответ проявляется стойкой вазоконстрикцией сосудов малого диаметра, повышением адгезивности клеток и повышением тромбообразования. Под воздействием повреждающих факторов происходит ослабление барьерной функции сосудистой стенки, усиливается пролиферация клеток интимы сосудов. Все эти изменения ведут к повышению давления внутри сосудистого русла, отеку, ремоделингу сосудистой стенки [161]. При этом, возникающие эффекты, проявляются не только на местном уровне, но и, при длительном течении, оказывают системное значение, через связь с системой ренин - ангиотензин и поступлением медиаторов воспаления в системный кровоток [23; 231]. При нарушении функционального состояния эндотелия происходит запуск каскада патологических механизмов при ХОБЛ, к которым относится и нарушение регуляции системной циркуляции лейкоцитов за счет эндотелиально-опосредованной активации их миграции из системного кровотока в легочную ткань к месту воспаления [125; 210].

Среди лейкоцитарного пула основное значение принадлежит нейтрофилам, одним из основных клеток воспаления при ХОБЛ [8; 46; 232]. Проникая в межклеточное пространство, к очагу воспаления, они выделяют ряд провоспалительных медиаторов, а также субстанции, обладающие мощным разрушающим действием на все молекулярные компоненты легочной ткани. Одним из самых активных по действию и силе эффекта медиаторов является нейтрофильная эластаза, что отражается в работах отечественных (Авдеев С.Н., Шмелев Е.И.) и зарубежных (S.F. vanEeden, D.C. Hogg) авторов.

Под влиянием медиаторов воспаления экспрессия молекул адгезии на поверхности эндотелия усиливается, что приводит к повышению адгезивной способности нейтрофилов на сосудистой стенке и способствует более быстрой трансэндотелиальной миграции сквозь стенку сосудов к месту повреждения и

воспаления ткани[118]. В результате обратимого взаимодействия с Р- и Е-селектинами происходит непрочная фиксация лейкоцитов к эндотелиальной стенке [156]. Распознавание эндотелием сосудов цитокинов и молекул адгезии происходит за счёт системы комплемента и внутриклеточных сигналов [15; 20]. В дальнейшем, при воздействии молекул адгезии, происходит прочная фиксация лейкоцитов на поверхности эндотелия, что делает возможным их дальнейшее проникновение сквозь эндотелий [16; 156]. Миграция нейтрофилов и лейкоцитов из системного кровотока включает несколько этапов: 1й этап – контакт со стенкой сосуда - адгезия – происходящая в результате сложного взаимодействия молекул адгезии, рецепторов расположенных на поверхности лейкоцитов и активированных клеток эндотелия; 2й этап – роллинг – движение – качение по сосудистой стенке; 3й этап - проникновение через эпителий – транэндотелиальная миграция; 4й этап - движение в направлении очага инфекции или воспаления под влиянием биохимического притяжения, называемого хемотаксисом [80;210]. Способность нейтрофилов изменять свою форму влияет на скорость миграции через сосудистую стенку. По мнению некоторых авторов, при курении снижается вариабельность размеров нейтрофилов, что непосредственно влияет на скорость миграции [113; 164; 219].

Эти процессы регулируются рецепторами, расположенными на поверхности мигрирующих лейкоцитов и нейтрофилов, и специфическими белками, находящимися в системном кровотоке, которые взаимодействуют с эндотелием, клетками тканей и внеклеточным матриксом, а также растворимыми сигнальными молекулами - хемокинами и другими хемоаттрактантами. Помимо продуцируемых нейтрофилами провоспалительных цитокинов (нейтрофильная эластаза (НЭ)) [8; 89; 138] происходит активация и усиление окислительного метаболизма и продукция активных форм кислорода [80]. У нейтрофилов выделяют несколько видов активности, к которым относится ферментативная и поглотительная. К ферментативной активности относят способность фагоцитов генерировать активные формы кислорода и

продуцировать протеолитические ферменты (эластазу и коллагеназу) [209]. Эта особенность играет основную роль в разрушении структуры легочной ткани при ХОБЛ и способствует развитию и прогрессированию эмфиземы. Эти патологические процессы усиливают приток нейтрофилов в легкие [182].

Под действием НЭ, продуцируемой нейтрофилами, происходит повреждение эндотелия сосудов путем расщепления поверхностных белков и разрушением межэндотелиальных связей [164]. Возникшее нарушение функции эндотелия приводит к редукции капиллярного русла в легочной ткани, что является патогенетическим механизмом эмфиземы [82]. Однако клинко-патогенетические и функциональные аспекты этих нарушений неоднозначны и в настоящее время изучены недостаточно.

Клетки эндотелия являются пограничным барьером между внутренними органами и циркулирующими в кровеносном русле нейтрофилами, макрофагами, тромбоцитами, поэтому эндотелий сосудов очень тонко реагирует на появление медиаторов воспаления в сосудистом русле [88; 99]. Выраженность нарушения функции эндотелия может иметь не только прогностическое значение в прогрессировании ХОБЛ, но и оказывать влияние на поиск новых терапевтических подходов, влияющих на патогенез заболевания.

В последнее время проблеме ДЭ при ХОБЛ уделяют повышенное внимание [109; 161; 205]. В отечественной и зарубежной литературе описываются исследования о влиянии ДЭ на течение респираторных заболеваний. ДЭ имеет не только важное прогностическое значение на течение хронических заболеваний легких, но и оказывает влияние на выбор подходов при лечении ХОБЛ [79].

Ранее считалось, что проявление ДЭ было характерно для сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний. Особенности формирования и клиническое значение ДЭ наиболее глубоко изучены у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (атеросклероз, ГБ, стенокардия), а также при сахарном диабете. Однако, последние исследования показали, что поражение

дыхательных путей при курении, также сопровождаются проявлением ДЭ [52; 227]. Изменения в сосудах легких на фоне курения, проявляются увеличением толщины стенок сосудов, обычно связаны с нарушением эндотелиальной функции, вызывающие изменение сосудистого тонуса и проницаемости сосудистой стенки. ДЭ считается ранним проявлением легочного сосудистого ремоделирования, этот процесс начинается задолго до появления первых клинических симптомов. Хотя связь между тяжестью ХОБЛ и ДЭ была доказана во многих научных работах (Сироткин С.А., Ахминеева А.Х., Макарова М.А., Гайнидинова В.В.) влияние нарушения функциональной активности эндотелия на снижении активности эндотелиальной eNOS, не были четко установлены [125].

Одним из основных патогенетических проявлений ХОБЛ является транзиторная или, наиболее частая на поздних этапах, постоянная гипоксия [173; 216]. Некоторые ученые предполагают, что одной из главных причин активации процессов перекисного и свободно-радикального окисления у больных ХОБЛ является гипоксия [88; 130; 162], способствующая развитию оксидативного стресса, что отрицательно сказывается на функции эндотелия, эти факторы, по мнению многих исследователей, являются связывающими звеньями между ХОБЛ и ДЭ [144; 162].

В настоящее время внешние поллютанты, влияющие на воспалительные факторы, рассматриваются как главные элементы, которые запускают каскад событий, приводящих к ДЭ и развитию, и прогрессированию легочной гипертензии (ЛГ) [75; 93; 112; 123]. В настоящее время, интенсивно исследуются клеточные и молекулярные механизмы, вовлеченные в этот патологический процесс, играющие важную роль в прогрессировании сосудистого воспаления и ремоделирования сосудов легких [136; 162].

Изменения в структуре и функции легочных сосудов широко распространены у пациентов ХОБЛ и развиваются на ранних этапах болезни [63; 134; 217]. Изменения в малом круге кровообращения (повышение давления, ремоделирование легочных сосудов) выявляются уже на начальных

стадиях заболевания, что дает по-новому взглянуть на патогенез ЛГ. Так, в ряде исследований зарубежных ученых отмечено, что появление ЛГ и ДЭ при воздействии внешних поллютантов на организм, появляется еще до изменений на спирометрии, то есть до проявления клинических симптомов и постановки диагноза ХОБЛ [211; 220; 230]. В свою очередь, по мнению Widemann Н.Р., McLaughlin V.V., Gali `e N., ЛГ является одним из основных факторов, связанных со снижением выживаемости у больных ХОБЛ [237]. Следует отметить, что тяжелая ЛГ не характерна для ХОБЛ. Stevens и соавторы в своем исследовании обнаружили, что тяжелая степень повышения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) отмечалась у менее 1% больных с ХОБЛ, и как правило уже на терминальных стадиях заболевания [218], а в исследовании Thabut и соавторы только у 21 из 215 больных с тяжелой и крайне тяжелой стадией ХОБЛ было отмечено СДЛА >35 мм.рт.ст. и только у 8 – >40 мм.рт.ст [220]. Тем не менее, как показывают клинические наблюдения, даже умеренная ЛГ у больных ХОБЛ значительно повышает летальность, которая имеет прямую корреляцию со степенью выраженности легочной гипертензии [112].

Так же на сосуды в легочной ткани оказывает влияние развитие такого осложнения ХОБЛ как – эмфизема [9;48; 129;153]. Существуют данные, что большинство хронических заболеваний легких, при которых развивается эмфизема, – приводят к нарушениям микроциркуляции и повреждению сосудистой стенки [125]. Первое описание эмфиземы принадлежит Laenes [224]. Он первым подробно описал изменения легочных сосудов и предположил, что одним из механизмов развития эмфиземы является поражение сосудистого русла легочной ткани. Liebow подробно описал изменения в сосудах легких при хроническом бронхите [183]. И в наше время концепция о влиянии сосудов легких на прогрессирование ХОБЛ и других хронических заболеваний легких довольно интенсивно изучается [21; 39]. Но, в этой проблеме, сохраняется много вопросов и нерешенных задач. Тема влияния ДЭ и ЛГ на развитие и прогрессирование эмфиземы и ХОБЛ часто появляется в

поле зрения исследователей [26; 197; 207], так как многие ученые заинтересованы в поиске и развитии новых стратегий по лечению и профилактике ХОБЛ. Между тем, в настоящее время, большая часть публикаций о ХОБЛ рассматривают вопросы нарушения механики и проходимости дыхательных путей. В то же время, доказан тот факт, что улучшение выживаемости больных с ХОБЛ при длительном использовании кислородотерапии связано со снижением оксидативного стресса на фоне уменьшения гипоксии и умеренным снижением давления в легочной артерии. Этот факт заставляет задумываться исследователей – какое влияние оказывает ЛГ и ДЭ на течение ХОБЛ и какими препаратами можно воздействовать на ЛГ и ДЭ [224]. Так, в исследованиях на мышах, отмечалось появление эмфиземы легких и ЛГ в течение 8 месяцев после воздействия сигаретного дыма [65; 141]. А уже через 3 месяца у животных отмечалось повышение систолического давления в правом желудочке и ремоделирование сосудов легких, еще при отсутствии каких-либо признаков деструкции альвеол [65; 141; 212].

1.3 Локальное и системное воспаление

В настоящее время большинством исследователей ХОБЛ рассматривается как системное заболевание, несмотря на основные клинические проявления со стороны бронхолегочной системы [37; 147; 221]. Учитывая, что ХОБЛ является хроническим заболеванием, можно предположить, что на фоне заболевания возникает хроническое системное воспаление [198].

Хроническое системное воспаление (ХСВ) — это типовой патологический процесс, затрагивающий различные органы и системы, развивающийся при повреждении на системном уровне и характеризующийся тотальным воспалительным повреждением клеток эндотелия, факторов плазмы и клеток крови, а на заключительных этапах — расстройствами микроциркуляции в органах и тканях [37; 73]. При этом влияние на эндотелий сосудов происходит не только в легких, но и в других органах и системах, тем самым оказывается влияние на функцию всего организма, в связи с этим можно предположить, что

расстройства микроциркуляции являются одними из ключевых составляющих ХСВ [68; 184]. Кроме того, при прогрессировании гипоксии, ХСВ проявляется увеличением концентрации провоспалительных цитокинов и активацией многочисленных клеток воспаления, которые, в свою очередь, синтезируют собственные медиаторы [85; 147].

ХСВ проявляется с самого начала заболевания и приводит к различным структурным изменениям в легких, которые дополнительно усиливают бронхиальную обструкцию и ограничивают скорость воздушного потока [135]. Предполагается, что системное воспаление является следствием локальных воспалительных процессов в легких. Это подтверждается работами Wouters E.F.M., Hurst J.R. В исследованиях отмечено, что уровень С - реактивного белка (СРБ) и интерлейкина – 6 (ИЛ – 6) при обострениях коррелируют с маркерами воспаления дыхательных путей - таких как CD8 + Т-лимфоциты, нейтрофилы, В-клетки и макрофаги [122; 166; 215; 234]. На фоне образования в дыхательных путях большого количества свободных радикалов, при воздействии внешних раздражителей, происходит развитие оксидативного стресса, который лежит в основе ХСВ [173]. Свободные радикалы попадают в организм человека не только из внешней среды, но и продуцируются нейтрофилами и макрофагами в ходе их жизнедеятельности при участии в хроническом воспалении [2; 200; 222]. По мнению некоторых авторов, при стабильном течении ХОБЛ повышается количество нейтрофилов и лейкоцитов, как в системном кровотоке, так и в бронхолегочной системе, а также увеличиваются концентрации сывороточных белков острой фазы, ИЛ -6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО – α) [146; 152; 203; 233]. При активации нейтрофилов и лимфоцитов инициируется воспалительный каскад, который приводит к высвобождению воспалительных медиаторов, таких как ФНО – α , гамма-интерферона, матричных металлопротеиназ (ММР-6, ММР-9), СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фибриногена [58; 102]. Эти воспалительные медиаторы не только поддерживают, но и усиливают воспалительный процесс и приводят к дальнейшему повреждению легочной ткани и эндотелия сосудов, а также к

ряду системных эффектов [168; 190]. Один из основных маркеров системного воспаления - сывороточный СРБ. Это один из наиболее достоверных независимых предикторов не только системного воспаления, но и сердечно - сосудистых осложнений, а сам белок непосредственно участвует в процессе атерогенеза и прогрессирование эндотелиальной дисфункции [1; 165; 169; 176; 184]. Отрицательные эффекты воздействия СРБ на молекулярном уровне вызывают угнетение продукции эндотелиальной NO-синтазы и дестабилизацией мРНК этого фермента, что приводит к резкому снижению базального и стимулированного синтеза окиси азота эндотелием, тем самым снижая NO зависимую сосудистую релаксацию [24; 170; 188]. Кроме того, СРБ стимулирует продукцию ЭТ-1, ИЛ - 6, экспрессию молекул адгезии, что приводит к усилению как системного, так и локального воспаления [234]. Как было сказано выше активация СРБ влияет и на атерогенез. Среди атерогенных эффектов СРБ – стимуляция апоптоза клеток эндотелия, активация пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, а также выработки ими активных форм кислорода и экспрессии рецепторов к ангиотензину [101; 213].

В многочисленных исследованиях было показано, что обострение ХОБЛ сопровождается не только активацией системного воспаления, но и персистенцией локального воспалительного ответа в легочной ткани [122; 219]. При обострении ХОБЛ, по мнению ряда ученых - Anto J.M. et al., Stockley R.A., Mac Nee W., Чучалина А.Г., нарастающая гипоксия влияет на усиление выработки провоспалительных факторов, что приводит к прогрессированию патологического процесса в легочной ткани [5; 29; 174]. Вместе с тем увеличение концентраций в периферической крови СРБ, фибриногена, ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α , ЭТ -1 на фоне обострения ХОБЛ свидетельствует о том, что обострения связаны с системной воспалительной реакцией. Некоторые из этих факторов не просто являются маркерами воспаления, но и играют значительную роль в патогенезе внелегочных проявлений ХОБЛ. Одна из ключевых ролей в воспалении отводится внутрисосудистым нейтрофилам [100; 164]. Системная воспалительная реакция невозможна не только без участия

нейтрофилов, но и без системы комплемента и гемостаза, а также при вовлечении в патологический процесс стромальных клеток периваскулярной соединительной ткани. Совокупность этих факторов приводит к развитию склеротических изменений во внутренних органах и, как следствие, нарушению метаболических процессов и снижению их функциональных резервов, что создает предпосылки для развития полиорганной недостаточности [201].

Учитывая, что системная воспалительная реакция запускается вслед за локальным воспалением, то, по мнению ряда ученых [38; 139], уменьшение секреции медиаторов, обладающих выраженным вазоконстрикторным действием, в очаге воспаления, приводит к снижению риска развития тромбообразования в капиллярах легких и может способствовать, в какой-то мере, восстановлению легочного сосудистого русла, торможению процесса пролиферации гладкомышечных волокон сосудистой стенки, с последующей уменьшением ее обструкции и облитерации [41; 64; 196].

Для защиты от экзогенных и эндогенных повреждающих факторов в организме существует система антиоксидантной защиты. Но на фоне постоянного поступления и избытка оксидантов происходит истощение ее механизмов, что усиливает ДЭ и системное воспаление, способствующее дальнейшему повреждению не только бронхолегочной системы, но и сосудистых структур [62]. Таким образом, формируется патологический круг, основные звенья которого: гипоксия, формирование оксидативного стресса, увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, повреждение эндотелия сосудов, развитие и прогрессирование ХСВ [25; 88; 127; 150].

Локальное воспаление, возникающее на ранних стадиях ХОБЛ, ведет к нарушению функции эндотелия в сосудах малого круга кровообращения [8; 89; 211]. При дальнейшем прогрессировании ХОБЛ усиливается не только локальное, но и системное воспаление, что приводит к ДЭ на системном уровне [94].

Изменения в бронхолегочной системе появляются так же на ранних стадиях развития ХОБЛ и характеризуются нарастанием ограничения

воздушного потока, разрушение паренхимы легких (формирование эмфиземы) и ремоделированием сосудов в легочной ткани, что приводит к возникновению легочной гипертензии. На фоне прогрессирования ХОБЛ развивается гипоксия [5], которая в свою очередь - усиливает гипертрофию и вазоконстрикцию сосудистой стенки [216].

1.4 Структурные изменения в бронхо-легочной системе

Ремоделирование дыхательных путей при ХОБЛ является прямым результатом воспалительного процесса и приводит к сужению дыхательных путей. Выделяют три главных фактора, которые способствуют этому: перибронхиальный фиброз, увеличение соединительной ткани от повреждения дыхательных путей и чрезмерное размножение эпителиальных клеток, выстилающих дыхательные пути [135; 180]. Помимо повреждения дыхательных путей при ХОБЛ происходит разрушение паренхимы легких в связи с потерей эластичности легочной ткани [157]. Снижение эластичности происходит в результате разрушения структур, составляющих «каркас» альвеол [160; 193]. Это приводит к тому, что во время выдоха происходит небольшой коллапс дыхательных путей, который мешает циркуляции воздуха в легких и способствует уменьшению жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Происходит формирование воздушных ловушек [3; 148; 229].

1.5 Коморбидность при ХОБЛ

В настоящее время весьма актуальна проблема коморбидности для пациентов с хронической бронхообструктивной патологией [6; 10; 18; 116]. Наиболее часто из сопутствующих патологий у пациентов ХОБЛ встречается ГБ [108; 109]. Частота выявления повышенного артериального давления у лиц с ХОБЛ, варьируется в достаточно широком диапазоне. В исследовании Чазовой И.Е. в 2005 году частота встречаемости артериальной гипертензии составила от 6,8 до 76,3%, в среднем 34,3% . В настоящее время доказана прогностическая неблагоприятная роль ХОБЛ с точки зрения вероятности возникновения и

прогрессирования осложнений со стороны ССС [49]. Наиболее часто ХОБЛ ассоциируется с ишемической болезнью сердца, ГБ, остеопорозом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом [83; 86; 105; 186].

1.6 ХОБЛ в сочетании с ГБ

Длительное курение, развитие хронической дыхательной недостаточности, гиперинфляция, формирование оксидативного стресса, циркуляция в крови многочисленных медиаторов воспаления, формирование эндотелиальной дисфункции, малоподвижный образ жизни, эти и многие другие факторы лежат в основе развития коморбидности при ХОБЛ [87; 141]. При этом ХСВ, формирующееся при ХОБЛ, имеет общие патогенетические звенья с развитием атерогенеза и ГБ. Оценка выраженности ХСВ может служить не только маркером тяжести ХОБЛ, но и предиктором его прогрессирования [27; 29].

По литературным данным сочетание ХОБЛ и ГБ встречается в среднем в 34% случаев. Некоторое время назад считалось, что эти заболевания являются отдельными нозологическими формами, механизм развития которых не пересекается и они развиваются независимо друг от друга. Существовало мнение, что каждая отдельная патология развивается на фоне определенных факторов риска и является прерогативой различных областей медицинской специальности. Однако, в ходе проведенных крупных исследований получены данные, которые свидетельствуют о наличии высокой связи развития ХОБЛ и патологии ССС [6; 28; 30; 166]. Предполагается, что прогрессирующая гипоксия у больных ХОБЛ, отрицательно влияя на функциональное состояние эндотелия, может способствовать повышению АД [160; 223]. Прогрессирующая хроническая дыхательная недостаточность является одной из главных причин активации свободно-радикального и перекисного окисления, а также развития оксидативного стресса что, по мнению многих исследователей, является наряду с ДЭ связывающим звеном между ХОБЛ и ГБ [26; 36; 55; 222]. Кроме того, учитывая, что одно из ведущих мест в патогенезе ХОБЛ принадлежит ХСВ, возникновение и прогрессирование которого влияет на усиление образования

свободных радикалов, что в свою очередь оказывает повреждающее действие на эндотелий. В конечном итоге запускается патологический процесс, основными звеньями которого являются: хроническая гипоксия, оксидативный стресс, ХСВ, повреждение клеток эндотелия и нарушение их функционального состояния [70; 88].

1.7 Способы медикаментозной коррекции ДЭ

Прогресс в понимании роли функции эндотелия сосудов в развитии и прогрессировании патологического процесса может послужить основой для нового терапевтического подхода в лечении ХОБЛ - коррекции ДЭ [197].

Терапия, которую сегодня предлагают международные и национальные клинические рекомендации мало влияет на прогноз заболевания [4;77;85; 121]. Основа терапии это, в большей части, ингаляционные препараты [33; 97]. Применяемые ингаляционные препараты, действуя местно, в очаге воспаления, тем не менее не оказывают выраженного влияния на уровень системного воспаления. Несмотря на то, что, казалось бы, ХОБЛ – это заболевание поражающее бронхолегочную систему, в результате проведенных исследований, было определено, что одной из ведущей причиной летальности пациентов с ХОБЛ является не дыхательная недостаточность, как можно предположить, а осложнения со стороны ССС [80; 173]. Хотя проведено много исследований состояния вентиляционной функции легких на фоне лечения ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), практически отсутствуют сведения о влиянии противовоспалительных препаратов на ДЭ. Используя эндотелий дыхательных путей в качестве терапевтической мишени при лечении заболеваний дыхательных путей, ИГКС могут влиять и на функциональное состояние эндотелия, но восстановить функцию поврежденного эндотелия сосудов могут лишь частично [227]. Известно, что ГКС обладают прямым ингибиторным действием практически на все клетки, которые участвуют в воспалительном процессе: макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты [124]. Кроме того, кортикостероиды подавляют продукцию этими клетками

провоспалительных медиаторов, прежде всего ИЛ, играющих значительную роль в развитии и прогрессировании хронического воспалительного процесса при ХОБЛ. Снижение выработки ИЛ приводит к уменьшению морфологических изменений в органах и тканях, тем самым уменьшая выраженность функциональных нарушений. Однако, противовоспалительный потенциал ГКС, при ХОБЛ весьма ограничен [120]. Но ГКС могут улучшать бронхиальную проходимость и показатели газообмена за счет негеномного эффекта, и непосредственно влиять на эндотелий капилляров легких, снижая продукцию медиаторов вазоконстрикции, в том числе ЭТ-1 [59; 145]. Уменьшение в очаге воспаления активных медиаторов снижает риск развития микротромбозов в капиллярах легких и может способствовать восстановлению легочного сосудистого русла [60]. Существуют исследования, демонстрирующие, что использование ИГКС оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистые заболевания при ХОБЛ. Предположительно, ИГКС снижают не только риск летальности, но и дальнейшее прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [187].

Учитывая, что эндотелий сосудов непосредственно участвует в патогенезе ХОБЛ, одним из перспективных направлений терапии может быть влияние на его функциональное состояние. Учитывая это, рассматривается возможность использования фармакологических препаратов, влияющих на морфологическое и функциональное состояние эндотелия, обладающих эндотелиопротективным, антитромботическим, тромболитическим действием [40; 76].

Активный поиск лекарственных средств ведется с целью возможности повлиять на развитие и прогрессирование ХОБЛ, что могло бы остановить или хотя бы замедлить течение болезни. Сегодня используется немного лекарственных средств, способствующих восстановлению функции эндотелия. Учитывая, что кортикостероиды имеют в настоящее время ограничения применения при ХОБЛ, возникла необходимость поиска других препаратов. Другим препаратом, влияющим на функцию эндотелия, является ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ-4)– рофлумиласт [4; 85]. Механизм его действия

заключается в ингибировании ФДЭ - 4го типа – энзима, регулирующего метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в провоспалительных и иммунных клетках, а также катализирующий переход цАМФ в его неактивную форму – АМФ [22; 85].

Обсуждается противовоспалительный эффект статинов. Одним из механизмов действия этих препаратов является влияние на ДЭ. Известно, что ДЭ зависит от метаболизма липидов и чем выраженной нарушение липидного обмена, тем серьезней поражение эндотелия сосудов [133; 208]. Много работ посвящено влиянию нарушений липидного обмена, особенно воздействию окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на функциональное состояние эндотелия сосудов. Доказано, что окисленные ЛПНП обладают высокой токсичностью и способствуют развитию ДЭ, вызывая апоптоз сосудистых клеток и вазоконстрикторные реакции [6; 17; 36; 133].

Учитывая, что ДЭ развивается при сахарном диабете, ГБ и ишемической болезни сердца, накоплен большой опыт применения ангиопротекторов при этих заболеваниях [19;31;40; 72;85; 181]. Следует отметить, что все эти заболевания могут проявляться и у больных ХОБЛ. Поэтому ДЭ – один из ключевых факторов способствующих формированию коморбидности при ХОБЛ [84; 90]. Применение эндотелиопротекторов, назначаемых в связи с сопутствующими заболеваниями, может оказывать положительное влияние не только на патологию, послужившей причиной такой терапии, но и на ХОБЛ.

Одним из эффективных эндотелиопротекторов является сулодексид. Он представляет собой естественную смесь гликозаминогликанов: быстродвижущейся гепариноподобной фракции (80%) и дерматан-сульфата (20%) (Государственный реестр лекарственных средств). Сулодексид является натуральным продуктом, выделенным из слизистой оболочки тонкой кишки животных. Препарат является не просто суммой составляющих его компонентов, механизм действия сулодексида намного сложнее и определяется взаимодействием обеих фракций. Механизм ангиопротекторного действия основан на восстановлении структурной и функциональной целостности клеток

эндотелия сосудов, а также нормализации плотности отрицательного электрического заряда на поверхности базальной мембраны сосудов, уменьшением толщины базальной мембраны вплоть до нормальных значений; уменьшением продукции матрикса за счет уменьшения пролиферации клеток мезангиума (инструкция по медицинскому применению препарата сулодексид, https://www.alfawassermann.ru/instructin_vessel) Препарат обладает сильным антитромботическим действием, которое реализуется с помощью: 1) подавление активированного фактора X; 2) усиление синтеза и секреции простациклина (ПГI2); 3) снижение уровня фибриногена в крови. Фибринолитическое действие достигается путем: 1) повышение в крови уровня тканевого активатора плазминогена; 2) снижение содержания ингибитора тканевого активатора плазминогена в крови. Таким образом, из свойств препарата следует, что сулодексид эффективен, как в целях профилактики тромбообразования в артериях и венах, так и в отношении борьбы с уже образовавшимися тромбами. Кроме того, препарат оказывает положительное влияние на реологические свойства крови за счет активации липопротеинлипаз, что приводит к снижению содержания в крови триглицеридов и уменьшению вязкости крови. Сулодексид проявляет слабое антикоагуляционное действие за счет ингибирования гепарин кофактора II, которое проявляется при внутривенном введении больших доз препарата и сводится к минимальному при внутримышечном и пероральном применении. В некоторых исследованиях на фоне применения сулодексида отмечалось увеличение продукции дилатационных факторов, снижение тонуса легочных артерий, что выражалось в усилении реакции расслабления в ответ на введение нитросорбида. Очевидно, можно говорить о том, что под влиянием сулодексида происходит восстановление NO-зависимого механизма расслабления гладких мышц легочных артерий и частичном восстановлении β -адренергической вазодилатации [61].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе НИИ Пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница» в 2014-2016 гг.

2.1. Клиническая характеристика обследованных групп

Общий массив пациентов формировали из больных, поступавших в пульмонологические отделения с обострением ХОБЛ тяжелой степени. После первичного обследования было отобрано 70 больных, соответствовавших критериям включения, с диагнозом ХОБЛ GOLD III, с выраженными симптомами, частыми обострениями, смешанным фенотипом (GOLD 2016). Из них методом случайной выборки были сформированы 2 группы (таблица 1). В группу 1 вошли пациенты с ХОБЛ в сочетании с ГБ, которым назначали базисную терапию в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких 2016 г.». Пациенты группы 2 наряду с базисной терапией получали лекарственный препарат, обладающий эндотелиопротекторным действием, сулодексид.

Пациенты групп 1 и 2 были сопоставимыми по клиническо-функциональным характеристикам, однородны по полу и возрасту. Средний возраст в группе 1 составлял $62,7 \pm 0,9$ лет, в группе 2 - $62,05 \pm 0,8$ лет.

Все пациенты были курильщиками. Средний стаж курения $39,3 \pm 1,7$ пачка/лет в группе 1 и $38,7 \pm 1,2$ пачка/лет в группе 2.

Основную группу в исследовании составили 70 больных ХОБЛ GOLD III, с выраженными симптомами, частыми обострениями, смешанным фенотипом. Диагноз был установлен на основании данных анамнеза, клинической картины, функциональных методов исследования, лучевой диагностики (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких 2016г., GOLD 2016г.).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных групп

Клинико-функциональные характеристики	Группа 1 n=31	Группа 2 n=39
Пол	м	м
Возраст (лет)	62,71 ± 0,91	62,05 ± 0,82
ОФВ1 (%)	32,15 ± 1,53	36,89 ± 1,61
САТ (баллы)	34,72±0,53	34,42±0,52
mMRC (баллы)	3,38±0,11	3,35±0,09
Частота обострений за предшествующий год (кол-во)	2,21 ± 0,84	2,42 ± 0,61
Анамнез курения (пачка/лет)	39,32 ± 1,71	38,71 ± 1,24
Степень тяжести обострения ХОБЛ при поступлении	Тяжелая	Тяжелая
Базисная терапия вне обострения	Длительно действующие м-холинолитики и комбинация длительно действующих β-2-агонистов и ИГКС	Длительно действующие м-холинолитики и комбинация длительно действующих β-2-агонистов и ИГКС, сулодексид
Сопутствующая патология	Гипертоническая болезнь	Гипертоническая болезнь
Стадия	II стадия	II стадия

Все пациенты ХОБЛ в общем массиве (70 человек) имели сопутствующую сердечно-сосудистую патологию в виде ГБ с эпизодами повышения АД (до 180/100 мм.рт.ст.) и наличием дисциркуляторной энцефалопатии, обусловленной ГБ. Терапия ГБ согласно рекомендациям ВНОК («Диагностика и лечение артериальных гипертензий», Российские рекомендации, четвертый пересмотр 2010 г.) включала антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы АТ1-рецепторов). На фоне гипотензивной терапии достигалось снижение АД до целевого уровня (систолическое АД - 131±5.7 мм.рт.ст.; диастолическое АД -84±4.3 мм.рт.ст.).

При отборе больных учитывались критерии включения и исключения из исследования. От всех больных и здоровых добровольцев было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критерия включения пациентов в исследование:

1. ХОБЛ GOLD III стадии, с выраженными симптомами с частыми обострениями, смешанный фенотип (GOLD 2016), CAT $\geq$ 10, mMRC $\geq$ 2, с частыми обострениями $\geq$ 2;
2. Курение $\geq$ 10 пачка/лет;
3. Возраст старше 50 лет;
4. Мужчины;
4. Фаза обострения заболевания – обострение тяжелой степени;
5. Согласие больного на участие в исследовании.
6. Наличие ГБ II стадии, с риском ССО 2 и дисциркуляторной энцефалопатии, обусловленной ГБ.
7. Клинически не значимая сопутствующая патология.

Критерии исключения из исследования:

1. Воспалительные заболевания легких специфической и неспецифической этиологии (пневмония, туберкулез);
2. Онкологические заболевания;
3. Сахарный диабет;
4. Бронхоэктатическая болезнь;
5. Острый коронарный синдром, стенокардия напряжения;
6. Заболевания ЦНС (острое или хроническое нарушение мозгового кровообращения, цереброваскулярная болезнь)

У всех пациентов отмечалось обострение тяжелой степени (пациент или врач отмечают явное и/или быстрое ухудшение состояния, требуется госпитализация пациента – «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких» 2016г.).

Распределение больных по группам исследования было следующим: Группа 1 (n=31) - пациенты ХОБЛ III стадии по GOLD с выраженными симптомами, частыми обострениями, фаза обострения; лечение включало базисную терапию ХОБЛ и ГБ. Группа 2 (n=39) - ХОБЛ III стадии по GOLD с выраженными симптомами, частыми обострениями, фаза обострения;

комплексное лечение состояло из базисной терапии ХОБЛ и ГБ и ангиопротектора сулодексида.

Больные ХОБЛ в группах, во время обострения, получали – небулайзерную терапию - антихолинергетики и бета-2-агонисты короткого действия в комбинации с ИГКС, внутривенно – антибиотик цефалоспоринового ряда, системные ГКС – дексаметазон 12 мг/сут с постепенным снижением дозы в течении 10 дней [96]. Пациенты группы 2 дополнительно к стандартной терапии получали сулодексид в дозе 600 ЛЕ внутривенно 1 раз в день, 14 дней. Длительность лечения обострения – 14 дней. После купирования обострения, во время ремиссии, пациентам назначалась поддерживающая базисная терапия: ингаляционно м-холинолитик длительного действия и фиксированная комбинация, включающая β_2 - агонист длительного действия и ИГКС в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких» 2016 г, GOLD 2016 г. Так же была назначена гипотензивная терапия - блокаторы АТ1-рецепторов. Пациенты группы 2 после купирования обострения дополнительно получали сулодексид по 1 капсуле 2 раза в день 2 месяца, дважды в год.

2.2. Дизайн исследования

При поступлении в стационар пациентам проводили следующее обследование:

- оценивали антропометрические и объективные данные с использованием опросника САТ, шкалы mMRC, толерантность к физической нагрузке методом шестиминутного шагового теста, SpO₂ методом пульсоксиметрии;
- клинические и лабораторные исследования (клинический и биохимический анализ крови, ЭКГ, Rg-грудной клетки)
- комплексное исследование вентиляционной функции легких (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионная способность легких);

- ЭХО-доплерокардиография + проба Келермайера;
- лучевые методы исследования (ОФЭКТ, МСКТ);
- в сыворотке крови оценивали содержание специфических белков, маркеров ДЭ (Р-селектин, ICAM-1, VCAM-1, VEGF-A, ИЛ-8, ЭТ-1)
- в мокроте определяли НЭ, число лейкоцитов.

Через 14 дней лечения и через 1 год наблюдения и лечения выполняли следующее обследование пациентов:

- оценивали объективные данные (опросник САТ, шкала mMRC, толерантность к физической нагрузке, SpO₂);
- клинические и лабораторные исследования (клинический и биохимический анализ крови, ЭКГ)
- комплексное исследование ФВД (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионная способность легких);
- ЭХО доплерокардиография + проба Келермайера;
- лучевые методы исследования (ОФЭКТ);
- определение концентрации специфических белков (Р-селектин, ICAM-1, VCAM-1, VEGF-A, ИЛ-8, ЭТ-1)
- исследование мокроты (НЭ, число лейкоцитов);

2.3. Методы исследования

Общеклиническое обследование заключалось в опросе больного (жалобы, анамнез), физикальном обследовании (осмотр, измерение частоты дыхательных движений в 1 мин, проведение перкуссии, аускультации, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений). Проводились

рутинные исследования – ЭКГ, измерение SpO₂, цитологический анализ мокроты.

2.3.1. Оценка клинического статуса

Антропометрия: измерение роста, веса, вычислялся индекс массы тела (ИМТ);

Оценка анамнеза курящего человека (индекс курильщика (ИК)) определялась по формуле – количество пачка/лет = количество выкуриваемых сигарет в день умноженное на число лет курения, деленное на 20. Показатель более 10 пачка лет свидетельствует о крайне высоком риске развития ХОБЛ.

Исследование степени контроля ХОБЛ до лечения, после лечения и через год наблюдения было проведено с помощью опросника САТ [202]. Тест САТ состоит из 8 вопросов, задаваемых пациенту, которые достоверно позволяют оценить влияние ХОБЛ на качество жизни. Каждый из вопросов оценивается от 0 до 5 баллов. Если общая сумма баллов больше или равна 10, то это свидетельствует о высоком риске обструкции или наличии заболевания (легкое или незначительное влияние на качество жизни), от 11 до 20 баллов – умеренное влияние, от 21 до 30 баллов – сильное влияние. Если сумма баллов от 31 до 40, то это свидетельствует о чрезвычайно сильном влиянии заболевания на качество жизни пациента и высокий риск развития обострения заболевания. Вопросы касаются следующих показателей: кашель, мокрота, ощущения давления в грудной клетке, одышка при подъеме по лестнице или в гору, ограничение обычных действий, уверенность вне дома, качество сна, энергия.

Один из основных клинических признаков ХОБЛ - одышка, измерялась по шкале mMRC - modified Medical Research Council (Mahler et al., 1985). Оценка одышки проводилась при первичном обращении, после лечения обострения (через 14 дней), через год наблюдения от 0 до 4 баллов. Шкала выраженности одышки mMRC: 0 баллов – одышка возникает только во время тяжелых физических нагрузок; 1 балл – одышка возникает во время быстрой ходьбы по

ровной местности или при подъеме на небольшое возвышение; 2 балла – больные ходят медленней своих ровесников либо, идя в собственном темпе по ровной местности, должны останавливаться, чтобы отдышаться; 3 балла – пройдя около 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности больной должен остановиться, чтобы отдышаться; 4 балла – одышка не позволяет больному выйти из дому и появляется при одевании или раздевании.

Тест с 6-минутной ходьбой проводился в соответствии со стандартным протоколом (Enright & Sherrill, 1998; Enright, 2003). Пациенты были проинструктированы о целях теста, им было предложено ходить по измеренному коридору в своем собственном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 минут. Пациентам разрешалось останавливаться и отдыхать во время теста, однако они должны были возобновить ходьбу, когда они сочтут это возможным. Пациенты прекращали ходьбу при возникновении следующих симптомов: тяжелая одышка, боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах. Исходно и после проведения теста определялись частота сердечных сокращений и частота дыхательных движений, артериальное давление, сатурация кислорода, оценка одышки по шкале mMRC, а также подсчитывалось пройденное расстояние за 6 минут.

Дистанцию измеряли в метрах и сравнивали с должными показателями 6MWD. Значение 6MWD для мужчин, рассчитывалось по формуле: $6MWD = 1140 - 5,61 \times \text{ИМТ} - 6,94 \times \text{возраст}$.

Измерение сатурации кислорода производилось в дневное время при первичном обращении, после лечения обострения (через 14 дней), через год наблюдения методом пульсоксиметрии трансмиссионным датчиком Pulse Oximeter MD300C1, Beijing Choice Electronic Tech. Co., Ltd. Для анализа используется световая волна, проходящая через ткани организма. Излучающий и принимающий датчики располагаются напротив друг друга. Для исследования источник света и фотодетектор закрепляют на пальце. Нормой насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом считают 95-98%. Значения ниже 95% свидетельствуют о гипоксии.

Проводилось исследование общего анализа крови, СРБ. Для определения СРБ использовались наборы hsCRP (Biomerica, США).

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) проводилось на 3-х канальном электрокардиографе CARDIOVITAT-1 (Schiller, Австрия) в состоянии покоя, после 20 минутного отдыха пациента. Регистрировались 12 стандартных отведений по общепринятой методике.

Микроскопическое исследование мокроты проводилось на микроскопе Olympus CX 31. Исследовались нативные препараты. Исследование проводилось при первичном обращении, после лечения обострения (через 14 дней), через год наблюдения.

2.3.2. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД)

Основным методом диагностики ХОБЛ является исследование ФВД. Комплексное функциональное исследование внешнего дыхания больным ХОБЛ проводилось на приборах фирмы «Erich Jaeger» (Германия). В состав комплексной установки входили пневмотахограф для проведения спирометрии, барометрический бодиплетизмограф и блок для определения диффузионной способности легких (DLco), объединенные единой локальной сетью. Все исследования выполнялись по стандартным протоколам в соответствии с правилами качественных измерений Европейского респираторного и Американского торакального общества.

Оценивалась степень выраженности изменений с использованием должных величин Клемента Р.Ф. в соответствии с рекомендациями НИИ Пульмонологии ПСПбГМУ. Расчет и оценку бронхолитической пробы выполняли по стандартным требованиям. Использовались постбронходилатационные показатели после ингаляции 400 мкг. сальбутамола.

Исследование ФВД проводили на оборудовании MasterScreen Body (Erich Jaeger, Германия). Исследования проводились в хорошо проветренном помещении в утренние часы (9-10 часов), натощак и в комфортной одежде. За 12 часов до исследования отменяли прием ингаляционной

бронходилатационной терапии. Измерения проводились в вертикальном положении больного сидя, с использованием носового зажима. Пациенты были тщательно проинструктированы о порядке проведения процедуры и обучены выполнению дыхательных маневров. Полученные данные сопоставляли с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля (Quanjer et al., 1993; Cotes et al., 1993).

При спирометрии оценивались следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), отношение ОФВ1/ЖЕЛ, являющиеся определяющим параметром в диагностике ХОБЛ.

Из показателей бодиплетизмографии анализировались: общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), отношение ООЛ/ОЕЛ.

DLCO определялась методом одиночного вдоха. В качестве индикаторного газа использовался СО, содержание которого в дыхательной смеси находилось в пределах 0,23 – 0,25 %. Помимо СО во вдыхаемую смесь добавляли гелий в концентрации 9 – 12%, что позволяло рассчитать ОЕЛ отличным от бодиплетизмографии способом – по разведению гелия.

Для характеристики невентилируемого пространства легких рассчитывали разницу (Δ ОЕЛ) между значениями ОЕЛ, определенными методами бодиплетизмографии и по разведению гелия при маневре одиночного вдоха.

Оценка данных спирометрии проводилась с использованием должных величин, разработанных Р.Ф.Клементом и Н.А.Зильбертом (1994г.).

2.3.3. Эхокардиографическое исследование

Исследование проводилось на базе НИИ Пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница». ЭХОКГ выполнялась с помощью ультразвуковых сканнеров экспертного класса GE VIVID7 Dimension и GE VIVID Q (GeneralElectrics). В исследовании использовался метод доплерокардиографии. Для исследования сердца и легочно-сердечной гемодинамики применяли кардиологические матричные

мультичастотные датчики с рабочей частотой 2-4 МГц, а для оценки функциональной активности эндотелия – линейные матричные мультичастотные датчики с частотой работы 8-12 МГц, позволяющий проводить исследование в режиме ультразвука высокого разрешения.

Рассчитывались показатели, характеризующие функцию правых и левых отделов сердца. Определяли систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ), фракция выброса (ФВ). Рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) и передне-задний размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический размер правого желудочка (ПЖ диаст.). Для выявления диастолической дисфункции левого и правого желудочков рассчитывалось отношение скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения желудочков (Е/А).

Определение максимального СДЛА проводили с помощью непрерывноволновой доплерографии. Систолический градиент давления между ПЖ и правым предсердием (ПП) рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации (Berger et al., 1985). Регистрация потока трикуспидальной регургитации производилась из апикального и/или субкостального доступа. Сумма транстрикуспидального градиента давления (PGтк) и давления в ПП (Рпп) принималась равной систолическому давлению в ЛА (при отсутствии стеноза клапана легочной артерии). Давление в правом предсердии оценивали эмпирически, используя метод Kircher (Kirshir et al., 1990).

2.3.4. Лучевые методы исследования

Рентгенографическое исследование органов грудной клетки является обязательным методом для определения воспалительных, объемных и структурных изменений в легочной ткани [11]. Рентгенологическое исследование грудной клетки проводилось всем пациентам.

Методика и техника компьютерной томографии легких

Для более точного определения структурных изменений в бронхолегочной системе пациентам проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). 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.

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 [11].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) – современный метод диагностики, основанный на внутривенном введении эмболизирующего радиофармацевтического препарата меченого гамма-излучающим радионуклидом (Тс- 99m).

В отличие от планарной сцинтиграфии [95], 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 также предполагает косвенную оценку состояние лимфатических узлов средостения, с последующим построением объемной реконструкции органа [47]. 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) 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 тромбоэмболий легочной артерии (ТЭЛА) у больных ХОБЛ.

Основным недостатком программного обеспечения однофотонных эмиссионных томографов является невозможность подсчета процентного соотношения микроциркуляции по сегментам легких и соответственно дефицита перфузии. Поэтому в радиологическом отделении ПСПбГМУ им.И.П.Павлова была создана ЭВМ-программа для количественного подсчета и выявления дефицита перфузии у больных с заболеваниями легких [47;94].

Совмещенная методика ОФЭКТ-КТ

Данный способ диагностики показан пациентам с ХОБЛ при планировании оперативных вмешательств по уменьшению объема легких и у которых есть подозрение на коморбидные состояния [12].

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 [12]. Такая методика исследования позволяет одновременно увидеть зону интереса в анатомическом и функциональном режиме, при этом происходит детальное сопоставление морфологических изменений легочной ткани и ее микроциркуляции, что, в целом может способствовать улучшению диагностики и повлиять на проведение лечебных мероприятий.

Радиационная безопасность обследуемых пациентов и персонала

При рентгенологических и радиологических исследованиях соблюдение требований радиационной безопасности является обязательным. Пациент направляется на исследование по обоснованным клиническим показаниям, зафиксированным в истории болезни. Все обследованные больные подписывали информированное согласие на проведение лучевых методов

исследования (нормы радиационной безопасности пациента и персонала: (СанПиН 2.6.1.1192-03 и ОСПОРБ-99/2010 (СП 2.6.1.2612-10)).

Индивидуальная доза облучения фиксировалась в листе учета дозовых нагрузок и в журналах учета радиологических и рентгенологических исследований. При проведении сцинтиграфических исследований лучевая нагрузка на пациента составила от 1,2 мЗв до 1,8 мЗв, при проведении МСКТ-от 2,8 мЗв до 6,1 мЗв. При проведении совмещенного ОФЭКТ – КТ доза облучения пациента суммировалась.

2.3.5. Иммунологические методы исследования

Показатели функционального состояния эндотелия

Функция эндотелия оценивалась с помощью пробы на реактивную гиперемия плечевой артерии (постокклюзионную эндотелий-зависимую вазодилатацию) с использованием методических рекомендаций М. Coretti и соавт. [140]. Критерием выявления дисфункции эндотелия считали менее чем 10% прирост диаметра дистального сегмента плечевой артерии в течение 30 секунд после прекращения манжеточной окклюзии [131].

Состояние лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий оценивали по содержанию в сыворотке крови молекул, синтезирующихся на активированном эндотелии и участвующих в непосредственном взаимодействии лейкоцитов с эндотелием - Р-селектином, молекулами адгезии – V-CAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1). Степень эндотелиальной дисфункции оценивали по содержанию ЭТ-1 и фактора сосудистого роста эндотелия (VEGF-A), вызывающего гипертрофию стенок легочной артерии.

Для определения уровней исследуемых белков 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 Р-селектина, VEGF-A, V-CAM-1,

ICAM-1 и ЭТ-1, определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем фирмы eBioscience (Австрия). Показатели оптической плотности образцов измеряли на фотометре «ВЮ-ТЕС» (США) при длине волны 450 нм с использованием референтной длины волны 630нм.

Показатели системного и локального воспаления

Уровень ИЛ-8 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем фирмы eBioscience (Австрия). Показатели оптической плотности образцов измеряли на фотометре «ВЮ-ТЕС» (США) при длине волны 450 нм с использованием референтной длины волны 630нм.

Определение активности НЭ проводили спектрофотометрическим методом с использованием в качестве субстрата N-тетра-бутилоксикарбонил -1- аланин - паранитрофенилового эфира (BANPE). Активность эластазы выражали в ЕД/мл. Определение СРБ проводили иммунотурбометрическим методом на биохимическом анализаторе «RX Imola» (Randox Laboratories Ltd, Великобритания). Определение фибриногена проводили на автоматическом анализаторе гемостаза STA Satellite (Диагностика Стаго САС, Франция).

2.3.6 Методы статистической обработки данных

База данных была создана с использованием электронной таблицы «MS Excel». Полученные данные обрабатывались с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica for Windows» V.7.0. Первоначально проводилась оценка соответствия исследуемых выборок закону нормального распределения, которая осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Если распределение признаков в группах соответствовало закону нормального распределения, для дальнейшего сравнения групповых средних использовался параметрический t-критерий Стьюдента. В противном случае использовались непараметрические методы. С помощью описательной

статистики проводилось определение числовых характеристик переменных с вычислением средней арифметической и средней квадратической ошибки.

Корреляционный анализ был проведен с целью выявления взаимосвязи между переменными. При значении коэффициента корреляции $r < 0,3$ взаимосвязи между переменными оценивались как слабые, при $0,3 < r < 0,7$ как средние и при $r > 0,7$, как сильные. Достоверность связи оценивалась как значимая при $p < 0,05$.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Динамика показателей функционального состояния эндотелия в исследуемых группах пациентов

Функция эндотелия оценивалась с помощью пробы на реактивную гиперемию плечевой артерии (постокклюзионную эндотелий-зависимую вазодилатацию) и содержанием в сыворотке крови уровня Р-селектина, ICAM-1, V-CAM-1, VEGF-A и ЭТ-1.

При выполнении иммунологического исследования в момент обострения заболевания было отмечено повышение всех показателей белков–маркеров эндотелиальной дисфункции и молекул адгезии в сравнении с нормальными значениями (таблица 2). При сравнении средних показателей через 14 дней лечения регистрировали достоверное снижение концентрации ЭТ-1 по сравнению с исходными значениями (группа 1 с $2,65 \pm 0,10$ до $2,13 \pm 0,12$ фмоль/л; группа 2 – с $2,77 \pm 0,08$ до $1,81 \pm 0,11$ фмоль/л) и между группами ($p < 0,05$). Через год наблюдения, показатели ЭТ-1 были достоверно ниже у пациентов группы 2 на фоне применения сулодексида (в группе 1 снижение составило $0,29 \pm 0,14$ фмоль/л; в группе 2 - $0,37 \pm 0,12$ фмоль/л) ($p < 0,05$). Достоверные различия по сравнению с исходными значениями через 14 дней лечения были выявлены для показателей VCAM-1, ICAM-1, VEGF-A, Р-селектина (таблица 2).

При оценке показателей выявлено, что в группе 2, на фоне приема сулодексида, концентрация молекул изменялась быстрее и значительнее, чем на фоне стандартной терапии. Через год наблюдения на фоне приема сулодексида у пациентов группы 2 прослеживалась тенденция к более выраженному снижению ЭТ -1, VCAM-1, ICAM-1, Р-селектина VEGF-A, чем у пациентов группы 1. Статистической значимости межгрупповые различия достигли только по уровням ЭТ-1 и VEGF-A. Они составили $0,4 \pm 0,01$ фмоль/мл и $86,6 \pm 4,1$ нг/мл, $p < 0,05$.

У пациентов группы 2 выявлено статистически достоверное ($p<0,05$) увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации, что сопровождалось снижением концентрации ЭТ-1.

Таблица 2. Динамика показателей функционального состояния эндотелия в исследуемых группах пациентов

Параметры	Группа 1 n=31			Группа 2 n=39		
	Первичное обращение	ч/з 14 дней лечения	ч/з год лечения	Первичное обращение	ч/з 14 дней лечения	ч/з год лечения
Проба Келлермайера %	6,11±0,03	6,23±0,02	6,25 ±0,05**	5,22±0,02	6,91±0,07*	9,75 ±0,05**, p++
ЭТ-1 фмоль/мл	2,65±0,10	2,13±0,12*	1,84 ±0,15**	2,77±0,08	1,81±0,11*, p+	1,44 ±0,13**, p++
VCAM-1 нг/мл	1386,17 ± 15,52	1249,15 ± 21,22*	1184,12 ± 24,75**	1365,04 ± 12,73	1164,57 ± 23,41*	1037,81 ± 4,11**
ICAM-1 нг/мл	868,19 ±15,52	804,83 ± 16,51*	711,68 ±36,72**	833,52 ± 14,14	756,12 ± 13,12*	705,91 ± 4,82**
P-селектин нг/мг	251,35 ±2,31	235,02 ± 3,11*	220,82 ±3,72**	248,31 ±2,33	219,38 ±3,23	199,24 ± 4,71**
VEGF-A нг/мл	453,22 ±29,61	421,13 ± 29,14	390,94 ±34,35**	471,12 ± 34,22	376,11± 34,26*	304,26± 35,13**, p++
Лейкоциты в мокроте (кол- во в поле зрения)	34,84±0,52	25,72±0,51	10,81 ± 0,32	32,42±0,84	20,85±0,54	7,84 ±0,33

Примечание: * - различия достоверны в группе по сравнению с показателями при первичном обращении $p<0,05$. ** - различия достоверны в группе между показателями через 14 дней и через год $p<0,05$. p+ - различия достоверны между показателями группы 1 и 2 через 14 дней $p<0,05$. p++ - различия достоверные между показателями группы 1 и 2 через год $p<0,05$.

Содержание лейкоцитов в мокроте у пациентов обеих групп было повышено во время обострения, что свидетельствовало о повышенной проницаемости сосудистой стенки для лейкоцитов на фоне ДЭ. После проведения терапии количество лейкоцитов в мокроте снижалось – в группе 1 с $34,84 \pm 0,52$ до $25,72 \pm 0,51$; в группе 2 – с $32,42 \pm 0,84$ до $20,85 \pm 0,54$. После года наблюдения содержание лейкоцитов в мокроте в обеих группах было ниже по сравнению с исходными значениями и через 2 недели лечения, но статистической значимости динамика показателя не достигала (Таблица 2).

У пациентов группы 1 ($n=3$) с прогрессирующим течением ХОБЛ отмечали высокие значения уровней маркеров ДЭ на всех этапах наблюдения через год они составляли: ЭТ-1 ($2,98 \pm 0,21$ фмол/мл), VCAM-1 ($1394,12 \pm 21,42$ нг/мл), ICAM-1 ($871,31 \pm 16,54$ нг/мл), Р-селектина ($270,43 \pm 15,21$ нг/мл), уровень VEGF-A достигал $520,34 \pm 24,32$ нг/мл.

Таким образом, в период обострения ХОБЛ у всех обследуемых больных отмечали максимальные значения маркеров эндотелиальной активности, отражающих его повреждение. В процессе лечения регистрировалась положительная динамика их снижения. Восстановление структурно-функциональной целостности эндотелия при применении сулодексида приводило к торможению синтеза ЭТ-1 (а значит, способствовало восстановлению регулирующего влияния эндотелия на гладкомышечный тонус легочной артерии), снижению уровня VEGF-A, что вероятно влияло на интенсивность процессов ангиогенеза и ремоделирования сосудистой стенки.

3.2 Динамика показателей системного и локального воспаления в исследуемых группах пациентов

Выраженность локального воспаления определялась концентрацией НЭ в мокроте. Во время обострения было выявлено значительное повышение НЭ в обеих группах (в группе 1 – $4,62 \pm 0,71$ Ед/мл, в группе 2 – $4,61 \pm 0,53$ Ед/мл). На фоне терапии обострения содержание НЭ достоверно уменьшалось в обеих группах, но более значительно в группе 2 ($1,54 \pm 0,12$ Ед/мл), чем в группе 1

($1,01 \pm 0,07$ Ед/мл), $p < 0,05$. Через год наблюдения у пациентов группы 2 на фоне приема сулодексида отмечалось достоверное снижение НЭ ($0,86 \pm 0,15$ Ед/мл) по сравнению с группой 1, принимавших только базисную терапию ($0,54 \pm 0,09$ Ед/мл).

Состояние системного воспаления у пациентов определялось концентрацией в сыворотке крови СРБ, фибриногена и ИЛ-8. У пациентов обеих групп первично отмечалось повышение СРБ, фибриногена, ИЛ-8 (таблица 3).

Таблица 3. Динамика показателей системного и локального воспаления в исследуемых группах пациентов

Параметры	Группа 1 n=31			Группа 2 n=39		
	Первичное обращение	ч/з 14 дней лечения	ч/з год лечения	Первичное обращение	ч/з 14 дней лечения	ч/з год лечения
СРБ мг/л	$50,03 \pm 0,46$	$27,42 \pm 0,38$ *	$11,91 \pm 0,23^{**}$	$52,63 \pm 0,35$	$25,19 \pm 0,32^*$	$7,89 \pm 0,17^{**}$
Фибриноген г/л	$5,81 \pm 0,34$	$4,22 \pm 0,39$	$4,14 \pm 0,26$	$7,32 \pm 0,69$	$4,09 \pm 0,33$	$3,67 \pm 0,27$
ИЛ-8 пг/мл	$305,24 \pm 35,21$	$269,22 \pm 37,13$	$264,62 \pm 33,22$	$302,51 \pm 25,14$	$258,74 \pm 25,92$	$228,72 \pm 31,33^{**}$, p++
НЭ Ед/мл	$4,62 \pm 0,71$	$3,61 \pm 0,71^*$	$3,07 \pm 0,66^{**}$	$4,61 \pm 0,53$	$3,07 \pm 0,81^*$	$2,21 \pm 0,61^{**}$

Примечание: * - различия достоверны в группе по сравнению с показателями при первичном обращении $p < 0,05$. ** - различия достоверны в группе между показателями через 14 дней и через год $p < 0,05$. p++ - различия достоверные между показателями группы 1 и 2 через год $p < 0,05$.

После терапии в течение 14 дней в обеих группах регистрировали достоверное снижение СРБ по сравнению с исходными значениями: в группе 1 на $22,16 \pm 6,4$ мг/л; в группе 2 на $27,44 \pm 4,3$ мг/л ($p < 0,05$). Тенденция сохранялась и через год лечения. Межгрупповые различия по показателю не

достигали статистической значимости. Динамика концентрации фибриногена и ИЛ-8 отражала снижение выраженности системного воспаления и носила сходный характер в обеих группах на этапах наблюдения и лечения. Через год наблюдения статистической значимости достигали изменения (снижение концентрации) ИЛ-8 только в группе 2 по сравнению с исходными значениями и через 2 недели лечения и по сравнению с группой 1.

Среди пациентов группы 1 выделяли через год лечения 3 пациентов, у которых, несмотря на проводимую терапию, отмечали сохранение высоких значений СРБ, фибриногена, ИЛ-8. Снижение показателей на этапах наблюдения и лечения не было статистически достоверным через 2 недели лечения по сравнению с исходными, через год лечения по сравнению с исходными значениями и через 14 дней лечения.

3.3 Динамика показателей легочной микроциркуляции в исследуемых группах пациентов

При оценке капиллярного кровотока у обследуемых пациентов в легких были выявлены нарушения микроциркуляции на всех этапах наблюдения. Они характеризовались диффузными и очаговыми расстройствами капиллярного кровотока, дефицитом перфузии (Таблица 4).

В период обострения заболевания у всех пациентов было выявлено ухудшение микроциркуляции в легких. При повторном обследовании (через 14 дней лечения) отмечалась положительная динамика в обеих группах в виде снижения объема диффузных и очаговых нарушений. Через год у пациентов, принимавших сулодексид, улучшение показателей как по сравнению с исходными значениями, так и по сравнению с группой 1, становилось статистически значимым ($p < 0,05$) (таблица 4).

Уменьшение дефицита перфузии по сравнению с исходными значениями в обеих группах больных регистрировали только через год. В группе 2 показатель достигал статистической значимости

Таблица 4. Динамика показателей легочной микроциркуляции в исследуемых группах пациентов

Параметры	Группа 1 n=31			Группа 2 n=39		
	Первичное обращение	ч/з 14 дней лечения	ч/з год лечения	Первичное обращение	ч/з 14 дней лечения	ч/з год лечения
Диффузные нарушения микроциркуляции % (***)	35±13%	37±13%	41±5%**	37±11%	30±10%	22±4%** p++
Очаговые нарушения микроциркуляции (единицы) (***)	6,6±2,5	7,1±2,5	7,6±1,3	7,1±1,68	5,7±1,61	3,3±1,39 p++
Дефицит перфузии (%)	55,6±5,1%	46,2±3,3 %	44,6±4,1 %**	57,1±3,4%	44,2±2,6 %	34,7±3,7% ** p++

Примечание: ** - различия достоверны между показателями внутри групп через 14 дней и через год $p < 0,05$. p++ - различия достоверные между показателями группы 1 и 2 через год $p < 0,05$

У пациентов группы 1 (n=3) с прогрессирующим течением заболевания в конце года наблюдения дефицит перфузии достигал 56,1±3,5 %. Преобладал очаговый характер нарушений микроциркуляции в легких, преимущественно нижнедолевой локализации.

3.4 Динамика функциональных показателей сердечно-сосудистой системы в группах пациентов

У всех больных ХОБЛ в сочетании с ГБ, включенных в исследование, при поступлении в профильное стационарное отделение с обострением основного заболевания, регистрировали повышение давления в легочной артерии, увеличение диаметра ЛА, дилатацию правых камер, гипертрофию миокарда свободной стенки правого желудочка сердца, диастолическая дисфункция ПЖ (ПЖ Е/А) по типу расслабления, что часто встречается у больных тяжелой ХОБЛ (таблица 5).

Таблица 5. Динамика функциональных показателей сердечно-сосудистой системы в группах пациентов

Параметры	1я группа n=31			2я группа n=39		
	Первичное обращение	ч/з 14 дней лечения	ч/з год лечения	Первичное обращение	ч/з 14 дней лечения	ч/з год лечения
Диаметр ЛА (см)	2,89±0,07	2,68±0,07 *	2,74± 0,07 **	2,91±0,08	2,59±0,06*	2,61±0,06 **
КДР ПЖ (см)	3,32±0,06	3,28±0,06*	3,27± 0,08 **	3,45±0,06	3,16±0,05*	3,14±0,07 **p++
СДЛА (мм.рт.ст.)	40,87±1,06	38,47±0,81 *	39,07± 0,86 **	39,54±0,72	35,13±0,65*	34,23±0,71 **p++
ПЖ Е/А	0,77±0,01	0,73±0,01*	0,74±0,01 **	0,75±0,01	0,72±0,01*	0,68±0,01 **

Примечание: * - различия достоверны в группе по сравнению с показателями при первичном обращении $p<0,05$. ** - различия достоверны в группе между показателями через 14 дней и через год $p<0,05$. p++ - различия достоверные между показателями группы 1 и 2 через год $p<0,05$

На этапах лечения у пациентов обеих групп отмечали улучшение следующих гемодинамических параметров: диаметра ЛА (через 14 дней уменьшение диаметра ЛА составило в группе 1 – $\Delta 0,21\pm0,07$ см., в группе 2 – $\Delta -0,32\pm0,09$ см, ($p<0,05$); КДР ПЖ (в группе 1 уменьшение КДР ПЖ было $0,04\pm0,02$ см., в группе 2 $-0,29\pm0,01$ см); СДЛА (в группе 1 снижение достигло $2,4 \pm 1,2$ мм.рт.ст., в группе 2 $-4,41\pm 1,5$ мм.р.т.ст). Статистически значимые различия были выявлены между группами в показателях КДР ПЖ и СДЛА ($p<0,05$). У пациентов группы 2 на фоне приема сулодексида показатели были достоверно лучше на всех этапах наблюдения. Через год лечения регистрировали достоверное снижение показателей КДР ПЖ в группе 2 – $0,02\pm0,01$ см., тогда как в группе 1 положительная динамика практически отсутствовала - $0,01\pm0,01$ см. Через год лечения в группе 2 отмечалось снижение СДЛА в среднем на $0,9\pm0,10$ мм.рт.ст., а в группе 1, напротив, отмечалось увеличение давления в среднем на $0,6\pm0,18$ мм.рт.ст.) ($p<0,05$) (Таблица 5). Межгрупповые различия становились достоверными через год лечения по показателям КДР ПЖ и СДЛА и были лучше у пациентов группы 2 ($p<0,05$).

У трех пациентов с прогрессирующим течением заболевания регистрировали в период обострения СДЛА $45,2 \pm 11,5$ мм.рт.ст, через год лечения оно снижалось в стадии ремиссии до $36,5 \pm 0,74$ мм рт. ст. Отмечалась нарастание диастолической дисфункции не только правого, но и левого желудочка сердца. Индекс массы миокарда левого желудочка повысился за 1 год до 128, 5 г/м². Прирост составил 11,3%. КДР ПЖ имел тенденцию к росту ($p \geq 0,05$).

3.5 Динамика вентиляционных показателей в группах пациентов

Проведение спирометрии является обязательным диагностическим исследованием при подозрении у пациента ХОБЛ. Спирометрия необходима для постановки диагноза, оценки наличия и степени бронхиальной обструкции, ее обратимости.

При поступлении больных с ХОБЛ, включенных в исследование, в фазу обострения отмечали значительное снижение скоростных показателей, проба на обратимость бронхиальной обструкции была отрицательной, что указывало на наличие выраженной необратимой обструкции дыхательных путей. Высокие показатели ООЛ и ОЕЛ отражали степень гиперинфляции (таблица 6). Основные параметры, полученные при проведении спирометрии и бодиплетизмографии, были сопоставимы в обеих группах. В группе 1 пациентов ФЖЕЛ составила $57,28 \pm 2,03\%$ должного, в группе 2 - $60,11 \pm 1,62\%$ должного; средние показатели ОФВ1 в 1 группе $32,15 \pm 1,41\%$ должного, во 2й группе – $34,89 \pm 1,67\%$ должного. На фоне лечения через 14 дней в обеих группах отмечалось улучшение объемно-скоростных показателей: группе 1 показатели ФЖЕЛ увеличился до $59,74 \pm 2,08\%$ должного, ОФВ1 – до $34,36 \pm 1,38\%$ должного; в группе 2 до $68,42 \pm 1,84$ и $41,16 \pm 1,88$, соответственно ($p < 0,05$). При обследовании пациентов через год наблюдения отмечалось

достоверное различие в показателях ФЖЕЛ, во 2й группе показатель был достоверно выше ($p < 0,05$).

Таблица 6. Динамика показателей вентиляционной функции легких в группах пациентов

	Группа 1 n=31			Группа 2 n=39		
Параметры	Первичное обращение	ч/з 14 дней лечения	ч/з год лечения	Первичное обращение	ч/з 14 дней лечения	ч/з год лечения
ФЖЕЛ % должного	57,28±2,03	59,72±2,08	63,31±1,81 **	60,11±1,62	68,42±1,84*	73,88± 2,14 p++,**
ОФВ1 % должного	32,15±2,41	34,36±1,38	34,63±1,37 **	34,89±4,67	41,16±1,88*	43,91±1,74 **
ООЛ % должного	221,21±9,11	204,49±6,48 *	198,62±8,82 **	209,64±8,71	184,06± 6,09*	168,02 ±10,22**, p++
ОЕЛ % должного	125,05±6,38	124,76±1,83 *	124,37±4,14 **	126,01±3,82	122,45±2,11*	122,85 ±2,39 **
ООЛ/ОЕЛ	168,7±4,82	164,3±4,31*	159,67±5,24 **	155,3±4,52	142,19±5,13*	139,94 ±5,06**
DLco % должного	42,29±3,29	45,49±1,25*	46,03±1,18 **	45,86±6,17	51,27±1,18*, p+	54,25±1,1 **, p++

Примечание: * - различия достоверны в группе по сравнению с показателями при первичном обращении $p < 0,05$. ** - различия достоверны в группе между показателями через 14 дней и через год $p < 0,05$. p+ - различия достоверны между показателями группы 1 и 2 через 14 дней $p < 0,05$. p++ - различия достоверные между показателями группы 1 и 2 через год $p < 0,05$

Для оценки объемных показателей легких проводилась бодиплетизмография. Анализировали ООЛ и ОЕЛ. При первичном обследовании во время обострения показатели в обеих группах были сопоставимы и значительно превышали нормальные значения: в группе 1 ООЛ составлял 221,21±9,11% должного, ОЕЛ – 125,05±6,38% должного; в группе 2 - 209,64±8,71% должного и 126,01±3,82% должного соответственно и отражали

наличие выраженной гиперинфляции у обследуемых больных ХОБЛ. При сравнении результатов через 14 дней лечения отмечено улучшение показателей, их значения были достоверно ниже по сравнению с исходными. Тенденция к нормализации показателей сохранялась через год. На этом этапе наблюдения межгрупповая разница становилась статистически значимой по ООЛ. Показатель был лучше в группе 2 ($p<0,05$).

Определение DLco проводилось методом одиночного вдоха. В качестве индикаторного газа использовался CO₂, содержание которого в дыхательной смеси находилось в пределах 0,23 – 0,25 %. При первичном исследовании показатели DLco в обеих группах были сопоставимы: в группе 1 - $42,29\pm1,29\%$ должного и в группе 2 - $45,86\pm1,17\%$ должного. При оценке результатов исследования через 2 недели лечения отмечали улучшение показателя в обеих группах по сравнению с исходными значениями и более выраженный рост DLco в группе 2, ($p<0,05$). Через год наблюдения показатели DLco ($p<0,05$) была достоверно выше у пациентов на фоне приема сулодексида ($46,03\pm1,18\%$ должного в группе 1 и $54,25\pm1,17\%$ должного в группе 2). Таким образом, значения DLco в группе пациентов, принимающих сулодексид, быстрее восстанавливались и были достоверно выше, чем у пациентов, получавших только базисную терапию ($p<0,05$).

У 3 пациентов с прогрессирующим течением ХОБЛ (группа 1) через год наблюдения и лечения вентиляционная функция легких характеризовалась тенденцией к ухудшению и высокой степенью необратимой бронхиальной обструкции и гиперинфляции: ОФВ1 $32,3\pm1,7\%$ должного, ООЛ $230,0\pm18,5\%$, ОЕЛ $129,4\pm21,3\%$.

Значения вентиляционных показателей дыхания в исследуемых группах пациентов соответствовали ХОБЛ тяжелого течения с III – IV степенью необратимой или частично обратимой бронхиальной обструкции, выраженной гиперинфляцией. На фоне проводимого лечения обострения заболевания и базисной терапии в стадии ремиссии у 75% пациентов отмечали улучшение

вентиляционных параметров и снижение степени гиперинфляции. Восстановление быстрее наступало у больных, терапия которых была дополнена ангиопротектором. Через год наблюдения в группе 2 регистрировали лучшие значения по ФЖЕЛ, ООЛ, DLco.

3.6 Динамика клинических показателей в группах пациентов

Все пациенты при поступлении в стационар в фазу обострения заболевания имели жалобы на усиление одышки, кашля, отделения мокроты. Базисная терапия ХОБЛ в обеих группах больных проводилась в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ 2014г. В течение года пациенты получали β -2 агонисты и М-холинолитики длительного действия в адекватных дозировках ежедневно. В период обострения лечение дополняли небулайзерной терапией: будесонид в дозе 500мкг и ипратропия бромид/фенотерол гидробромид 0,25/0,5 мг – 2-3 раза в сутки, в случае необходимости проводили антибактериальную терапию. При необходимости проводилась ситуационная кислородотерапия с потоком O_2 4л/мин до достижения PaO_2 70-75 мм.рт.ст. и SaO_2 – 94-95%. Базисная терапия ГБ проводилась лозартаном. Суточная доза - 50мг/сут. Эффективность оценивали путем суточного мониторингирования АД. При недостаточном гипотензивном эффекте дозу препарата удваивали. Больным группы 2 дополнительно назначали сулодексид парентерально в период обострения заболевания и перорально 2 курсами по 1 месяцу с интервалом в полгода в период ремиссии (см. гл. Материалы и методы с. 36).

При приеме лозартана у пациентов не было зарегистрировано нежелательных лекарственных реакций (бронхоспазм, кашель). Все больные достигали на препарате целевых значений АД. Дозу препарата за период наблюдения повышали 10 больным группы 1 и 4-м группы 2.

Одышка является одним из наиболее важных симптомов заболевания, который оказывает влияние на качество жизни пациента. Средний показатель одышки в исследуемых группах больных при поступлении в стационар по поводу обострения заболевания составил в группе 1 – $3,38 \pm 0,11$ баллов, в группе 2 – $3,35 \pm 0,09$ баллов. После лечения в течение 14 дней показатель достоверно уменьшался в обеих группах ($p < 0,05$). Динамика значений была более выражена в группе 2 (в группе 1 – $2,38 \pm 0,09$ баллов и в группе 2 – $2,02 \pm 0,08$ балла). Спустя год (в фазу ремиссии ХОБЛ) у пациентов, принимавших сулодексид, показатели одышки были достоверно ниже (группа 1 – $1,91 \pm 0,08$ балла, группа 2 – $0,96 \pm 0,08$ балла) и соответствовали легкой степени ($p < 0,05$).

При проведении 6МШТ при первичном обращении было выявлено снижение толерантности к физической нагрузке у всех обследуемых пациентов. На фоне проводимого лечения отмечали улучшение показателей одышки и толерантности к физической нагрузке. Через год межгрупповые различия становились достоверными (в группе 1 – $190,81 \pm 3,02$ м., в группе 2 – $245,64 \pm 4,08$ м., $p < 0,05$). Показатели были лучше у пациентов, принимавших сулодексид. Прирост дистанции, пройденной ими в 6МШТ, достигал не только статистической, но и клинической значимости и составлял $85,7 \pm 4,5$ м по сравнению с исходным значением и $54,3 \pm 7,1$ м по сравнению с аналогичным показателем группы 1. Изменения сопровождались нормализацией SpO₂, что сочеталось с меньшим дефицитом перфузии (Таблица 7).

Оценка качества жизни проводилась с помощью САТ-теста. Исходно определяемый средний показатель свидетельствовало об отсутствии контроля над заболеванием. Качество жизни достоверно улучшилось спустя 14 дней, после лечения обострения. Показатель уменьшался в группе 1 с $34,71 \pm 0,53$ баллов до $2,38 \pm 0,09$ балла, в группе 2 с $3,35 \pm 0,09$ баллов до $2,02 \pm 0,08$ баллов ($p < 0,05$). Эта тенденция прослеживалась и через год наблюдения: показатели САТ в группе 1 улучшались с $26,41 \pm 0,43$ до $20,29 \pm 0,35$, в группе 2 с $24,86 \pm 0,37$

до $15,79 \pm 0,32$ баллов ($p < 0,05$). Межгрупповые различия были статистически значимыми через 14 дней и сохранялись через год наблюдения демонстрируя более высокое качество жизни связанное со здоровьем у пациентов, принимавших сулодексид ($p < 0,05$) (таблица 7).

Таблица 7. Динамика клинических показателей в группах пациентов

Параметры	Группа 1 n = 31			Группа 2 n = 39		
	Первичное обращение	ч/з 14 дней лечения	ч/з год лечения	Первичное обращение	ч/з 14 дней лечения	ч/з год лечения
SpO ₂ %	90,51±0,22	93,31±0,16*	93,53 ±0,19**	90,82±0,21	94,33±0,17 *	95,67 ±0,11 **
mMRC баллы	3,38±0,11	2,38±0,09*	1,91±0,08 **	3,35±0,09	2,02±0,08 p+	0,96±0,08 p++
6МШТ метры	150,83±1,72	178,19±4,06*	190,81 ± 3,02**	159,94±1,7	197,85 ±9,62 p+	245,64 ± 4,08 p++
САТ баллы	34,71±0,53	26,41±0,43*	20,29 ±0,35	34,42±0,52	24,86 ± 0,37* p+	15,79 ± 0,32, p++
Частота обострений за год	2,21 ± 0,84 за прошедший год	-	2,53±0,16	2,42 ± 0,61 за прошедший год	-	1,85±0,14

Примечание: * - различия достоверны в группе по сравнению с показателями при первичном обращении $p < 0,05$. ** - различия достоверны в группе между показателями через 14 дней и через год $p < 0,05$. p+ - различия достоверны между показателями группы 1 и 2 через 14 дней $p < 0,05$. p++ - различия достоверные между показателями группы 1 и 2 через год $p < 0,05$

При проведении пульсоксиметрии при поступлении больных в пульмонологическое отделение было выявлено снижение показателей сатурации SpO₂ в обеих группах, в группе 1 – $90,51 \pm 0,22\%$, в группе 2 – $90,82 \pm 0,21\%$, что соответствовало дыхательной недостаточности 1 степени. У пациентов группы 1, несмотря на положительную тенденцию через 14 дней

лечения и через год SpO_2 не достигал нормальных значений. В группе 2 нормализация показателя происходила через 2 недели лечения и сохранялась в течение года. Межгрупповая разница на этапах наблюдения не достигала уровня достоверности.

За период годичного наблюдения регистрировали частоту обострений ХОБЛ в исследуемых группах: $1,85 \pm 0,14$ обострений/год в группе 2 и $2,53 \pm 0,16$ обострений/год в группе 1. Средняя длительность обострений была соответственно – $12,1 \pm 1,1$ дней в группе 1 и $9,5 \pm 0,08$ дней в группе 2.

Через год наблюдения среди пациентов группы 1 были диагностированы трое больных с прогрессирующим течением заболевания, несмотря на адекватное комплексное лечение. Течение ХОБЛ у них оценивалось, как крайне тяжелое. Частота обострений за год составляла $3,8 \pm 1,1$ баллов. Выраженность симптомов (САТ-тест) – $34,9 \pm 1,5$ балла, одышка (по mMRC) $3,4 \pm 1,2$ баллов. Значения SpO_2 составляли $84,6 \pm 5,1\%$. В группе 2 пациентов с прогрессирующим течением ХОБЛ отмечено не было.

Таким образом, на фоне добавления к стандартной терапии сулодексида у пациентов регистрировали лучшую динамику показателей качества жизни связанного со здоровьем, уменьшение выраженности одышки и увеличение толерантности к физической нагрузке.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Особенностью ХОБЛ является то, что заболевание имеет длительный период бессимптомного течения. Это приводит к поздней диагностике уже на этапе выраженных симптомов. Заболевание протекает исподволь, зачастую с развитием системных проявлений и формированием коморбидной патологии.

У большинства пациентов с ХОБЛ в возрастной категории от 50 лет и старше имеются системные проявления заболевания: ЛГ, атеросклероза с формированием ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, дисциркуляторной энцефалопатии и ангиопатии с повышенным риском тромбообразования [36;54;55]. Развитию сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ в большей степени способствует курение, малоподвижный образ жизни, оксидативный стресс, системное воспаление, что подтверждается многими авторами Barnes P.J., Celli B.R., Cavaille`s A. et al. Сердечно-сосудистые заболевания оказывают влияние на течение ХОБЛ, частоту обострений, качество жизни, прогноз и смертность, поэтому для таких больных необходим особый подход в лечении. Некоторые отечественные (Баздырев Е.Д., Овчаренко С.И., Крючкова О.Н.) и зарубежные (Cavaille`s A., Sin D.D., Mannino D.M.) авторы полагают, что у пациентов с ХОБЛ различные коморбидные состояния могут иметь более выраженное влияние на клинические исходы, чем собственно нарушение бронхиальной проходимости и снижение легочной функции [35; 55; 165; 222]. Об этом свидетельствуют результаты некоторых эпидемиологических исследований, проведенных Mannino D.M. et al. в 2006 году и McGarvey L.P. et al. в 2007 году, согласно которым одной из основных причин смерти пациентов с ХОБЛ наряду с респираторными нарушениями, является коморбидная патология. Наиболее частой причиной смерти пациентов с ХОБЛ, в 25% случаев становится патология сердечно-сосудистой системы, что подтверждается работами отечественных - Кароли Н.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., Гайнидинова В.В., и зарубежных авторов - Barnes P.J., Celli B.R., Cavaille`s A. et al.

Нарушение функции эндотелия у больных ХОБЛ играет большую роль в развитии коморбидной сердечно-сосудистой патологии, в том числе ГБ и является важным звеном в патогенезе развития и прогрессирования заболевания. ДЭ при ХОБЛ возникает вследствие влияния повреждающих факторов таких как: табачный дым, гипоксемия, повышенная выработка провоспалительных цитокинов, артериальная гипертензия, апоптоз эндотелиоцитов, нарушение регенераторной способности эндотелиальных клеток. Характерные для ХОБЛ персистирующий воспалительный процесс и хроническая гипоксемия, могут уже на ранних стадиях заболевания, до формирования выраженных структурных изменений в легочной ткани, приводить к развитию ДЭ и изменению, отражающих ее уровней маркеров [16; 78; 204]. Например, повышение образования факторов вазоконстрикции, к которым относится ЭТ-1, и снижение уровня фактора эндогенной релаксации (NO), предполагают преобладание сосудосуживающего эффекта, дисрегуляцию сосудистого тонуса, усиление адгезии тромбоцитов, возникновение микротромбозов, тем самым создавая условия для формирования ЛГ [21, 24, 67, 183, 212, 230, 234]. Этому же способствует ремоделирование сосудистой стенки, связанное с ДЭ. ЭТ-1 образуется в гладкомышечных клетках сосудов, вызывает их пролиферацию, что изменяет структуру сосудистой стенки. Поврежденный эндотелий активирует экспрессию фактора роста эндотелия, что вносит свой вклад в процессы ремоделирования сосудистой стенки и ангиогенеза. Стимулирует процесс патологической перестройки и существующее при ХОБЛ хроническое воспаление, усиливающееся в результате взаимодействия ЭТ-1 и провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6), которое заключается во взаимной активации синтеза друг друга.

Важной функцией эндотелиальных клеток является регуляция сосудистой проницаемости, адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в бронхоальвеолярное пространство и легочную паренхиму через альвеолярные капилляры. Активация этих процессов при ДЭ отражается повышением в крови

содержания участвующих в них молекул (р-селектин, ICAM-1, VCAM-1). При этом на основании работ Титовой О.Н. и Кузубовой Н.А, можно предположить корреляцию уровня ICAM-1 со степенью бронхиальной обструкции, снижением ОФВ1 и фазой заболевания у курящих больных ХОБЛ. Увеличенная миграция лейкоцитов через эндотелий легочных сосудов в очаг приводит к усилению локального воспаления. Миграция лейкоцитов может усиливаться хемоаттрактантами, в том числе ИЛ-8, который продуцируют поврежденные (активированные) эпителиальные клетки и макрофаги. Уровень ИЛ-8 в крови ассоциирован с выраженностью системного воспаления. Таким образом, при ХОБЛ, постоянно поддерживаемая повреждающими факторами, ДЭ легочных капилляров приводит к развитию провоспалительных, вазоконстрикторных и коагулопатических эффектов, потенцирующих новые обострения заболевания, создающих структурные изменения, которые являются основой для развития легочной гипертензии, атеросклеротических процессов и, в конечном счете, хронической сердечной недостаточности.

На основании результатов, полученных при выполнении нашей работы, и обзора научной литературы отечественных и зарубежных авторов, была предложена схема, отражающая роль ДЭ в патогенезе ХОБЛ (рисунок 1).



Рисунок 1. Роль функции эндотелия в патогенезе ХОБЛ

В настоящее время терапевтическое лечение ХОБЛ направлено на уменьшение бронхиальной обструкции и воспалительных изменений в бронхах и паренхиме легких. В зависимости от тяжести заболевания, состояния больного и сопутствующей патологии назначаются бронходилататоры, ИГКС, противовоспалительные антибактериальные препараты. В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по ХОБЛ 2016 года и рекомендациям Европейского респираторного общества (GOLD 2016) ведущее значение в лечении больных отводится бронходилататорам длительного действия (М-холинолитики, β -2-агонисты) и их комбинациям. Однако, по мнению Chhabra S.K., Takahashi T., Schmidt K., современные схемы лечения ХОБЛ не имеют возможности непосредственно влиять на сосудистые нарушения, манифестирующие с нарушением функции эндотелия и играющие важную роль в патогенезе этого заболевания, а также у больных с сопутствующей вертебрально-сосудистой патологией.

Проведенное сотрудниками НИИ Пульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ экспериментальное исследование по моделированию ХОБЛ-подобного состояния у крыс, свидетельствует о положительном эффекте препарата с ангиопротекторными свойствами на восстановление ДЭ и микроциркуляции в легких [50; 90]. Инструкция по применению природного гепариноида содержала рекомендации при его назначении у больных ГБ и дисциркуляторной энцефалопатией. Поэтому при назначении лечения больным ХОБЛ с сопутствующей ГБ, был предложен вариант стандартной терапии для лечения ХОБЛ с добавлением препарата сулодексид, который оказывает эндотелиопротекторное действие [61].

В выполненном исследовании проанализированы клинико-функциональные показатели, изменение кровотока в легких, показатели белков-маркеров ДЭ, данные ЭХО-КГ и вентиляционной функции легких у больных ХОБЛ тяжелого течения в сочетании с ГБ, получавших терапию в соответствии с рекомендациями GOLD 2016. В группе 2 дополнительно к базисной терапии назначался ангиопротекторный препарат сулодексид, в

течении 14 дней парентерально 600 ЛЕ в сутки, далее перорально по 500 ЛЕ в сутки (два 2х месячных курса в год). У всех больных тяжелой ХОБЛ в сочетании с ГБ, вошедших в исследование, анализируемые показатели оценивались при поступлении в клинику во время обострения до начала лечения, через 2 недели лечения и через год лечения и наблюдения. Помимо клинических и функциональных параметров определяли содержание в сыворотке крови молекул адгезии (Р-селектина, VCAM-1, ICAM-1) и факторов, отражающих функциональное состояние эндотелия (ЭТ-1 и VEGF-A), влияющих на эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и способствующих ремоделированию сосудистой стенки. Так же, для оценки степени ДЭ использовали пробу Келлермайера. О выраженности системного воспаления судили по концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, СРБ). По данным Кузнецова А.Н. и др. 2011, O'Connor W., et al., 2010, Chenggang Li et al., 2012, эти цитокины способствуют активации эндотелия.

В исследуемых группах у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ГБ при первичном обследовании отмечалось более выраженное проявление одышки и снижения толерантности к физической нагрузке, чем у пациентов с ХОБЛ без артериальной гипертензии в популяции [10;17]. Кроме того, в исследуемых группах больных ХОБЛ в сочетании с ГБ отмечалось более выраженное снижение сатурации кислорода [10; 17]. P.W. Jones в исследовании 2009 года выявил, что результаты САТ теста у пациентов с ХОБЛ составили в среднем 17 баллов – что расценивается как среднее влияние заболевания на качество жизни пациента. При оценке САТ теста у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ГБ, вошедших в наше исследование и получавших базисную терапию, показатели составили в среднем до лечения 34.7 ± 0.53 баллов, после года наблюдения 20.29 ± 0.35 баллов и расценивались, как значительное влияние на качество жизни.

Пациенты с ХОБЛ в сочетании с ГБ, включенные в исследование, при поступлении в пульмонологическое отделение имели обострение тяжелой степени. У всех пациентов определяли выраженные нарушения

вентиляционных параметров дыхания, изменения объемных показателей, связанные с гиперинфляцией, расстройства легочно-сердечной гемодинамики, проявляющиеся ЛГ и проявлениями дисфункции ПЖ, микроциркуляторные нарушения в малом круге кровообращения различного типа, с дефицитом перфузии достигавшим 55,62- 57,11%, умеренную артериальную гипоксемию. В этот период заболевания достоверно увеличивались в сыворотке крови маркеры системного (маркеры ДЭ и молекул адгезии), а в мокроте – локального (НЭ) воспаления. Учитывая наличие у пациентов сопутствующей патологии в виде ГБ, возникал вопрос о влиянии ДЭ на вышеуказанные нарушения, течение заболевания и возможности эффективного лечения при воздействии на это звено патогенеза заболевания эндотелий-протективных препаратов.

При первичном обследовании у всех больных было отмечено повышение концентрации ЭТ-1, VCAM-1, ICAM-1, p-селектина и VGEF-A. Средние показатели ЭТ-1 в группах пациентов ХОБЛ с ГБ достигали 2,65-2,77 фмоль/л и были выше, чем показатели у пациентов с ХОБЛ без сопутствующей кардиоваскулярной патологии, по данным отечественных - Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Титова О.Н., Овчаренко С.И., и зарубежных - ученых Corhay J.L. et al. Уровни концентрации VCAM-1, ICAM-1 и p-селектина во время обострения так же были выше средних в популяции (Таблица 2). Показатели функционального состояния эндотелия в исследуемых группах ХОБЛ в сочетании с ГБ свидетельствовали о его выраженной дисфункции. Отмечались статистически значимые различия внутри групп на различных этапах исследования ($p < 0,05$) (Таблица 2). При сравнении средних показателей через 14 дней лечения выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение концентрации ЭТ-1 у пациентов обеих групп (табл.2). Через год наблюдения, ЭТ-1 был достоверно ниже у пациентов обеих групп (стадия ремиссии) по сравнению с исходными значениями (стадия обострения) и в группе 2 на фоне применения сулодексида, по сравнению с больными группы 1 ($p < 0,05$) (рисунок 2).

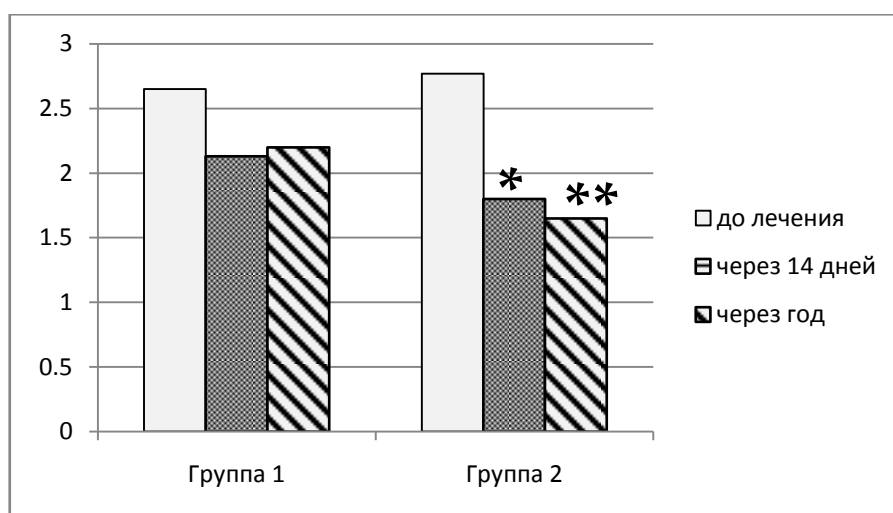


Рисунок 2. Динамика ЭТ-1 у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии (фмоль/мл)

Примечание. * -различия достоверны между группами через 14 дней; $p < 0.05$. ** - различия достоверны между группами через год; $p < 0.05$.

Регистрировали статистически значимые изменения показателей VCAM-1, ICAM-1, VEGF-A, Р-селектина в обеих группах через 14 дней лечения и через год наблюдения по сравнению с исходными значениями (Таблица 2). Они характеризовались снижением концентрации VCAM-1, ICAM-1, Р-селектина и VEGF-A. Динамика изменений была более выраженной у пациентов группы 2 на фоне приема сулодексида. Через год межгрупповая разница становилась достоверной по значениям концентрации VEGF-A, участвующего в ремоделировании стенок легочной артерии и была лучше у пациентов, принимавших сулодексид. При добавлении к стандартной терапии сулодексида происходило более выраженное улучшение ФЭ, что проявлялось увеличением постокклюзионной дилатации (рисунок 3).

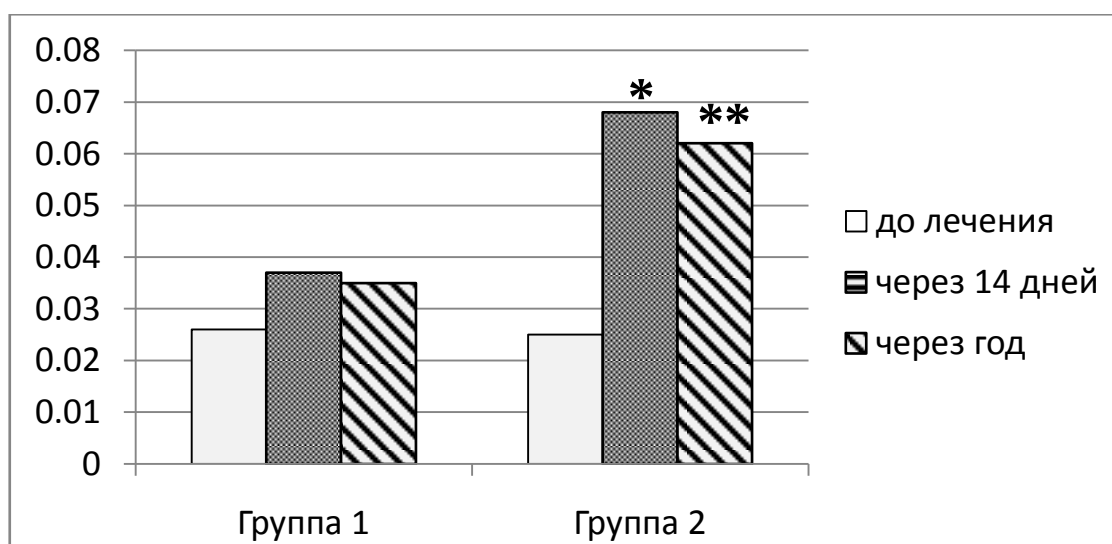


Рисунок 3. Динамика пробы Келлермайера у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии (%)

Примечание. * -различия достоверны между группами через 14 дней; $p < 0.05$. ** - различия достоверны между группами через год; $p < 0.05$.

Таким образом, у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ отмечалось нарушение функции эндотелия на всех этапах наблюдения. Наиболее выраженным оно было в период обострения заболевания, которое сопровождалось усилением локального и системного хронического воспаления. У пациентов, принимавших сулодексид, через 1 год регистрировали лучшие показатели ЭТ-1 и VEGF-A по сравнению с больными, получавшими только базисную терапию. Указанные параметры, отражающие улучшение ДЭ, коррелировали с соответствующими показателями локального и системного воспаления.

Повышенное содержание НЭ в мокроте свидетельствовало об активации воспаления в бронхолегочной системе [8;92; 231]. В общем массиве пациентов средний показатель НЭ составил $4,6 \pm 0,6$ Ед/мл. На фоне лечения обострения через 14 дней содержание НЭ достоверно уменьшалось в обеих группах ($p < 0,05$). Динамика была более выраженной в группе пациентов, принимавших ангиопротектор сулодексид. Через год изменение показателя было достоверным не только по сравнению с исходным значением, но и после купирования обострения (рисунок 4).

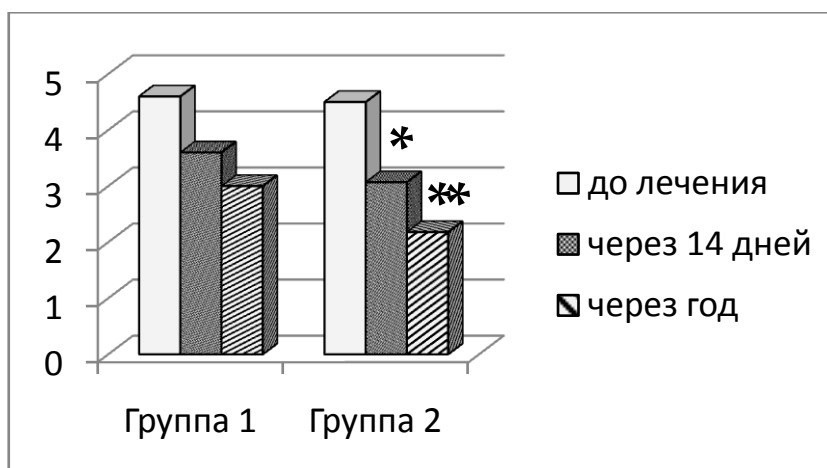


Рисунок 4. Динамика НЭ у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии (ед/мл)

Примечание. * -различия достоверны между группами через 14 дней; $p < 0.05$. ** - различия достоверны между группами через год; $p < 0.05$.

Возможно одним из механизмов, способствующих прогрессированию очагового воспаления в респираторной зоне у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ, является развитие и прогрессирование ДЭ, что приводит к усилению адгезии лейкоцитов на сосудистой стенке за счет активации рецепторов на поверхности, как лейкоцитов, так и эндотелия. Происходит усиление процессов миграции лейкоцитов из кровеносного русла в бронхолегочное пространство к очагу активности. Выполненный корреляционный анализ подтвердил наличие устойчивых связей между показателями локального воспаления и ДЭ (НЭ и ЭТ-1 $r = 0,54$ $p < 0,05$ и НЭ и VEGF-A $r = 0,51$ $p < 0,05$)

Взаимосвязь локального и системного воспаления у больных ХОБЛ в фазу ремиссии отражен в работах многих авторов. Например, в мета-анализе W. Q. Gan и соавт., было проанализировано 14 исследований, которые были посвящены изучению маркеров системного воспаления у пациентов с ХОБЛ. Показано, что уровень провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления у больных ХОБЛ был значительно выше, чем в группах сравнения [38; 197]. Например, СРБ — на 1,86 мг/л (95% ДИ: 0,75—2,97 мг/л); фибриноген — на 0,37 г/л (95% ДИ: 0,18—0,56 г/л); ФНО α — на 2,64 пг/мл (95% ДИ: -0,44—5,72 пг/мл) [171; 176].

В группах обследуемых больных системное воспаление проявлялось увеличением концентрации ИЛ-8, СРБ и фибриногена, средние показатели которых были выше нормальных значений. На фоне проводимого лечения через 14 дней отмечалась тенденция к нормализации всех показателей, но достоверной значимости достигло только снижение уровня СРБ ($p < 0,05$). Через год наблюдения в группе больных, принимавших сулодексид, зарегистрировано статистически значимое снижение ИЛ-8 (рисунок 5) по сравнению с исходным показателем ($p < 0,05$).

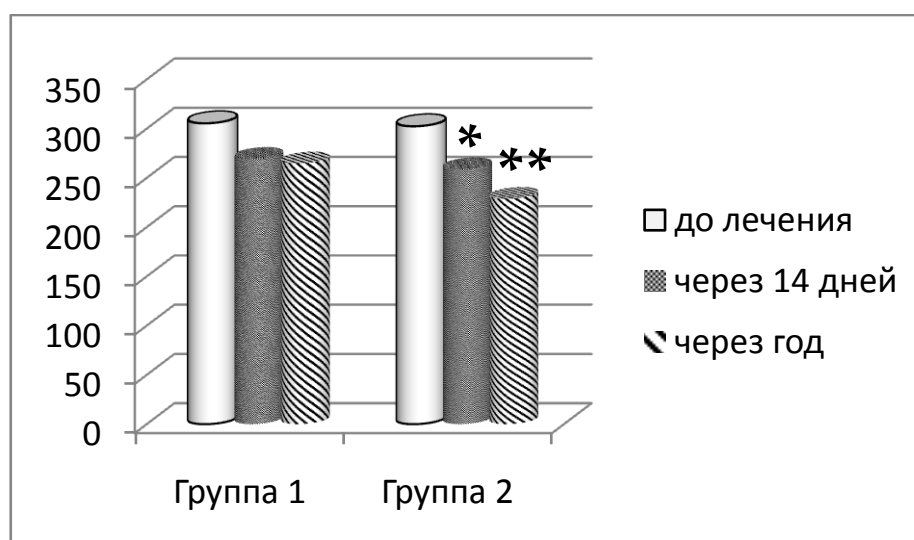


Рисунок 5. Динамика ИЛ-8 у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии (пг/мл)

Примечание. * -различия достоверны между группами через 14 дней; $p < 0.05$. ** - различия достоверны между группами через год; $p < 0.05$.

В обеих группах пациентов через 2 недели и через год лечения в стадии ремиссии показатели системного воспаления не достигали нормальных значений (СРБ в группе 1 – $11,91 \pm 0,23$ мг/л, в группе 2 – $7,89 \pm 0,17$ мг/л); межгрупповая разница была не достоверной (Таблица 3). Можно предположить, что даже в период ремиссии системное воспаление сохраняет свою активность [184], и риск развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает многократно. Этот факт подтверждается рядом исследований зарубежных ученых - D. Morrow et al., P. Appleby, R. Peto, J. Danesh et al.

Установленные корреляционные связи между величиной СРБ и уровнем ЭТ-1 ($r=0,49$ $p<0,05$), и ЭТ-1 и ИЛ-8 ($r=0,46$ $p<0,05$) позволяют предположить, что нарушение функции эндотелия способствовало прогрессированию хронического системного воспалительного процесса, прежде всего, на этапе обострения заболевания. В свою очередь усиление хронического воспаления отрицательно влияло на функцию эндотелия, приводя к формированию порочного круга. На фоне прогрессирования системного воспаления отмечалось усиление нарушения функции эндотелия. Было отмечено повышение ЭТ-1, молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1), р-селектина, VEGF-A. Выше перечисленные показатели, характеризующие ДЭ, свидетельствовали о прогрессировании системного воспаления. Можно предположить, что наличие у пациентов с ХОБЛ сопутствующей коморбидной патологии, в данном случае ГБ, усугубляет хронический воспалительный процесс и способствует прогредиентному ухудшению функции эндотелия. Что соответствует данным научной литературы [192, 211; 215].

Таким образом, у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ выраженность локального и системного воспаления зависит от фазы заболевания и достигает при обострении максимальных значений. Персистенция хронического воспалительного процесса в период ремиссии в определенной степени связана с имеющей место ДЭ, что подтверждается сильными корреляционными связями между показателями, отражающими ДЭ (ЭТ-1, VEGF-A) и хроническое воспаление (НЭ, СРБ, ИЛ-8), а так же тем, что только в группе пациентов, которые получали наряду с базисной терапией сулодексид, отмечалось достоверное снижение показателей как системного (СРБ, ИЛ-8, ($p<0,05$)), так и локального воспаления (НЭ, ($p<0,05$)) через 2 недели лечения и через год. Межгрупповая разница по ИЛ-8 достигала статистической значимости через год ($p<0,05$). Вероятным механизмом этого эффекта являлось улучшение функции эндотелия, которое подтверждалось динамикой соответствующих показателей.

Нарушение легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ в период обострения сопровождалось прогрессирующими микроциркуляторными расстройствами. Отмечали не только диффузные нарушения микроциркуляции, но и появление локальных зон, а также усиление дефицита перфузии, что согласуется с литературными данными [38; 198]. Ухудшение микроциркуляции сопровождалось повышением уровня маркеров ДЭ, прежде всего ЭТ-1 и VEGF-A, и показателей локального и системного воспаления, что дает возможность предположить, что нарушение перфузии у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ в период обострения, было обусловлено как структурными изменениями в паренхиме легких, так и ДЭ в сосудах легких [125]. При повторном обследовании (через 14 дней лечения) отмечалась положительная динамика в обеих группах в виде снижения объема диффузных и очаговых нарушений. Через год у пациентов, принимавших сулодексид, улучшение показателей как по сравнению с исходными значениями, так и по сравнению с группой 1, становилось статистически значимым ($p < 0.05$) (таблица 4). Уменьшение дефицита перфузии по сравнению с исходными значениями в обеих группах больных регистрировали только через год. В группе 2 показатель достигал статистической значимости, коррелировал с уровнем ЭТ-1 и уменьшением диффузных нарушений микроциркуляции (рисунок 6).

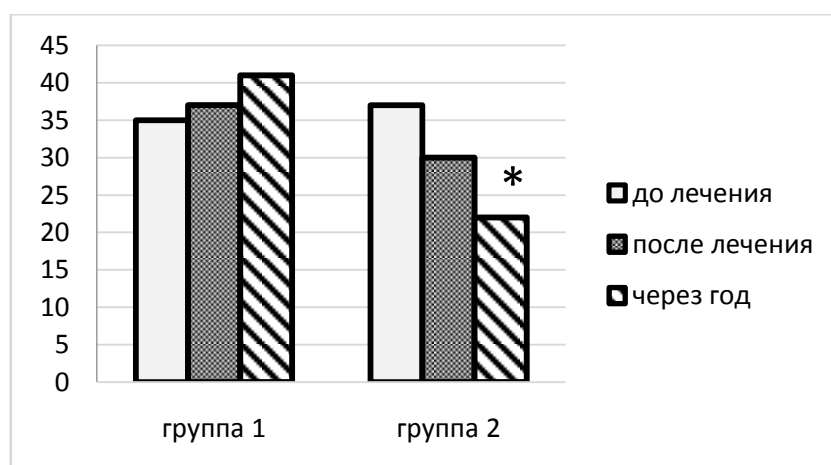


Рисунок 6. Динамика диффузных нарушений микроциркуляции у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии (%)

Примечание: * - различия достоверны между группами через год; $p < 0.05$.

Динамика показателей легочной микроциркуляции в исследуемых группах и проведенный корреляционный анализ подтвердили предположение о том, что в развитии и прогрессировании нарушений легочной микроциркуляции у больных ХОБЛ важную роль играют прогрессирующее системное и локальное воспаление и ДЭ. Коэффициенты корреляции между СРБ, характеризующим системное воспаление, ЭТ-1, отражающим ДЭ, и диффузными нарушениями микроциркуляции составили $r=0,56$, $r=0,54$, ($p<0,05$), соответственно. Таким образом, нарушение легочной микроциркуляции может быть опосредовано процессами, связанными с ДЭ: ремоделированием сосудистой стенки легочной артерии (ЭТ-1, VEGF-A), нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации, дисфункцией регуляции сосудистого тонуса, дисбалансом факторов, ответственных за миграцию клеток крови в сосудистую стенку (VCAM-1, Р-селектин), значения которых оставались повышенными у больных обеих групп в течение всего периода наблюдения.

Улучшение функции сосудистого эндотелия в результате применения сулодексида способствовало достоверному уменьшению диффузных и очаговых нарушений микроциркуляции у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ за счет улучшения регуляции сосудистого тонуса и включения в кровоток резервных зон.

У всех больных ХОБЛ в сочетании с ГБ в период обострения отмечались выраженные расстройства легочно-сердечной гемодинамики, что подтверждалось данными ЭХО-КГ и проявлялось увеличением СДЛА, размеров ПЖ и проявлениями диастолической дисфункции ПЖ. Полученные результаты соответствовали данным многочисленных отечественных (Кузьмина Л.П., Гайнитдинова В.В., и др., Царева Н. и др.) и зарубежных (Chong J., Orr R., Rodri'guez E., et al.) авторов, отмечавших прогрессирование нарушений легочно-сердечной гемодинамики в зависимости от увеличения степени тяжести ХОБЛ. После проведения лечения (через 14 дней) отмечали уменьшение диаметра ЛА, значений КДР ПЖ и СДЛА по сравнению с исходными значениями у пациентов обеих групп ($p<0,05$). Через год у больных

группы 2, принимавших сулодексид, снижение СДЛА (рисунок 7) и величины КДР ПЖ (рисунок 8) становилось статистически значимыми по сравнению с исходными значениями, через 14 дней лечения и соответствующими показателями группы 1 ($p < 0,05$) (Таблица 5).

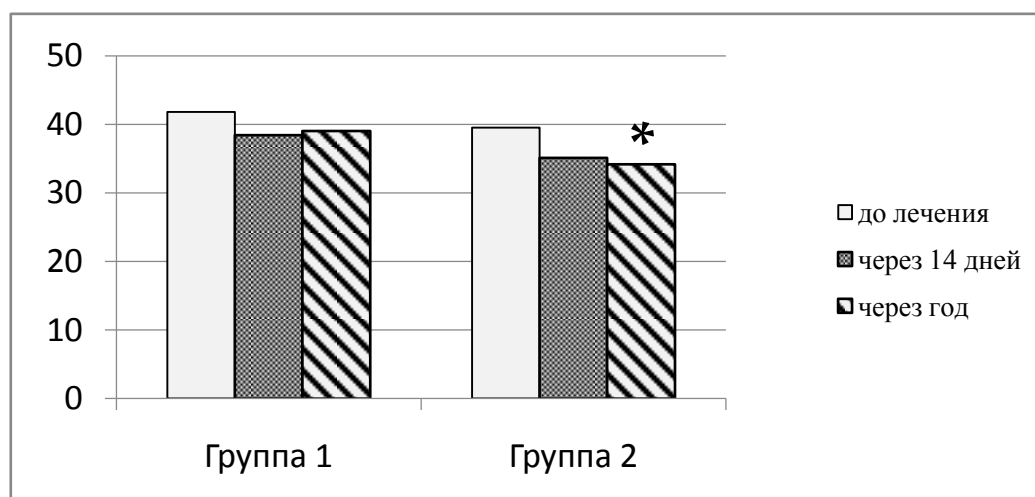


Рисунок 7. Динамика СДЛА у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии (мм.рт.ст)

Примечание. * -различия достоверны между группами через 14 дней; $p < 0.05$. ** - различия достоверны между группами через год; $p < 0.05$.

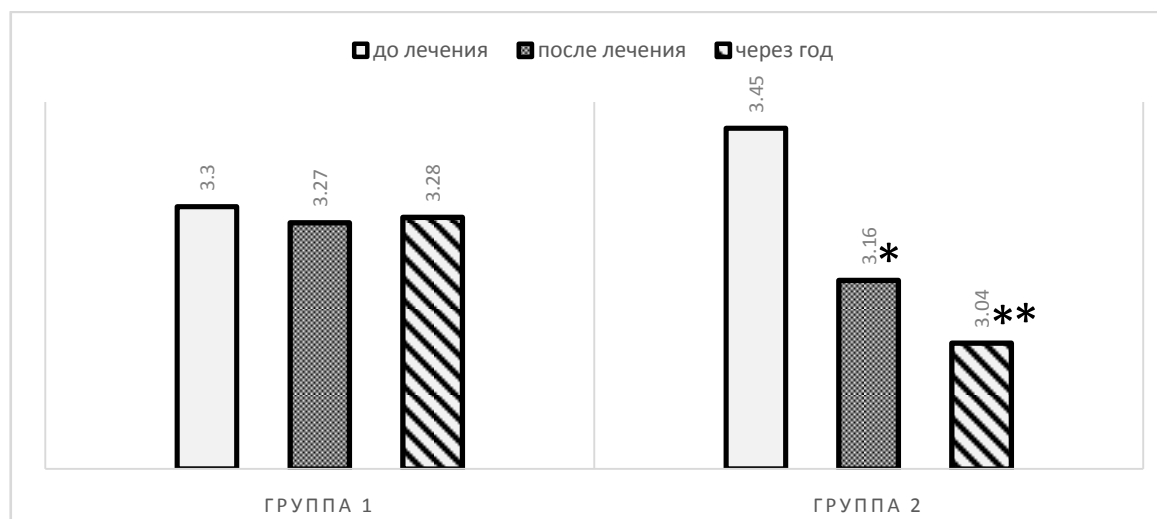


Рисунок 8. Динамика КДР ПЖ у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии

Примечание. * -различия достоверны между группами через 14 дней; $p < 0.05$. ** - различия достоверны между группами через год; $p < 0.05$.

Особенность латентного течения и прогрессирование системного воспаления провоцирует не только прогрессирование ХОБЛ, но и развитие системной артериальной гипертензии с последующим формированием ГБ. Некоторые авторы отмечают, что персистирующая ДЭ может вызывать не нарастание изменений в легочной ткани с последующим развитием предпосылок для развития ЛГ [70, 86, 183]. В проведенном исследовании выявлены значительные изменения легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ.

Ухудшение гемодинамики в малом круге кровообращения и микроциркуляции в легких приводило к дисрегуляции альвеолярно-вентиляционных соотношений и вентиляционно-перфузионного баланса, что отражалось на газообменной функции легких и способствовало развитию дыхательной недостаточности, проявляющейся нарастающей гипоксемией. В свою очередь гипоксемия является одной из главных причин активации процессов свободно-радикального и перекисного окисления и по мнению многих авторов способствует не только дальнейшему прогрессированию ХОБЛ, но и ДЭ [5; 99; 107; 229] (рисунок 1). Все пациенты, вошедшие в исследование, имели тяжелую ХОБЛ с высокой степенью необратимой или частично обратимой бронхиальной обструкции. При исследовании показателей вентиляционной функции легких регистрировали снижение ФЖЕЛ, ОФВ1. Включение в патологический процесс респираторной зоны с развитием легочной гиперинфляции, формированием эмфиземы подтверждалось увеличением ООЛ, ОЕЛ, соотношения ООЛ/ОЕЛ.

При первичном обращении в фазе обострения объемные показатели и показатели проходимости бронхов были сопоставимы в обеих группах. На фоне лечения через 14 дней и через год в группах 1 и 2 отмечалось улучшение объемно-скоростных показателей (таблица 6, рисунок 9, рисунок 10).

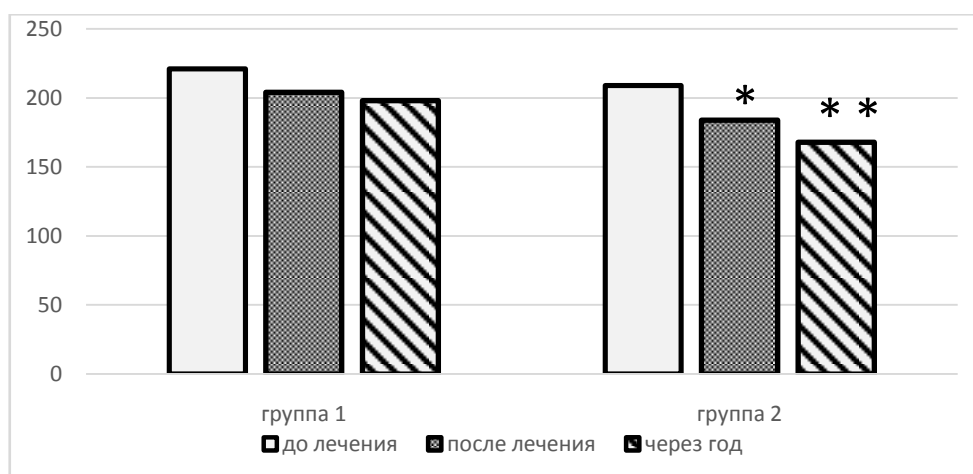


Рисунок 9. Динамика ООЛ у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии (%)

Примечание. * -различия достоверны между группами через 14 дней; $p < 0.05$. ** - различия достоверны между группами через год; $p < 0.05$.

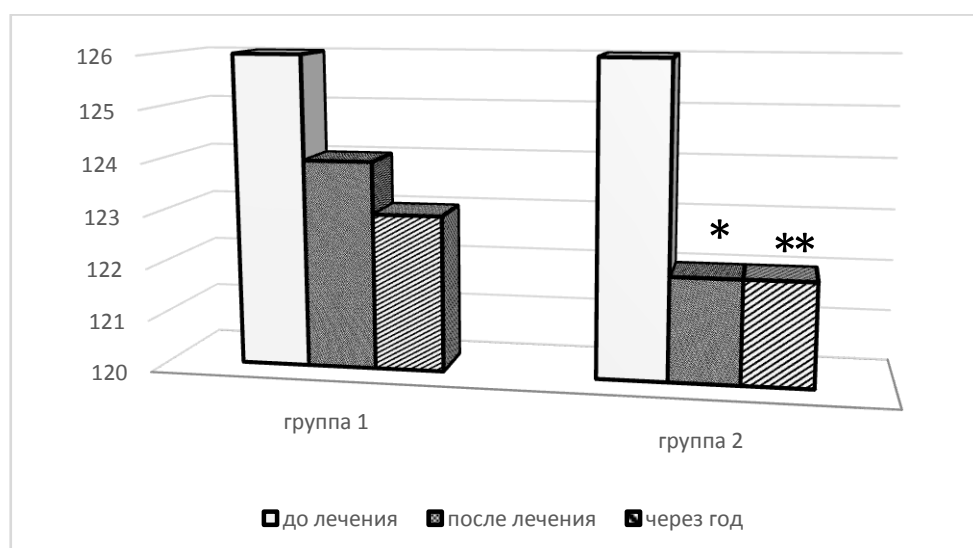


Рисунок 10. Динамика ОЕЛ у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии (%)

Примечание. * -различия достоверны между группами через 14 дней; $p < 0.05$. ** - различия достоверны между группами через год; $p < 0.05$.

Состояние вентиляционно-перфузионного дисбаланса во многом зависит от DLco. Ухудшение газообмена возникает по нескольким причинам. На фоне ДЭ происходит утолщение сосудистой стенки и развивается вазоспазм, повышается давление и скорости кровотока в легочных сосудах. В

выполненной работе показатели DLco при первичном исследовании были значительно снижены у пациентов обеих групп (таблица 6). Через год наблюдения показатель DLco был достоверно выше в группе пациентов, базисная терапия которых была дополнена сулодексидом ($54,25 \pm 1,17\%$ и $46,03 \pm 1,18$, соответственно, $p < 0.05$) (рисунок 11).

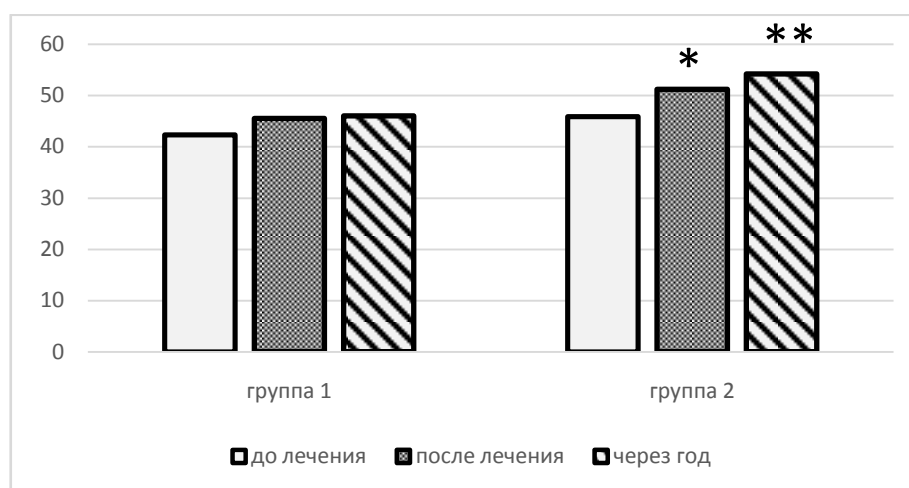


Рисунок 11. Динамика DLco у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии (%)

Примечание. * -различия достоверны между группами через 14 дней; $p < 0.05$. ** - различия достоверны между группами через год; $p < 0.05$.

Проведенный корреляционный анализ подтверждал наличие взаимосвязей между DLco, показателями, отражающими степень легочной гиперинфляции и функциональным состоянием эндотелия: DLco и ООЛ $r = 0,49$, $p < 0,05$; DLco и ОЕЛ $r = 0,43$ ($p < 0,05$); ЭТ-1 и ООЛ $r = 0,53$, $p < 0,05$; ЭТ-1 и ОЕЛ $r = 0,57$ ($p < 0,05$); DLco и ЭТ-1 $r = -0,57$ ($p < 0,05$).

Полученные в исследовании данные возможно объясняются патогенетическими механизмами нарушения вентиляционно-перфузионных отношений и газообменной функции у больных ХОБЛ. Основными факторами, приводящими к нарушению вентиляционно-перфузионных отношений у больных ХОБЛ, в соответствии с литературными данными, являются редукция сосудистого русла на фоне эмфиземы и связанная с ней потеря эластической

тяги легочной ткани, бронхиальная обструкция и ремоделирование бронхиальной стенки [48, 129, 158, 160, 191, 207]. Вентиляционно-перфузионные нарушения особенно выражены в зонах с низкой перфузией и повышенным ООЛ [5]. По данным исследования Marthan и соавт., был выделен еще один вариант нарушения вентиляционно-перфузионных отношений. На фоне локального снижения вентиляции (формирование «воздушных ловушек») и локального усиления кровотока. «Воздушные ловушки», являясь одним из механизмов гиперинфляции легких, могут способствовать снижению ФЖЕЛ [201]. В исследовании, проведенном Chen C. et al., выявлена зависимость встречаемости гиперинфляции от стадии ХОБЛ. Она была прямо пропорциональна тяжести ХОБЛ [193]. Существенную роль в изменении паттерна дыхания у пациентов ХОБЛ играет динамическая гиперинфляция. Она развивается при выраженном ограничении экспираторного воздушного потока в условиях укорочения времени выдоха [3]. Динамическая компрессия малых дыхательных путей во время фазы выдоха и замедление эвакуации воздуха из альвеол обуславливается нарушением эластической поддержки альвеол. Потеря эластической тяги легких также приводит к снижению давления при экспираторном потоке [193]. Развитию динамической гиперинфляции способствует повышенное бронхиальное сопротивление, которое возникает вследствие гиперсекреции, гиперреактивности и воспалительного процесса в стенках бронхов. Все эти факторы способны приводить к развитию экспираторной одышки даже во время спокойного дыхания, таким образом можно предположить, что легочной гиперинфляции предшествует формирование «воздушных ловушек», которые, в свою очередь, возникают на фоне ограничения экспираторного воздушного потока. Происходит увеличение объемов легких - ФОЕ, ОЕЛ и ООЛ [153]. Возникновение динамической гиперинфляции происходит на фоне физической нагрузки, которая способствует увеличению частоты дыхания, что приводит к укорочению времени выдоха, и еще большей задержки части легочного объема в альвеолярном пространстве. Нарастание легочной гиперинфляции отражалось в

ухудшении качества жизни пациентов и сопровождалось усилением выраженности одышки, снижением толерантности к физической нагрузке, связанного со здоровьем у больных ХОБЛ.

Оценка качества жизни проводилась с помощью САТ-теста. Средний показатель в обеих группах в группах 1 и 2 составлял $34,71 \pm 0,53$ и $34,42 \pm 0,52$, соответственно и свидетельствовал об отсутствии контроля над заболеванием (таблица 7). Показатель достоверно снижался (улучшался) ($p < 0,05$) спустя 14 дней, после лечения обострения в обеих группах. Показатель САТ в группе больных, принимавших сулодексид, был достоверно ниже через 14 дней лечения и через год наблюдения по сравнению с пациентами группы 1 ($p < 0,05$) (рисунок 12). Возможно, это было связано с меньшим числом обострений заболевания за год, потребовавшим обращения за медицинской помощью ($1,47 \pm 0,14$ обострений/год в группе 2 и $1,89 \pm 0,16$ обострений/год в группе 1).

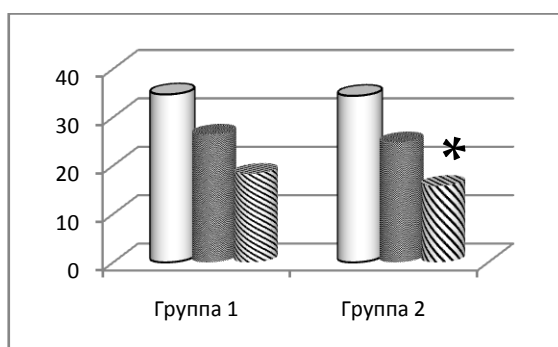


Рисунок 12. Динамика качества жизни у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии (опросник САТ (баллы))

Примечание: * - различия достоверны между группами через год; $p < 0,05$.

При проведении 6МШТ при первичном обращении у всех пациентов регистрировали снижение толерантности к физической нагрузке, которое коррелировало с выраженностью одышки и гиперинфляцией (6МШТ и ООЛ $r = -0,53$, $p < 0,05$; mMRC и ООЛ $r = -0,7$, $p < 0,05$). На фоне проводимого лечения отмечали улучшение показателей одышки (рисунок 14) и толерантности к

физической нагрузке. Через год межгрупповые различия становились достоверными. Показатели были лучше у пациентов, принимавших сулодексид (рисунок 13). Дистанция, пройденная ими в 6МШТ, достигала не только статистической, но и клинической значимости и составляла $85,7 \pm 4,5$ м по сравнению с исходным значением и $54,3 \pm 7,1$ м по сравнению с аналогичным показателем группы 1. Изменения сопровождалась нормализацией SpO_2 , что сочеталось с меньшим дефицитом перфузии.

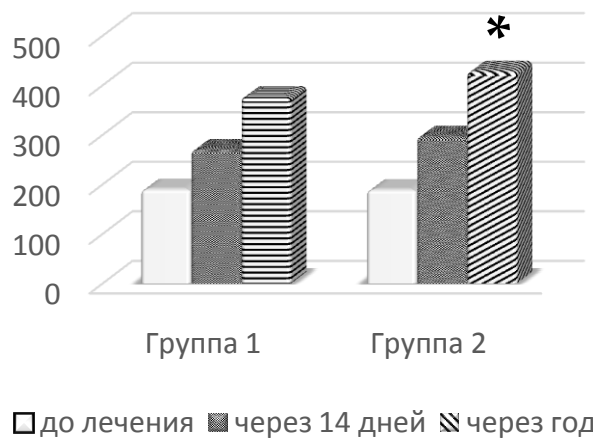


Рисунок 13. Динамика толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии (6МШТ (метры))

Примечание: * - различия достоверны между группами через год; $p < 0.05$.

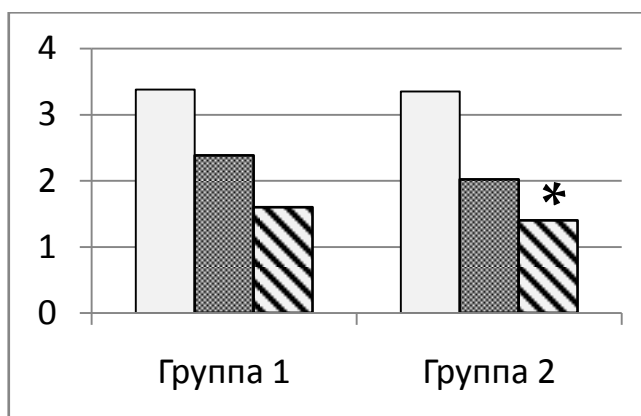


Рисунок 14. Динамика показателя mMRC у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии (баллы)

Примечание: * - различия достоверны между группами через год; $p < 0.05$.

В настоящее время терапевтическое лечение ХОБЛ, согласно клиническим рекомендациям, направлено на уменьшение степени бронхиальной обструкции и воспалительных изменений в бронхах и паренхиме легких. Современные стандартные схемы лечения ХОБЛ не имеют непосредственного воздействия на сосудистые нарушения, играющие важную роль в патогенезе ХОБЛ, особенно при сочетании с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, что продемонстрировано в настоящем исследовании и согласуется с результатами, отечественных (Титова О.Н., Кузубова Н.А., Гайнидинова В.В., Авдеев С.Н.) и зарубежных (Chabra S.K., Takahashi T., Schmidt K.) авторов. Актуальность предлагаемой схемы развития патофизиологических нарушений у больных ХОБЛ в зависимости от выраженности нарушения ДЭ, подтверждает обоснованность и целесообразность терапии. Так, у пациентов, получавших препарат, направленный на коррекцию функции эндотелия, отмечалось более существенное уменьшение расстройств микроциркуляции, вентиляционных нарушений, функции газообмена и улучшение гемодинамики в малом круге кровообращения (рисунок 15).



Рисунок 15. Влияние ангиопртектора (сулодексида) на клинико-функциональные и лабораторные показатели у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ

У пациентов, получавших дополнительно к базисной терапии англопротектор (сулодексид), отмечалось более существенное уменьшение расстройств микроциркуляции, вентиляционных нарушений, увеличение уровня SpO₂, снижение давления в легочной артерии и увеличение насосной функции сердца (рисунок 15).

Таким образом, воздействие на сосудистые расстройства, опосредующие патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких, может быть одной из основных причин эффективности эндотелиопротекторов у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ, что позволяет использовать препараты с эндотелиопротективным действием в качестве патогенетической терапии у пациентов исследуемых групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХОБЛ является одной из важнейших проблем здравоохранения. Это связано с высокой распространенностью заболевания, высокой инвалидизацией и смертностью. Повышенное внимание к данной патологии обусловлено устойчивой тенденцией к росту частоты заболеваемости и недостаточной эффективностью лечебно-профилактических мероприятий. У пациентов с ХОБЛ высока вероятность развития коморбидной патологии, вследствие схожести процессов патогенеза и общности факторов риска возникновения. Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием является ГБ.

В основе патогенеза ХОБЛ лежит хроническое воспаление и прогрессирование ДЭ сосудов. Развитие ДЭ при ХОБЛ запускает многие патогенетические каскады, в том числе нарушение регуляции системной циркуляции лейкоцитов за счет эндотелиально-опосредованной активации их миграции из кровотока в легочную паренхиму, что приводит к активации очагового воспаления в респираторной зоне. Усиление локального воспаления и ДЭ способствует развитию и прогрессированию ХСВ, лежащего в основе развития осложнений, к которым относится ЛГ и ХЛС. При нарастании сосудистого поражения возрастает риск развития коморбидной патологии.

Целью исследования являлось определение возможности и целесообразности медикаментозной коррекции функции эндотелия при ХОБЛ в сочетании с ГБ в различные фазы заболевания.

Для осуществления цели исследования использовали следующие методы – МСКТ ОГК, сцинтиграфия, ОФЭКТ, комплексное исследование ФВД, Эхо доплерокардиография, определение маркеров ДЭ и системного воспаления. В проведенном исследовании для лечения пациентов помимо базисной терапии назначали препарат с эндотелиопротекторным действием – сулодексид.

В результате проведенного исследования у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ГБ было выявлено значительное нарушение функции эндотелия, выраженное усиление локального и системного воспаления, нарушение легочной

микроциркуляции и гемодинамики в малом круге кровообращения, ухудшение вентиляционной и газообменной функции легких. Происходящие патофизиологические процессы были взаимосвязаны с клиническими проявлениями ХОБЛ.

Применение препарата сулодексид у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ГБ приводило к более быстрому купированию обострения, снижению выраженности клинических симптомов, улучшению лабораторных и инструментальных показателей. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли функции эндотелия в патогенезе ХОБЛ. Добавление к базисной терапии лекарственных препаратов с эндотелиопротекторным действием оказывает дополнительный положительный эффект от лечения как в период ремиссии, так и в период обострения заболевания. Таким образом, использование ангиопротекторных препаратов при лечении ХОБЛ в сочетании с ГБ может рассматриваться в качестве патогенетической терапии.

ВЫВОДЫ.

1. У больных ХОБЛ в сочетании с ГБ выявлены выраженные нарушения функции эндотелия, прогрессирующие при обострении заболевания.
2. Развитие ДЭ у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ГБ усиливает клинические проявления заболевания (снижение толерантности к физической нагрузке, увеличение частоты обострений) и способствует ухудшению качества жизни пациентов.
3. Нарушение функции эндотелия у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на этапе стабильного течения и при обострении способствует прогрессированию как очагового воспаления (корреляция между ЭТ-1 и НЭ $r=0,54$, $p<0,05$) в легочной ткани, так и системного воспалительного процесса (корреляция между ЭТ-1 и СРБ $r=0,49$, $p<0,05$; корреляция между ЭТ-1 и ИЛ-8 $r=0,46$, $p<0,05$).
4. Развитие ДЭ у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ лежит в основе расстройства перфузии в респираторной зоне на уровне микроциркуляторного звена (корреляция между ЭТ-1 и дефицитом перфузии $r=0,57$, $p<0,05$; корреляция между ЭТ-1 и диффузными нарушениями микроциркуляции $r=0,61$, $p<0,05$), приводя к формированию нарушения гемодинамики в малом круге кровообращения (корреляция между ЭТ-1 и СДЛА $r=0,59$, $p<0,05$) и ухудшению вентиляционной функции легких (корреляция между ЭТ-1 и ООЛ $r=0,53$, $p<0,05$; корреляция между ЭТ-1 и ОЕЛ $r=0,57$, $p<0,05$).
5. Применение сулодексида у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ улучшает функциональное состояние эндотелия, что отражается на уменьшении степени выраженности хронического воспаления в легочной ткани и на системном уровне, способствует улучшению капиллярного кровотока и гемодинамики в малом круге кровообращения.
6. Использование сулодексида у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ оказывает положительное влияние на регуляцию вентиляционной и газообменной функции легких (возрастание DL_{CO} и снижение ООЛ, ОЕЛ,

$p < 0.05$), что находит отражение в уменьшении выраженности основных симптомов у пациентов ХОБЛ и улучшении их качества жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано использовать сулодексид у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ГБ в качестве патогенетической противовоспалительной терапии на этапе стабильного течения (перорально 250 ЛЕ 2 раза в день 2 месяца) и при обострении (парентерально 600 ЛЕ 1 раз в день 14 дней).

2. При составлении индивидуальных программ реабилитации для больных ХОБЛ следует учитывать возможность применения сулодексида с целью повышения толерантности к физической нагрузке.

3. Целесообразно использовать сулодексид в комплексной терапии пациентов с ХОБЛ при разработке персонифицированного лечения с учетом клинического фенотипа заболевания (фенотип с выраженной дисфункцией эндотелия, нарушением легочной микроциркуляции в сочетании с кардиоваскулярной патологией).

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АМФ - аденозинмонофосфат
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ДЭ – дисфункция эндотелия
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
- ИЛ- интерлейкин-1; -6; -8
- ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- КДР ПЖ – конечный диастолический размер правого желудочка
- ЛА – легочная артерия
- ЛГ – легочная гипертензия
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
- НЭ – нейтрофильная эластаза
- ОЕЛ – общая емкость легких
- ООЛ – остаточный объем легких
- ОФВ₁- объем форсированного выдоха за 1с.
- ОФВ₁/ЖЕЛ — индекс Тиффно (FEV₁/FVC)
- ОФЭКТ-однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ОФЭКТ-КТ –совмещенное исследование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и рентгеновской компьютерной томографии
- ПЖ диаст – диастолический размер правого желудочка
- ПП – правое предсердие
- ССС – сердечно-сосудистая система
- СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СРБ – С реактивный белок

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФДЭ - фосфодиэстераза

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФНО α – фактор некроза опухоли α

ФВД- исследование вентиляционных показателей дыхания

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХЛС – хроническое легочное сердце

ХСВ – хроническое системное воспаление

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЭКГ - электрокардиография

ЭХОКГ- эходоплерокардиография

ЭТ-1 – эндотелин-1

DLco – диффузионная способность легких

САТ – опросник контроля ХОБЛ

GOLD - глобальная инициатива по диагностике и лечению ХОБЛ.

ICAM-1 – растворимая форма молекулы межклеточной адгезии

mMRC – шкала одышки

MMP – металломатричные протеазы – 6; -9

p – вероятность достоверности различий

r – коэффициент корреляции

SpO₂ – показатель сатурации, процент гемоглобина, который связан с кислородом, по отношению к общему количеству гемоглобина в артериальной крови, определяется методом пульсоксиметрии

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

VEGF-A – фактор роста эндотелия

6МШТ -тест с 6-минутной ходьбой

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Клиническое значение С-реактивного белка при ХОБЛ / Авдеев С.Н. // «РМЖ» №5 2009г- С 24.
2. Авдеев С.Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ. /Авдеев С.Н. // «Пульмонология и аллергология» Атмосфера № 2. 2006г-С 34.
3. Авдеев С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? / Авдеев С.Н. // Пульмонология. - 2015.- №4.- С.469-476.
4. Авдеев С.Н. Нарушения газообмена при хронической обструктивной болезни легких / Авдеев С.Н. // «РМЖ» №7 от 19.03.2013.- С. 353.
5. Авдеев С. Н. Сердечно сосудистые заболевания у больных ХОБЛ: проблемы выбора лекарственных препаратов / Авдеев С. Н., Баймаканова Г. Е. // Практическая пульмонология. 2008. -№2.- С.3-8.
6. Авдеев С. Н. «Хроническая обструктивная болезнь легких. Карманное руководство для практикующих врачей», 2-е издание. М.: Атмосфера, 2010. 160 с., ил.
7. Авдеев С. Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / Авдеев С. Н., Баймаканова Г. Е. // Пульмонология. - 2008. - № 1. С. 5–13.
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. Акрамова Э.Г. Проблемы диагностики коморбидных форм хронической обструктивной болезни легких / Акрамова Э.Г. // Научное обозрение. Медицинские науки. -2016. -№ 3.- С. 5-22.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Атякшин Д.А. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких / Атякшин Д.А., Цветикова Л.Н., Лобеева Н.В., Будневский А.В., Овсянников Е.С. // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9-2. – С. 195-197.
15. 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.
16. Ахминеева А. Х. Маркеры вазорегулирующей функции эндотелия при сочетании хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии /Севостьянова И. В., Полунина О. С., Воронина Л. П. // УДК 611-018.74: 616.24+616.12-008.331.1
17. 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 2014. - №1, - С. 22-27.

18. Барсуков А.В. Проблема сочетанного течения эссенциальной гипертензии и хронической обструктивной патологии лёгких / Барсуков А.В., Таланцева М.С., Коровин А.Е. и др. // CardioСоматика. 2012. № 4. С. 12–17.
19. Бреговский В.Б. Применение Сулодексида при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей у больных сахарным диабетом / Бреговский В.Б., Залевская А. Г., Карпова И.А., Кипецкая Е.П., Филатова А.В. // Проблемы эндокринологии. 1998. - Т.44, №4. -С.16-18.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Бродская Т.А. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания / Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. // Терапевтический архив. – 2007. – №3. – С. 76-84.
24. Бувальцев В.И. Роль коррекции метаболизма оксида азота в организме при профилактике гипертонического ремоделирования сердечно-сосудистой системы / Бувальцев В.И., Машина С.Ю., Покидышев Д.А., Смирин Б.В., Вайда Л.А., Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. // Российский кардиологический журнал. - 2002. - №5. – С 54.
25. 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.

26. 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.
27. Вахламов В.А., Тюрикова А.В., «Обоснование использования новых методов исследования метаболического синдрома в диагностике и лечении пациентов с бронхообструктивными заболеваниями», СТМ, 2015, том 7, номер 4, стр. 127-134
28. Верткин А.Л. Коморбидность – новая патология. Технологии её профилактики и лечения / Верткин А.Л., Ховасова Н.О. //Архив внутренней медицины. — 2013. – №4 —С.12.
29. Верткин А.Л. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления / Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю., Оралбекова Ж.М., Губжокова О.М. // «РМЖ». - 2014. - №11. - С. 811.
30. Гайнидинова В.В. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и сердечно сосудистых заболеваний: вопросы патогенеза, клинической картины и прогноза, дисс. докт. мед. н.: 14.01.25 Гайнидинова Вилия Вилевна 2016. – С 112.
31. 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.
32. 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.
33. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких, пересмотр 2015 г. // пер. с англ.- М.: Российское респираторное общество.- 2016. -82 с.
34. Глумов Н.Н., Капишников А.В. «Компьютерная обработка сцинтиграфических изображений легких» // Компьютерная оптика. 2003. - № 25. -С. 158-164.

35. Григорьева Н. Ю. Коморбидный пациент с артериальной гипертонией и ХОБЛ / Григорьева Н. Ю. // Лечащий врач.- 2016.-№7.С.-24.
36. 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.
37. Гусев Е.Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. // - Цитокины и воспаление. - 2007. - Т.6, № 4. – С. 9-21.
38. Даниленко С.А. Микрогемоциркуляторные нарушения в слизистой оболочке бронхов при хронической обструктивной болезни легких / Даниленко С.А., Ландышев Ю.С. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — Т. 9, № 1 (33). — С. 38-41.
39. Данилов Л.Н. Способ моделирования хронической обструктивной болезни легких / Данилов Л.Н., Лебедева Е.С., Кузубова Н.А. и др. // Патент № 2360296 // Бюл. № 18. 27.06.2009.
40. 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. // ГБОУ ВПО "ПСПБГМУ имени академика И.П.Павлова" Минздрава России: Пульмонология 2015. - Том 25. - № 2. – С 78.
41. Егоршин В.Ф. Состояние микроциркуляторного русла у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Егоршин В.Ф., Троцюк В.В.// Терапевтический архив. 1978, №4(65). С. 102-105.
42. Жданов А.А. Эндотелиальная дисфункция и возможности ее коррекции L-аргинином / Жданов А.А., Романовский Д.И., Дубовик Б.В. // Здравоохранение. – 2005. – №9. – С. 55-60.
43. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин по России в 2013 году. Статистические материалы. – 2014. - Часть VII. Москва. – С 154.

44. Задонченко В.С. Дисфункция эндотелия и процессы апоптоза у больных хроническим легочным сердцем / Задонченко В.С., Холодкова Н.Б., Нестеренко О.И. // Российский кардиологический журнал.-2007.- №63 (1).- 2007.- С. 84–87.
45. Затеишкова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / Затеишкова А.А., Затеишников Д.А. // Кардиология. – 1998. – №9. – С. 68-80
46. 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.
47. 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.
48. Изаксон Э. О патологоанатомических изменениях легочных сосудов при эмфизематозном процессе в легких: Дис...д-ра мед. СПб, 1870// Пульмонология.- 2005.- №4.- С.42-52.
49. Исаков Е.Б. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Исаков Е.Б. // Медицина и экология- 2017. -№3. –Р 17-24.
50. Кадушкин А. Г. Роль хемокинов в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / Кадушкин А. Г., Таганович А. Д. // Медицинский журнал. - 2012. - № 2. - С. 139-144.
51. Кароли Н.А. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными болезнями легких / Кароли Н.А., Ребров А.П. // Клиническая медицина. — 2004. — Т. 82, № 8. — С. 8—14.
52. 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.

53. Кароли Н.А. Смертность при хронической обструктивной болезни легких. Роль коморбидности / Кароли Н.А., Ребров А.П. // Клиническая медицина. — 2006. - №7.—С.397-412.

54. Кароли Н.А., Ребров А.П. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у больных ХОБЛ / Кароли Н.А., Ребров А.П. // Consilium medicum. -2014. - №16(3). – С 13-22.

55. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных / Кароли Н.А., Ребров А.П. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. -2017. - №13(4). – С 513-518.

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. 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.-Петербургского ун-та. Сер. 11. 2012. Вып. 1. С. 206–213.

62. 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.

63. 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.

64. Куница Ю.Л. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких / Куница Ю.Л., Шмелев Е.И. // Пульмонология. — 2003. —№ 2. —С. 111—116.

65. 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.-№ 11.- С.596-600.

66. Ли В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия – метафизика и диалектика / Ли В.В., Задонченко В.С., Адашева Т.В., Павлов С.В., Шахрай Н.Б. // Кардиология Кардиосоматика. – 2013. - №1. - С 5-10.

67. Люсов В.А. Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии / Люсов В.А., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. // Кардиология. – 2011. - №12. – С 87.

68. Мамаева М. Г. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ / Мамаева М. Г., Демко И. В. // Сибирское медицинское обозрение - 2014. №1. –Р 12-15.
69. Мартынов А.И. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В. // Российский кардиологический журнал. – 2005. – №4. – С. 94-98.
70. Мациевич М. В. Эндотелиальная дисфункция, оксидантная и антиоксидантные системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертонией на фоне антигипертензивной терапии, дис. кан. мед. наук. 14.00.05 Мациевич М.В. 2008г.
71. Медведева Н.А. Секреторная функция эндотелия как фактор регуляции сосудистого тонуса в норме и при патологии сердечно-сосудистой системы / Медведева Н.А., Гаврилова С.А., Графов М.А. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2001. – №11. – С. 1518-1526.
72. Миленская Т. М. Эффективность применения препарата Вессел Дуэ ф у больных сахарным диабетом типа 1 и 2 с диабетической ретинопатией / Миленская Т. М., Шахмалиева А., Шестакова М. В., Чугунова Л. А., Токмакова А. Ю., Бессмертная Е. Г. // Сахарный диабет. - 2002. - №3. - С.22-26.
73. Микроциркуляция / Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В.// «Медицина», М., 1984, С. 432.
74. Низовцева О.А. Проблемы в лечение ХОБЛ и возможности их устранения / Низовцева О.А. //Трудный пациент. -2014.-№4. –С. 39-42.
75. Неклюдова Г.В. Роль эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов легких в формировании легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим легочным фиброзом / Неклюдова Галина Васильевна // Автореф. дисс. д.м.н.: 14.03.03.- Москва.- 2010.- 46 с.
76. Немченко Л. Н. Сулодексид в лечении васкулярных заболеваний с риском тромбообразования» Copyright © Сайт терапевтов. РГМУ 2002 год.

77. Овчаренко С. И. Подходы к лечению хронической обструктивной болезни легких при стабильном течении / Овчаренко С. И. // Лечебное дело. - 2004. - №2. - С 24 -25.

78. 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.

79. Овчаренко С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции / Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н., Морозова Т.Е. // Пульмонология. 2015;(5):561-565.

80. Поплавская Э. Э. Состояние функции эндотелия и активность фагоцитоза при хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца /Поплавская Э. Э., Лис М. А. // Журнал ГрГМУ. - 2010. - №1 (29). – С 99.

81. 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.

82. Редькин Ю.В. Дисфункция эндотелия: механизмы и возможности фармакологической регуляции / Редькин Ю.В. // Омский научный вестник. – 2003. – №3, прилож. – С. 33-36.

83. Рязанов А.С. Влияние индекса массы тела на параметры спирографии у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом / Рязанов А.С., Киреев С.А., Еременко Н.Н. // Биомедицина 2010; 4: 119–121.

84. 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.

85. Скотников А. С. ХОБЛ у коморбидных больных: практический опыт противовоспалительной терапии рофлумиластом / Скотников А. С., Дохова О. М., Шульгина Е. С. // Лечащий врач. – 2015. - №11. – С 34.
86. Сметнева Н.С. Роль воспалительных факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Сметнева Н.С., Викентьев В.В., Завьялова С.А., Попкова А.М., Малышев И.Ю. // Фундаментальные исследования 2013; 3: 162–166.
87. Соколова С.Ю. Клинические, иммунологические и бактериологические проявления хронической обструктивной болезни легких на фоне ожирения. Дис. канд. мед. наук. 14.00.43. Самара; -2007. С 43.
88. Соодаева С.К. Роль свободно-радикального окисления в патогенезе ХОБЛ / Соодаева С.К. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2002. - №(1). – С 24-25.
89. 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.
90. Титова О. Н. Дисфункция эндотелия и обструктивная патология легких / Титова О. Н. Кузубова Н. А., Лебедева Е. С. // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. - 2016. - Т. 102, № 12. - С. 1420-1432. - ISSN 0869-8139.
91. 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.
92. Титова О.Н. Молекулярные основы эндотелиально-лейкоцитарного взаимодействия при хронической обструктивной болезни легких / Титова О.Н., Кузубова Н.А., Суркова Е.А. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2012. - №3. – С 73-77.
93. Титова О.Н. Функциональное состояние сердца у пациентов с заболеваниями легких в зависимости от выраженности легочной гипертензии /

Титова О.Н., Кузубова Н.А., Александров А.Л., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю. // Доктор.ру. - 2016. - №11. - С 55-58.

94. Титова О.Н. Роль дисфункции эндотелия в развитии хронической обструктивной патологии легких / Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. // Респираторная медицина: руководство: в 3 т./под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – Литтерра, 2017. – Т.1. – Раздел 4.3. - С.205-213.

95. 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.

96. Трисветова Е.Л. Современное представление о хронической обструктивной болезни легких: распространенность, клиника, диагностика, лечение / Трисветова Е.Л., Касенова С.Л. // Вестник КазНМУ.-2015.- №1- С.182-189.

97. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // под ред. Чучалина А.Г., Авдеева С.Н., Айсанова З.Р., Белевского А.С., и др. Российское респираторное общество. Пульмонология – 2016. - №3. - С 54.

98. Федорова Т.А. «Хроническое легочное сердце»; А.Г.Чучалин «Хронические обструктивные болезни легких», ЗАО «Издательство БИНОМ». Москва. -2000. – Гл.14. – С. 192-216.

99. 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.

100. Филиппова Ю.Ю. Бактерицидная активность нейтрофилов при «SIRS-I», «SIRS-III» и сепсисе у ожоговых больных / Филиппова Ю.Ю., Угнивенко М.И. и др. // Вестник Челябинского государственного университета. – 2008. - №4. – С. 23-27.

101. Черешнев В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. // Медицинская иммунология.-2012.- №14(1-2). -С.9-20.
102. Черняк Б. А. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля / Черняк Б. А., Петровский Ф. И. // Практическая пульмонология. - 2008. - №1. – С 34.
103. Черняк А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: функциональная диагностика / Черняк А.В. // Пульмонология. - 2013.- № 3. -С. 111-116.
104. Чучалин А.Г Табакокурение и болезни органов дыхания / Чучалин А.Г // РМЖ - 2008. № 22. стр. 1477.
105. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы / Чучалин А.Г. // Русский медицинский журнал – 2008. -№16(2). - С 58–64.
106. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких / Чучалин А.Г. // М.: Атмосфера; 2011. С 231.
107. Шмелев Е.И. Патогенез воспаления при хронических обструктивных болезнях легких / Шмелев Е.И. // Хронические обструктивные болезни легких. Чучалин А.Г. – Москва, 2000. – Гл.6. – С. 82-92
108. Шпагин И.С. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией: клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности / Шпагин И.С, Котова О.С., Пospelова Т.И. // Вестник современной клинической медицины. – 2016. - №4. - том 9. – С 155.
109. 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. -№ 3. -С.47-54.

110. Adcock I. Role of airway obstruction and remodeling in the progression of COPD / Adcock I. // ECR. -2016. - №3. – P 625.
111. Alberts B. Blood Vessels and Endothelial Cells Molecular Biology of the Cell / Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. // 4th edition. New York: Garland Science. -2002. – PP 134-137.
112. Andersen K.H. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease / Andersen K.H., Iversen M., Kjaergaard J., et al. // J Heart Lung Transplant. – 2012. - №31. – P. 373–380.
113. 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.
114. Andreozzi G.M. Role of sulodexide in the treatment of CVD / Andreozzi G.M. // Int. Angiol.- 2014.-№ 33(3).-P.255-262.
115. Angelis N. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / Angelis N., Porpodis K., Zarogoulidis P. // J Thorac Dis. – 2014. - №6(Suppl 1). –P 167–S172.
116. Antonelli Incalzi R. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease / Antonelli Incalzi R., Fuso L., De Rosa M., Forastiere F., Rapiti E., Nardecchia B., Pistelli R. // European Respiratory Journal 1997 -№10: -P 2794-2800.
117. Anthonisen N.R. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L. // J Am J Respir Crit Care Med - 2002. - №166. - P 333.
118. Bakakos P. Vascular Biomarkers in Asthma and COPD / Bakakos P, Patentlakis G, Papi A. // Curr Top Med Chem.- 2016.-№16(14).-P.1599-1609.
119. 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.

120. Barnes P.J. Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management / Barnes Peter J., Drazen Jeffrey M., Rennard Stephen I. // - 2009. - P 425.
121. Barnes P.J. Targeting the Epigenome in the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Barnes P.J. // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2009. — № 6 (8). — P. 693—696.
122. Barnes P.J. Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Barnes P.J. // Clin Chest Med – 2014. -№35. - P 71–86.
123. 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.
124. Bathoorn E. Airways inflammation and treatment during acute exacerbations of COPD / Bathoorn E. Kerstjens H. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2008. - №2. – P 217–229.
125. Becky A. Mercer. The Epithelial Cell in Lung Health and Emphysema Pathogenesis / Becky A. Mercer, Vincent Lemaître // Curr Respir Med Rev. Author manuscript; available in PMC – 2009. -№ 2. - P 101–142.
126. Bei Yihua. Activation of RhoA/Rho-kinase pathway accounts for pulmonary endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Bei Yihua, Duong-Quy Sy // European Respiratory Journal -2011 -№37: -P 349-355.
127. Birben E. Oxidative Stress and Antioxidant Defense / Birben Esra, Sahiner Umit Murat, Sackesen Cansin // World Allergy Organ J. – 2012. - №5(1). - P 9–19.
128. Bortle C. D. Overview of Respiratory Arrest Office of Academic Affairs, Einstein Medical Center / Bortle C. D. // Merc Manual- 2017.
129. Boschetto P. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients / Boschetto P., Miniati M., Miotto D., et. al. // European Respiratory Journal.- 2003.- V. 21. pp. 450-454.

130. 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.
131. Celermajer D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. // Lancet. – 1992. – Vol. 340, № 8828. – P. 1111 –1115
132. Chapin John C. Fibrinolysis and the control of blood coagulation / Chapin John C., Hajjar Katherine A. // Blood Rev. Author manuscript; available in PMC 2015. - №29(1). - P 17–24.
133. Chhabra N. Endothelial dysfunction – a predictor of atherosclerosis / Chhabra N. // Internet J. Med. Update. – 2009. -№4 (1). - P 33-41.
134. 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.
135. Chung K.F. The role of airway smooth muscle in the pathogenesis of airway remodelling in COPD / Chung K.F. Proc Am Thorac Soc – 2005. -№2. –P 347-348.
136. Clarenbach C.F. Determinants of endothelial function in patients with COPD / Clarenbach C.F., Senn O., Sievi N.A. // Eur. Respir. J. – 2012. -№42(5). – P 1194-1204.
137. 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.
138. Coccheri S. Biological and clinical effectes of sulodexide in arteriak disorders and diseases / Coccheri S. // Int. Angiol. -2014.-№ 33(3).-P. 263-274.
139. 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.
140. Corretti M.C. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery / Corretti M.C.,

Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. -№ 39. - P 257-265.

141. Corhay Jean-Louis. Pulmonary rehabilitation and COPD: providing patients a good environment for optimizing therapy / Corhay Jean-Louis, Nguyen Dang Delphine, Van Cauwenberge Hélène // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2014. - № 9. -P 27–39.

142. Davel A.P. Enhanced endothelium-dependent relaxation of rat pulmonary artery following β -adrenergic overstimulation: involvement of the NO cGMP/VASP pathway / Davel A.P, Victorio J.A, Delbin M.A, Fukuda L.E, Rossoni L.V. // Life Sci. -2015. -№125. P.49-56.

143. De Boer E. Computed tomography quantification of emphysema with COPD. / De Boer E., Warringa N. , Meijering L. , et al. // ECR.- 2016.- B-0589.

144. Degens Hans. Smoking-induced Skeletal Muscle Dysfunction. From Evidence to Mechanisms All Degens Hans / Gayan-Ramirez Ghislaine, van Hees Hieronymus W. H. // AJRCCM Issues – 2015. Vol. 191. No. 6. – P 91-98.

145. Domej Wolfgang. Oxidative stress and free radicals in COPD – implications and relevance for treatment / Domej Wolfgang, Oettl Karl, Renner Wilfried // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2014. -№9. - P 1207–1224.

146. 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.

147. El Gammal Amani I. Systemic inflammatory markers and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease—the effect of acute exercise and pulmonary rehabilitation / El Gammal Amani I., O’Farrell Rob, O’Mahony Liam // Open Journal of Respiratory Diseases. – 2015. -№5. -P 19-31.

148. Félétou M. The Endothelium: Part 1: Multiple Functions of the Endothelial Cells—Focus on Endothelium-Derived Vasoactive Mediators. Chapter 2: Multiple Functions of the Endothelial Cells San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences. 2011.

149. Ferguson Gary T. Why Does the Lung Hyperinflate? / Ferguson Gary T. // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2006. Vol. 3. - №2. - PP 176-179.
150. Fischer Bernard M. COPD: balancing oxidants and antioxidants / Fischer Bernard M., Voynow Judith A., Ghio Andrew J. // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2014. Vol.10 (1). - P 261—276.
151. Forstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function / Forstermann U., Sessa W.C. // Eur. Heart J. -2012.-№ 33. -P.829–837.
152. Freeman Christine M. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with decreased CD4+ & CD8+ T cells and increased growth & differentiation factor-15 (GDF-15) in peripheral blood / Freeman Christine M., Martinez Carlos H., Todt Jill C. // Respiratory Research. – 2015. - DOI 10.1186/s12931-015-0251-1.
153. Gagnon P. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease / Gagnon Philippe, Guenette Jordan A., Langer Daniel // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2014. -№ 9. – P 187–201.
154. Gali `e N. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / Gali `e N. et al. // Eur. Heart J. 2009. V. 30. P. 2493
155. Gold W.M. Pulmonary function testing / Gold W.M., Koth L.L. // Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. – 2016. - chap 25. –P 343-354.
156. Golias C. Physiology and pathophysiology of selectins, integrins, and IgSF cell adhesion molecules focusing on inflammation. A paradigm model on infectious endocarditis / Golias C. et al. // Cell Com. and Adhes. – 2011. – Vol. 18, № 3. – P. 19-32
157. Groenewegen K.H. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations / Groenewegen K.H. et al. // Chest. - 2008. - V. 133. - P. 350

158. Guénard H. Gas exchange during acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease / In: Derenne J.P., Whitelaw W.A., Smilowski T.S. eds. // *Acute Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. New York. Marcel Dekker. Guénard H., Castaign Y., Mélot C., Naeije R. - 1996. - P. 227–266.
159. Guy E. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature / Guy Eelen, Pauline de Zeeuw, Simons Michael // *Carmeliet Peter Circ Res. Circ Res.* – 2015. -№ 116(7). -P 1231–1244.
160. Hales C.A. Strength of pulmonary vascular response to regional alveolar hypoxia/ Hales C.A., Ahluwalia B., Kazemi H. // *J Appl Physiol.* - 1975. - Vol. 38. - P. 1083–1087.
161. Hammad Q. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications / Hammad Qureshi, Amir Sharafkhaneh, Nicola A. Hanania // *Ther Adv Chronic Dis.* – 2014. -№5(5). -P 212–227.
162. Hamson D.G. Endothelial function and oxidant stress / D.G. Hamson // *Clin. Cardiol.* – 1997. – №20. (suppl. 2). – P. 11-17
163. Harknessa L. M. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD / Harknessa Louise M., Kanabarb Varsha, Sharmac Hari S., Westergren-Thorssond Gunilla, Larsson-Callerfeltd Anna-Karin // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* – 2014. - Vol 29. Issue 2. - P 144–155.
164. Harlan J.M. Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro / Harlan J.M., Killen P.D., Harker L.A. et al. // *J. Clin. In-vest.* — 1981. — Vol. 68. — P. 1394–1403.
165. Heidari B. The importance of C-reactive protein and other inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Heidari Behzad // *Caspian J Intern Med.* – 2012.-№3(2). -P 428–435.
166. Hillas G. Managing comorbidities in COPD / Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2015. -№10. –P 95–109.

167. Hoppensteadt D.A. Pharmacological profile of sulodexide / Hoppensteadt D.A., Fareed J. // *Int. Angiol. Jun.* -2014.-№ 33(3). -P. 229–235.
168. Jevnikar M. Chronic inflammation and frequent exacerbations in patients with COPD: the role of PDE4 inhibitors / Jevnikar M., Torregiani C. // - 2014. - №3(2). – P 84–90.
169. Jezovnik Mateja Kaja. Inflammation and atherosclerosis : Clinical utility of the C-reactive protein / Jezovnik Mateja Kaja, Poredos Pavel // *An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice.* – 2007. - Vol.5. -№15. –P 87-92.
170. Kalinowski L. Posttranscriptional and transcriptional regulation of endothelial nitric-oxide synthase during hypoxia: the role of microRNAs / Kalinowski L., Janaszak-Jasiecka A., Siekierzycka A. // *Cellular & Molecular Biology Letters An International Journal.* – 2016. - doi: 10.1186/s11658-016-0017-x. eCollection.
171. Kauczor H.-U. Imaging of mucus, inflammation and remodeling in COPD and CF // *ECR.* – 2016. A-626.
172. Kawut S.M. Cor pulmonale parvus” in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and emphysema. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) COPD Study / Kawut S.M., Poor H.D., Parikh M.A., et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2014. - №64(19). –P 2000-2009.
173. Kent Brian D. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression / Kent Brian D., Mitchell Patrick D., McNicholas Walter T. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2011. -№6. –P 199–208.
174. King Han MeiLan. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging / King Han MeiLan, Dransfield Mark T., Martinez Fernando J. // - 2017.
175. 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.

176. Koenig Wolfgang. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: From improved risk prediction to risk-guided therapy / Koenig Wolfgang // *International Journal of Cardiology* – 2013. -№168. - P. 5126–5134.
177. Kolb T.M. Right Ventricular Dysfunction in Chronic Lung Disease / Kolb T.M., Hassoun PM. // *Cardiology Clinics*. – 2012. -№30(2). – P 243-256.
178. Kolka Cathryn M. The Barrier Within: Endothelial Transport of Hormones / Kolka Cathryn M., Bergman Richard N. // *Physiology (Bethesda)* Author manuscript; available in PMC. – 2015.
179. Krizbai István A. Molecular structure and function of biological barriers / Krizbai István A. // *Acta Biologica Szegediensis Volume* – 2015. -№59(Suppl.1). – P 39-50.
180. Laperre T.S. Smoking cessation and bronchial epithelial remodelling in COPD: a cross-sectional study / Laperre T.S., Sont J.K., van Schadewijk A, et al. // *Respir Res* – 2007. -№8. –P 85-93.
181. Lasierira-Cirujeda J. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease / Lasierira-Cirujeda J., Coronel P., Aza M., Gimeno M. // *J. Blood. Med.* -2010.-№ 1-P. 105–115.
182. Lee I-Ta. Inflammatory Signalings Involved in Airway and Pulmonary Diseases / Lee I-Ta, Yang Chuen-Mao // - 2013. -№
183. Liebow A.A. Pulmonary emphysema with special reference to vascular changes / Liebow A.A. // *Am Rev Respir Dis* – 1959. -№80. – P 67–93.
184. Libby P. Inflammation and Atherosclerosis, *Clinical Cardiology: New frontiers, Circulation* / Libby P., Ridker P.M., Maseri Attilio. // – 2002. -№105. –P 1135-1143.
185. 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.

186. Mannino D.M. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in COPD / Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. // *Eur Respir J* 2008; 32(4): 962–969;
187. Mendes E.S. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a challenge for future research / Mendes E.S. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2010. -№182: -P 1344–1351.
188. Michel J.-B. NO (Nitric oxide) and cardiovascular Homeostasis / Michel J.-B. // Menarini International Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Paris. - 1999. P.221–226
189. Mobarrez F. The Effects of Smoking on Levels of Endothelial Progenitor Cells and Microparticles in the Blood of Healthy Volunteers / Mobarrez F., Antoniewicz L., Bosson J.A. // - 2014. -№
190. Moldoveanu B. Inflammatory mechanisms in the lung / Moldoveanu B., Otmishi P., Jani P., Walker J., Sarmiento X. // *J Inflamm Res*. – 2009. -№2. -P 1–11.
191. Nawaz Khan Ali. Emphysema Imaging / Nawaz Khan Ali, Chitra P Nagarajaiah, Klaus L Irion, Pablo Rydz Pinheiro Santana, Sarah Al Ghanem // *MedScape*. – 2016. -№
192. Oelsner E. C. Adhesion molecules, endothelin-1 and lung function in seven population-based cohorts / Oelsner E.C., Pottinger T.D., Burkart K.M., Allison M., Buxbaum S. G., Hansel N. N., Barr R. G. // *Biomarkers* -2013. -№18(3). -P 196-203.
193. O'Donnell D.E. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD / O'Donnell D.E., Laveneziana P. // *Eur Respir Rev* – 2006. -№15. -P 61–67.
194. 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.
195. O'Sullivan Brian P. The Non-Thrombotic Role of Platelets in Health and Disease / O'Sullivan Brian P., Kerrigan Steven W. // *Inflammation and Respiratory Disease*. – 2015. -№ 14(3)

196. Panos Ralph J. 10 COPD Is a Multi-Organ Disorder: Systemic Manifestations / Panos Ralph J. // Cardio- and Cerebral-vascular Disease. In A COPD Primer. Warsaw, Poland: De Gruyter Open.- 2015. pp. 189–211.
197. Peinado Víctor I. Pulmonary Vascular Involvement in COPD / Peinado Víctor I., Pizarro Sandra, Barberà Joan Albert // Chest. – 2008. Vol. 134. - P 808–814.
198. Portillo K. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease / Portillo K., Torralba Y., Blanco I., et al // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2015. -№10. –P 1313-1320.
199. Potena A. Pathophysiology of viral-induced exacerbations of COPD / Potena A., Caramori G., Casolari P. //Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2007. -№2(4). -P 477–483.
200. Protiti B. Role of oxidative stress & transient receptor potential in chronic obstructive pulmonary disease / Protiti B., Rashmi B., Lalit K., Vijayan V.K., Maud K.K. // Indian J Med Res. – 2015. -№142(3). -P 245–260.
201. Ramirez G.A. Parietal and intravascular innate mechanisms of vascular inflammation / Ramirez G.A., Rovere-Querini P., Sabbadini M.G., Manfredi A.A.// Arthritis Res Ther. – 2015. -№17(1). –P 45-51.
202. Ranu H. Pulmonary Function Tests / Ranu H., Wilde M., Madden B. // Ulster Med J. – 2011. -№80(2). -P 84–90.
203. Rezaeetalab F. Oxidative stress in COPD, pathogenesis and therapeutic views/ Rezaeetalab F., Hamidi D., Dalili A.// - 2014. -№
204. Sakao S. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations / Sakao S., Voelkel N.F., Tatsumi K. // Eur Respir Rev. – 2014. -№23(133). –P 234-239.
205. Samy N. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease / Samy N., El-Maksoud Abd, EL Khayyal A., Imam A. // New York Science Journal. – 2010. -№3(3). –P 112-115.
206. San Rafael Félétou M. The Endothelium: Part 1: Multiple Functions of the Endothelial Cells—Focus on Endothelium-Derived Vasoactive Mediators / San

Rafael Félétou M. // Chapter 4 -Endothelium-Dependent Regulation of Vascular Tone. Morgan & Claypool Life Sciences. – 2011. –P 231-234.

207. Sariaydin M. Relationship between Lung Functions and Extend of Emphysema in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Sariaydin M., Altintas N., Ince O. // J Pulm Respir Med. – 2014. -№12 (2)

208. Seiler C. Influence of serum cholesterol and other risk factors on vasomotion of angiographically normal coronary arteries / Seiler C., Hess O.M., Buechi M., Suter T.M., Krayenbuehl H.P. // Circulation. – 1993. -№88(part 1). -P 2139–2148.

209. Serban K.A. Structural and functional characterization of endothelial microparticles released by cigarette smoke / Serban K.A., Rezanian S., Petrusca D.N. // Scientific Reports, 6, [31596]. DOI: 10.1038/srep31596

210. Shapiro S.D. Neutrophil elastase: path clearer, pathogen killer / Shapiro S.D. // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., -2002. – Vol.26. – P.266-268.

211. Schivo M. Paradigms in chronic obstructive pulmonary disease: phenotypes, immunobiology, and therapy with a focus on vascular disease / Schivo M., Albertson T.E., Haczku A. // - 2017. -№ 15 P. 166-174.

212. Seimetz M. Inducible NOS inhibition reverses tobacco-smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in mice / Seimetz M., Parajuli N., Pichl A., et al. // Cell. -2011. -№ 147. –P 293–305.

213. 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.487-498. doi: 10.1042/CS20120081.

214. Silva P. Study Reports That Patients with Arterial Hypertension Should be Screened for Pulmonary Diseases / Silva Patricia // Pulmonary hypertension news. -2015. -№ 15 (4).-P.235-244.

215. Singh S. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / Singh S., Verma S.K., Kumar S. // Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci. – 2015. -№11.-P.154-160.

216. Stenmark K.R. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms / Stenmark K.R., Fagan K.A., Frid M.G. // *Circ Res.* -2006. -№ 99. -P 675–691.
217. 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 (3). -P 207–212.
218. Stevens D. Severe pulmonary hypertension associated with COPD/ Stevens D., Sharma K., Szidon P., et al.// *Ann Transplant.* – 2000. -№ 5. –P 8–12.
219. Tetley T.D. Inflammatory cells and chronic obstructive pulmonary disease / Tetley T.D. // *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* -2005. -№4(6). –P 607-618.
220. 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. -P1531–1536.
221. Van den Berg M.E. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review / Van den Berg M.E., Stricker B.H. // *Trends in Cardiovascular Medicine.* -2016. Vol. 26. Issue 7. - P 606-613.
222. Van Eeden S.F. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: A lung and systemic process / Van Eeden S.F., Sin Don D. // *Can Respir J.* – 2013. -№20(1). -P 27–29.
223. Vinay M. Prevalence and impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases in chronic obstructive pulmonary diseases: A hospital-based cross-section study / Vinay M., Naveen A., Vijayanand M., Ajith Eti, Michelle L., Sujeer K. // *J Transl Int Med.* – 2015. -№3(4). -P 155–1609.
224. Voelkel N.F. Historical overview of emphysema. Chronic Obstructive Lung Diseases. In: / Voelkel N.F., Macnee W., editors. Hamilton: BC Decker. //- 2002. -P 1–6.
225. Voelkel N.F. COPD/emphysema: The vascular story / Voelkel N.F., Mizuno C. // *Pulm Circ.* – 2011. -№1. –P 320-326.

226. Wai Cho Yu. Spirometry is underused in the diagnosis and monitoring of patients with chronic obstructive pulmonary disease / Wai Cho Yu, Sau Nga Fu, Emily Lai-bun Tai // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2013. -№8. -P 389–395.
227. Wanner A. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a challenge for future research / Wanner A., Mendes E.S. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. -№182(11). –P 1344-1351.
228. Wen Q. Gan. Systemic effects and mortality in chronic obstructive pulmonary disease, Issue / Wen Q. Gan, Paul Man S.F. // *BCM J.* -2008. Vol. 50. - №3. -P 148-151.
229. West J.B. Ventilation-perfusion relationships / West J.B. // *Amer. Rev. resp. Dis.* - 1977.-Vl.116. №5. -P.919 - 943.
230. Widemann H.P. Cor pulmonale: an overview / Widemann H.P., Budev M.M., Arroliga A.C., Matthay R.A. // *Semin Respir Crit Care Med.* 2003 Jun;24(3):233-44.
231. 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. — Vol. 60. — P. 605—609
232. Woolhouse I.S. Endothelial interactions of neutrophils underflow in chronic obstructive pulmonary disease / Woolhouse I.S., Bayley D.L., Lalor P., Adams D.H., Stockley R.A.// *Eur. Respir. J.* – 2005. -№ 25(4). -P 612-617.
233. Wouters E.F.M. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations / Wouters E.F.M. et al. // *Proc. Amer. Thorac. Soc.* - 2007. - V.4. - P 626.
234. Wouters E.F.M. Systemic Inflammation in Asthma and COPD / Wouters E.F.M., et al. // *Proc Am Thorac Soc.* – 2009. Vol 6. -P 638–647.
235. Wynants M. Effects of C-reactive protein on human pulmonary vascular cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / Wynants M., Quarck R., Ronisz A. // *ERJ Express.* -2012. -№9.-P.68-77.
236. Yang Q. Dysfunction of pulmonary vascular endothelium in chronic obstructive pulmonary disease: basic considerations for future drug development /

Yang Q., Underwood M.J., Hsin M.K., Liu X.C., He G.W. // Curr. Drug Metab. - 2008. -№9(7). -P 661-667.

237. Zangiabadi A. Pulmonary Hypertension and Right Heart Dysfunction in Chronic Lung Disease/ Zangiabadi A., De Pasquale Carmine G., Sajkov D.// Biomed Res Int. – 2014. -№12.-P.88-92.