

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2018

Работа выполнена в научно-исследовательском институте пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент

**Титова Ольга Николаевна**

Официальные оппоненты:

**Казанцев Виктор Александрович** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии усовершенствования врачей ФГБОУ ВО Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ.

**Собченко Светлана Александровна** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится” \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного Совета Д.208.090.02 при Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12, зал заседаний Ученого Совета, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8 и на сайте <http://spbgmu.ru>.

Автореферат разослан “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2018г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета

доктор медицинских наук,

профессор

**Александров Альберт Леонидович**

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из важнейших проблем здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предполагается, что к 2020 г. она выйдет на 3-е место по ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе, и станет не только одной из самых распространенных форм патологии человека, но войдет в число лидирующих причин смертельных исходов (GOLD 2016, Чучалин А.Г., Авдеев С.Н. 2016). ВОЗ относит ХОБЛ также к группе заболеваний с высоким уровнем социального бремени. Проблеме ХОБЛ в настоящее время посвящено наибольшее число исследований в респираторной медицине, что объяснимо, с одной стороны, устойчивой тенденцией к росту частоты заболеваемости, с другой - недостаточной эффективностью лечебно-профилактических мероприятий.

В последнее время немаловажное значение приобретает проблема коморбидности при ХОБЛ. Большинство пациентов страдают не только от респираторных симптомов, но и от проявления других заболеваний, имеющих сходные патофизиологические механизмы развития и совпадающих по времени возникновения (Antonelli Incalzi R. 1997; Гайнидинова В.В. 2016; Авдеев С.Н. 2016). Это объясняется возможностью таких заболеваний существенно ухудшать течение ХОБЛ. Согласно эпидемиологическим исследованиям наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией при ХОБЛ является патология сердечно-сосудистой системы (Авдеев С.Н. 2008; MacLay J.D. 2013; Овчаренко С.И. 2015; Mona Vafadhel 2016; Jennifer Quint 2017;). Высокая частота сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии обусловлена общими патогенетическими механизмами (возникновение и усиление дисфункции эндотелия (ДЭ)) и общими факторами риска: курение, пожилой возраст, мужской пол, малоподвижный образ жизни и ожирение (Соколова С.Ю. 2007; Овчаренко С.И. 2015).

Часто ХОБЛ сочетается с гипертонической болезнью (ГБ). По данным различных авторов, частота ГБ при ХОБЛ варьируется в широких пределах и составляет в среднем от 34,3% до 76,3%, случаев (Anthonisen N.R. 2002; Задионченко В.С. 2007; Кароли Н.А., Ребров А.П. 2014).

В основе развития и формирования ХОБЛ лежит хроническое воспаление (Киняйкин М.Ф. 2010), чему в определенной степени способствует прогрессирование ДЭ, запускающая целый каскад патологических механизмов (Овчаренко С.И. 2015), одним из них является нарушение регуляции системной циркуляции лейкоцитов за счет эндотелиально-опосредованной активации их миграции из капиллярного кровотока в легочную паренхиму (Зильбер И. Е. 2012). Проникая в межклеточное пространство, лейкоциты выделяют ряд

провоспалительных медиаторов, а также субстанции, обладающие мощным деструктивным потенциалом на все молекулярные компоненты ткани, к которым относится, прежде всего, нейтрофильная эластаза (Аверьянов А.В. 2007; Schivo M. 2017).

Развитие системной ДЭ при ХОБЛ запускает многие патогенетические каскады, способствуя поражению других систем и органов и, определяя тем самым особенности этого заболевания (Zangiabadi A. 2014). Немаловажную роль при этом играет системное сосудистое поражение, лежащее в основе развития ряда жизнеугрожающих осложнений, к которым относятся легочная артериальная гипертензия и легочное сердце (Гичкин А.Ю. 2010; Киняйкин М.Ф. 2010).

Современная медикаментозная терапия ХОБЛ, представленная бронходилататорами и противовоспалительными средствами, не позволяет достаточно эффективно влиять на прогрессирование заболевания. В настоящее время лишь единичные работы отечественных и зарубежных авторов посвящены изучению воздействий на сосудистый компонент в качестве терапевтической мишени при ХОБЛ (Бреговский В.Б. 1998; Andreozzi G.M. 2014; Coccheri S. 2014; Титова О.Н. 2016). 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 (Титова О.Н., Кузубова Н.А. 2013).

### **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 и практическая значимость работы**

Выполненная работа позволяет расширить имеющиеся представления об особенностях эндотелий - лейкоцитарного взаимодействия у больных ХОБЛ в разные фазы болезни. Доказано негативное влияние нарушения функции эндотелия на течение ХОБЛ. Выявлено положительное влияние ангиопротектора на течение ХОБЛ в различные фазы заболевания. Определен комплекс исследований функционального состояния эндотелия для оценки тяжести течения ХОБЛ, определения прогноза возможных обострений и формирования осложнений. Предложено дополнение к базисной терапии – медикаментозная коррекция дисфункции эндотелия.

### **Методология и методы исследования**

Было обследовано 70 больных ХОБЛ GOLD III стадии в сочетании с ГБ в период обострения и ремиссии, разделенных на 2 группы. Пациенты группы 1 и группы 2 получали лечение в соответствии с рекомендациями GOLD 2016 года и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (2014 г.). Пациенты группы 2 в дополнение к стандартной терапии получали препарат сулодексид из группы ангиопротекторов. Все пациенты при первичном обследовании были в

фазе обострения. Повторное обследование проводилось через 14 дней лечения и через год наблюдения. Были проведены - оценка клинического состояния пациентов (опросник САТ), оценка выраженности одышки по шкале mMRC, оценка толерантности к физической нагрузке путем выполнения бти минутного шагового теста, измерение сатурации кислорода методом пульсоксиметрии ( $SpO_2$ ); комплексное исследование показателей функции внешнего дыхания (КИФВД) методом спирометрии, бодиплетизмографии; исследование диффузионной способности легких определяли методом одиночного вдоха. Выполняли эхокардиографическое доплеровское исследование (ЭхоКГ) с пробой Келермайера; однофотонную эмиссионная компьютерная томографию (ОФЭКТ) и мультиспиральную компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК). Определяли состояние функции эндотелия по содержанию в сыворотке крови эндотелина-1 (ЭТ-1) и фактора роста эндотелия (VEGF-A), лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия оценивали по уровню Р-селектина; растворимой формы молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1). Выраженность системного воспаления определяли по концентрации в крови интерлейкина – 8 (ИЛ-8), С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена, очагового воспаления – по уровню нейтрофильной эластазы (НЭ) и числу лейкоцитов в мокроте.

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica for Windows» V.7.0. Результаты выражены в виде М-среднее. Если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних использовался параметрический t-критерий Стьюдента. В противном случае использовались непараметрические методы - критерий Манна – Уитни. Для сравнения 2 групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису. Определение числовых характеристик переменных с вычислением средней арифметической и средней квадратической ошибки было проведено с помощью описательной статистики. С целью выявления взаимосвязи между переменными был проведен корреляционный анализ коэффициентом корреляции Спирмена. Достоверность связи оценивалась как значимая при  $p < 0,05$ .

### **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, опосредуя динамику клинико-функционального статуса пациентов.
2. Применение ангиопротекторов с целью коррекции функции эндотелия может рассматриваться в качестве патогенетической терапии ХОБЛ в сочетании с ГБ.

### **Апробация работы**

Материалы работы докладывались и обсуждались на 23-м Национальном конгрессе Болезней органов дыхания (Казань 2013 г.), VIII-м Научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия 2013» (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 участие 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.

### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Высокая степень обоснованности и достоверности результатов исследования определяется репрезентативным объемом выборки обследованных, использованием современных методов исследования и наиболее статистически значимых связей.

### **Соответствие диссертации Паспорту научной специальности**

Приведенные в диссертации научные положения соответствуют области исследования по пунктам 1-5 паспорта специальности 14.01.25 – Пульмонология по номенклатуре паспортов научных специальностей Высшей Аттестационной Комиссии.

### **Личный вклад автора**

Автором лично были осуществлены: разработка дизайна исследования, анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, участие и проведение лечебно-диагностического процесса, сбор и статистическая обработка данных, определение основных положений диссертации и ее оформление, написание журнальных статей.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты проведенных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка принятых сокращений, списка литературы. Работа содержит 7 таблиц, 15 рисунков. Библиографический указатель включает 237 источника, из них 109 отечественных и 128 иностранных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Состав обследуемых лиц

В исследование были включены 70 больных ХОБЛ III-IV стадии (GOLD 2016), с выраженными симптомами и частыми обострениями, смешанным фенотипом. Диагноз подтверждали данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими, функциональными методами диагностики (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких 2016г., GOLD 2016г.). Пациенты ХОБЛ 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, 2010г.) включала антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы АТ1-рецепторов). Все пациенты на фоне терапии достигали снижения АД до целевого уровня (систолическое АД -  $131 \pm 5.71$  мм.рт.ст.; диастолическое АД -  $84 \pm 4.32$  мм.рт.ст.).

Было сформированы 2 группы пациентов: группа 1 – больные ХОБЛ в сочетании с ГБ, получавшие базисную ингаляционную терапию, группа 2 - больные ХОБЛ в сочетании с ГБ, получавшие базисную ингаляционную и ангиопротекторную терапию. В качестве ангиопротекторной терапии использовали сулодексид (Вессел Дуэ Ф, Alfa Wassermann, Италия). Препарат назначали пациентам группы 2 в период обострения парентерально 600 ЛЕ в сутки 14 дней, далее перорально 250 ЛЕ 2 раза в день 2 месяца. Через 6 месяцев схему назначения сулодексида повторяли. Обследование пациентов проводилось во время обострения, после купирования обострения через 14 дней и через год наблюдения.

Критериями исключения из исследования являлись воспалительные заболевания легких специфической и неспецифической этиологии (пневмония, туберкулез), онкологические заболевания, сахарный диабет, бронхоэктатическая болезнь, острый коронарный синдром и стенокардия напряжения, заболевания ЦНС (острое нарушение мозгового кровообращения, хроническое нарушение мозгового кровообращения, цереброваскулярная болезнь).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клиническим и функциональным показателям (таблица 1).



Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемых 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

### Результаты исследования и их обсуждение

#### Динамика показателей функционального состояния эндотелия в исследуемых группах пациентов

При первичном обследовании у всех больных было отмечено повышение концентрации ЭТ-1, VCAM-1, ICAM-1, р-селектина и снижение концентрации VEGF-A. Средние показатели ЭТ-1 в группах пациентов с ХОБЛ в сочетании с ГБ достигали 2,71-2,77 фмоль/л и были выше, чем показатели у пациентов с ХОБЛ без сопутствующей кардиоваскулярной патологии, по данным отечественных и зарубежных ученых (Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Титова О.Н. 2013; J.L. Corhay 2013; Овчаренко С.И. 2015;). Уровни концентрации VCAM, ICAM и р-селектина во время обострения так же были выше средних в популяции (Таблица 2). Показатели функционального состояния эндотелия в исследуемых группах пациентов с 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).

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 между показателями первичного обращения и через 14 дней на фоне терапии  $p < 0,05$ ; \*\* - 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 на фоне терапии  $p < 0,05$ ; p++ - различия достоверные между показателями 1й и 2й группы через год  $p < 0,05$ .

При сравнении средних показателей через 14 дней лечения выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение концентрации ЭТ-1 у пациентов обеих групп (таблица 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 1).

Регистрировали статистически значимые изменения показателей VCAM-1, ICAM-1, VEGF-A, P-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, P-селектина и повышением VEGF-A. Динамика изменений была более выраженной у пациентов группы 2 на фоне приема сулодексида. Но только через год межгрупповая разница становилась достоверной по значениям концентрации VEGF-A, участвующего в ремоделировании стенок легочной артерии, и была лучше у пациентов, принимавших ангиопротектор.

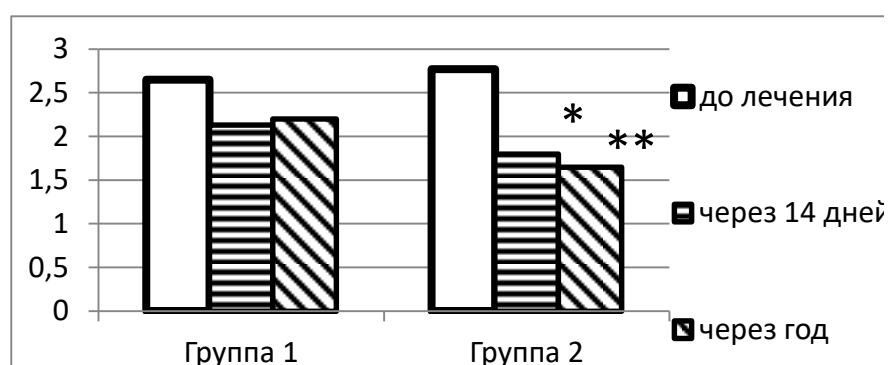


Рисунок 1. Динамика ЭТ-1 (фмоль/мл) у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии. Группа 1 – пациенты с ХОБЛ и ГБ, получавшие базисную терапию. группа 2 – пациенты с ХОБЛ и ГБ, получавшие базисную терапию и сулодексид. \* - различия достоверны между группами через год;  $p < 0,05$

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. У пациентов, принимавших ангиопротектор через 1 год регистрировали лучшие показатели ЭТ-1 и VEGF-A по сравнению с больными, получавшими только базисную терапию

#### **Показатели системного и локального воспаления в исследуемых группах пациентов**

В проведенном исследовании регистрировали повышенное содержание НЭ в мокроте пациентов обеих групп, что свидетельствовало об активации воспаления в бронхолегочной системе. Средний показатель НЭ в период обострения составил  $4,61 \pm 0,62$  Ед/мл (таблица 3).

Таблица 3. Динамика показателей системного и локального воспаления у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ

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±0,46	27,42±0,38 *	11,91 ± 0,23**	52,63 ±0,35	25,19 ±0,32*	7,89±0,17 **
Фибриноген г/л	5,81±0,34	4,22±0,39	4,14± 0,26	7,32±0,69	4,09±0,33	3,67± 0,27
ИЛ-8 пг/мл	305,24±35,21	269,22± 37,13	264,62± 33,22	302,51± 25,14	258,74 ± 25,92	228,72 ± 31,33 **, p++
НЭ Ед/мл	4,62±0,71	3,61±0,71*	3,07±0,66 **	4,61±0,53	3,07±0,81*	2,21 ± 0,61**

Примечание: \* - различия достоверны в группе между показателями первичного обращения и через 14 дней на фоне терапии  $p<0,05$ ; \*\* - различия достоверны в группе между показателями через 14 дней и через год  $p<0,05$ .

На фоне лечения обострения содержание НЭ достоверно уменьшалось в обеих группах ( $p<0,05$ ). Динамика была более выраженной в группе пациентов, принимавших сулодексид (таблица 3). Одним из механизмов, способствующих прогрессированию очагового воспаления в респираторной зоне при ХОБЛ является развития и прогрессирования ДЭ, которое сопровождается усилением 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  $r=0,51$   $p<0,05$ )

Прогрессирование очагового воспаления сопровождалось усилением системного воспалительного процесса, что согласуется с данными зарубежных авторов (W. Q. Gan и соавт. 2014). В группах обследуемых больных оно 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 по сравнению с исходным показателем ( $p<0,05$ ) (таблица 3). В обеих группах и в стадии ремиссии показатели системного воспаления не достигали нормальных значений, межгрупповая разница была не достоверной (таблица 3).

Установленные корреляционные связи между уровнем ЭТ-1 и величиной СРБ ( $r=0,49$   $p<0,05$ ), 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.

Таким образом, выраженность системного воспаления зависит от фазы заболевания и сохраняется в период ремиссии, многократно увеличивая риск сердечно-сосудистых осложнений. 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 ( $p<0,05$ )). Вероятным механизмом этого эффекта являлось улучшение функции эндотелия, которое подтверждалось снижением уровня ЭТ-1 у пациентов группы 2 через год наблюдения ( $p<0,05$ ).

#### **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.

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 и коррелировал с уровнем ЭТ-1 ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ) и уменьшением диффузных нарушений микроциркуляции ( $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ).

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 в группе между показателями через 14 дней и через год  $p < 0,05$ ; p++ - различия достоверные между показателями 1й и 2й группы через год  $p < 0,05$ . \*\*\* - процент нарушения микроциркуляции, определяемый в обоих легких.

Динамика показателей легочной микроциркуляции в исследуемых группах и проведенный корреляционный анализ позволил предположить, что в развитии нарушения легочной микроциркуляции у больных ХОБЛ важную роль играют прогрессирующее системное и локальное воспаление и связанное с ним нарушение функции эндотелия. 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, связано не только с ремоделированием сосудистой стенки легочной артерии, но и 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 (рисунок 2).

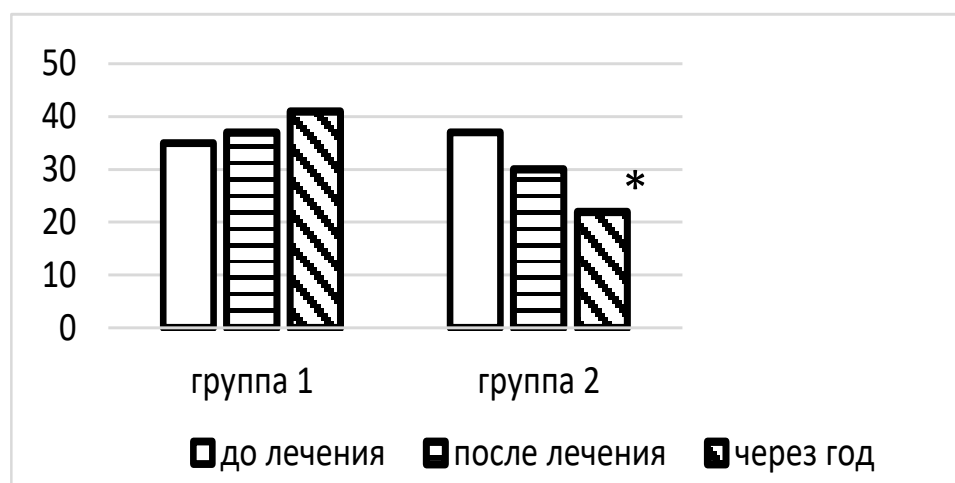


Рисунок 2. Динамика диффузных нарушений микроциркуляции у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии (%). \* - различия достоверны между группами через год;  $p < 0.05$

### **Динамика функциональных показателей сердечно-сосудистой системы в исследуемых группах пациентов**

По данным ряда авторов при формировании ХОБЛ, патологический процесс развивается не только в бронхиальном дереве и респираторных отделах легких, но и в легочных сосудах (Кузубова Н.А. 2015; Перлей В.Е., Титова О.Н., 2016). Доказано, что повреждения в сосудах легких возникают не только у пациентов длительно страдающих ХОБЛ, но и на самой ранней стадии заболевания (Barnes P.J. 2003; Yang Q. 2008). На фоне персистенции системного воспаления происходит пролиферация интимы сосудов и гладкомышечных клеток, что приводит к спазму и повышению давления в сосудах легких. По мере прогрессирования заболевания при усилении расстройств микроциркуляции и структурных изменений в паренхиме легких, развивается легочная гипертензия (Царева Н. и др. 2015, Rodriguez E. et al. 2014).

При проведении ЭхоКГ у всех пациентов в период обострения было зарегистрировано повышение систолического давления в легочной артерии и увеличение размеров правого желудочка, что способствовало развитию диастолической дисфункции правого желудочка. 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 ангиопротектор, СДЛА и величина КДР ПЖ становились статистически значимыми по сравнению с исходными значениями, через 14 дней лечения и соответствующими показателями группы 1 ( $p < 0,05$ ) (таблица 5, рисунок 3).

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 между показателями через 14 дней и через год  $p<0,05$ ; p++ - различия достоверные между показателями 1й и 2й группы через год  $p<0,05$ .

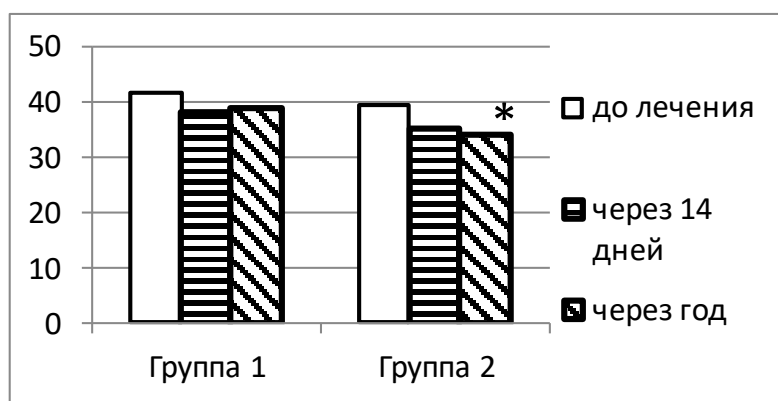


Рисунок 3. Динамика СДЛА (мм.рт.ст) у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ на фоне проводимой терапии. Примечание. \* - различия достоверны между группами через год;  $p<0.05$

Таким образом, гемодинамические нарушения имели место у всех больных тяжелой ХОБЛ. В период обострения они были наиболее выраженными. Можно предположить, что ДЭ, лежащая в основе расстройств перфузии в респираторной зоне на уровне микроциркуляторного звена, способствовала формированию нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения. Проведенный корреляционный анализ подтверждал наличие устойчивых связей между показателем, отражающим функцию эндотелия, ЭТ-1 и СДЛА ( $r=0,59$ ,  $p<0,05$ ). Терапия, направленная на уменьшение ДЭ, приводила к достоверному снижению СДЛА и проявлений дисфункции правого желудочка.



### Динамика показателей функции внешнего дыхания в исследуемых группах пациентов

Ухудшение гемодинамики в малом круге кровообращения и микроциркуляции в легких приводит к дисрегуляции альвеолярно-вентиляционных соотношений и вентиляционно-перфузионного баланса, что отражалось на газообменной функции легких и способствовало развитию дыхательной недостаточности, проявляющейся нарастающей гипоксемией. Все пациенты, вошедшие в исследование, имели тяжелую и крайне 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 остаточного объема легких (ООЛ), общей емкости легких (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 в группах 1 и 2 отмечалось улучшение объемно-скоростных показателей (таблица 6).

Таблица 6. Динамика показателей функции внешнего дыхания 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
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±1,17 **, 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  $p < 0,05$

Через год наблюдения и лечения (фаза ремиссии) только у пациентов группы 2 регистрировали достоверно лучшие значения ФЖЕЛ, ООЛ, ОЕЛ/ООЛ по сравнению с исходными показателями, через 14 дней лечения и с аналогичными данными пациентов группы 1 ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4).

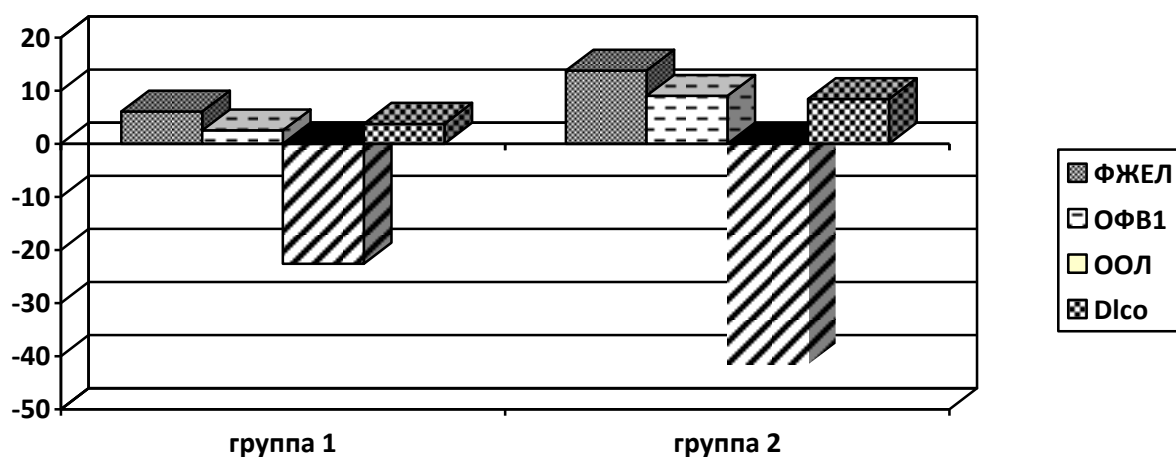


Рисунок 4. Динамика показателей вентиляционной функции легких после 14 дней лечения и через год наблюдения

Показатели  $DL_{co}$  при первичном исследовании были значительно снижены у пациентов обеих групп (таблица 6). Через год наблюдения показатель  $DL_{co}$  были достоверно выше в группе 2 ( $54,25 \pm 1,17\%$  и  $46,03 \pm 1,18$ , соответственно,  $p < 0,05$ ). Проведенный корреляционный анализ подтверждал наличие взаимосвязей между диффузионной способностью легких, показателями, отражающими степень легочной гиперинфляции и функциональным состоянием эндотелия:  $DL_{co}$  и ООЛ  $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ;  $DL_{co}$  и ОЕЛ  $r = 0,43$  ( $p < 0,05$ ); ЭТ-1 и ООЛ  $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ; ЭТ-1 и ОЕЛ  $r = 0,57$  ( $p < 0,05$ );  $DL_{co}$  и ЭТ-1  $r = -0,57$  ( $p < 0,05$ ). Базисная терапия, дополненная ангиопротектором, способствовала улучшению вентиляционной функции легких, уменьшению выраженности вентиляционно-перфузионного дисбаланса и повышению диффузионной способности легких.

#### Динамика клинических показателей в исследуемых группах пациентов

Оценка качества жизни проводилась с помощью САТ-теста. Средний показатель составлял  $34,71 \pm 0,53$  и  $34,42 \pm 0,52$  баллов в группах 1 и 2 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. Уровень САТ в группе больных, принимавших сулодексид, был достоверно ниже через 14 дней лечения и через год наблюдения по сравнению с пациентами группы 1 ( $p < 0,05$ ). Возможно, это было связано с меньшим числом обострений заболевания за год, потребовавшим обращения за медицинской помощью ( $1,85 \pm 0,14$  обострений/год в группе 2 и  $2,53 \pm 0,16$  обострений/год в группе 1).

Таблица 7. Динамика клинических показателей у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ

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 <sub>2</sub> %	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±1,71	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 бти минутного шагового теста при первичном обращении у всех пациентов регистрировали снижение толерантности к физической нагрузке, которая коррелировала с выраженностью одышки и гиперинфляцией (6ШТ 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 и толерантности к физической нагрузке. Через год межгрупповые различия становились достоверными. Показатели были лучше у пациентов, принимавших сулодексид. Дистанции, пройденная ими в 6ШТ, достигала не только статистической, но и клинической значимости и составляла  $85,7 \pm 4,51$  метров по сравнению с исходным значением и  $54,83 \pm 7,12$  метров по сравнению с аналогичным показателем группы 1.

Изменения сопровождались нормализацией SpO<sub>2</sub>, что сочеталось с меньшим дефицитом перфузии.

В настоящее время терапевтическое лечение ХОБЛ направлено на уменьшение бронхиальной обструкции и воспалительных изменений в бронхах и паренхиме легких. Современные стандартные фармакологические схемы лечения ХОБЛ не имеют непосредственного воздействия на сосудистые нарушения, играющие важную роль в патогенезе ХОБЛ, особенно при сочетании с сопутствующей сосудистой патологией, что продемонстрировано в настоящем исследовании и согласуется с результатами, отечественных и зарубежных авторов (Chabra S.K. 2010; Takahashi T. 2012; Титова О.Н. 2016; Schmidt K. 2016). 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 5).

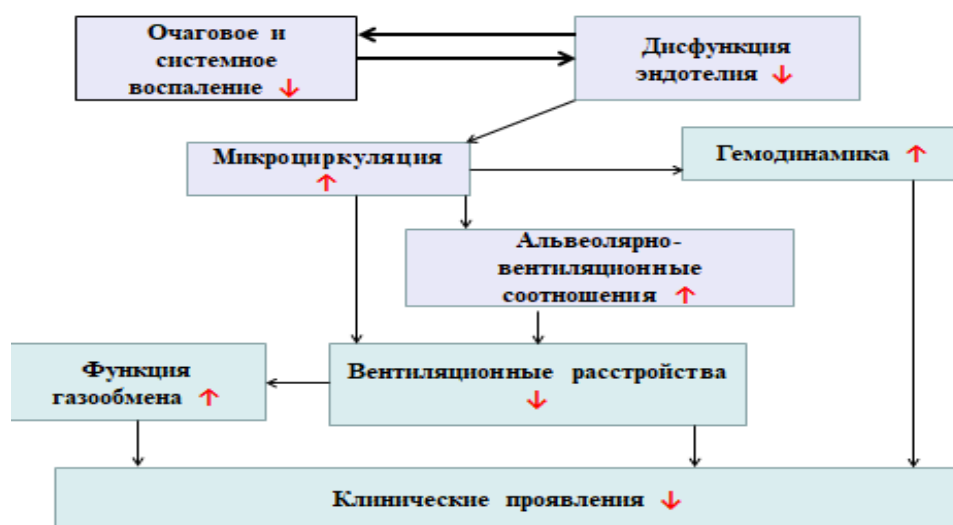


Рисунок 5. Влияние ангиопротектора (сулодексида) на клиничко-функциональные и лабораторные показатели у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ

Таким образом, полученные результаты указывают на важную роль ДЭ в патогенезе формирования ХОБЛ, особенно при наличии сопутствующей артериальной гипертензии. Отрицательная динамика маркеров, отражающих ДЭ (ЭТ-1, Р-селектин, VCAM-1, ICAM-1, VEGF-A) достигала максимальных значений в период обострения заболевания и у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (частые обострения более 2 в течение года и бронхиальной обструкцией III-IV степени). Она коррелировала с высоким уровнем маркеров локального

воспаления в легочной ткани и системного воспалительного процесса. ДЭ является одним из основных механизмов, приводящих к расстройству перфузии в респираторной зоне на уровне микроциркуляторного звена. Выраженность ДЭ ассоциировалась с типом и распространенностью микроциркуляторных нарушений, опосредуя формирование нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения и вентиляционной функции легких. Применение лекарственного препарата, обладающего эндотелиотропным действием в лечении больных ХОБЛ в сочетании с ГБ, приводило к уменьшению ДЭ, что отражалось снижением выраженности хронического воспаления в легочной ткани и на системном уровне, способствовало улучшению капиллярного кровотока и гемодинамики в малом круге кровообращения, опосредованно улучшало регуляцию вентиляционной и газообменной функции легких. Результатом включения ангиопротектора в комплексную терапию больных ХОБЛ в сочетании с ГБ стало уменьшение выраженности симптомов и статистически и клинически значимое повышение толерантности к физической нагрузке, снижение частоты обострений.

### **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<sub>co</sub> 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 ангиопротекторы (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 опубликованных работ по теме диссертации**

1. Клинико-экспериментальные параллели в оценке нарушений кровообращения при хронической обструктивной патологии легких / В.П. Золотницкая, Е.С. Лебедева, В.И. Амосов, А.А. Шумилов // Russian Electronic Journal of Radiology Том3, №3, 2013 г.

2. Клиническая эффективность ангиопротекторной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких с гипертонической болезнью / О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, В.А. Волчков, Е.В. Привалова, А.А. Шумилов, А.Ю. Гичкин // Врач - 2016. -N 7. - С.41-45.

3. Коррекция сосудистых нарушений у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гипертонической болезнью: новые направления патогенетической терапии / О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, В.А. Волчков, А.А. Шумилов, А.Ю. Гичкин // Медицинский совет. – 2016 - №15. – С. 90-95.

4. Возможности коррекции капиллярного кровообращения в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной патологией / В.П. Золотницкая, Н.А. Кузубова, О.Н. Титова, Е.А. Суркова, А.А. Шумилов // Пульмонология. – 2017 - №27(6). – С. 767-775.

5. O. Titova, A. Shumilov, N. Kuzubova Impact of state of endothelium on clinical and functional parameters in COPD patients // DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.OA1489. - 2017 - Vol. 50 (Suppl.61).

### Список сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	СРБ – С реактивный белок
ГПЖ – гипертрофия миокарда правого желудочка	ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ГБ – гипертоническая болезнь	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
DLco – диффузионная способность легких	ЭХОКГ- эхокардиография
ДЭ – дисфункция эндотелия	ЭТ-1 – эндотелин-1
ИЛ -8 - интерлейкин-8	САТ – опросник контроля ХОБЛ
КИФВД- функция внешнего дыхания	GOLD—Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких.
ЛА – легочная артерия	ICAM-1 – растворимая форма молекулы межклеточной адгезии
ЛГ – легочная гипертензия	mMRC – шкала одышки
МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография	p – вероятность достоверности различий
НЭ – нейтрофильная эластаза в мокроте	r – коэффициент корреляции
ОЕЛ – общая емкость легких	SPO2 – показатель сатурации O2 методом пульсоксиметрии
ООЛ – остаточный объем легких	VCAM-1 - растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа
ОФВ <sub>1</sub> - объем форсированного выдоха за 1с.	VEGF-A – фактор роста эндотелия
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ — индекс Тиффно (FEV1/FVC)	
ОФЭКТ-однофотонная эмиссионная компьютерная томография	
ПЖ – правый желудочек	
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии	