

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ОЦЕНКЕ НАРУШЕНИЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Золотницкая В.П., Лебедева Е.С., Амосов В.И., Шумилов А.А.

Рентгенорадиологические методы являются ведущими в решении вопросов диагностики нарушений кровообращения в легких у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), особенно в момент обострения заболевания. В статье дана оценка применению фармакологических препаратов, влияющих на микроциркуляторное русло легких. Проведенные исследования показали перспективность применения препарата с ангиопротекторным и антитромботическим действием для лечения больных ХОБЛ. В статье предложена модифицированная методика радиологического исследования легких у животных и определена возможность ее применения для изучения сосудистых дисфункций на этапах формирования ХОБЛ.

Санкт-Петербургский
государственный меди-
цинский университет
имени академика И.П.
Павлова.
г. С-Петербург, Россия

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, микроциркуляция, перфузионная сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, гибридные технологии, эксперимент, диоксид азота, ангиопротекторы.

CLINICAL AND EXPERIMENTAL PARALLELS IN THE ASSESSMENT OF IMPAIRED BLOOD CIRCULATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Zolotnitskaya V.P., Lebedeva E.S., Amosov V.I., Shumilov A.A.

Radiological methods play the leading role in the diagnosis of impaired blood circulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), especially during exacerbation. The article presents the assessment of pharmacological agents that affect the pulmonary microcirculation. Our study revealed the perspectives of the drugs with angioprotective and antithrombotic effects in the treatment of patients with COPD. The article suggests the modified method of radiological examination of lungs in animals and determines the possibility of its application for studying vascular dysfunctions on different stages of COPD.

I.P. Pavlov St. Petersburg
State Medical University.
St. Petersburg, Russia

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, microcirculation, perfusion scintigraphy, single photon emission tomography, hybrid technology, experiment, nitrogen dioxide, angioprotectors.

В современной пульмонологии перфузионная сцинтиграфия / однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) / является высокоинформативным диагностическим и функциональным тестом, позволяющим с высокой чувствительностью (96-97%) обнаружить ранние проявления болезни и оценить состояние капиллярного кровообращения в любом участке лёгочной ткани [7;9]. Сцинтиграфическая картина зависит от степе-

ни обратимости нарушений бронхиальной проходимости и может достоверно изменяться на фоне терапии с частичным восстановлением кровотока в менее измененных участках лёгочной паренхимы [13;11;15].

При формировании хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) патологический процесс захватывает не только бронхиальную и респираторную зоны легких, но и сосудистую систему малого круга кровообращения [1; 3; 6;

10;20]. Редукция перфузии в легочной ткани вначале обратимая, а позже - необратимая, она усугубляет нарушения газообмена и в целом влияет на функцию легких. При этом нарушения кровообращения в легких находятся в соответствии со степенью тяжести клинического течения заболевания, иногда они могут быть значительно более выраженными, чем это можно было бы предположить по клинкорентгенологической картине. В настоящее время одним из перспективных направлений терапии ХОБЛ является воздействие на сосудистые нарушения, изучается возможность применения фармакологических средств, обладающих антитромботическим и ангиопротекторным действием. Одним из них является сулодексид (Вессел Ду ЭФ) [8;12]. С учетом известных фармакологических эффектов препарата представляется перспективным изучить его влияние на легочную гемодинамику. Заслуживает внимания появившиеся в печати сообщения об использовании статинов для лечения больных ХОБЛ. Статины, кроме гиполипидемического действия, вызывают ряд плеiotропных эффектов, положительно влияющих на морфологическое и функциональное состояние сосудистой стенки [17;18;19;21]. Воспалительный процесс, связанный с атеросклерозом и атеротромбозом, может усугублять обострение ХОБЛ [20]. В связи с этим представляется актуальным изучение влияния статинов с доказанным эндотелий-протекторным действием на микроциркуляторное русло легких [2;5;14]. Кроме этого, в последнее время появились работы по применению пептидных комплексов, содержащих аминокислоты и способствующих восстановлению клеток легких и бронхов, нормализующих внутриклеточный обмен веществ и деятельность органа в целом [16]. Одним из таких препаратов является бронхоген - разработка

Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН.

В связи с этим появилась необходимость оценки влияния этих препаратов на сосудистое русло легких при ХОБЛ. Очевидно, что решить эти проблемы сложно, если опираться только на клинический материал без проведения работы по экспериментальному изучению нарушения кровообращения на стадиях формирования ХОБЛ и определения возможности их медикаментозной коррекции.

Цель исследования.

Оценить нарушения кровообращения в легких у больных в момент обострения заболевания, определить возможность их медикаментозной коррекции. В эксперименте установить развитие микроциркуляторных дисфункций на этапах формирования ХОБЛ и изучить влияние медикаментозных средств, влияющих на легочную гемодинамику.

Материал и методы.

Проанализированы результаты комплексного клинкорентгенорадиологического исследования 120 пациентов мужского пола с заболеванием ХОБЛ II и III стадии, средний возраст 56,7 + 2,8 лет, обратившихся в клиники университета в связи с обострением основного заболевания. Основными жалобами являлись: кашель, одышка, кровохарканье, общая слабость, повышение температуры тела. Из них 27 пациентов получали дополнительно к основной базисной терапии препарат сулодексид в дозе 600 LRU (единица активности высвобождения липопротеинлипазы) ежедневно, в течение 15-20 дней.

В эксперименте перфузионная сцинтиграфия выполнена у 50 крыс на этапах формирования ХОБЛ и проведена оценка влияния препаратов на восстановление микроциркуля-

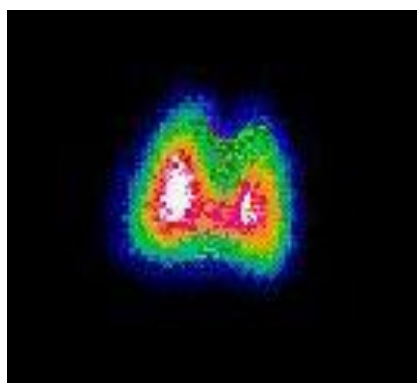


Рис. 1,а

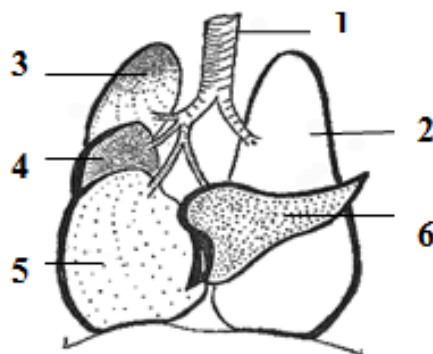


Рис. 1,б

Рис. 1,а. Сцинтиграмма легких крысы в норме.

Рис. 1,б. Схема строения легких крысы.

1-трахея; 2-левое легкое, состоящее из одной доли; 3-верхушечная доля правого легкого; 4-сердечная доля; 5-диафрагматическая доля, 6-добавочная доля правого легкого.

торной функции легких.

Экспериментальная часть работы заключалась в изучении микроциркуляции в легких у крыс на разных этапах моделирования у них ХОБЛ по данным перфузионной сцинтиграфии легких. Для этого были выбраны взрослые крысы-самцы линии Вистар, разведения питомника лабораторных животных «Рапполово» РАМН, здоровые, возраст - 6 недель, масса тела - 180-200 грамм. Исследования с использованием лабораторных животных проводились в соответствии с регламентом, установленным приказом Минздравсоцразвития РФ № 708 от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации».

Модель поэтапного формирования ХОБЛ (от острой реакции на повреждение до хронического процесса) воспроизводили с помощью ингаляционного воздействия диоксида азота (NO₂, 30-40 мг/м³) [4]. Ингаляции диоксида азота проводились в прерывистом режиме (три экспозиции в день по 30 мин с получасовым интервалом между ними) на протяжении 60 дней. По окончании этого срока животные случайным образом делились на группы: контроль (n = 10) и лечение (n = 30). Интактная группа - 10 особей той же разведения.

Для коррекции сосудистых расстройств, начиная с 30 дня эксперимента, применяли препараты с ангиопротекторными свойствами: сулодексид (Alfa Wassermann, Италия) (n = 10), розувастатин (АстраЗенека, Великобритания) (n = 10), бронхоген (ООО ХБО, «Фирма Вита») (n = 10). Ежедневно (до проведения ингаляционного воздействия NO₂) животные 1-й группы получали внутримышечно инъекции сулодексида, животные 2-й группы - препарат розувастатин (АстраЗенека, Великобритания) в виде взвеси через пищеводный зонд, 3-й группы -

препарат бронхоген через пищеводный зонд. Препараты вводились в суточной дозе, рекомендованной для человека, с учетом массы тела животного. Курс лечения составлял 30 дней.

Состояние легочной микроциркуляции оценивали с помощью специально разработанной радионуклидной методики на основе перфузионной сцинтиграфии с Tc^{99m}-макроагрегатами альбумина (Макротех, Tc^{99m}). Перед проведением радионуклидного исследования крысу взвешивали на напольных весах для точного расчета введения радиоактивного вещества. Животное в состоянии поверхностного наркоза (5 % раствор хлоралгидрата внутрибрюшинно) фиксировали на специальном столике в положении на спине. Обнажали бедренную вену и с помощью инсулинового шприца вводили радиофармпрепарат (РФП) объемом 0,05-0,1 мл и активностью 2-5 МБк. Перфузионную сцинтиграфию легких у крысы выполняли на гамма - камере «Sigma -410S» (США, ФРГ) и двухголовочном однофонно-эмиссионном компьютерном томографе (ОФЭКТ) Philips Forte 2005 (USA). Столик с животным ориентировали перед детектором гамма-камеры таким образом, чтобы центр сцинтилляционного кристалла приходился на грудную клетку крысы. После этого производили сбор информации с набором 10 000 импульсов, в матрице 256x256x1, в режиме увеличения изображения. Анализ сцинтиграмм осуществлялся визуально и путем компьютерной обработки с помощью программ. Аналогичным способом животных обследовали через 15, 30 и 60 дней. После проведения исследования кожа в месте выделения бедренной вены зашивалась хирургической иглой. Животных после пробуждения отправляли в виварий, а на следующий день продолжали ингаляции

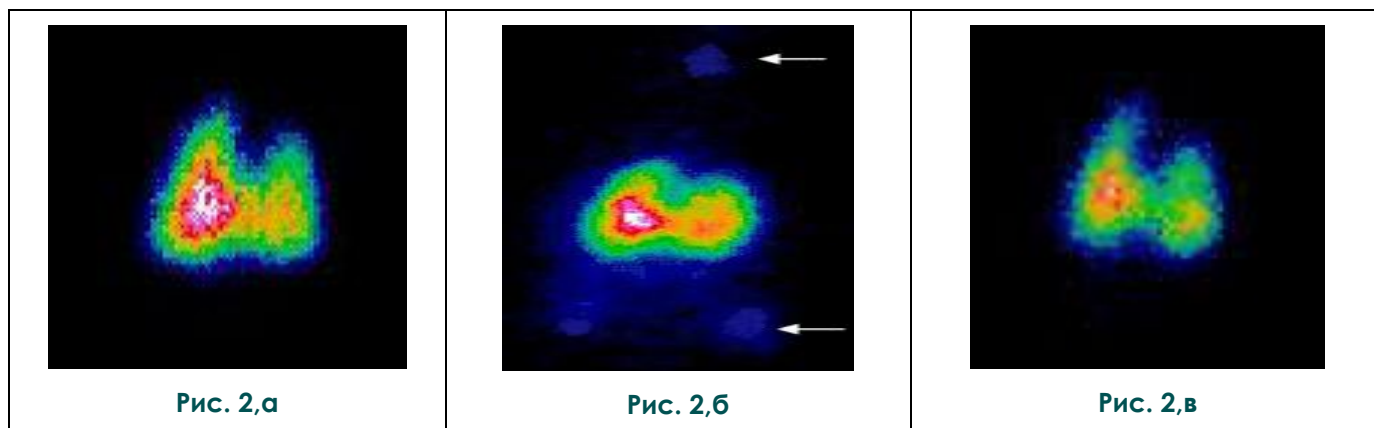


Рис. 2. Сцинтиграммы легких крысы после 15 (а), 30 (б) и 60 дней (в) ингаляционного воздействия диоксида азота.

а - Определяются диффузные нарушения микроциркуляции и субсегментарные дефекты перфузии в верхних отделах левого легкого. б - Отрицательная динамика, определяются как диффузные, так и локальные нарушения кровотока, регистрируется сброс крови «справа-налево» по шунтам с фиксацией радиофармпрепарата в головном мозге и почках и т.д. (указано стрелкой); в - Отрицательная динамика, выявлены диффузные и локальные (сегментарные и долевого) нарушения легочной перфузии.

диоксида азота.

Результаты и обсуждение.

По данным радиологического исследования при визуальном анализе сцинтиграмм легких интактных крыс была установлена определенная неравномерность перфузии с относительным преобладанием ее в правом легком, обусловленная наличием у крыс большого 4-х долевого правого легкого и одно долевого левого: 62,08 + 2,34% и 37,92 + 2,24% введенной активности препарата. Наибольшее количество импульсов (пропорционально капиллярному кровообращению в малом круге) приходилось на центральные и нижние отделы обоих легочных полей с некоторым разрежением в области верхушек. Следующей особенностью сцинтиграфического образа легких являлось отсутствие четко выраженной “тени” от сердца и крупных сосудов, обусловленное наличием добавочной доли, расположенной центрально на поверхности сердца (Рис.1А).

№1). Кроме этого, у 29% крыс имел место сброс крови по шунтам в большой круг кровообращения. Процент шунтирования составил 15,4+2,7% (Рис. 2Б).

На 60-й день эксперимента по данным перфузионной сцинтиграфии легких в первой группе крыс, получавших инъекции сулодексида, выявлена отчетливая положительная динамика микроциркуляции легких: у большинства определялись диффузные нарушения и только у 40 % крыс – сегментарные дефекты перфузии (Табл. №1, Рис. 3А). Также отмечалось перераспределение кровотока и были выявлены зоны гиперперфузии в сохранных сегментах легких. У второй группы крыс отмечена отрицательная динамика (Табл. №1, Рис. 3Б). У всех крыс нарушения микроциркуляции в легких увеличились за счет как диффузных, так и локальных изменений кровотока. У крыс третьей группы, получавших бронхоген, выявлен эффект компенсаторной гиперперфузии, у 20%

Таблица №1. Сцинтиграфические признаки микроциркуляторных нарушений в легких у крыс на этапах формирования ХОБА и в условиях медикаментозной коррекции.

Нарушения перфузии	Длительность ингаляционного воздействия диоксида азота				
	15 дней (n=5)	30 дней (n=7)	60 дней (n=5)	60 дней + Розувастатин (n=5)	60 дней+ Бронхоген® (n=5)
Диффузные:					
- умеренно выраженные	60 %	14 %	-	-	-
- выраженные	40 %	57 %	40 %	40 %	60%
- значительные	-	29 %	60 %	60 %	40%
Локальные:					
- сегментарные	100 %	57 %	100 %	100 %	80%
- долевые	-	43 %	60 %	40 %	20%

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

При моделировании ХОБА по данным перфузионной сцинтиграфии легких через 15 суток у всех животных выявлены диффузные нарушения микроциркуляции, а также локальные субсегментарные изменения кровотока, преимущественно расположенные в верхних отделах легких (Табл. №1, Рис. 2А). Через 30 суток после начала эксперимента нарушения кровообращения в легких носили как диффузный, так и локальный характер. Локальные изменения перфузии проявлялись субсегментарными и сегментарными нарушениями перфузии, расположенными в правом легком, преимущественно в верхушечной и добавочной доле, в левом легком - в верхних отделах (Табл.

животных кровотоков восстанавливался в диафрагматической доле, а у 90% крыс нарастали нарушения микроциркуляции в верхушечной доле правого легкого и верхних отделах левого легкого.

У контрольной группы животных также отмечена отрицательная динамика, нарушения перфузии носили как диффузный, так и локальный характер и были аналогичны изменениям в легких у крыс, получавших лечение розувастатином (Табл. №1, Рис. 3Г). Необходимо отметить, что ни у одной крысы через 60 дней не был отмечен феномен артериовенозного шунтирования крови, что можно объяснить развитием коллатерального кровообращения в легких. Крысы, получающие сулодексид, в ходе эксперимента не потеряли в массе тела, а получен прирост, в среднем 40+10 грамм. У крыс, получающих розувастатин, наблюдали потерю массы тела 30+5 грамм.

Таким образом, уже после 15-дневной экспозиции диоксида азота на ранней стадии ХОБА выявлялись отчетливые признаки диф-

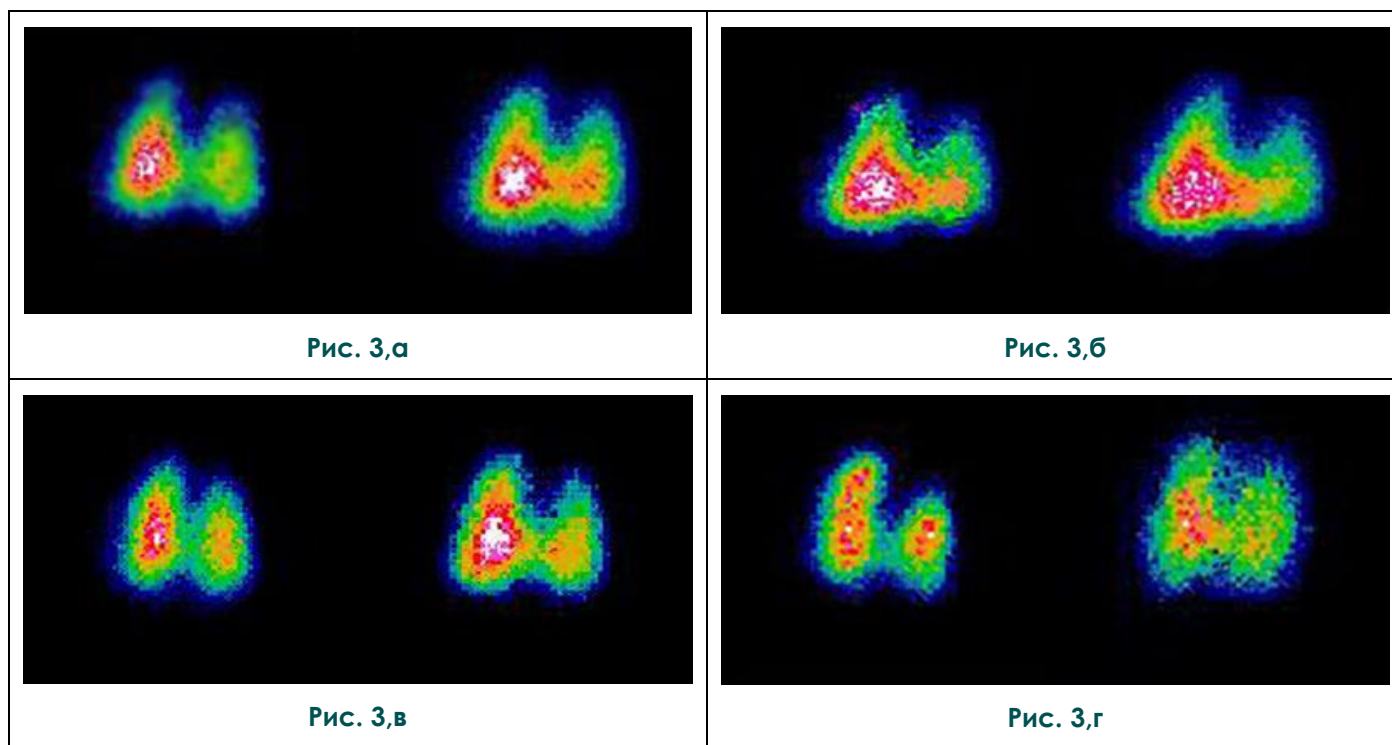


Рис. 3. Сцинтиграммы легких крысы на стадиях формирования и лечения ХОБЛ.

а - Сцинтиграммы легких на 30 и 60 день воздействия диоксида азота и после лечения сулодексидом, положительная динамика микроциркуляторной функции, эффект компенсаторной гиперперфузии.
 б - Сцинтиграммы легких на 30 и 60 день воздействия диоксида азота и после лечения розувастатином, улучшение состояния микроциркуляции, диффузные и локальные нарушения кровотока.
 в - Сцинтиграммы легких на 30 и 60 день воздействия диоксида азота и после лечения бронхогеном. Выявлен эффект компенсаторной гиперперфузии, увеличение кровотока в диафрагматической доле. Нарастание нарушений микроциркуляции в верхушечной доле правого легкого и верхних отделах левого легкого.
 г - Сцинтиграммы легких на 30 и 60 день воздействия диоксида азота контрольной группы, нарушения перфузии увеличиваются с преобладанием значительных диффузных и локальных изменений.

фузных и локальных нарушений микроциркуляции, которые нарастают к 30-му дню и сопровождались эффектом артериовенозного шунтирования крови в легких. В последующие 30 дней нарушения перфузии в контрольной группе продолжали нарастать с преобладанием значительных диффузных и локальных изменений. Сходная картина выраженных расстройств легочной микроциркуляции наблюдалась и в группе животных, получавших розувастатин и бронхоген. В то же время лечение животных сулодексидом, проводимое на этапах развития патологического процесса, оказало заметное положительное влияние на состояние капиллярного кровотока в легких. Открытие резервной капиллярной сети в сохраненных участках легких развивалось постепенно, приводя к компенсаторному усилению микроциркуляции в легких. Положительный эффект сулодексидом может быть обусловлен улучшением функционального состояния эндотелиоцитов, восполнением гликозаминогликанов гликокаликса и базальной мембраны этих клеток, так как в состав препарата входит высокоподвиж-

ная фракция гепарина. Таким образом, было выявлено, что использование медикаментозных средств, обладающих антитромботическим и ангиопротекторным действием, замедляет прогрессирование ХОБЛ. Использование розувастатина и бронхогена у животных не оказало какого-либо эффекта как на состояние легочной микроциркуляции, так и на замедление прогрессирования ХОБЛ. Полученные в эксперименте данные послужили основанием для дополнительного введения в базисную терапию больных ХОБЛ медикаментозных средств, обладающих антитромботическим и ангиопротекторным действием, по сути, в целях профилактики тромбоза «in situ» или ТЭЛА.

Клиническая часть исследования.

Лучевая диагностика ХОБЛ в стадии обострения зачастую затруднена, поскольку изменения в легких неспецифичны (ателектазы, высокое стояние купола диафрагмы, участки воспалительных изменений в легочной ткани) и могут быть вызваны различными патологическими процессами со сходной клинической картиной. Частые обострения ХОБЛ являются

неблагоприятным признаком течения заболевания, а также способствуют увеличению длительности госпитализации пациентов в стационар [6;15]. Поэтому своевременная диагностика процессов протекающих в легочной паренхиме и сосудах легких очень важна, так как позволяет назначить адекватную этиологическую терапию и существенно повлиять на прогноз заболевания. Больным были выполнены: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких (ОФЭКТ), а также совмещенное исследование ОФЭКТ/МСКТ.

ОФЭКТ выполняли на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte 2005 (USA). Внутривенно вводили радиофармацевтический препарат (РФП) в дозе 1,0-1,5 МБк на 1 кг веса тела

исследуемого, эффективная эквивалентная доза облучения составила 1,2-1,8 мЗв. Для последующей синхронизации изображения ОФЭКТ и МСКТ на область акромиального отростка лопатки помещали радиоактивную метку (2 МБк). Пациента обследовали в положении лежа в режиме Total Body в течение 10-12 минут по программе Lung Spect в положении детекторов: 180 градусов, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 сек на угол. Обработку исследования проводили с использованием высокочастотного фильтра Fugue трансформации по методу Henning.

Компьютерно-томографические исследования проводили на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах «Asteion» (Toshiba) и Bright Speed (GE). Пациента обследовали

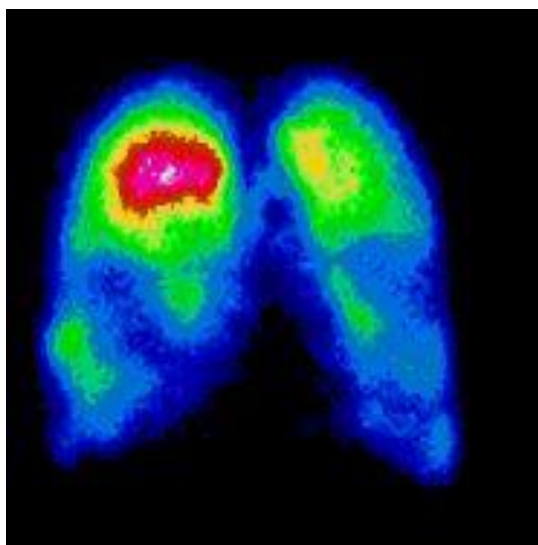


Рис. 4,а

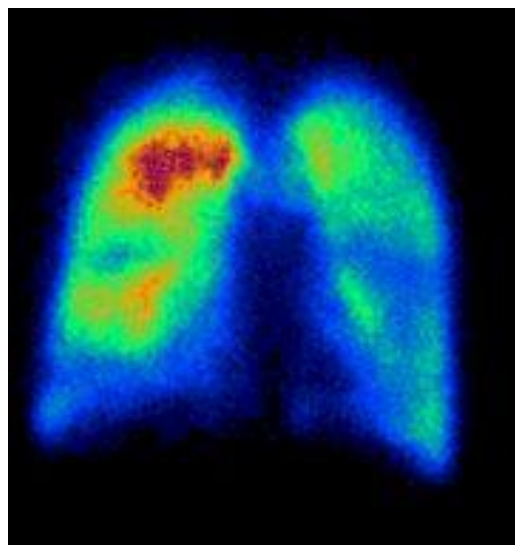


Рис. 4,б

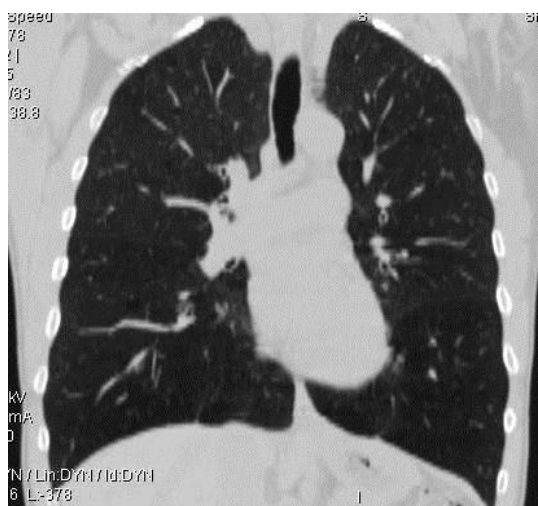


Рис. 4,в

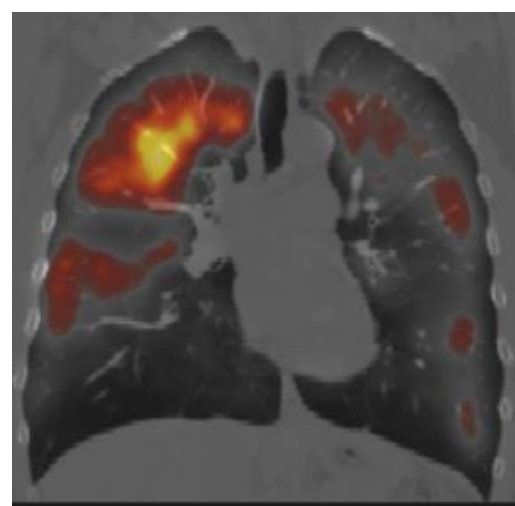


Рис. 4,г

Рис. 4. Перфузионная скintiграфия легких и совмещенное ОФЭКТ-КТ исследование больного А., 55 лет, диагноз ХОБЛ 2 стадии.

а - Скintiграмма легких в передней проекции больного до лечения. б - Скintiграмма легких после лечения. в - КТ-томограмма легких, центриацинарная эмфизема. г - Совмещенное ОФЭКТ-КТ исследование больного после лечения.

довали в положении лежа с руками за головой, без наклона гентри в краниокаудальном направлении, с задержкой дыхания на спокойном вдохе. Напряжение составляло 120 кВТ, экспозиция одного среза 90 мАс, шаг спирали (pitch) 3.5, толщина среза 0,5 см, инкремент реконструкции 5 мм. Эффективная эквивалентная доза облучения составила 3,4 мЗв.

Затем выполняли совмещение компьютерно-томографических сканов МСКТ и ОФЭКТ на рабочей станции гамма-камеры при наличии функции Fusion, в формате Dicom 3 с функцией Export-Import в пакете Philips JetStream Workspace. В дальнейшем просматривали отдельно все три серии изображений: функциональных, анатомических и совмещенных на одном поле экрана; строили совмещенное 3-мерное изображение в формате R3Mir, меняя различные фильтры.

Результаты и обсуждение.

В ходе проведенной работы при компьютерной томографии были выявлены участки центриацинарной эмфиземы у 88,2% обследованных, панлобулярной эмфиземы - 60,2%, парасептальной эмфиземы - 35,5%. Буллы размерами до 1,5 см определялись у 46,2%, до 3 см у 20,4%, больше 3 см - у 6,4% обследованных. Распространенное диффузное распределение эмфизематозной перестройки легочной ткани определялось у 29,6% обследованных, преимущественно верхнедолевая эмфизема у 37,1%, преимущественно нижнедолевая эмфизема у 33,3%. Также у 48,1% пациентов были выявлены участки уплотнения легочной паренхимы, широким основанием прилежавшие к костальной плевре.

По данным ОФЭКТ значительные локальные нарушения микроциркуляции, преимущественно расположенные в верхних отделах легких, были выявлены у 40,7% обследованных, преимущественно нижнедолевой тип наруше-

ний кровотока выявлен у 25,9%, мозаичный тип нарушений кровообращения в легких, затрагивающий все отделы легких обнаружен у 33,4 % больных. Локальные нарушения микроциркуляции были выявлены у 96% пациентов, включая дефекты перфузии треугольной формы - у 45% пациентов. Этой группе пациентов было выполнено совмещение сканов ОФЭКТ и МСКТ.

При совмещении результатов ОФЭКТ с данными КТ дефекты перфузии легочной ткани диффузного характера соответствовали участкам эмфизематозной перестройки легочной ткани (Рис. 4В). У 32,4% пациентов локальные дефекты перфузии по форме и размерам соответствовали зонам уплотнения легочной ткани, что подтверждало диагноз - тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии (ТЭЛА). У 5,4% пациентов выявленные дефекты перфузии совпадали с участками центрилобулярной и панлобулярной эмфиземы, а также с буллезными полостями - диагноз ТЭЛА был снят. У 7,2% пациентов выявленные зоны с нарушенной микроциркуляцией совпадали с участками альвеолярной инфильтрации и изменениями бронхиальных структур (картина «дерева в почках»).

В группе пациентов, получающих препарат сулодексид дополнительно к основному лечению, был получен положительный эффект у 73% больных (Рис. 4 А, Б), который был подтвержден данными рентгенорадиологических и клинико-лабораторных и функциональных методов исследования.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что использование препарата сулодексид, влияющего на сосудистый компонент патогенеза заболевания, оказывает положительный эффект на состояние микроциркуляторного русла легких, что позволяет более оптимистично взглянуть на проблему лечения пациентов с ХОБЛ.

Список литературы:

1. Авдеев С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология 2009; № 1:С90-101
2. Атрощенко Е.С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы // Медицинские новости. №3, 2004. С. 59-66
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007. — 96 с.,
4. Данилов Л.Н., Лебедева Е.С., Кузубова Н.А. и др. Патент № 2360296 «Способ моделирования хронической обструктивной болезни легких» // Бюл. № 18. 27.06.2009.
5. Задонченко В.С., Шахрай Н.Б., Шехян Г.Г., Щикота А.М., Яльмов А.А. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина // РМЖ Том 19, №12, 2011, С.772.
6. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
7. Лишманов, Ю.Б. Радионуклидная диагностика патологии малого круга кровообращения / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, К.В. Завадовский. Томск: STT, 2007. — 204 с.
8. Немченко А. Н. Сулодексид в лечении сосудистых заболеваний с риском тромбообразования» Copyright © Сайт терапевтов. РГМУ 2002 год
9. Радионуклидные исследования легких / В.Н. Корсунский и др. // Стандартизованные методики радиоизотопной диагностики. Обнинск, 1987. - С. 220-229.
10. Anderson C.K., Mori M., Bjermer L. et al. Alterations in lung cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. Vol. 181. № 3.

P. 206–217.

11. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. // *Eur Respir J*, 2003, V. 21(5) P.892-905.

12. Broekhuizen L.N., Lemkes BA, Mooij HL, Meuwese MC. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. // *Diabetologia*. 2010, V.53(12), № 2, P. 646-55

13. Earley S, Nelin LD, Chicoine G, Walker BR. Hypoxia-induced pulmonary endothelin-1 expression is unaltered by nitric oxide. // *J. Appl. Physiol* 2002, V. 92, P.1152–8.

14. Faller M, Kessler R, Sapin R et al. Regulation of endothelin-1 at rest and during a short steady-state exercises in 21 COPD patients. // *PulmPharmacol Ther.* 1998; V.11 P.155–157

15. Hasegava B. SPECT and SPECT – CT. // 92 –nd Scientific assembly and annual meeting Radiologic Society of North America- 2006.- P 171

16. Khavinson V.Kh., Grigoriev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. Peptide, pharmaceutical composition, and a method of treating

microcirculation disorders. US 7,851,449. USA, 14.12.2010.

17. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 151: 1418–22.

18. Soyseth V., Brekke P.H., Smith P. et al. Statin use is associated with reduced mortality in COPD // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. № 2. P. 279–283

19. Walsh G. Statins as emerging treatments for asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Expert Rev. Resp. Med.* 2008. Vol. 2. № 3. P. 329-335.

20. Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. // *Thorax* 2005, V.60(7), P.605.

21. Janda S., Park K., Fitz Gerald J.M. Statins in COPD // *Chest.* 2009. Vol. 136. № 3. P. 734–743.