

Л.И. Агапитов, И.В. Леонтьева, Ю.М. Белозеров, Ю.Л. Мизерницкий

## ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Обособленное структурное подразделение «НИКИ педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
МЗ РФ, Москва, РФ

*Agapitov L.I., Leontyeva I.V., Belozerov Yu.M., Mizernitskiy Yu.L.*

## RISK FACTORS FOR PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN WITH CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES

Moscow Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Russia

Цель – установить факторы риска формирования легочной гипертензии (ЛГ) у детей с хронической бронхолегочной патологией. У 359 детей оценивали функцию внешнего дыхания и функциональное состояние эндотелия на основе ультразвукового определения поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии, уровня эндотелина-1 и фактора Виллебранда. Факторами риска развития ЛГ у детей с хронической бронхолегочной патологией являются снижение ОФВ<sub>1</sub> и ЖЕЛ менее 85%, наличие фиброза и распространенных бронхоэктазов, повышение уровня эндотелина-1 более 0,7 фмоль/мл и активности фактора Виллебранда более 150%, снижение максимальной ПЗВД менее 10%, снижение тотальной ПЗВД менее 850% · с, снижение коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига менее 25 у.е. Полученные результаты дают возможность формировать группы риска по развитию ЛГ.

*Ключевые слова:* дети, хроническая бронхолегочная патология, легочная гипертензия, факторы риска, эндотелиальная дисфункция.

The purpose of the study was to identify the development of pulmonary hypertension (PH) risk factors in children with chronic bronchopulmonary pathology. Pulmonary and endothelial func-

### **Контактная информация:**

*Агапитов Леонид Игоревич* – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии сердечно-сосудистой системы обособленного структурного подразделения «НИКИ педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
Адрес: Россия, 125412 г. Москва, ул. Талдомская, 2  
Тел.: (499) 483-70-92, E-mail: lagapitov@rambler.ru  
Статья поступила 13.02.14,  
принята к печати 24.09.14.

### **Contact information:**

*Agapitov Leonid Igorevich* – Ph.D., Leading Researcher at the Department of Pathology of Cardiovascular System of Moscow Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)  
Address: Russia 125412 Moscow, Taldomskaya street, 2  
Tel.: (499) 483-70-92, E-mail: lagapitov@rambler.ru  
Received on Feb. 13, 2014;  
submitted for publication on Sept. 24, 2014.

tions were evaluated with the help of the following methods: the ultrasound assessment of brachial artery flow-mediated dilation (FMD), the level of endothelin-1 and von Willebrand factor. The decrease of FEV1 and VC lower than 85%, the presence of fibrosis and generalized bronchiectasis, endothelin-1 level higher than 0,7 fmol/ml and von Willebrand factor activity of more than 150%, the decrease of maximal FMD lower than 10%, the decrease of total FMD lower than 850% \*sec, the decreased sensitivity index of endothelial cells towards shear stress lower than 25 c.u. are the risk factors for PH in children with chronic bronchopulmonary pathology. The data received made it possible to form risk groups for PH.

**Key words:** children, chronic bronchopulmonary pathology, pulmonary hypertension, risk factors, endothelial dysfunction.

Болезни органов дыхания занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости детей и подростков в Российской Федерации [1, 2]. Гиперчувствительный пневмонит (ГЧП), бронхоэктазы (БЭ), бронхиальная астма (БА) относятся к числу наиболее тяжелых и распространенных патологий легких в детском возрасте. Хронические бронхолегочные заболевания, начавшись у детей, приводят к инвалидизации больных в зрелом возрасте и нередко к драматическим исходам. Это определяет значимость данной проблемы не только для педиатрии, но и для клинической медицины в целом.

Легочная гипертензия (ЛГ) является грозным осложнением хронической патологии легких, усугубляет тяжесть клинического течения болезни и в значительной степени обуславливает исход заболевания [3–6].

Закономерна взаимосвязь нарушений легочной гемодинамики с клиническим течением основного заболевания. Тем не менее до настоящего времени механизмы развития и маркеры риска формирования ЛГ у детей с хронической бронхолегочной патологией окончательно не определены. Отсутствие четкой интегральной комплексной оценки сердечно-сосудистой и легочной систем у детей с заболеваниями легких ведет к запоздалой диагностике, недостаточной эффективности лечения и профилактики ЛГ у таких пациентов. В последние годы накапливается все больше данных о том, что одно из ключевых мест в развитии ЛГ, в т.ч. при бронхолегочной патологии, занимают нарушения функции эндотелия [7–9]. Определение эндотелий-зависимых факторов риска ЛГ позволит улучшить ее раннюю диагностику, профилактику и лечение у детей с хроническими заболеваниями легких.

Цель работы – установить клинико-функциональные факторы риска формирования ЛГ у детей с тяжелой БА, ГЧП и заболеваниями, протекающими с формированием БЭ.

#### Материалы и методы исследования

Проведено обследование 359 детей в возрасте от 5 до 17 лет с тяжелой БА вне обострения (280 детей), ГЧП (33 ребенка), заболеваниями, протекающими с формированием БЭ (46 детей). Контрольную группу составили 180 здоровых детей.

Оценку функции внешнего дыхания (ФВД) осуществляли на диагностическом комплексе для проведения спирографии и бодиплетизмографии «MasterScreen

Jaeger» (с участием к.м.н. С.Э. Цыпленковой). При оценке функциональных нарушений использовали показатель бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1 с – ОФВ<sub>1</sub>) и показатель легочного объема (жизненная емкость легких – ЖЕЛ). При компьютерной томографии легких (Toshiba Aquilion 32) выявляли наличие фиброзных изменений легочной ткани, наличие и распространенность БЭ.

Доплерэхокардиографическое исследование и сканирование сосудов производили с помощью ультразвукового аппарата Vivid 4 (General Electric Medical Systems).

Критерием ЛГ, согласно рекомендациям экспертов Европейского кардиологического общества и Европейского респираторного общества, являлось повышение среднего давления в легочной артерии (ЛА) более 25 мм рт. ст. [7].

Функциональное состояние эндотелия изучали на основе ультразвукового исследования поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии и лабораторного определения плазменного уровня эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда (ФВ). Определяли максимальную величину вазодилатации в процентах от исходного значения, а также тотальную поток-зависимую вазодилатацию. Тотальную вазодилатацию вычисляли как площадь фигуры, ограниченной кривой изменения диаметра плечевой артерии на реактивную гиперемии (в %) и осью времени с 40 по 180 с. Напряжение сдвига на эндотелии  $\tau$  вычисляли (в предположении пуазейлевского течения) по формуле:  $\tau = 4\eta V/D$ , где  $\eta$  – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз),  $V$  – максимальная скорость кровотока,  $D$  – диаметр плечевой артерии. По этой формуле вычисляли исходное напряжение сдвига ( $\tau_0$ ) и напряжение сдвига на эндотелии при реактивной гиперемии ( $\tau_1$ ). Зная изменение стимула – напряжения сдвига ( $\Delta\tau$ ) и соответствующее ему изменение диаметра плечевой артерии ( $\Delta D$ ), вычисляли коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига, т.е. ее способность к вазодилатации по формуле:  $K = (\Delta D/D)/(\Delta\tau/\tau_0)$  [10]. Уровень эндотелина-1 определяли у 98 детей с хронической бронхолегочной патологией методом прямого иммуноферментного анализа в человеческой ЭДТА-плазме с помощью набора реактивов Endothelin-1 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) («Biomedica medizinprodukte», Австрия). За повышение уровня эндотелина-1 принимали его значения более 0,7 фмоль/мл. Активность ФВ определяли у 98 детей с хронической бронхолегочной патологией методом прямого иммуноферментного анализа (ELISA) в человеческой цитратной плазме («Axis-Shield», Великобритания). За повышение активности ФВ принимали его значения более 150%.

Статистическую обработку выполняли методами параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни для независимых выборок). Разницу значений считали достоверной при  $p < 0,05$ . Для сравнения частот качественных признаков и установления зависимости между признаками использовали критерий  $\chi^2$ . Расчет показателей относительного риска выполняли по методу Mantel–Haensel.

### Результаты

Повышение давления в малом круге кровообращения более 25 мм рт. ст. выявлено у 143 (40%) обследованных детей с хронической бронхолегочной патологией.

У пациентов с тяжелой БА установлена зависимость между сохраняющимися обструктивными изменениями и повышением давления в ЛА ( $\chi^2=73,54$ ;  $p < 0,01$ ). Показатель относительного риска формирования ЛГ при снижении ОФВ<sub>1</sub> менее 85% составил 6,67 (доверительный интервал 3,87–11,51;  $p < 0,05$ ).

У пациентов с заболеваниями, сопровождающимися БЭ, установлена зависимость между сохраняющимися обструктивными изменениями и повышением давления в ЛА ( $\chi^2=7,46$ ;  $p < 0,01$ ). Показатель относительного риска формирования ЛГ при снижении ОФВ<sub>1</sub> менее 85% составил 1,9 (доверительный интервал 0,97–3,65;  $p < 0,05$ ). Установлена зависимость между распространенностью БЭ и повышением давления в ЛА ( $\chi^2=12,21$ ;  $p < 0,01$ ). Показатель относительного риска формирования ЛГ при распространенных БЭ (более чем в 3 сегментах легких) составил 2,11 (доверительный интервал 1,14–3,91;  $p < 0,05$ ).

У пациентов с ГЧП установлена зависимость между обструктивными изменениями (снижение ОФВ<sub>1</sub> менее 85%) и повышением давления в ЛА ( $\chi^2=5,31$ ;  $p < 0,05$ ), а также между рестриктивными изменениями (снижение ЖЕЛ менее 85%) и повышением давления в ЛА ( $\chi^2=4,10$ ;  $p < 0,05$ ). Установлена зависимость между наличием фиброзных изменений и повышением давления в ЛА у пациентов с ГЧП ( $\chi^2=4,07$ ;  $p < 0,05$ ).

Далее мы провели оценку максимальной и тотальной поток-зависимой вазодилатации, коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига у детей с хронической бронхолегочной патологией с нормальным и повышенным давлением в ЛА. У пациентов, как с нормальным, так и с повышенным давлением в ЛА, все указанные значения были достоверно меньше аналогичных показателей у здоровых детей (табл. 1). Причем коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига у больных с хронической бронхолегочной патологией и повышенным давлением в ЛА более чем в 3 раза отличался от контрольных значений. У детей с ЛГ изучаемые параметры поток-зависимой вазодилатации были достоверно хуже, чем у больных с нормальным давлением в ЛА.

У детей с хронической бронхолегочной патологией установлена зависимость между повышением давления в ЛА и значением максимальной

ПЗВД менее 10% ( $\chi^2=27,92$ ;  $p < 0,01$ ), максимальной ПЗВД менее 5% ( $\chi^2=37,96$ ;  $p < 0,01$ ), показателем тотальной ПЗВД менее 850% · с ( $\chi^2=63,05$ ;  $p < 0,01$ ), тотальной ПЗВД менее 520% · с ( $\chi^2=73,05$ ;  $p < 0,01$ ), снижением коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига менее 25 у.е. ( $\chi^2=46,76$ ;  $p < 0,01$ ), снижением коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига менее 12 у.е. ( $\chi^2=92,54$ ;  $p < 0,01$ ).

Факторами риска развития ЛГ у детей с хронической бронхолегочной патологией являются: показатель максимальной поток-зависимой вазодилатации менее 10%, относительный риск 2,05 (доверительный интервал 1,54–2,72;  $p < 0,05$ ), значение максимальной поток-зависимой вазодилатации менее 5%, относительный риск 2,4 (доверительный интервал 1,95–2,96,  $p < 0,05$ ), значение тотальной поток-зависимой вазодилатации менее 850% · с, относительный риск 3,5 (доверительный интервал 2,41–5,06,  $p < 0,05$ ), показатель тотальной поток-зависимой вазодилатации менее 520% · с, относительный риск 2,94 (доверительный интервал 2,4–3,6;  $p < 0,05$ ), снижение коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига менее 25 у.е., относительный риск 2,94 (доверительный интервал 2,05–4,23;  $p < 0,05$ ), снижение коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига менее 12 у.е., относительный риск 3,25 (доверительный интервал 2,62–4,03;  $p < 0,05$ ).

Показатели концентрации эндотелина-1 и активности ФВ в плазме крови у обследованных детей в зависимости от уровня давления в ЛА (СрД ЛА) представлены в табл. 2.

Уровень эндотелина-1 у больных с хронической бронхолегочной патологией и ЛГ был достоверно выше в сравнении со здоровыми детьми и пациентами с хронической бронхолегочной патологией и нормальным давлением в ЛА. У пациентов с хронической бронхолегочной патологией и нормальным давлением в ЛА уровень эндотелина-1 был выше, чем у здоровых детей.

Уровень активности ФВ в плазме у детей с хронической бронхолегочной патологией и нормальным давлением в ЛА не отличался от контрольных значений. У детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и повышенным давлением в ЛА уровень активности ФВ в плазме крови был достоверно выше, чем у здоровых детей и пациентов с хронической бронхолегочной патологией и нормальным давлением в ЛА.

У пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и ЛГ повышение уровня эндотелина-1 выше референтных значений (0,7 фмоль/мл) было выявлено в 68% случаев, в то время как у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и нормальным давлением в ЛА повышение уровня эндотелина-1 зафиксировано в 19%.

Относительный риск формирования ЛГ при повышении уровня эндотелина более 0,7 фмоль/мл составил 3,3 (доверительный интервал 1,94–5,47;  $p < 0,05$ ).

Таблица 1

## Показатели поток-зависимой вазодилатации у здоровых детей и детей с хронической бронхолегочной патологией с нормальным и повышенным давлением в ЛА

Показатели	Здоровые (n=180)	Пациенты с хронической бронхолегочной патологией	
		Без ЛГ (n=216)	с ЛГ (n=143)
Максимальная ПЗВД, %	12,08±0,25	10,31±0,29*	8,51±0,38*, #
Тотальная ПЗВД, %·с	1044,28±18,15	837,42±13,38*	549,62±15,48*, #
Коэффициент чувствительности, усл. ед.	0,35±0,01	0,21±0,01*	0,11±0,01*, #

Здесь и в табл. 2: \* $p < 0,01$  – достоверность различия показателей у детей с хронической бронхолегочной патологией по сравнению со здоровыми детьми; # $p < 0,01$  – достоверность различия показателей у больных с хронической бронхолегочной патологией и ЛГ по сравнению с пациентами с нормальным давлением в ЛА.

Таблица 2

## Уровни вазоактивных медиаторов в плазме крови у здоровых и детей с хронической бронхолегочной патологией в зависимости от величины давления в ЛА

Вазоактивный медиатор	Здоровые (n=30)	Пациенты со СрДЛА <25 мм рт. ст. (n=57)	Пациенты со СрДЛА ≥25 мм рт. ст. (n=41)
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,33±0,04	1,07±0,26*	2,85±0,61*, #
Фактор Виллебранда, %	76,51±4,27	90,58±5,93	112,36±7,11*, ##

# $p < 0,02$  – достоверность различия показателей у больных с хронической бронхолегочной патологией и ЛГ по сравнению с пациентами с нормальным давлением в легочной артерии.

У пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и ЛГ повышение активности ФВ более 150% было выявлено в 36% случаев, в то время как у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и нормальным давлением в ЛА повышение активности ФВ зафиксировано в 10%.

Относительный риск формирования ЛГ при повышении активности ФВ более 150% составил 2,1 (доверительный интервал 1,39–3,19;  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Кардиоваскулярная патология является наиболее обсуждаемой из экстрапульмональных осложнений бронхолегочных заболеваний [3, 4, 11, 12]. Это обусловлено тем, что при хронических заболеваниях органов дыхания создаются благоприятные условия для кардиоваскулярных нарушений. Это системное воспаление, оксидативный стресс, гипоксия, дисбаланс в системе протеиназ–ингибиторов протеиназ, нейрогуморальная дисфункция и др. [13–15]. По данным крупных эпидемиологических исследований, одной из ведущих причин летальности больных хроническими обструктивными болезнями легких являются именно сердечно-сосудистые осложнения [15, 16].

Все это определяет крайнюю важность раннего выявления и лечения кардиоваскулярных нарушений при хронических бронхолегочных заболеваниях еще в детском возрасте, на этапе их становления, когда патологические процессы являются потенциально обратимыми.

Длительное время формирование ЛГ проходит скрытно от внимания врача, поэтому клиническая проблема состоит в разработке методов и технологий определения факторов риска ее развития.

Нами установлена значимая роль бронхиальной обструкции и эндотелиальной дисфункции в формировании ЛГ у детей с хронической бронхолегочной патологией. При этом важно, что на ранних этапах дисфункция эндотелия поддается коррекции [17].

Полученные результаты дают возможность усовершенствовать представления о патогенезе ЛГ, что позволяет оптимизировать ее раннюю диагностику, формировать группы риска и осуществлять патогенетически направленное лечение и профилактику.

В прогнозировании формирования ЛГ у детей с хронической бронхолегочной патологией можно условно выделить несколько этапов.

На первом этапе проводится отбор пациентов с тяжелой БА и выраженными бронхообструктивными нарушениями, с ГЧП и фиброзными изменениями легких, с заболеваниями, сопровождающимися распространенными БЭ, а также детей с нарушением функции внешнего дыхания (снижением ОФВ<sub>1</sub> и ЖЕЛ) с целью проведения доплер ЭХОКГ.

На втором этапе этим детям проводят доплероэхокардиографию. У детей со средним давлением в ЛА более 25 мм рт. ст. диагностируется ЛГ. При нормальных показателях легочной гемодинамики пациенты составляют основную группу риска по формированию ЛГ. Далее, с целью выявления дополнительных факторов риска, повышающих вероятность развития ЛГ, оценивают функциональное состояние эндотелия.

На третьем этапе у больных с хронической бронхолегочной патологией и нормальным средним давлением в ЛА исследуется поток-зависимая вазодилатация и определяется плазменная концентрация эндотелина-1 и ФВ.

Широкое внедрение метода оценки поток-зависимой вазодилатации в практическую педи-

Показатели нормальной, пограничной и патологической поток-зависимой вазодилатации у детей

Показатели	Патологический	Пограничный	Нормальный
Максимальная ПЗВД, %	менее 5	5–10	более 10
Тотальная ПЗВД, %·с	менее 520	520–850	более 850
Коэффициент чувствительности, усл. ед.	менее 0,12	0,12–0,25	более 0,25

атрию затруднено в связи с отсутствием общепризнанных параметров оценки и их нормативов. Чаще всего в клинических исследованиях регистрацию поток-зависимой вазодилатации проводят через 60 с после возникновения реактивной гиперемии [18]. Однако при этом не учитывается индивидуальная особенность формирования эндотелий-зависимого ответа.

С целью оптимизации диагностики эндотелиальной дисфункции мы предлагаем определять максимальную (пиковую) поток-зависимую вазодилатацию, тотальную поток-зависимую вазодилатацию (динамику изменения диаметра плечевой артерии на реактивную гиперемию в течение 3 мин) и коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига.

Для оценки полученных данных поток-зависимой вазодилатации нами разработаны соответствующие нормативы (табл. 3).

Нарушение поток-зависимой вазодилатации (отклонение от нормы хотя бы одного показателя) указывает на увеличение вероятности возникновения ЛГ у детей с хронической бронхолегочной патологией. Также повышает риск формирования ЛГ увеличение уровня эндотелина-1 и активности ФВ.

Далее производят отбор больных для формирования групп с наибольшим риском по развитию ЛГ. Этим детям показаны, помимо пульмонолога, динамическое наблюдение кардиолога,

контроль легочной гемодинамики и проведение целенаправленных лечебно-профилактических мероприятий.

### Выводы

1. Развитие ЛГ у детей с бронхолегочной патологией связано с сохраняющимися нарушениями ФВД в межприступный период тяжелой БА, с распространенностью БЭ и бронхообструкцией при хронических заболеваниях легких, сопровождающихся бронхоэктатическими изменениями, с наличием фиброза и смешанными вентиляционными нарушениями при ГЧП.

2. Эндотелиальная дисфункция является фактором риска формирования ЛГ у детей с хронической бронхолегочной патологией. Вероятность развития ЛГ повышается при максимальной поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии менее 10%, тотальной поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии менее 850%·с, коэффициенте чувствительности эндотелия к напряжению сдвига менее 0,25 у. е., уровне эндотелина-1 более 0,7 фмоль/мл, активности ФВ более 150%.

3. Полученные результаты позволят формировать среди больных с хронической бронхолегочной патологией группы риска по развитию ЛГ с целью динамического их наблюдения пульмонологом и кардиологом, контроля легочной гемодинамики и проведения профилактических мероприятий.

### Литература

1. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д., Корсунский А.А. Организация работы современного педиатрического пульмонологического центра. Сер. «Пульмонология детского возраста: проблемы и решения». М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии, 2008: 176 с.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Оригинал-макет, 2012: 184 с.
3. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. М.: МЕДпресс-информ, 2004: 400 с.
4. Хронические заболевания легких у детей. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., ред. М.: «Практика», 2011: 224 с.
5. Weitzenblum E. Cor pulmonale. Chron. Respir. Dis. 2009; 6: 177–185.
6. Forfia PR, Vaidya A, Wiegers SE. Pulmonary heart disease: The heart-lung interaction and its impact on patient phenotypes. Pulm. Circ. 2013; 3 (1): 5–19.
7. Galie N, Hoepfer M, Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur. Heart. J. 2009; 30 (20): 2493–2537.
8. Tudor RM, Abman SH, Braun TJ. Development and pathology of pulmonary hypertension. Am. Coll. Cardiol. 2009; 30: 3–9.
9. Wang L, Yin J, Nickles HT. Hypoxic pulmonary vasoconstriction requires connexin 40-mediated endothelial signal conduction. J. Clin. Invest. 2012; 120 (11): 4218–4230.
10. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В., Рогоза А.И. и др.

Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертензии: механочувствительность эндотелия. Физиологический журнал. 1993; 8: 1–12.

11. Авдеев С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2009; 1: 90–101.

12. Cho JS, Youn HJ, Cho EJ. Feasibility of Real-Time Three-Dimensional Echocardiography for the Assessment of Distorted Biventricular Systolic Function in Patients with Cor. Pulmonale. J. Cardiovasc. Ultrasound. 2013; 21 (2): 64–71.

13. Петровский Ф.И., Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Деев И.А. Тяжелая и терапевтически резистентная астма у детей. Аллергология. 2004; 2: 48–55.

14. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol. Rev. 2004; 56 (4): 515–548.

15. Voelkel NF. Pulmonary Hypertension. Pmph USA, 2011: 350 p.

16. Halpin D. Mortality in COPD: Inevitable or Preventable? Insights from the Cardiovascular Arena COPD. 2008; 5 (3): 187–200.

17. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? J. Am. Coll. Cardiol. 1997; 30 (2): 325–333.

18. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2011; 300 (1): 2–12.