

# Коморбидный пациент с бронхолегочной патологией: фокус на нарушения микроциркуляции

## Аннотация

Болезни органов дыхания занимают ведущие позиции в мире по распространенности и смертности, характеризуются высокой степенью коморбидности, что создает определенные сложности в их диагностике и лечении. Объединяющим звеном патогенеза респираторных заболеваний и сопутствующей патологии являются микроциркуляторные нарушения. Именно этой проблеме посвящен симпозиум «Коморбидный пациент с бронхолегочной патологией: фокус на нарушения микроциркуляции», проведенный в рамках XXX Национального конгресса по болезням органов дыхания (27–30 октября), который прошел в онлайн-режиме. На симпозиуме с докладами выступили ведущие пульмонологи России: профессор В.И. Трофимов (Санкт-Петербург), профессор И.И. Несторович (Санкт-Петербург), сотрудник кафедры общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» О.А. Лазовская (Санкт-Петербург), врач-терапевт Стационарного отделения скорой медицинской помощи НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» А.А. Лебедева (Санкт-Петербург).

**Ключевые слова:** болезни органов дыхания, бронхолегочная патология, дисфункция эндотелия.

**Для цитирования:** Коморбидный пациент с бронхолегочной патологией: фокус на нарушения микроциркуляции. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 93–96. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200526

## Conference Proceedings

# Comorbid patient with bronchopulmonary pathology: focus on microcirculation disorders

## Abstract

Respiratory diseases are highly prevalent, represent one of the leading causes of mortality worldwide and are characterized by high levels of comorbidity, which all creates certain difficulties for their diagnosis and treatment. The common link in pathogenesis of respiratory diseases and concomitant pathologies are microcirculatory disorders. It was that issue the symposium "Comorbid Patient with Bronchopulmonary Pathology: Focus on Microcirculation Disorders" was dedicated to. It was held within the framework of online XXX National Congress on Respiratory Diseases (October 27–30). Leading pulmonologists of Russia made presentations at the symposium: Professor V.I. Trofimov (St. Petersburg), professor I.I. Nestorovich (St. Petersburg), employee of the Department of General Medical Practice of the FSBEI of HE "acad. I.P. Pavlova First St Petersburg SMU" O. A. Lazovskaya (St. Petersburg), employee of the Inpatient Emergency Department of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine of the FSBEI of HE "acad. I.P. Pavlova First St Petersburg SMU" A.A. Lebedeva (St. Petersburg).

**Key words:** respiratory diseases, microcirculation disorders, endothelial dysfunction.

**For citation:** Comorbid patient with bronchopulmonary pathology: focus on microcirculation disorders. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 93–96. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200526

## Нарушения микроциркуляции у пациентов с ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологией: акцент на дисфункцию эндотелия

Сотрудник кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» О.А. Лазовская посвятила свой доклад нарушениям микроциркуляции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистой (СС) патологией, отметив, что ХОБЛ на сегодняшний день занимает 3-е место в структуре общей смертности (Всемирная организация здравоохранения, 2016), при этом за период с 1990 по 2015 г. заболеваемость ХОБЛ выросла на 44,2%, а смертность – на 11,6% [1]. Количество потерянных лет, связанных со смертью и потерей трудоспособности (DALY) у больных ХОБЛ, составляет 63,8 млн, в связи с чем ХОБЛ несет 2,6% общего бремени болезней (8-е место в мире) [1].

ХОБЛ – заболевание, характеризующееся высокой степенью коморбидности, включая СС-заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность), метаболические заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение), слабость скелетных мышц, остеопороз, анемию, депрессию и др. [2]. Считается, что в патогенезе экстрапульмонарных заболеваний при ХОБЛ основную роль играет системное воспаление, развивающееся вследствие повышенной экспрессии провоспалительных медиаторов. Однако в последние годы все большее внимание уделяется роли дисфункции эндотелия (ДЭ) и нарушениям микроциркуляции в развитии данной патологии.

Под ДЭ понимают стойкое изменение структуры и/или функциональной активности эндотелия, приводящее к нарушению регуляции сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям (повреждению вазомоторной, адгезионной, гемостатической, ангиогенной функций).

В клинической практике для диагностики ДЭ используют инструментальные (визуализация сосуда + функциональные пробы) и биохимические (эндотелин-1, оксид азота и др.) методы исследования.

По данным метаанализа, у пациентов с ХОБЛ показатели потокзависимой вазодилатации достоверно ниже, чем у лиц без ХОБЛ, что свидетельствует о наличии у них эндотелиальной дисфункции [3]. Также выявлена корреляция степени ДЭ с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов с ХОБЛ. Ранее показано, что снижение потокзависимой вазодилатации на 1% приводит к увеличению риска СС-событий на 12% [4].

Патогенез ДЭ у пациентов с ХОБЛ является многокомпонентным и включает: воспаление, оксидативный стресс (+ нарушение антиоксидантной защиты эндотелия), цитотоксический эффект компонентов табачного дыма, образование аутоантител к клеткам эндотелия, апоптоз, продукцию вазоконстрикторных медиаторов, тромбогенных, фибротических факторов и дефицит вазодилататоров.

Сегодня существует множество фармакологических агентов с эндотелиопротективными свойствами, которые могут быть использованы для коррекции ДЭ, включая следующие группы [5]:

- модуляторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы минералокортикоидных рецепторов;
- блокаторы кальциевых каналов;
- β-адреноблокаторы (III поколение, например, небиволол);
- статины (за счет «нелипидснижающих» механизмов);
- метформин (за счет «несахароснижающих» механизмов);
- антиоксиданты (ацетилцистеин, каротиноиды, витамины А, С, Е).

Однако все перечисленные группы препаратов не используются для целенаправленной коррекции ДЭ, поскольку имеют иные показания, среди которых ДЭ отсутствует. Также ни один из этих препаратов не входит в схемы лечения ХОБЛ (за исключением ацетилцистеина).

В качестве перспективных препаратов для целенаправленной коррекции ДЭ рассматриваются ингибиторы НАДФ-оксидазы и компоненты гликокаликса (сулодексид),

однако сегодня в клинической практике они отсутствуют.

Таким образом, в практическом ведении пациента с ХОБЛ можно выделить следующие актуальные вопросы и перспективные задачи:

- тщательная оценка факторов риска и их коррекция;
- адекватная терапия ХОБЛ с целью уменьшения общего СС-риска;
- применение фармакологических агентов с благоприятным влиянием на функцию эндотелия;
- совершенствование и внедрение стандартизированных методов оценки ДЭ для рутинного использования в клинической практике;
- разработка терапевтических подходов с целью коррекции нарушенной эндотелиальной функции у пациентов с ХОБЛ и коморбидной патологией.

### **Нарушения микроциркуляции у больных ХОБЛ. Особенности клиники, диагностики и лечения**

Тему нарушения микроциркуляции у больных ХОБЛ продолжил профессор ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» доктор медицинских наук В.И. Трофимов, начав свой доклад с вопросов актуальности тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у данной категории больных. Докладчик отметил, что ТЭЛА встречается с частотой 100–200 на 100 тыс. человек (0,1–0,2%), является 3-м по частоте кардиоваскулярным расстройством, 34% смертей от тромбоза глубоких вен возникает внезапно, и 59% смертей происходит в результате недиагностированной при жизни ТЭЛА. При этом у 1,5% больных ТЭЛА развивается хроническая легочная гипертензия.

У пациентов с ХОБЛ в сосудах легких происходят структурные и функциональные изменения, приводящие к повышению давления в легочной артерии и, в конечном итоге, развитию легочной гипертензии, «легочного сердца». Основные механизмы нарушения микроциркуляции в легких при ХОБЛ включают: рефлекс Эйлера–Лильестранда, ДЭ, тромбоз *in situ* (ТЭЛА) и ремоделирование сосудов (на поздних стадиях).

Факторами, предрасполагающими к развитию ТЭЛА у больных ХОБЛ, являются:

- «легочное сердце» с наличием тромбов в правом желудочке;
- нарушение агрегации тромбоцитов и фибринолиза;
- полицитемия;
- снижение уровня физической активности;
- системная воспалительная реакция организма;
- прием кортикостероидов.

По данным разных авторов, истинная частота ТЭЛА у пациентов с ХОБЛ, у которых риск тромбоэмболии оценивался как высокий, колеблется от 19 до 29% [6–10].

Также показано, что ТЭЛА мелких ветвей, или *thrombosis-in-situ*, играет важную роль в прогрессировании хронической бронхиальной обструкции. Так, нарушения кровообращения, связанные с развитием ТЭЛА мелких ветвей, определялись у 45% обследованных, у 11% – инфаркт-пневмония; при этом тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии вызвала бронхообструктивные изменения достоверно чаще ( $p < 0,02$ , относительный риск 3,7 [1,5–8,7]) [11].

Наиболее надежными и ранними симптомами ТЭЛА являются одышка, гипотония и тахикардия. Дифференциальный диагноз ТЭЛА приходится проводить с такими заболеваниями, как инфаркт миокарда, расслаивающая аневризма аорты, спонтанный пневмоторакс, бронхиальная астма и обострение ХОБЛ, пневмония и плеврит, хронический легочный тромбоз и нетромботические эмболии легочной артерии.

Для диагностики ТЭЛА используют различные методы, среди которых наиболее информативными являются перфузионная сцинтиграфия, селективная ангиопульмоногра-

фия и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

Следует отметить, что в патогенезе прогрессирования хронической бронхиальной обструкции ТЭЛА мелких ветвей не только является причиной ухудшения состояния больных, но и способствует прогрессированию эмфизематозных изменений в легких.

По данным аутопсии у больных ХОБЛ признаки немассивной ТЭЛА обнаруживаются в 39% случаев и зачастую ассоциированы с имеющейся у пациентов избыточной массой тела и декомпенсацией хронического «легочного сердца». Кроме того, ТЭЛА может наслаиваться на текущее обострение ХОБЛ [12].

Далее докладчик остановился на тактике лучевой диагностики ХОБЛ и коморбидных состояний, которая заключается в следующем:

- объем лучевого исследования зависит от клинических лабораторных показателей (D-димер, скорость оседания эритроцитов), результатов оценки функции внешнего дыхания;
- компьютерная томография выполняется с применением функциональной методики для оценки буллезных полостей и наличия воздушных ловушек;
- исследование в режиме ангиографии является необходимым при обострении заболевания, а также для контроля выявленных ранее очаговых изменений.

Лечение ТЭЛА у больных ХОБЛ зависит от тяжести тромбоза. В тяжелых случаях лечение начинают с тромболизиса, затем переходят на нефракционированные гепарины, после чего не менее 3 мес проводят терапию пероральными антикоагулянтами – варфарин, новый оральный антикоагулянт (НОАК) дабигатран. При более легком течении ТЭЛА лечение начинают с гепаринов с последующим переходом на пероральные антикоагулянты (варфарин, НОАК дабигатран – не менее 3 мес). В легких случаях и для профилактики ТЭЛА используют НОАК (ривароксабан, апиксабан) в течение не менее 3 мес.

### **Нарушения гемостаза у COVID-19-позитивного пациента, роль в патогенезе COVID-19-ассоциированной пневмонии, диагностика, лечебная тактика**

Врач-терапевт отделения скорой медицинской помощи НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» А.А. Лебедева посвятила свой доклад роли нарушений гемостаза в патогенезе COVID-19-ассоциированной пневмонии. Анализ данных более 1,5 тыс. пациентов с коронавирусной инфекцией позволил выделить следующие клинические варианты и проявления COVID-19 (собственные данные):

- 1) острая респираторная вирусная инфекция;
- 2) пневмония без дыхательной недостаточности;
- 3) острый респираторный дистресс-синдром – пневмония с острой дыхательной недостаточностью;
- 4) сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок;
- 5) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбозы и тромбоэмболии.

Нарушения гемостаза у пациентов с COVID-19-инфекцией наблюдались достаточно часто и в значительной степени влияли на прогноз и тяжесть заболевания.

По данным литературы, частота развития тромбоэмболии различной локализации у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, составляет 20–30%, венозной тромбоэмболии – 47%, включая ТЭЛА, тромбоз глубоких вен нижних и верхних конечностей [13].

Коагулопатия при COVID-19 всегда сопровождается повышением D-димера, его высокий уровень связан с неблагоприятным прогнозом заболевания, и D-димер выше 2,0 мг/л может быть предиктором неблагоприятного исхода [14].

Данные патологоанатомических исследований показали, что при COVID-19 наблюдаются различные варианты тромбоза: артериальный, венозный, на уровне микроциркуляторного русла (микротромбоз) [15]. Патогенез нарушенный гемостаза у пациентов с COVID-19-инфекцией включает как локальное повреждение эндотелия сосудов (в том числе в легких) с активацией и агрегацией тромбоцитов, повышением потребления тромбоцитов (тромбоцитопения), так и системную гиперфибриногемию. Повреждение легких при COVID-19 сопровождается выбросом большого количества провоспалительных цитокинов, вызывающих повреждение эндотелия и активирующую свертывающую систему.

Факторы, ускоряющие формирование тромба при COVID-19, включают:

- 1) индукцию «цитокинового шторма»:
  - интерлейкины ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 стимулируют экспрессию тканевого тромбопластина на иммунных клетках,
  - активация тромбоцитов, связывание их с поврежденным эндотелием;
- 2) дисфункцию клеток эндотелия (ускоряет тромбоцитическую реакцию);
- 3) подавление фибринолиза за счет подавления активности активатора плазминогена урокиназного типа, повышения высвобождения ингибитора активатора плазминогена-1.

Далее докладчик привела собственные данные по нарушению гемостаза у пациентов с COVID-19 (n=1618), которые пролечены в период с апреля по июль 2020 г. в клинике ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» (не опубликовано). Из этого числа 300 пациентов госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, из них 95 (30%) умерли. Практически у 100% умерших пациентов наблюдалось повышение уровня D-димера, а также уровней ферритина и С-реактивного белка, что свидетельствовало о роли воспаления в развитии нарушений гемостаза у больных COVID-19. В анализе крови умерших пациентов отмечалось снижение числа тромбоцитов, что могло свидетельствовать о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и коагулопатии потребления, увеличение числа лейкоцитов, а также снижение уровня гемоглобина. Тромбозы развились примерно у 1% умерших. Показано, что у пациентов с COVID-19 за несколько дней до развития тромбоэмболии и летального исхода наблюдались повышенные уровни D-димера, С-реактивного белка, ферритина и сниженный уровень фибриногена.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить:

- 1) инфекция SARS-COV-2 ассоциирована с гиперкоагуляцией на фоне системного воспаления;
- 2) основными характеристиками COVID-19-ассоциированной коагулопатии являются повышение уровня D-димера и фибриногена, небольшие изменения уровней активированного парциального тромбопластинового времени, протромбинового времени и числа тромбоцитов;
- 3) высокий уровень D-димера ассоциирован с повышенной смертностью;
- 4) тяжесть коагулопатии коррелирует с тяжестью заболевания;
- 5) профилактика тромбоэмболических осложнений показана всем больным COVID-19-ассоциированной пневмонией.

### **Роль нарушений микроциркуляции в патогенезе бронхолегочных проявлений у ревматологического пациента**

Завершающий доклад представлен заведующей кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» профессором И.И. Несторович. Докладчик отметила, что у ревматологических пациентов во-

влечение органов дыхания – распространенное явление и может проявляться интерстициальными заболеваниями, сосудистыми заболеваниями легких, заболеваниями плевры, дыхательных путей, а также вторичными поражениями легких, обусловленными терапией (оппортунистические инфекции, токсическое поражение легких, поражение легких в результате воздействия генно-инженерных биологических препаратов). Кроме того, у пациентов с ревматоидным артритом (РА) респираторная система может быть местом инициации патогенетически значимых процессов цитруллинирования [16].

Объединяющим звеном патогенеза большинства ревматических болезней являются микроциркуляторные нарушения, которые включают повышение проницаемости сосудистой стенки, васкулиты/мукоидное набухание сосудистой стенки и пароксизмальный спазм артерий и артериол. Нарушение функций эндотелия играет важную роль в развитии ревматической патологии, что обусловлено его участием не только в регуляции сосудистого тонуса, но также в процессах атерогенеза, тромбообразования, иммунных реакциях, защите целостности сосудистой стенки и т.д. Преимущественное нарушение той или иной функции эндотелия зависит от локализации патологических процессов, преобладания тех или иных медиаторов воспаления, наличия гемодинамических сдвигов.

В качестве модели ревматологического пациента предлагается рассмотреть больного, страдающего РА, представляющим собой аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящими к ранней инвалидности и снижению продолжительности жизни пациентов [17]. Серологический профиль больных РА включает ревматоидный фактор – аутоантитела иммуноглобулина (Ig) M против Fc-фрагмента IgG, которые отражают активность воспаления, а также антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), которые предшествуют появлению IgM ревматоидного фактора на доклинической стадии болезни [18]. Также показано, что АЦЦП могут служить предиктором экстраартикулярных проявлений РА [19, 20].

Наиболее частым внесуставным проявлением у больных РА является поражение легких, которое приводит к снижению качества жизни [21], летальному исходу у 10–20% больных [22] и может дебютировать до развития суставного синдрома, особенно у АЦЦП-позитивных пациентов [23].

В клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого совместно с кафедрой рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» проведено исследование, направленное на выявление признаков поражения легких у пациентов с РА (n=106), которое показало, что пульмонологические симптомы у этой категории больных встречаются довольно часто: одышка при физической нагрузке – 49,1%, кашель – 37,7%, отхождение мокроты – 29,3%, приступы удушья – 9,4%, боль в грудной клетке при дыхании – 3,8%, кровохарканье – 0,9% (собственные данные, не опубликованы). При этом у 68,9% больных РА наблюдались обструктивные нарушения, у 6,7% – рестриктивные и у 41,8% – снижение диффузионной способности легких.

При проведении МСКТ признаки патологии легких выявлены у 88% пациентов с РА, при этом в 65% случаев наблюдалось поражение легочного интерстиция (ревматоидные узелки – 22,9%, усиление периферического легочного интерстиция – 41,0%, фиброзные изменения – 18,1%), в 61% случаев – поражение бронхиального дерева (бронхообструкция – 41,0%, уплотнения стенок бронхов – 26,5%, бронхоэктазы – 8,4%).

С целью оценки перфузии («жизнеспособности») легочной ткани использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), показавшую, что

диффузные нарушения микроциркуляции присутствовали у 100% больных РА, кроме того, у большей части пациентов наблюдались локальные изменения кровотока различной степени выраженности. По данным ОФЭКТ, среди больных РА (n=56) преобладали пациенты с тяжелым (37,5%) и среднетяжелым (28,6%) течением заболевания.

Оценка соотношения структурных и сосудистых изменений в легких по данным МСКТ и ОФЭКТ показала наличие достоверной корреляции между ними ( $p < 0,01$ ).

Универсальным биохимическим маркером эндотелиального повреждения является синдекан 1 (SDC-1) [24, 25]. В нашем исследовании содержание SDC-1 у больных РА было значительно выше в сравнении с контрольной группой (без РА) – 3,5 нг/мл vs 1,1 нг/мл соответственно ( $< 0,01$ ), а также у АЦЦП-позитивных больных РА в сравнении с АЦЦП-негативными ( $p < 0,05$ , критерий Манна–Уитни). У АЦЦП-позитивных больных РА наблюдалось выраженное (2–4 балла) или слабое (1 балл) снижение легочной перфузии в зависимости от наличия или отсутствия SDC-1 ( $p < 0,01$ , критерий Манна–Уитни).

Таким образом, подводя итоги, можно сделать следующие выводы:

- снижение легочного кровотока обнаруживается у 100% больных РА, наблюдается как при интерстициальном поражении, так и при вовлечении дыхательных путей, степень выявленных сосудистых нарушений соответствует тяжести структурных изменений в легких;
- у АЦЦП-позитивных больных РА содержание SDC-1 более высокое, чем у АЦЦП-негативных, и соответствует выраженности перфузионных нарушений в легких;
- поражение органов дыхания при ревматических заболеваниях является междисциплинарной проблемой;
- диагностика поражений легких при ревматических заболеваниях основана на учете клинико-анамнестических, лабораторных данных, инструментальных методов исследования, функциональных тестов, лучевых методов, гистологических данных.

#### Литература/References

1. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. [https://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death/top\\_10/en/](https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/)
2. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *PLoS Med* 2010; 7 (3): e1000220.
3. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (12): 1211–8.
4. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis* 2007; 192 (1): 197–203.
5. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17 (2): 76–84. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84 [Vlasov T.D., Petrishev N.N., Lazovskaya O.A. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020; 17 (2): 76–84. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84 (in Russian).]
6. Lesser BA, Leeper KV Jr., Stein PD et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 102 (1): 17–22.
7. Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M et al. Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations. *Rev Mal Respir* 2002; 19 (4): 415–23.
8. Tillie-Leblond I, Mastora I, Radenne F et al. Risk of Pulmonary Embolism after a Negative Spiral CT Angiogram in Patients with Pulmonary Disease: 1-year Clinical Follow-up Study. *Radiology* 2002; 223 (2): 461–7.
9. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2012; 39 (1): 125–32.
10. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22 (130): 454–75.
11. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Лукина О.В., Бобров Е.И. Тромбоз легочной артерии в сочетании с обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017; 16 (1): 27–32. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-27-31 [Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Lukina O.V., Bobrov E.I. Pulmonary embolism in combination with a reversible and irreversible airflow obstruction. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017; 16 (1): 27–31. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-27-31 (in Russian).]
12. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. *Клиническая медицина*. 2012; 90 (10): 4–11. [Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Clinical Medicine*. 2012; 90 (10): 4–11 (in Russian).]
13. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (8): 1995–2002.
14. Zhang L, Yan X, Fan Q et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (6): 1324–29.
15. Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Коагулопатия при Covid-19: фокус на антикоагулянтную терапию. *Практическая пульмонология*. 2020; 1: 3–13. [Anaev E.Kh., Knyazheskaya N.P. Coagulopathy in Covid-19: focus on anticoagulant therapy. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2020; 1: 3–13 (in Russian).]
16. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (5): 638–41.
17. Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации. 2019. [Nasonov E.L. Rheumatology. Russian clinical guidelines. 2019 (in Russian).]
18. Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Инновационные технологии в лабораторной диагностике ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2010; 48 (2): 13–20. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1411 [Aleksandrova E.N., Nasonov E.L. Innovative technologies in the laboratory diagnosis of rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2010; 48 (2): 13–20. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1411 (in Russian).]
19. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (8): 1487–94.
20. Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J. A meta-analysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. *J Rheumatol* 2014; 41 (7): 1282–9.
21. Бестаев Д.В., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л. Исследование качества жизни больных с интерстициальным поражением легких при ревматоидном артрите. *Владикавказский медико-биологический вестник*. 2014; 19 (28): 8–13. [Bestaev D.V., Amirdzhanova V.N., Nasonov E.L. Issledovanie kachestva zhizni bol'nykh s interstitsial'nym porazheniem legkikh pri revmatoidnom artrite. *Vladikavkazskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2014; 19 (28): 8–13 (in Russian).]
22. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (3): 372–8.
23. Demoruelle MK, Solomon JJ, Fischer A et al. The lung may play a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol* 2014; 9 (3): 295–309.
24. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB et al. Syndecan-1 a Marker of Endothelial Injury is Associated with Increased Blood Product Requirement and Poor Outcomes in Trauma Patients. *J Surg Res* 2014; 186 (2): 588–9.
25. Torres Filho IP, Torres LN, Salgado C et al. Plasma syndecan-1 and heparan sulfate correlate with microvascular glycocalyx degradation in hemorrhaged rats after different resuscitation fluids. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016; 310 (11): H1468–78.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020