

УДК 616.24-036.12-06-037:616.1

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

© *Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Полунина В.А.*

**Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета
Астраханской государственной медицинской академии, Астрахань**
E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

Для прогнозирования развития артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) был проведен углубленный анализ ряда клинико-лабораторных показателей (гендерно-возрастных особенностей, стажа и тяжести ХОБЛ, состояния сосудистого эндотелия, полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота, воспалительной активности и уровня оксидативного стресса) с разработкой прогностических алгоритмов развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца при ХОБЛ. Данные алгоритмы позволяют осуществлять прогнозирование развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у больных ХОБЛ, что способствует ранней диагностике респираторно-кардиальной коморбидности, позволяет выделять группы пациентов с ХОБЛ с высоким риском присоединения АГ и ИБС и проводить в этих группах комплексные профилактические мероприятия.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, воспалительная активность, оксидативный стресс.

PROGNOSING THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION AND ISCHEMIC HEART DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Akhmineeva A.Kh., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Voronina L.P., Polunina V.A.

Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty of Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan

For prognosing the development of arterial hypertension (AH) and ischemic heart disease (IHD) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) we have carried out in-depth analysis of a number of clinical and laboratory parameters (gender-age characteristics, length and severity of COPD, the state of the vascular endothelium, polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene, inflammatory activity and the level of oxidative stress) and we have also worked out prognostic algorithms of development of arterial hypertension and ischemic heart disease in COPD. These algorithms allow making the prognosis of development of arterial hypertension and ischemic heart disease in COPD patients, which permits early diagnosis of respiratory cardiac comorbidity, allows selecting the groups of COPD patients with a high risk of AH and IHD and carrying out integrated preventive measures in these groups.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, arterial hypertension, endothelial dysfunction, inflammatory activity, oxidative stress.

В большинстве стран мира ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются актуальными медико-социальными проблемами в связи с высоким уровнем заболеваемости, инвалидности и смертности [3]. Эпидемиологические и клинические исследования последнего десятилетия отмечают рост числа пациентов, страдающих одновременно ХОБЛ и ИБС, ХОБЛ и АГ. Сочетание сердечной и легочной патологии считается прогностически неблагоприятным вследствие взаимного отягощения течения заболеваний [9].

Цель исследования – составить алгоритм индивидуального прогноза риска развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на основе анализа показателей, отражающих состояние эндотелия сосудов, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида

азота, активность воспаления, степень перекисного окисления белков и липидов, антиоксидантной защиты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012, протокол № 2).

В общей сложности было обследовано 115 человек в возрасте от 50 до 65 лет. Динамическое наблюдение за пациентами и их комплексное лабораторное и инструментально-функциональное обследование осуществлялось в условиях объединения стационар-поликлиника ГБУЗ Астраханской области «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина». Исходя из цели исследования, были выделены следующие группы

пациентов: 35 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) 2-3 стадии вне обострения; 40 пациентов с сочетанием ХОБЛ + ИБС: стенокардия напряжения 2-3 функционального класса (ХОБЛ+ИБС); 40 пациентов с сочетанием ХОБЛ + артериальная гипертензия 2 стадии (ХОБЛ+АГ).

У пациентов с сочетанием ХОБЛ+АГ, ХОБЛ+ИБС артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца развились на фоне уже диагностированной хронической обструктивной болезни легких. Длительность АГ составила $7,8 \pm 2,5$ года. Длительность ИБС – $6,2 \pm 1,3$ года. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев GOLD, с использованием материалов «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» под редакцией А.С. Белевского [2]. Диагноз АГ, определение стадии, расчет риска развития осложнений определялись на основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований согласно Национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ. Диагноз стабильной стенокардии выставляли в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» [4].

Критериями исключения явились сопутствующие болезни органов дыхания (рак, туберкулез, пневмония), злокачественные новообразования любой локализации, системные заболевания соединительной ткани, эндокринная патология, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, острые и хронические воспалительные заболевания в фазе обострения.

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия осуществлялось методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-02» в одноканальной модификации («Лазма», г. Москва), дополненной двумя ионофоретическими пробами с последовательным использованием фармакологических стимулов: 5% раствора нитропрусида натрия и 5% раствора ацетилхолина [8]. В ходе обработки результатов ионофоретических проб рассчитывали коэффициент эндотелиальной функции (КЭФ), как отношение степени прироста показателя микроциркуляции при ионофорезе ацетилхолина к степени увеличения показателя микроциркуляции при ионофорезе нитропрусида натрия [7].

На основании данных ионофоретической пробы с 5% раствором ацетилхолина (эндотелий-зависимого вазодилататора) у каждого пациента нами также делалось заключение о типе реагирования микрососудистого эндотелия. Для опреде-

ления 1 из 9 возможных типов реагирования микрососудистого эндотелия на ионофорез ацетилхолина мы использовали классификацию, предложенную Л.П. Ворониной с соавторами [6].

Исследование уровня эндотелина-1 в образцах плазмы осуществляли с помощью иммуноферментного набора для количественного определения эндотелина (1-21) в биологических жидкостях фирмы «Biomedica» (Германия). Определение уровней натрийуретического пептида типа С в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем "NT-proCNP" (каталожный номер BI-20872, фирма "Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG", Австрия).

Определение уровня С-реактивного протеина производили с применением диагностических наборов «CRP (HS) Wide Range HTI» фирмы «High Technology Inc.» (США). Определение уровня фракталкина в образцах плазмы выполняли с помощью иммуноферментного набора для количественного определения фракталкина (CX3CL1) в биологических жидкостях с применением тест-системы «RayBio Human Fractalkine» фирмы «RayBiotech, Inc.» (США).

Исследование металл-катализируемой окислительной модификации белков в сыворотке крови проводилось по методу R.L. Levine в модификации Е.Е. Дубининой (1995) посредством определения уровня карбонильных производных в сыворотке крови спектрофотометрическим методом с использованием 2,4-динитрофенилгидразина. Исследование интенсивности перекисного окисления липидов проводили по методу K. Jagi в модификации M. Uchiyama, M. Mihara с использованием 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК). Для определения содержания ТБК-активных продуктов в сыворотке крови использовали диагностические наборы «ТБК-АГАТ» фирмы «Биоконт» (Россия). Определение активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови производилось с использованием коммерческих диагностических наборов «SOD kit» фирмы «Randox Laboratories LTD», United Kingdom.

Генотипирование по полиморфному маркеру гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) проводили на геномной ДНК, выделенной из цельной крови пациентов. Полиморфные участки гена eNOS амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции. Аллели полиморфного участка eNOS 4b/4a идентифицировали путем ПДРФ-анализа [1]. Фрагменты ДНК окрашивали бромистым этидием и визуализировали в ультрафиолетовом свете на приборе UV-VIS IMAGER-II (США).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 7.0 (Stat Soft

Inc., США). Критический уровень статистической значимости принимали 5% ($p=0.05$). Для создания прогностических алгоритмов прогнозирования развития АГ и ИБС у пациентов с ХОБЛ и БА были использованы корреляционный, дискриминантный, кластерный и регрессионный анализы [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления взаимосвязи развития коморбидной патологии и гендерно-возрастных особенностей, стажа и тяжести ХОБЛ, состояния сосудистого эндотелия, полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота, воспалительной активности и уровня оксидативного стресса мы воспользовались методом общего дискриминантного анализа, позволяющего провести углубленный анализ взаимодействия предикторов и функции отклика.

В качестве категориальных предикторов выступали следующие переменные: пол, степень тяжести ХОБЛ, степень тяжести эндотелиальной дисфункции, тип реагирования сосудистого эндотелия, полиморфный вариант (4а/4б или 4б/4б генотип) гена эндотелиальной синтазы оксида азота. В качестве непрерывных предикторов выступали возраст пациентов, значение КЭФ, уровни натрийуретического пептида типа С, эндотелина-1, фракталкина, С-реактивного протеина,

карбонильных производных, ТБК-активных продуктов, значение активности супероксиддисмутазы. В качестве функции отклика выступал риск развития коморбидной патологии (0 – нет риска, 1 – есть риск присоединения АГ или/и ИБС).

По критериям Уилкса и Фишера, наибольшее воздействие на развитие респираторно-кардиальной коморбидности у больных ХОБЛ оказывают критерии: возраст больных (λ Уилкса=0.515636, F Фишера=45.55866, $p<0.000001$), стаж ХОБЛ (λ Уилкса=0.808586, F Фишера=11.48125, $p=0.000033$), степень тяжести дисфункции эндотелия (λ Уилкса=0.837728, F Фишера=9.39469, $p=0.000186$), значение КЭФ (λ Уилкса=0.887155, F Фишера=6.16916, $p=0.003006$), уровень эндотелина-1 (λ Уилкса=0.003006, F Фишера=7.00208, $p=0.001444$), уровень фракталкина (λ Уилкса=0.871840, F Фишера=7.12948, $p=0.001292$), уровень С-реактивного протеина (λ Уилкса=0.869705, F Фишера=7.26605, $p=0.001147$).

О роли эффектов в развитии определенной патологии (АГ или ИБС) можно судить по таблицам одномерных результатов (таб. 1, 2), в которых приведены данные дискриминантного анализа.

Как видно из таблицы 1, наибольшее влияние на развитие АГ у пациентов с ХОБЛ оказывает возраст (λ Уилкса=0.724242, F Фишера=13.54829, $p=0.000474$), и значение КЭФ (λ Уилкса=0.599862, F Фишера=0.35851, $p=0.000629$), отражающее тяжесть дисфункции эндотелия.

Таблица 1

Эффекты предикторов и их вклад в развитие артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких

	Значение критерия Уилкса	Значение критерия Фишера	Уровень статистической значимости критерия Фишера p
Возраст пациента	0.724242	13.54829	0.000474
Стаж хронической обструктивной болезни легких	0.615051	1.70589	0.196122
Тип реагирования микрососудистого эндотелия	0.603980	0.50519	0.479773
Коэффициент эндотелиальной функции	0.599862	0.35851	0.000629
Натрийуретический пептид типа С	0.599591	0.02919	0.864874
Эндотелин-1	0.604174	0.52626	0.470787
Фракталкин	0.599472	0.01623	0.899009
С-реактивный протеин	0.615215	1.72362	0.193844
4а-2/4б-1	0.600762	0.15616	0.694013
Карбонильные производные	0.24311	2.23157	0.142745
Продукты перекисного окисления липидов	0.01143	0.12344	0.723441
Супероксиддисмутаза	0.12455	0.85654	0.351132

Таблица 2

Евклидовы расстояния (под диагональю) и квадраты евклидовых расстояний (над диагональю) между центрами кластеров

Номер кластера	Кластер-1	Кластер-2
Кластер-1	0.000000	41.00412
Кластер-2	6.403446	0.00000

Таблица 3

Факторы риска развития артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких

	Высокий риск развития артериальной гипертензии	Низкий риск развития артериальной гипертензии
Возраст пациента	65 [61; 71]	55 [48;59]
Коэффициент эндотелиальной функции	0.77 [0.72; 0.87]	0.95 [0.88; 1.18]

Таким образом, присоединение АГ у пациентов с ХОБЛ в большей степени определяется возрастом пациента и состоянием сосудистого эндотелия. Активность воспаления и оксидативный стресс, безусловно, оказывают влияние на развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХОБЛ, что подтверждают результаты корреляционного анализа, однако при прогнозировании развития АГ являются скрытыми факторами и менее информативны в практической работе.

Опираясь на значения данных показателей методом кластерного анализа, были выделены 2 группы, соответствующие высокому и низкому риску развития АГ у пациентов с ХОБЛ. В таблице 2 приведены евклидово расстояние (под диагональю) и квадрат евклидового расстояния (над диагональю) между центрами кластеров. Из таблицы видны значительные различия между кластерами, что подтверждает успешность кластеризации.

В таблице 3 приводятся данные описательной статистики для группы с высоким риском развития АГ (Кластер 1) и низким риском развития АГ (Кластер 2) с указанием медиан, 5 и 95 процентилей.

Далее методом бинарной логистической регрессии мы попытались создать математическую модель для прогнозирования развития артериальной гипертензии у больных ХОБЛ с расчетом коэффициента вероятности развития АГ:

$$p=1/1+e^{-z}, \text{ где } z=0.31 \times \text{Возраст} + 9.36 \times \text{КЭФ} - 26.82$$

При этом показатель «Возраст» означает возраст пациента с ХОБЛ, показатель «КЭФ» – коэффициент эндотелиальной функции.

Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов модели составил 0.03, что меньше 0.05 и указывает

на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данной модели. Также значимость разработанной модели была оценена при помощи Omnibus Test. Результаты указывают на статистическую значимость модели ($\chi^2=20.819$; $df=4$; $p=0.001$).

В дальнейшем мы сделали вывод о том, что из общего числа больных (75 человек) «строго положительные» результаты получены у 34 пациентов (45.3%), ложноотрицательные (признаны тестом здоровыми, хотя являются больными) результаты у 6 пациентов (8%). «Строго отрицательные» результаты получены у 25 пациентов (33.3%), ложноположительные (признаны больными, хотя являются здоровыми) результаты получены у 10 пациентов (13.3%). В общем, правильно были распознаны 59 случаев, что составляет 78.7%. Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов $p < 0.05$, что позволяет использовать данные показатели в указанной прогностической модели. Диагностическая чувствительность разработанной нами прогностической модели составила 85%. Диагностическая специфичность теста составила 71%. Точность (диагностическая эффективность теста) составила 79%. Прогностическая ценность положительного результата составила 85%. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 71%. Была рассчитана прогностическая категориальная валидность теста. Коэффициент валидности $r=0.5$. Оценка специфичности, чувствительности, эффективности предложенного теста проведена по общепринятым методам и свидетельствует об обоснованности выбора размаха величин, соответствующих высокому риску развития АГ у пациентов с ХОБЛ.

Таблица 4

Факторы риска развития ишемической болезни сердца
у больных хронической обструктивной болезнью легких

	Низкий риск развития ишемической болезни сердца	Высокий риск развития ишемической болезни сердца
Возраст пациента	56 [48; 65]	64.5 [57; 72]
Стаж обструктивной болезни легких	7 [3; 11]	16.5 [12; 24]
Эндотелин-1	7.1 [3.1; 6.9]	12.2 [7.2; 25.7]
Фракталин	1.21 [0.38; 1.96]	2.17 [1.55; 2.78]
С-реактивный протеин	6.7 [1.1; 12.4]	9.4 [13.3; 21.4]

Наибольшее влияние на развитие ИБС у пациентов с ХОБЛ оказывает возраст (λ Уилкса=0.259562, F Фишера=16.31689, $p=0.000144$), стаж ХОБЛ (λ Уилкса=0.288038, F Фишера=25.23775, $p=0.000004$), уровень ЭТ-1 (λ Уилкса=0.240076, F Фишера=10.21227, $p=0.002154$), уровень плазменного ФК (λ Уилкса=0.315424, F Фишера=33.81752, $p=0.000001$), уровень СРП (λ Уилкса=0.261899, F Фишера=17.04890, $p=0.000106$).

Таким образом, развитие ИБС у пациентов с ХОБЛ определяется комплексом факторов: возрастом пациента, стажем самого заболевания (ХОБЛ), состоянием сосудистого эндотелия и уровнем воспалительной активации. Для практического использования нам представилось целесообразным разработать прогностический алгоритм для оценки риска развития ИБС у пациентов с ХОБЛ.

Опираясь на значения данных показателей, методом кластерного анализа были выделены 2 группы, соответствующие высокому и низкому риску развития ИБС у пациентов с ХОБЛ. В таблице 4 приведены описательные статистики для группы с высоким риском развития ИБС (Кластер 1) и низким риском развития ИБС (Кластер 2) с указанием медиан, 5 и 95 перцентилей.

Далее методом бинарной логистической регрессии мы попытались создать математическую модель для прогнозирования развития ишемической болезни сердца у больных ХОБЛ с расчетом коэффициента вероятности развития ИБС. Пошагово включая в модель факторы, оказывающие по данным ранее проведенных анализов влияние на развитие ИБС при ХОБЛ, мы получили формулу:

$$p=1/1+e^{-z}, \text{ где } z=0.92x\text{ЭТ-1} - 0.72x\text{Возраст} + 4.295x\text{ФК} + 13.86$$

При этом, показатель «Возраст» означает возраст пациента с ХОБЛ, показатель «ЭТ-1» – уровень плазменного эндотелина-1, показатель «ФК» – уровень плазменного фракталина.

Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов мо-

дели составил 0.01, что меньше 0.05 и указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данной модели. Также значимость разработанной модели была оценена при помощи Omnibus Test (Универсальный критерий коэффициентов модели). Результаты указывают на статистическую значимость модели ($\chi^2=60.761$; $df=4$; $p=0.001$).

По результатам исследования можно сделать вывод о том, что из общего числа больных (75 человек) «строго положительные» результаты получены у 38 пациентов (50.7%), ложноотрицательные (признаны тестом здоровыми, хотя являются больными) результаты у 2 пациентов (2.7%). «Строго отрицательные» результаты получены у 31 пациента (41.3%), ложноположительные (признаны больными, хотя являются здоровыми) результаты получены у 4 пациентов (5.3%). В общем, правильно были распознаны 69 случаев, что составляет 92%. Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов $p<0.05$, что позволяет использовать данные показатели в указанной прогностической модели. Диагностическая чувствительность разработанной нами прогностической модели составила 95%. Диагностическая специфичность теста составила 88.6%. Точность (диагностическая эффективность теста) составила 92%. Прогностическая ценность положительного результата составила 95%. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 88.6%. Была рассчитана прогностическая категориальная валидность теста. Коэффициент валидности $r=0.6$. Оценка специфичности, чувствительности, эффективности предложенного теста проведена по общепринятым методам и свидетельствует об обоснованности выбора размаха величин, соответствующих высокому риску развития ИБС у пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, присоединение АГ у пациентов с ХОБЛ в большей степени определяется возрастом пациента и состоянием сосудистого эндотелия. Активность воспаления и оксидативный

стресс, безусловно, оказывают влияние на развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХОБЛ, однако при прогнозировании развития АГ являются скрытыми факторами и менее информативны в практической работе.

Развитие ИБС у пациентов с ХОБЛ определяется комплексом факторов: возрастом пациента, стажем самого заболевания (ХОБЛ), состоянием сосудистого эндотелия и уровнем воспалительной активации.

Предлагаемые прогностические алгоритмы позволяют осуществлять прогнозирование развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у больных ХОБЛ, что способствует ранней диагностике респираторно-кардиальной коморбидности, позволяет выделять группы пациентов с ХОБЛ с высоким риском присоединения АГ и ИБС и проводить в этих группах комплексные профилактические мероприятия.

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых – кандидатов наук за проект «Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности» (МК-5572.2013.7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С., Глотов А.С., Иващенко Т.Э., Глотов О.С., Келембет Н.А., Останкова Ю.В., Асеев М.В., Москаленко М.В., Швед Н.Ю., Ярмолинская М.И., Козловская М.А., Беспалова О.Н., Ващукова Е.С., Баранова Е.В. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. – СПб. : Издательство «Научная литература», 2009. – 528 с.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с., ил.
3. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В., Павлов С.В., Ли В.В., Нестеренко О.И. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности // Кардиосомастика. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 31-37.
4. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Пересмотр 2009 года / под ред. Р.Г. Оганова. – М. : МЕДИ Экспо, 2009. – 389 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. Способ диагностики эндотелиальной дисфункции по типам реагирования микрососудистого эндотелия : пат. 2449282 Рос. Федерация, МПК G 01 N 33/483 / Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, И.В. Нуржанова, О.С. Полунина, С.А. Голубкина. – № 2010132337 (045781); заявлено 2.08.10; опубл. 27.04.12., Бюл. № 12. – 4 с.
7. Способ оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой : пат. 2436091 Рос. Федерация, МПК G 01 N 33/483 / И.В. Нуржанова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина. – № 2010124218 (034521); заявлено 11.06.10; опубл. 10.12.11., Бюл. № 34. – 3 с.
8. Черемис Н.К., Пискунова Г.М. Фармакологическая проба с ацетилхолином // Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова – М. : Медицина, 2005. – С. 114-118.
9. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5-14.