

**Jerzy Lewczuk**

Oddział Kardiologii, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu  
Ordynator: dr hab. med. Jerzy Lewczuk

## Nadciśnienie płucne w śródmiąższowych chorobach płuc

### Pulmonary hypertension in course of interstitial lung diseases

**Abstract**

Pulmonary hypertension is often and serious illness which develops in course of interstitial lung diseases. In this paper clinical classification, the basic statistical data concerning developing of pulmonary hypertension as well as contemporary opinion referred to pathogenesis of this disorder were shortly presented. Impact of pulmonary hypertension on prognosis in people with interstitial lung diseases, significance of particular markers and spirometric parameters and methods of measurement of blood pressure in pulmonary artery were also include in this article.

**Key words:** pulmonary hypertension, interstitial lung diseases, prognosis, pathogenesis

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 153–157**

**Streszczenie**

Nadciśnienie płucne jest częstym i poważnym schorzeniem rozwijającym się w przebiegu śródmiąższowych chorób płuc. W niniejszej pracy w zwięzły sposób przedstawiono klasyfikację kliniczną nadciśnienia płucnego, dane statystyczne dotyczące powstawania tego schorzenia, a także współczesne poglądy dotyczące patogenez tej choroby. Artykuł przedstawia także wpływ nadciśnienia płucnego na rokowanie u chorych obciążonych chorobami śródmiąższowymi płuc, znaczenie poszczególnych markerów rokowniczych i parametrów spirometrycznych oraz sposoby pomiaru ciśnienia w tętnicy płucnej.

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie płucne, śródmiąższowe choroby płuc, rokowanie, patogenez

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 153–157**

**Wstęp**

Śródmiąższowe choroby płuc (ILD, *interstitial lung diseases*) to heterogenna grupa schorzeń cechujących się rozsianymi płucnymi zmianami w obrazie rentgenowskim (RTG) klatki piersiowej, zaburzeniami wentylacji o typie restrykcyjnym i zmniejszeniem zdolności dyfuzyjnej płuc. W wielu schorzeniachILD, zwykle w zaawansowanych postaciach, pojawia się nadciśnienie płucne (PH, *pulmonary hypertension*) — początkowo wysiłkowe, następnie spoczynkowe — wpływając na ich przebieg i rokowanie. Występowanie PH wILD uwzględniono w klasyfikacji nadciśnienia płucnego,

po raz ostatni dokonanej w 2003 roku w czasie III Światowego Sympozjum Poświęconemu Nadciśnieniu Płucnemu (*III World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension*), które odbyło się w Wenecji. Zmodyfikowano na nim dotychczasową, opartą na klinice i etiopatogenezie schorzeń, klasyfikację PH z Evian z 1998 roku [1]. Według niej PH, na tle większości schorzeń zaliczanych doILD, należy zakwalifikować do 3 grupy tej klasyfikacji (PH związane z chorobami płuc i hipoksją pęcherzykową). Natomiast schorzenia tkanki łącznej zalicza się do osobnej grupy — 1.3, a sarkoidozę i rzadziej spotykane schorzenia należące doILD (histiocytoza, limfangiomiomatoza) — do grupy 5. PH (tab. 1).

**Adres do korespondencji:** Jerzy Lewczuk, Oddział Kardiologii, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, ul. Kamieńskiego 73 a, 51-124 Wrocław, tel./faks: (0 71) 325 39 44

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.12.2006 r.  
Copyright © 2007 Via Medica  
ISSN 0867-7077

**Tabela 1. Aktualna klasyfikacja nadciśnienia płucnego ustalona w 2003 roku na III World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension w Wenecji**

**Table 1. Actual clinical classification of pulmonary hypertension, III World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension, Venice 2003**

<p>1. Tętnicze nadciśnienie płucne <i>Pulmonary arterial hypertension (PAH)</i></p> <p>1.1. Idiopatyczne <i>Idiopathic (IPAH)</i></p> <p>1.2. Rodzinne <i>Familial (FPAH)</i></p> <p>1.3. Związane z <i>Associated with (APAH):</i></p> <p>1.3.1. Schorzeniami tkanki łącznej <i>Collagen vascular disease</i></p> <p>1.3.2. Wrodzonymi wadami serca z przeciekami systemowo-płucnymi <i>Congenital systemic-to-pulmonary shunts</i></p> <p>1.3.3. Nadciśnieniem wrotnym <i>Portal hypertension</i></p> <p>1.3.4. Zakażeniem HIV <i>HIV infection</i></p> <p>1.3.5. Lekami lub toksynami <i>Drugs and toxins (e.g., anorexigens, rapeseed oil, L-tryptophan, methamphetamine, and cocaine)</i></p> <p>1.3.6. Innymi przyczynami (schorzenia tarczycy, choroba spichrzeniowa glikogenu, choroba Gauchera, choroba Rendu-Oslera-Webera, hemoglobinopatie, schorzenia mieloproliferacyjne, stan po splenektomii) <i>Other (thyroid disorders, glycogen storage disease, Gaucher disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia, hemoglobinopathies, myeloproliferative disorders, splenectomy)</i></p> <p>1.4. Związane z zajęciem żył lub włóściczek płucnych <i>Associated with significant venous or capillary involvement</i></p> <p>1.4.1. Zarostowa choroba żył płucnych <i>Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)</i></p> <p>1.4.2. Płucna hemangiomatoza włóściczkowa <i>Pulmonary-capillary hemangiomatosis</i></p> <p>1.5. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków <i>Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)</i></p> <p>2. Żyłne nadciśnienie płucne <i>Pulmonary hypertension with left heart disease</i></p> <p>2.1. Schorzenia lewego przedsionka i lewej komory <i>Left-sided atrial or ventricular heart disease</i></p> <p>2.2. Lewostronne wady zastawkowe <i>Left-sided valvular heart disease</i></p>	<p>3. Nadciśnienie płucne związane ze schorzeniami płucnymi i/lub hipoksją <i>Pulmonary hypertension associated with lung diseases and/or hypoxemia</i></p> <p>3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i></p> <p>3.2. Śródmiąższowe choroby płuc <i>Interstitial lung disease</i></p> <p>3.3. Zaburzenia oddychania w czasie snu <i>Sleep-disordered breathing</i></p> <p>3.4. Hipowentylacja pęcherzykowa <i>Alveolar hypoventilation disorders</i></p> <p>3.5. Długotrwałe przebywanie na dużych wysokościach <i>Chronic exposure to high altitude</i></p> <p>3.6. Anomalie rozwojowe <i>Developmental abnormalities</i></p> <p>4. Nadciśnienie płucne na tle przewlekłej choroby zakrzepowej i/lub zatorowej <i>Pulmonary hypertension due to chronic thrombotic disease and/or embolic disease</i></p> <p>4.1. Obturacja zakrzepowo-zatorowa proksymalnych tętnic płucnych <i>Thromboembolic obstruction of proximal pulmonary arteries</i></p> <p>4.2. Obturacja zakrzepowo-zatorowa dystalnych tętnic płucnych <i>Thromboembolic obstruction of distal pulmonary arteries</i></p> <p>4.3. Zatorowość niezakrzepowa (komórki nowotworowe, pasożyty, ciała obce) <i>Non-thrombotic pulmonary embolism (tumor, parasites, foreign material)</i></p> <p>5. Inne rodzaje nadciśnienia płucnego <i>Miscellaneous</i></p> <p>Sarkoidoza, histiocytoza X, limfangiomatoza, ucisk naczyń płucnych przez węzły chłonne, guzy, zwiókniające zapalenie śródpiersia <i>Sarcoidosis, histiocytosis X, lymphangiomatosis, compression of pulmonary vessels (adenopathy, tumor, fibrosing mediastinitis)</i></p>
---	---

## Występowanie i rozwój nadciśnienia płucnego w śródmiąższowych chorobach płuc

Występowanie nadciśnienia płucnego w śródmiąższowych chorobach płuc jest zróżnicowane, zależnie od jednostki chorobowej i od stadium jej zaawansowania. Często jest przedmiotem doniesień kazuistycznych, na przykład dotyczących chorych

z alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych i układowym toczniem rumieniowatym [2, 3], chociaż w przypadku tego drugiego schorzenia PH można stwierdzić już w czasie rozpoznania u 14% pacjentów [4]. Nadciśnienie płucne stwierdzano u 25% pacjentów z zaawansowanymi schorzeniami płuc [5] i u 28% chorych z zaawansowaną sarkoidozą [6]. Rozwój PH był przedmiotem systema-

tycznych obserwacji w niektórych jednostkach chorobowych wchodzących w skład ILD. U chorych z twardziną układową Schachna i wsp. [7] stwierdzili, że NP było obecne u 38,6% z 274 chorych i ryzyko jego wystąpienia w największym stopniu zależało od wieku. Chorzy po 60. roku życia cechowali się 2-krotnie większym ryzykiem wystąpienia PH niż pacjenci poniżej 60. roku życia i obserwowano średnio 52-procentowy wzrost ryzyka jego wystąpienia z każdą dekadą życia. Nadciśnienie płucne u chorych z twardziną układową przebiega w sposób zróżnicowany. Chang i wsp. [8], którzy obserwowali 361 pacjentów z tym schorzeniem, początkowo bez PH, stwierdzili, że u 13,6% z nich rozwinęło się ono jako ciężkie, a u 26% — jako łagodne i umiarkowane. U chorych z ciężkim PH stwierdzono, że zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO, *diffusing capacity for carbon monoxide*) była niższa (48,8% przewidywanego) niż u chorych bez PH (DLCO = 56,8% przewidywanego). W czasie dalszej obserwacji wykazano, że osoby należące do grupy z łagodnym i umiarkowanym PH miały podobną szansę na rozwinięcie się ciężkiego PH oraz jego ustąpienie; wynosiła ona odpowiednio 17% i 15,6%. Rozwój ciężkiego PH wiązał się z wiekiem powyżej 47 lat, rozsianym charakterem schorzenia i obecnością PH w badaniu wstępnym.

W czasie obserwacji wyselekcjonowanej grupy 79 chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc PH stwierdzono u 31,6% badanych i jego wystąpienie wiązało się z niskim DLCO, potrzebą suplementacji tlenu i krótkim dystansem w teście 6-minutowego marszu (6 MWT, *6-min walk test*). Pacjenci z DLCO poniżej 40% przewidywanego i wymagający stosowania tlenoterapii byli obciążeni 10-krotnie większym ryzykiem rozwoju PH, definiowanego jako średnie ciśnienie w tętnicy płucnej przekraczające 25 mm Hg, oznaczone bezpośrednio w czasie badania hemodynamicznego [9].

Winslow i wsp. [4] przez 5 lat obserwowali 28 chorych z układowym toczniem rumieniowatym, odnotowując po tym okresie zwiększenie liczby chorych z PH z 14% do 43%. Jednak wzrost ocenianego echokardiograficznie skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (PASP, *pulmonary artery systolic pressure*) był łagodny, średnio z 23,4 mm Hg do 27,5 mm Hg;  $p < 0,005$ .

### **Wpływ nadciśnienia płucnego na rokowanie w śródmiąższowych chorobach płuc**

Nadciśnienie płucne w śródmiąższowych chorobach płuc wydaje się jednym z ważniejszych czynników rokowniczych, zwykle, choć nie zawsze, korelując z parametrami oddechowymi. King

i wsp. [10] stworzyli prognostyczny system punktowy, oceniając przeżycie u 238 chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc, u których średnie przeżycie od pojawienia się objawów wyniosło 80,8 (65,5–89,3) miesięcy. Przeżycie wiązało się z wiekiem, paleniem tytoniu, zakresem zmian zwłóknieniowych i z obecnością nadciśnienia płucnego na zdjęciu RTG klatki piersiowej.

W retrospektywnym badaniu Nadrous i wsp. [11], obejmującym 88 chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc i z PASP wahającym się w zakresie 28–116 mm Hg, przeżycie najsilniej korelowało z DLCO, a średnia przeżycia chorych z PASP równym lub niższym niż 35 mm Hg, wynoszącym 36–50 mm Hg oraz przekraczającym 50 mm Hg wynosiła odpowiednio 4,8 roku, 4,1 i 0,7 roku. W innym prospektywnym badaniu Lettieri i wsp. [9], opartym na hemodynamicznej ocenie ciśnienia płucnego, samodzielnym czynnikiem prognostycznym było PH, a nie były nimi nasiloną pojemność życiowa (FVC, *forced vital capacity*) i DLCO.

Schorzeniem z grupy ILD, w którym PH potencjalnie wydaje się ważniejszym czynnikiem prognostycznym niż zmiany śródmiąższowe, jest twardzina układowa. Może się to wiązać z faktem, że o wysokości PH decydują przede wszystkim zmiany w samych naczyniach płucnych. Potwierdzają to wyniki badania Lee i wsp. [12], którzy prospektywnie oceniali przeżycie u 2237 chorych z twardziną układową. Nadciśnienie płucne okazało się najważniejszym czynnikiem prognozującym zgon, który wystąpił po 3, 6 i 9 latach odpowiednio u 86%, 76% i 61% badanych.

Wykazanie, że PH jest ważnym czynnikiem rokowniczym w ILD ujawniło problemy ze sposobem jego pomiaru. Wiadomo, że najbardziej wiarygodną metodą oznaczania ciśnienia w tętnicy płucnej jest inwazyjne badanie hemodynamiczne krążenia płucnego. Natomiast jego nieinwazyjnego i prostego oznaczania za pomocą badania echokardiograficznego nie można zastosować u wszystkich chorych. Wiąże się to z niemożnością rejestracji gradientu trójdzielonego przez zastawkę trójdzieloną, który, mimo iż dobrze koreluje z wysokością PASP, może być oznaczony tylko u 24–66% pacjentów z chorobami płuc [13, 14].

Wydaje się, że użytecznym wskaźnikiem, dobrze korelującym zarówno z rokowaniem, jak i z wysokością ciśnienia płucnego, jest mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*). To uznany wskaźnik prognostyczny w lewokomorowej niewydolności serca [15] i w idiopatycznym nadciśnieniu płucnym [16]. Wartość BNP w przewidywaniu rozwinięcia się PH w ILD wykazali Leuchte i wsp. [17] u 28 chorych, głównie z idiopa-

tycznym włóknieniem płuc. W badaniu tym u chorych z ILD i podwyższonym stężeniem BNP stwierdzono istotnie bardziej ciężkie PH w czasie badania hemodynamicznego ( $40,85 \pm 3,2$  mm Hg vs.  $23,42 \pm 1,44$  mm Hg;  $p < 0,001$ ). Podwyższone stężenie BNP wykazywało 100-procentową czułość i 89-procentową swoistość w rozpoznawaniu umiarkowanego i ciężkiego PH. W niedawno opublikowanej pracy tej samej grupy badaczy na większym materiale obejmującym 176 chorych potwierdzono, że BNP może być wartościowym parametrem oceny ciężkości PH i rokowania w przewlekłych schorzeniach płuc. Czułość i swoistość BNP w identyfikacji PASP powyżej 35 mm Hg wynosiła odpowiednio 85% i 88% i wskaźnik ten umożliwiał przewidywanie zgonu w badanej grupie chorych z ILD niezależnie od nasilenia hipoksemii i upośledzenia funkcji płuc [18]. Wyniki przeprowadzonej przez Krychniak-Soszka i Kuś [19] prospektywnej obserwacji 162 pacjentów z sarkoidozą sugerują, że w stadium I tego schorzenia wartość prognostyczną może mieć oznaczenie aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*).

### Patomechanizm nadciśnienia płucnego w śródmiąższowych chorobach płuc

Patomechanizm rozwoju nadciśnienia płucnego w śródmiąższowych chorobach płuc jest złożony i często specyficzny dla poszczególnych jednostek chorobowych. W większości schorzeń kluczową rolę odgrywa hipoksja pęcherzykowa odpowiedzialna za hipoksemię powodującą vazokonstrykcję przedwłosowatych naczyń płucnych. Przedłużająca się hipoksja pęcherzykowa prowadzi do organicznych zmian w naczyniach płucnych, przejawiających się zgrubieniem błony środkowej (mięśniówki) i śródbłonka tętnic płucnych oraz do rozwoju w obrębie tętniczek płucnych mięśniówki gładkiej, której fizjologicznie są one pozbawione.

Rozwój PH często zapoczątkowuje niedostawanie regionalnego przepływu płucnego do wentylacji (V/Q, *ventilation/perfusion*) i upośledzenie wentylacji związane z uciskiem włókniejącej tkanki śródmiąższowej na oskrzeliki i pęcherzyki płucne. Istotnym elementem hipoksemii w ILD są zaburzenia dyfuzji, w rozwoju których biorą udział liczne składowe. W rozwoju upośledzenia dyfuzji istotną rolę odgrywa zaburzenie V/Q, redukcja powierzchni wymiany gazowej, a w mniejszym stopniu — zgrubienie błony pęcherzykowo-włóknistej [20]. Należy jednak podkreślić, że w pojedynczej chorobie zwłókniającej może współistnieć kilka mechanizmów rozwoju PH, często

w zależności od stadium schorzenia. W sarkoidozie, w okresie węzłowym (stadium I) PH, może — chociaż rzadko — być spowodowane przez ucisk powiększonych węzłów chłonnych na duże naczynia płucne [21]. Wysiłkowe PH może się pojawić już w stadium II sarkoidozy, w którym oprócz zmian węzłowych pojawiają się zmiany mięśniowe [22]. W późnym okresie (zwłóknienie) dominują mechanizmy związane z zaburzeniami V/Q, restrykcją wentylacji i zaburzeniami dyfuzji, zwykle powodując postępujące PH [23].

Hipoksja pęcherzykowa jest pierwotną przyczyną rozwoju PH w pylicach płuc, zwłaszcza pylicy krzemowej [24]. W zaawansowanym okresie choroby PH nasila się wskutek niszczenia naczyń płucnych przez proces zwłóknienia. Podobny proces jest przyczyną rozwoju PH w idiopatycznym włóknieniu płuc. Natomiast w twardzinie układowej, w której PH rozwija się dość wcześnie, przyczyną nadciśnienia jest naciekanie ściany naczyń płucnych przez kompleksy proteinowo-mukopolisacharydowe [25].

W patogenezie tętniczego nadciśnienia płucnego w ILD nie można pominąć reakcji neurohormonalnych, zwykle zachodzących pod wpływem hipoksji pęcherzykowej. Trakada i wsp. [26], którzy badali zmiany stężenia endoteliny 1 u 38 chorych z ILD, stwierdzili, że jej stężenie było wyższe u tych pacjentów niż w grupie kontrolnej i korelowało ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej. Wyniki tego badania sugerowały potencjalne korzyści ze stosowania inhibitorów endoteliny u chorych na zwłóknienie płucne z PH. Wyniki niektórych badań eksperymentalnych przemawiają także za możliwością stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny w ILD. W badaniu, w którym wywołano u szczurów hipoksyjne PH, stwierdzono, że po 8–14 dniach hipoksji aktywność ACE w naczyniach, wsierdziu i osierdziu prawej komory zwiększyła się, czego nie zaobserwowano w wolnej ścianie lewej komory, i korelowała ze stopniem przerostu prawej komory [27]. Sugeruje to rolę tego enzymu w remodelingu naczyń płucnych i rozwoju PH.

W innym badaniu Morrell i wsp. [28] stwierdzili, że mimo zmniejszonej o 50% aktywności enzymu w płucach była ona istotnie zwiększona w drobnych tętniczkach płucnych, które uległy muskularyzacji. Ponadto wykazano, że podanie szeregiem inhibitora konwertazy angiotensyny wyraźnie ograniczało rozplem mięśniówki gładkiej w tętniczkach płucnych. Za udziałem ACE w rozwoju nadciśnienia płucnego w ILD przemawiają również wyniki niektórych prac klinicznych. W badaniu Muller i wsp. [29], w którym porównywano aktywność ACE w płucach osób zdrowych

i u chorych z PH na różnym tle, stwierdzono, że jest ona niska u pacjentów z chorobami lewego serca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, natomiast wysoka — u pacjentów z kolagenozami lub chorobą zwłóknieniową płuc. Zwiększoną aktywność ACE wykazano także u 73% chorych na sarkoidozę [29].

Poznanie patomechanizmów rozwoju PH i wykazanie jego prognostycznej roli wILD może mieć znaczenie praktyczne. Chociaż podstawą terapii schorzeń zaliczanych doILD pozostaje leczenie przyczynowe, to zastosowanie nowoczesnych wazodylatorów krążenia płucnego, wykazujących ponadto działanie antyproliferacyjne i przeciwzapalne, a także inhibitorów konwertazy angiotensyny może być ważnym uzupełnieniem leczenia w okresie PH.

### Piśmiennictwo

- Galiè N., Torbicki A., Barst R. i wsp. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 2243–2278.
- Martusewicz-Boros M., Wiatr E., Plodziszevska M., Gawryluk D., Opoka L., Zaleska J. Zmiany w układzie oddechowym w przebiegu tocznia rumieniowatego — doświadczenia własne. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002; 70: 12–24.
- McKeown P.F., Walsh S.J., Menown I.B. Images in cardiology: an unusual case of right ventricular dilatation. *Heart* 2005; 91: 1147.
- Winslow T.M., Ossipov M.A., Fazio G.P., Simonson J.S., Redberg R.F., Schiller N.B. Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am. Heart J.* 1995; 129: 510–515.
- Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A. i wsp. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension patients with advanced lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 735–740.
- Preston I.R., Klinger J.R., Landzberg M.J., Houtchens J., Nelson D., Hill N.S. Vasoresponsiveness of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 866–872.
- Schachna L., Wigley F.M., Chang B., White B., Wise R.A., Gelber A.C. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest* 2003; 124: 2098–2104.
- Chang B., Schachna L., White B., Wigley F.M., Wise R.A. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension scleroderma. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 269–274.
- Lettieri C.J., Nathan S.D., Barnett S.D., Ahmad S., Shorr A.F. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–752.
- King T.E. Jr, Tooze J.A., Schwarz M.I., Brown K.R., Cherniack R.M. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1171–1181.
- Nadrous H.F., Pellikka P.A., Krowka M.J. i wsp. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393–2399.
- Lee P., Langevitz P., Alderdice C.A. i wsp. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *Q. J. Med.* 1992; 82: 139–148.
- Laaban J.P., Diebold B., Zielinski R., Lafay M., Raffoul H., Roche-maure J. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1989; 96: 1258–1262.
- Torbicki A., Skwarski K., Hawrylkiewicz I., Pasiński T., Miskiewicz Z., Zielinski J. Attempts at measuring pulmonary arterial pressure by means of Doppler echocardiography in patients with chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 856–860.
- Richards A.M., Nicholls M.G., Espiner E.A. i wsp. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2786–2792.
- Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M. i wsp. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *J. Cardiol.* 2001; 37: 110–111.
- Leuchte H.H., Neurohr C., Baumgartner R. i wsp. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 15: 360–365.
- Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. i wsp. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 744–750.
- Krychniak-Soszka A.H., Kuś J. Wartość rokownicza wybranych wskaźników klinicznych, radiologicznych, biochemicznych i czynnościowych w przebiegu sarkoidozy u chorych nie leczonych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002; 70: 573–582.
- Enson Y., Thomas H., Bosken C.H. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: relation of vascular resistance to abnormal lung structure. *Trans. Ass. Am. Physicians* 1975; 88: 248–255.
- Damuth T.E., Bower J.S., Cho K., Dantzker D.R. Major pulmonary artery stenosis causing pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Chest* 1980; 78: 888–891.
- Gluskowski J., Hawrylkiewicz I., Zych D., Wojtczak A., Zielinski J. Hemodynamika krążenia płucnego w spoczynku i podczas wysiłku u chorych na sarkoidozę płuc. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1982; 67: 161–167.
- Battesti J.P., Bassett G.F., Saumon G. Chronic cor pulmonale in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1978; 33: 76–84.
- Navratil M., Widimsky J., Kasalicky J. Effect of silicosis on the ventilation, distribution, and pulmonary hemodynamics. *Vnitr. Lek.* 1969; 15: 571–577.
- Naeije R.L. Pulmonary lesions in systemic sclerosis. *Dis. Chest* 1963; 44: 374–379.
- Trakada G., Nikolaou E., Pouli A., Tsiamita M., Spiropoulos K. Endothelin-1 levels in interstitial lung disease patients during sleep. *Sleep Breath.* 2003; 7: 111–118.
- Morrell N.W., Danilov S.M., Satyan K.B., Morris K.G., Stenmark K.R. Right ventricular angiotensin converting enzyme activity and expression is increased during hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 393–403.
- Morrell N.W., Atochina E.N., Morris K.G., Danilov S.M., Stenmark K.R. Angiotensin converting enzyme expression is increased in small pulmonary arteries of rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 1823–1833.
- Muller A.M., Maas M., Kozińska U., Franke F.E. Expression of angiotensin I converting enzyme in pulmonary hypertension. *Pathologie* 2006; 27: 133–139.