

М.А.Бородина, Л.А.Мерзликин, В.В.Щетинин, С.Г.Иванов, В.И.Бородина

О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Институт повышения квалификации, клиническая больница № 6 Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве РФ;
Медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва

Синдром легочной гипертензии занимает существенное место в современной терапевтической клинике, являясь одной из сложных и до конца нерешенных проблем современной медицины. Вовлечение в патологический процесс малого круга кровообращения с формированием патогенетического звена легочной гипертензии различной степени выраженности часто определяет тяжесть течения, характер и прогноз при различных заболеваниях органов дыхания и кровообращения [8,22,41,42,47,50].

Актуальность проблемы легочной артериальной гипертензии усугубляется возрастающей во всем мире частотой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), представляющей наибольшую угрозу при развитии нарушений легочной и внутрикардиальной гемодинамики [1,8,17,46]. В связи с высокой распространенностью, неуклонным ростом заболеваемости и смертности и колоссальным экономическим ущербом, наносимым обществу, проблема ХОБЛ из пульмонологической переходит в кардиопульмонологическую [2,42,44]. Особенное неблагоприятное положение этой тенденции придают данные о поздней диагностике ХОЗЛ. По данным Европейского респираторного общества лишь в 25% случаев заболевания диагностируются своевременно [27,33].

Гемодинамические нарушения малого круга кровообращения (МКК) в конечном итоге определяют прогноз жизни больных ХОБЛ, который особенно неблагоприятен при стабилизации легочной гипертензии и развитии правожелудочковой недостаточности [25,68]. Хроническое легочное сердце (ХЛС) составляет около 1/3 всех заболеваний сердца. По распространенности и частоте летальных исходов в последние 10–15 лет декомпенсированное ХЛС занимает 3-е место после острого инфаркта миокарда и гипертонической болезни, составляя до 30% летальности от недостаточности кровообращения [5]. По данным патолого-анатомических исследований умерших от ХОБЛ легочное сердце обнаруживается в 80–82,1% [43].

Однако термин "хроническое легочное сердце", предложенный экспертами ВОЗ (1960), не удовлетворяет клиницистов вследствие того, что легочная гипертензия, изменения в легочных сосудах и правом желудочке сердца развиваются раньше, чем клинически, рентгенологически, электрокардиографиче-

ски определяется гипертрофия правой половины сердца. Поэтому правильно ставится вопрос о раннем выявлении легочной гипертензии (ЛГ) — как ранней стадии ХЛС.

Важность определения давления в системе легочной артерии при оценке гемодинамики МКК обусловлена тем, что геометрические параметры и функциональные особенности легочных сосудов определяют взаимоотношение между давлением и кровотоком в МКК, влияя как на функции сердца, так и на функции легких [15,35,45,46]. Некоторые авторы полагают, что для правильной оценки гемодинамических изменений в МКК недостаточно учитывать только уровень давления в легочной артерии, но необходимо измерять сердечный выброс [5,29]. Согласно одним исследованиям у больных ХОБЛ компенсаторное увеличение минутного объема сердца (МОС) и перестройка центральной гемодинамики по гиперкинетическому типу происходят на ранних стадиях за счет нарастания числа сердечных сокращений при достаточной контрактильной способности миокарда [11,38]. Другие авторы, напротив, считают, что при этих заболеваниях происходит снижение МОС, которое связано с уменьшением венозного возврата крови к сердцу и понижением сократительной способности миокарда [5,15,24,52].

За последние годы в связи с широким применением неинвазивных высокоинформативных методов выявления и оценки степени выраженности синдрома ЛГ получены новые данные о механизмах развития ЛГ при бронхолегочной патологии. Патогенез ХЛС сложен и включает много факторов, ведущих к повышению легочного сосудистого сопротивления и гипертонии малого круга [27,58,67].

У больных ХОБЛ ведущую патогенетическую роль играет обструкция бронхов, возникающая вследствие рецидивов хронического воспаления и вовлечения в процесс терминального отдела дыхательных путей. Причиной, вызывающей изменения легочной гемодинамики при бронхиальной обструкции, является альвеолярная гипоксия при нарастающей неравномерности альвеолярной вентиляции [41,42]. Насыщение крови кислородом ниже 85% обычно вызывает повышение давления в легочной артерии. Феномен спазма мелких легочных артерий в ответ на

альвеолярную гипоксию, описанный в классическом труде Эйлером и Лильестрандом в 1946 г., приводит к возрастанию общего легочного сосудистого сопротивления и повышению давления в МКК [26,48,55]. По мере прогрессирования воспалительно-склеротического процесса в легких альвеолярная гипоксия ведет не только к повышению давления в системе легочной артерии, но и способствует развитию артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии, усугубляя течение ЛГ [35,50]. Эффект гипоксии может быть усилен ацидозом, который также оказывает прямое, хотя менее выраженное влияние на легочные сосуды. В результате гипертрофии гладкой мускулатуры легочной артерии и периферических легочных сосудов легочное сосудистое русло становится более ригидным и менее реактивным к изменениям сердечного выброса. В этих условиях правые отделы сердца, и в первую очередь правый желудочек, испытывают перегрузку давлением, а затем при появлении недостаточности трехстворчатого клапана развивается перегрузка объемом, что приводит к гипертрофии и дилатации правого сердца [7,15,44]. С развитием правожелудочковой недостаточности, которая является терминальной стадией ХЛС, выживаемость больных сокращается до 1,5–2 лет [34,47].

Спорным вопросом, по мнению ряда исследователей, остается роль ЛГ в развитии декомпенсации правого желудочка [2,39]. *Н.Р.Палеев и соавт.* [35] считают возникновение стойкой ЛГ при ХОБЛ признаком истощения компенсаторных возможностей МКК, при этом гипертрофию правого желудочка рассматривают как поздний и необязательный признак этих заболеваний, а термин ХЛС недостаточным для отражения сущности сердечно-легочных расстройств; их адекватно отражает термин "вторичная легочная гипертензия". По мнению *Н.В.Путова* и *Н.И.Егурнова* [39], значение ЛГ при заболеваниях легких сильно преувеличено. Это в значительной степени объясняется тем, что имеются трудности для прямого измерения давления в легочной артерии в условиях терапевтической клиники, а многочисленные неинвазивные методы не дают точных данных.

В последнее 10-летие появились новые данные о развивающемся при легочном сердце процессе ремоделирования легочных сосудов и правого желудочка, многие годы остававшемся вне поля зрения интернистов [23]. В основе этого процесса лежит обусловленная гипоксемией ЛГ и опосредованное ею изменение уровня нейрогормонов. Значительно повышается активность основных гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ангиотензина II и альдостерона [3,16,66]. Установлено, что уровень компонентов РААС и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), продуцируемого эндотелиальными клетками сосудов, коррелирует со степенью гипоксии, а декомпенсированное легочное сердце и дыхательная недостаточность сопровождаются у части больных увеличением активности как плазменных, так и тканевых компонентов РААС [5]. Согласно со-

временным представлениям, повышение активности РААС является основным фактором развития фиброза и гипертрофии. При легочно-сердечной недостаточности альдостерон обладает целым спектром нежелательных воздействий. Результаты исследований свидетельствуют о том, что на клеточном уровне данному нейрогормону отводится важная роль в активации фибробластов и развитии периваскулярного/интерстициального миокардиального фиброза, а значит и ремоделирования сердца и сосудов. Развитие миокардиального фиброза изменяет жесткость миокарда, ведет к развитию диастолической дисфункции и сердечной недостаточности. Именно прогрессирование ЛГ запускает механизм сосудистого ремоделирования правого желудочка, приводящего к развитию легочного сердца. Это утверждение делает клинически перспективной идею комбинированной длительной блокады действия РААС [3].

В настоящее время установлена важнейшая роль эндотелия легочных сосудов в изменениях легочного кровотока при ХЛС, так как эндотелий легких метаболизирует вазоактивные вещества (ангиотензин I, брадикинин, простагландины) в зависимости от напряжения кислорода [14,58,61,69]. Этот процесс является кальцийзависимым [63]. Эндотелий сосудов легких продуцирует 3 мощные вазодилатирующие субстанции: простациклин, эндотелий гиперполяризующий фактор и эндотелий расслабляющий фактор (ЭРФ). Освобождению из эндотелиальных клеток простагландинов и ЭРФ способствует брадикинин, являясь прямым вазодилататором. Показано, что простациклин вызывает селективную легочную вазодилатацию у пациентов со вторичной ЛГ на фоне фиброза легких, также ингибирует коагуляцию посредством дезагрегации тромбоцитов, что представляет значительный практический интерес. Уменьшение вазодилатации при гипоксии может быть обусловлено как снижением высвобождения ЭРФ, так и уменьшением восприимчивости этой субстанции гладкими мышцами сосудов [56,59,62].

Делаются попытки применения для лечения ЛГ антагонистов рецепторов эндотелина (босентана, ситаксентана). Эндотелин-1 вызывает легочную и системную вазоконстрикцию, обладает отрицательным инотропным эффектом. Эндотелин-1 вырабатывается при увеличении количества эндотелиальных клеток сосудов легких, которое отражает пониженную продукцию NO эндотелием. Действие эндотелина-1 на рецепторы поверхности гладкомышечных клеток сосудов вызывает спазм легочных сосудов и гипертрофию их стенки. Показана тесная связь между высоким уровнем эндотелина-1 в плазме крови, усилением экспрессии рецепторов эндотелина-1 на поверхности эндотелия легочных сосудов и развитием ЛГ и гипертрофии правого желудочка сердца [56]. В работе *Т.В.Мартынюк и соавт.* [28] проводилось изучение дисфункции эндотелия у 22 больных первичной ЛГ и 14 пациентов со вторичной ЛГ. Выявленное повышение уровней вазоконстрикторных

веществ (метаболита тромбосана A_2 и эндотелина-1) и снижение метаболита простаглицлина подтверждает механизм развития констрикции мелких легочных артерий, а также ремоделирования легочных сосудов с гипертрофией интимы и меди сосудистой стенки независимо от этиологии ЛГ. В связи с крайне высокой стоимостью лечения и неполной изученностью вопрос о внедрении в клиническую практику принципиально новых классов препаратов на сегодняшний день остается открытым [44].

Исследованиями зарубежных и отечественных авторов убедительно доказана несомненная роль в патогенезе ЛГ микроциркуляторных расстройств, которые могут выявляться еще при отсутствии клинических, рентгенологических, электрокардиографических признаков ЛГ и перегрузки правых отделов сердца у больных с бронхообструктивным синдромом при нормальных показателях давления и объемного кровотока [26,40]. Большое значение в увеличении сопротивления кровотоку в легких и нарастании ЛГ приобретает компенсаторный эритроцитоз, наряду с которым наблюдаются структурные и функциональные изменения важнейших клеточных элементов крови. При морфологическом исследовании наблюдается набухание и дегрануляция тромбоцитов с высвобождением биологически активных веществ, в частности вазоактивных веществ, способствующих повышению давления в МКК [40]. По мнению многих авторов, медиаторами гипоксической вазоконстрикции могут быть гистамин, ангиотензин, катехоламины, серотонин, простагландины, молочная кислота и некоторые другие вещества [12,43,64].

В связи с нерешенностью проблемы изучения состояния легочно-сердечной гемодинамики у пульмонологических больных наиболее перспективными представляются неинвазивные ультразвуковые методы исследования — эхокардиография и доплерокардиография, дающие возможность диагностики начальных проявлений ЛГ и легочного сердца [1,30,32,42,51]. Основной вклад доплеровской эхокардиографии при ХЛС заключается в возможности точной диагностики повышения давления в легочной артерии даже при минимальной трикуспидальной регургитации, особенно на ранних этапах заболевания, когда гемодинамические нарушения нередко маскируются сопутствующей дыхательной недостаточностью [9,31,53]. Учитывая, что в основу общепринятого понятия "легочное сердце" положено именно наличие гипертрофии миокарда и размеров правого желудочка у пульмонологических пациентов, точное определение толщины миокарда и размеров полости правого желудочка у данных больных имеет особое значение [6]. Адекватность определения давления в легочной артерии по результатам эхокардиографии с расчетом функциональных объемов правого желудочка для оценки степени выраженности ЛГ подтверждается данными авторов, показавших значительную корреляцию данных, получаемых при эхографии и катетеризации легочной артерии, и даже лучшую вос-

производимость эхографических данных по сравнению с катетеризационной манометрией при гипоксической ЛГ [10].

При длительном повышении давления в системе легочной артерии закономерно возникает дисфункция правого желудочка и нередко левого желудочка. *Н.В.Путлов* [39] отмечает, что ХЛС не следует рассматривать как поражение только правых отделов сердца. Однако для возникновения дисфункции или гипертрофии левого желудочка у больных с ХЛС авторы не находят однозначного объяснения. Спорность вопроса о влиянии ЛГ на функцию левого желудочка обсуждается в работах *Н.Н.Дундукова и соавт.* [18], *Н.А.Кузубовой* [26]. Авторы высказывают сомнения, что ухудшение функции левого желудочка вызвано ХОЗЛ. *Б.Я.Барн* [4] считает, что миокард левого желудочка при ХОЗЛ поражается, но его гипертрофии при этом не обнаруживается, хотя показатели насосной функции левого желудочка снижены уже на ранних этапах дыхательной недостаточности. Изменения левого желудочка связывают со смещением межжелудочковой перегородки при ее гипертрофии или дилатации правого желудочка на фоне увеличения давления в нем, метаболическими нарушениями в условиях гипоксии, изменениями внутригрудного давления [24,37]. Кроме того, развитию дистрофических изменений миокарда могут способствовать токсикоаллергические воздействия на миокард, а также длительное применение адреномиметиков и кортикостероидов. В настоящее время высказывается мнение о наличии общего фактора, влияющего на изменение функции обоих желудочков. Установлена зависимость между насыщением артериальной крови кислородом, фракцией изгнания левого желудочка, нарушением функции правого и процессом фиброза в обоих желудочках [54,60]. При анализе гемодинамических изменений на ранних стадиях ХЛС выявляется диастолическая дисфункция правого желудочка [36], которая усугубляет признаки легочного или системного застоя [13,19], ведет к повышению давления в предсердиях [57,65,67]. При стабильной ЛГ происходит дальнейшее увеличение объемов, уменьшается фракция изгнания правого желудочка, снижается сократительная функция левого желудочка [20,21,35].

Вместе с тем, несмотря на большое количество работ, посвященных этой проблеме, многие механизмы декомпенсации правого желудочка остаются дискуссионными, особенно в тех случаях, когда давление в легочной артерии нормальное или незначительно повышенное. Развитие гипертрофии и недостаточности правого желудочка может наблюдаться при относительно невысоком давлении в легочной артерии, когда среднее давление в ней не превышает 40–50 мм рт.ст., гипертрофия и дилатация нередко развиваются одновременно, а в некоторых случаях и вовсе имеется дилатация без гипертрофии и ЛГ. Есть основания полагать, что эти изменения являются результатом сложных влияний на миокард и в целом на сердечно-

сосудистую систему разнообразных факторов: гипоксемии, гиперкапнии, нарушений кислотно-щелочного равновесия и электролитного состава крови, повышенного выброса в кровь биологически активных веществ, гормонов, а также продуктов воспаления из патологического очага [31].

В последние годы накапливаются сведения о роли наследственных факторов в развитии правожелудочковой недостаточности у больных ХОЗЛ — наследственные патологические изменения сократительной способности миокарда правого желудочка были выявлены у коренного населения высокогорных районов Памира. Полученные данные свидетельствуют о причастности аутоиммунных реакций к снижению сократительной способности миокарда правого желудочка. Отмечено появление в крови антител к мембранным белкам кардиомиоцитов и выраженная сенсibilизация к сердечному антигену, что свидетельствует о возникновении аутоиммунных процессов.

Таким образом, разрозненные и нередко противоречивые данные многочисленных работ не отражают в полной мере всех сложных звеньев патогенеза формирования ЛГ при ХОЗЛ, что требует дальнейшего углубленного изучения с использованием современных высокоинформативных методов диагностики [64].

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.Н. и др. ХОБЛ. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–34.
2. Александров А.Л., Некласов Ю.Ф., Александрова Н.И. и др. Частота и выраженность легочной гипертензии у больных с заболеваниями легких и сердца. Клини. мед. 1990; 5: 71–74.
3. Арутюнов Г.П., Корсунская М.И., Чернявская Т.К. и др. Клиническая эффективность и безопасность длительной комбинированной блокады действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тер. арх. 2000; 10: 52–56.
4. Барт Б.Я., Пащикова Т.Л., Бащинский С.Е., Осипов М.А. Функция левого желудочка у больных с ХНЗЛ. Кардиология 1987; 3: 66–68.
5. Бодруг Н.И. Дифференцированные методы медикаментозного лечения и профилактики застойной сердечной недостаточности у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1994.
6. Бородин М.А., Муколина В.Н., Бородин В.И. и др. Ранняя диагностика легочного сердца у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. В кн.: Научные достижения в практическое здравоохранение: Материалы 5-й науч.-практ. конф. Института повышения квалификации Федерального управления "Медбиоэкстрем" при МЗ РФ. М.; 2002. 161–163.
7. Валяев Д.Н. Оценка гемодинамики правого отдела сердца и малого круга кровообращения у больных ХНЗЛ. В кн.: Современная диагностика в практическом здравоохранении: Тезисы докладов Юбилейной науч.-практ. конф. Самара; 1996. 85–87.
8. Волкова Л.И., Штейнгардт Ю.Н. Легочная гипертензия при хроническом бронхите. Томск; 1987.
9. Воробьев Л.П., Маев И.В., Мерзликін Л.А. Особенности легочной гемодинамики у больных хроническим бронхитом по данным Допплер-эхокардиографии. Сов. мед. 1991; 10: 51–53.
10. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Аббасов Н.А. и др. Значение некоторых косвенных методов диагностики легочной гипертензии. Пробл. туб. 1991; 10: 28–30.
11. Гельфер Л.Ф. О взаимоотношениях газообмена, микроциркуляции, кининов крови у больных ХНЗЛ с дыхательной недостаточностью. Тер. арх. 1986; 4: 21–23.

12. Гендлин Г.Е., Карбиненко А.А., Киркин Б.В. и др. Гемодинамика и толерантность к физической нагрузке у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Воен.-мед. журн. 1986; 3: 22–26.
13. Глотов М.Н., Мазур Н.А. Диастолическая функция левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1994; 1: 89–93.
14. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. Там же 2001; 2: 50–59.
15. Данилов Л.Н. Легочная гипертензия при обструктивном синдроме (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л.; 1987.
16. Демихова О.В., Дегтярева С.А. Хроническое легочное сердце: применение ингибиторов АПФ. Лечащий врач 2000; 7: 19–20.
17. Диагноз в пульмонологии. (Дискуссия за круглым столом). Тер. арх. 1990; 3: 7–15.
18. Дундуков Н.Н., Александров А.Л., Перлей В.Е. Систолическая архитектура левого желудочка сердца у больных хроническим обструктивным бронхитом. В кн.: 3-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тезисы докладов. СПб; 1992. № 501.
19. Жаринов О.И., Антоненко Л.Н. Нарушение расслабления миокарда: патогенез и клиническое значение. Кардиология 1995; 4: 57–60.
20. Жданов В.Ф., Александров А.П., Перлей В.Е., Дундуков Н.Н. О некоторых итогах изучения хронического легочного сердца. В кн.: Современные проблемы клинической и практической пульмонологии. СПб; 1992. 63–73.
21. Заволовская Л.И. Ремоделирование системы кровообращения и дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
22. Заволовская Л.И., Орлов В.А. Современный взгляд на патогенез легочной гипертензии, формирование хронического легочного сердца и некоторые аспекты терапии. Пульмонология 1996; 1: 62–68.
23. Заславская Л.И. Ремоделирование системы кровообращения и дыхания у больных хроническим бронхитом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
24. Кошля В.И. Гемодинамические и гуморальные факторы развития хронической сердечной недостаточности у больных ревматическими пороками сердца и хроническими обструктивными заболеваниями легких в процессе длительного амбулаторного наблюдения и лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1989.
25. Кудайбердиев З.О. О диагностике гипертрофии правого желудочка при легочном сердце у больных хроническим бронхитом. Клини. мед. 1991; 5: 90–94.
26. Кузубова Н.А. Роль микроциркуляторных и гемореологических изменений в патогенезе бронхиальной астмы, хронического обструктивного бронхита и их лечебная коррекция тренталом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1986.
27. Куценко М.А., Новиков Ю.К. Лечение хронического бронхита. Рус. мед. журн. 2001; 9 (5): 173–176.
28. Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией. Кардиология 1997; 10: 25–30.
29. Матковский С.К. Нарушения гемодинамики и методы их медикаментозной коррекции на различных этапах формирования легочного сердца: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1993.
30. Мерзликін Л.А., Воробьев Л.П., Маев И.В. Количественная оценка легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным бронхитом по данным доплероэхокардиографии. В кн.: Материалы 1-го Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания. Киев; 1990; 424.
31. Мерзликін Л.А. Клинико-функциональные взаимоотношения и вопросы терапии синдрома легочной гипертензии при некоторых заболеваниях внутренних органов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1997.
32. Мухарлямов Н.М. Клиническая ультразвуковая диагностика: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1987; т.1: 132–136.
33. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких: современные подходы к терапии. Consilium Medicum 2001; 3 (12): 584–587.

34. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Черейская Н.К. Легочная гипертензия и поражение сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких. Кардиология 1985; 10: 58–63.
35. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Черейская Н.К. Легочные гипертензии при заболеваниях легких. В кн.: Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. М.; 1990; т.3: 245–287.
36. Перлей В.Е., Дундуков Н.Н., Рыбкина Т.В. Диастолическая функция правого желудочка сердца у пульмонологических больных по данным импульсной эходоплерокардиографии. Кардиология 1992; 2: 75–78.
37. Перлей В.Е., Дундуков Н.Н. Функция межжелудочковой перегородки у пульмонологических больных. Пульмонология 1993; 2: 49–52.
38. Портнягин В.Ф., Григорьев Е.Г. О роли нарушений легочного и бронхолегочного кровообращения в развитии легочного сердца. В кн.: Хронический бронхит и легочное сердце. Л.; 1983. 134–136.
39. Путлов Н.В., Егурнов Н.И. Легочное кровообращение в норме и патологии. В кн.: Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. М.; 1989; т.1: 177–192.
40. Сахарчук И.И., Денисенко Г.Г., Дзедман М.И. Особенности нарушения микроциркуляции в процессе формирования хронического легочного сердца. Врач. дело 1990; 1: 53–59.
41. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце в терапевтической практике. М.; 1995.
42. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М: ЗАО "Изд-во БИНОМ", СПб: "Невский диалект"; 1998. 192–215.
43. Хроническое легочное сердце (актуальные вопросы лечения). Mikhail Chkolnik, Ahmed Tufigk Sheykhb, I.V. Butorov, P.F. Fuduley. <http://medicus.mednet.md/bibl/confmil/chkoln2.htm>.
44. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению легочного сердца. Рус. мед. журн. 2000; 8 (2): 83–87.
45. Черейская Н.К. Гемодинамика и сократительная функция миокарда у больных хроническим обструктивным бронхитом с легочной гипертензией. Тер. арх. 1991; 3: 51–57.
46. Черейская Н.К. Гемодинамика и функция миокарда при хроническом обструктивном бронхите, осложненном легочной гипертензией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1992.
47. Чучалин А.Г. Дыхательная недостаточность при обструктивных заболеваниях легких. Тер. арх. 1990; 3: 3–7.
48. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Функциональный диагноз у больных хронической обструктивной болезнью легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ", СПб: "Невский диалект"; 1998. 130–145.
49. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. Тер. арх. 2001; 8: 28–33.
50. Шарапановский В.И. Нарушения газового состава крови, гемодинамики и пути их медикаментозной коррекции у больных хроническим обструктивным бронхитом: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1995.
51. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.; 1993.
52. Шишин В.И., Марусинов В.Е., Ямпольская Л.И., Северовстокова В.И. Состояние гемодинамики и метаболизма у больных в различные фазы течения бронхиальной астмы. Анестезиол. и реаниматол. 1986; 6: 47–50.
53. Щетинин В.В., Берестень Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография. М.: Медицина; 2002.
54. Archer S.L., Weir E.K. Mechanisms in hypoxic pulmonary hypertension. In: Pulmonary circulation: Advances and controversies. Amsterdam: Elsevier; 1989. 87–107.
55. Euler U.S., Liljestrand J. Observation on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol. Scand. 1946; 12: 301–320.
56. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N. Engl. J. Med. 1993; 328 (24): 1732–1739.
57. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. Ibid. 1991; 325: 1557–1564.
58. Higenbottan T., Rod'iguez-Roisin R. Highlights on pulmonary hypertension: a commentary. Eur. Respir. J. 1993; 6 (7): 932–934.
59. Johns R.A., Linden J.M., Peach M.J. Endothelium-dependent relaxation and cyclic GMP accumulation in rabbit pulmonary artery are selectively impaired by moderate hypoxia. Circ. Res. 1989; 65: 1508–1515.
60. Kohama A., Tanouchi J., Masatsugu H. et al. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. Chest 1990; 98: 794–800.
61. Mazmanian G.M., Baudet B., Brink C., Cerrina J. et al. Methylene blue potentiates vascular reactivity in isolated rat lungs. J. Appl. Physiol. 1989; 66: 7K–8K.
62. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 1988; 333 (6174): 664–666.
63. Peach M.J., Singer H.A., Izzo I., Loeb A.L. Role of calcium in endothelium-dependent relaxation of arterial smooth muscle. Am. J. Cardiol. 1987; 59: 35A–43A.
64. Porcelli R., Ventura D., Mahoney W. et al. Role of histamine in regulating pulmonary vascular tone and reactivity. J. Appl. Physiol. 1981; 51: 1320–1325.
65. Rose C.E., Jr., Kimmel D.P., Gidine R.L. et al. Synergistic effects of acute hypoxemia and hypercapnic acidosis in conscious dogs. Renal dysfunction and activation of the renin-angiotensin system. Circ. Res. 1983; 53: 202–213.
66. Stauffer I.C., Gaash W.N. Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction. Progr. Cardiovasc. Dis. 1990; 32: 319–322.
67. Weidemann H.P., Matthay R.A. Cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Circulatory pathophysiology and management. Clin. Chest Med. 1990; 11 (3): 523–545.
68. Weir E.K. Pulmonary hypertension / Eds E.K.Weir, J.T.Reeves. New York: Futura; 1984.

Поступила 01.07.02