

## **КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

БАХТИНОВА Е. А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

**Резюме.** В обзоре научных публикаций были проанализированы клинико-морфологические аспекты хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и вопросы о ранней диагностике. Большой промежуток времени между началом болезни и появлением первых ее клинических признаков приводит к тому, что, к сожалению, в большинстве случаев больные с ХОБЛ обращаются за медицинской помощью поздно, когда возможности терапии ограничены. В обзоре рассмотрены этиологические факторы, способствующие развитию ХОБЛ, современная классификация, дан анализ значимости спирометрии, электрокардиограммы, ультразвукового исследования в постановке диагноза ХОБЛ на начальных стадиях проявления болезни. Дано оценка патологическим изменениям, которые приводят к возникновению легочной гипертензии, а также механизм формирования хронического легочного сердца у больных ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хронический обструктивный бронхит, легочная гипертензия, хроническое легочное сердце, дисфункция эндотелия.

**Abstract.** Clinical and morphological aspects of chronic obstructive pulmonary diseases and questions of early diagnostic where analyzed in the review of scientific articles. There is a big distance between beginning of the disease and first manifestation. That is why patients with COPD ask for medical help too late in majority of cases, when the possibility of treatment is limited. In the article present etiology factors, which promote progress of COPD. Modern classification, analysis of significance of spirometry, electrocardiogram, ultrasound investigation for making of diagnose COPD during first stages of disease was given in the article also. Value of pathological changes, which lead to pulmonary hypertension and mechanism of formation of chronic pulmonary heart was presented.

**Key words:** chronic obstructive bronchitis, pulmonary hypertension, chronic pulmonary heart, endothelial dysfunction.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210026, г. Витебск, ул. Урицкого, 10-14, тел 364-164, 7106350. - Бахтинова Е.А.

### Актуальность проблемы.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [1,2]. В структуре заболеваемости ХОБЛ входят в число лидирующих по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и занимают четвертое место среди причин смерти [3,4]. При этом в развитых странах мира прогнозируется увеличение смертности от ХОБЛ в недалеком будущем. ХОБЛ наносят значительный экономический ущерб, связанный с временной и стойкой утратой трудоспособности самой активной части населения [5]. В то время как за последнее 10-летие смертность от всех заболеваний снизилась на 22%, смертность от ХОБЛ увеличилась на 28% [6].

По мнению одних исследователей ХОБЛ - собирательное понятие, которое объединяет группу хронических болезней дыхательной системы: хронический обструктивный бронхит (ХОБ), эмфизема легких (ЭЛ), бронхиальная астма (БА) тяжелого течения. В США и Великобритании в понятие "хронические обструктивные болезни легких" включают также муковисцидоз (МВ), облитерирующий бронхиолит (ОБ) и бронхэкстatischeкую болезнь (БЭ) [5].

По данным ряда других авторов бронхиальная астма не включается в понятие ХОБЛ. Они считают, что выделение ХОБЛ в самостоятельную нозологическую форму является одним из важнейших событий в современной пульмонологии, позволяющих отличать эту болезнь от другой широко распространенной нозологической формы, проявляющейся синдромом обструкции дыхательных путей – бронхиальной астмы (БА) [7].

Термин "ХОБЛ" предпочтительнее, чем "хронический бронхит", потому, что при заболевании в патологический процесс вовлекаются не только бронхи, но и все без исключения функциональные и структурные элементы легочной ткани (альвеолярная ткань, сосудистое русло, плевра, дыхательная мускулатура). Понимание и знание особенностей этой патологии заставляет считать "ХОБЛ" термином, более полно и глубоко описывающим это заболевание. Таким образом, ХОБЛ – это самостоятельная нозологическая форма, характеризующаяся прогрессирующими нарастанием необратимой обструкции в результате хронического воспаления, индуцированного поллютантами, в основе которого лежат грубые морфологические изменения всех структур легочной ткани с вовлечением сердечно-сосудистой системы и дыхательной мускулатуры. ХОБЛ является заболеванием, приводящим к ограничению физической работоспособности, инвалидизации пациентов и в ряде случаев к смерти [7].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время определяется как заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока, которое носит, как правило, неуклонно прогрессирующий характер и связано с воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными агентами и газами [8].

Цель: провести обзор современной научной литературы отечественных и зарубежных авторов по клинико-морфологическим аспектам хронической обструктивной болезни легких.

### Классификация.

ХОБЛ классифицируется по степени тяжести. В основе классификации используются два критерия: клинический, учитывающий основные клинические симптомы – кашель, наличие мокроты и одышки; функциональный – учитывающий степень обратимости обструкции дыхательных путей. Все приводимые в классификации значения ОФВ<sub>1</sub> являются постбронходилатационными. Это значит, что степень тяжести ХОБЛ оценивается по показателям проходимости бронхов после полной бронходилатации (учитывается степень обратимости обструкции дыхательных путей) [7].

Классификация ХОБЛ по степени тяжести (постановление Министерства Здравоохранения Республики Беларусь, 21.04.2006 №28.):

Стадия 0: Повышенный риск развития ХОБЛ. Характеризуется присутствием профессиональных факторов риска и/или никотиновой зависимости, проявляется хроническим кашлем и продукцией мокроты в ответ на воздействие факторов риска на фоне нормальной функции легких. Данная стадия трактуется, как предболезнь, которая не всегда завершается развитием классической ХОБЛ;

Стадия I: Легкое течение ХОБЛ, при котором выполнение повседневных физических нагрузок не вызывает дыхательного дискомфорта, но обструктивные нарушения вентиляции легких определяются. ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду)/ ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) < 70%, ОФВ1≥ 80% от должных. Больных беспокоит хронический кашель и продукция мокроты.

Стадия II: Среднетяжелое течение, при котором пациенты обращаются за медицинской помощью в связи с одышкой и обострением заболевания, что характеризуется нарастанием обструктивных нарушений. ОФВ1 / ФЖЕЛ < 70%, 50%≤ ОФВ1< 80% от должных.

Стадия III: Тяжелое течение. Характеризуется дальнейшим увеличением ограничения воздушного потока. ОФВ1/ ФЖЕЛ < 70% от данного, 30%≤ ОФВ1< 50% от должных. Нарастает одышка, частота обострений заболевания, что влияет на качество жизни пациентов.

Стадия IV: Очень тяжелое течение, при котором качество жизни заметно ухудшается, а обострения могут быть угрожающими для жизни, болезнь приобретает инвалидизирующее течение, характеризуется крайне тяжелой бронхиальной обструкцией:

ОФВ1/ ФЖЕЛ < 70% от данного, ОФВ1< 30% от должных. Появляются признаки дыхательной или правожелудочковой недостаточности. По данным газометрии артериальной крови РаO<sub>2</sub> (парциальное напряжение кислорода в артериальной крови) менее 60 мм рт. ст., в сочетании (или без) с увеличением парциального напряжения CO<sub>2</sub> в артериальной крови (РаCO<sub>2</sub>) более 45мм.рт. ст., или по данным оксиметрии сатурация артериальной крови (SaO<sub>2</sub>) менее 95%.

### Этиология.

Главный фактор риска ХОБЛ в 80-90% случаев – курение. У курильщиков максимальные показатели смертности от ХОБЛ, у них быстрее развиваются

необратимые обструктивные изменения функции дыхания, нарастают одышка и другие проявления болезни. Однако и среди некурящих нередки случаи возникновения и прогрессирования ХОБЛ [5,9,10]. Однако от курения страдает не только сам курильщик. Три четверти сигаретного дыма выделяется в окружающую среду. В этом дыме содержатся те же самые ядовитые вещества, опасные для здоровья. Вдыхание табачного дыма некурящими называется пассивным курением. От обычного курения оно отличается тем, что чаще всего является отнюдь не добровольным [11].

Существенную роль в возникновении ХОБЛ играет генетическая предрасположенность. На это указывает тот факт, что не все длительно курящие становятся больными ХОБЛ. В настоящее время единственной хорошо изученной генетической патологией, ведущей к ХОБЛ, является дефицит а<sub>1</sub>-антитрипсина (ААТ), который приводит к развитию эмфиземы, ХОБ и формированию бронхоктазов [9].

#### Патогенез.

Один из важнейших элементов ХОБ – воспаление, которое играет первичную роль в формировании всего комплекса патологических изменений [12]. В воспалительный процесс, лежащий в основе развития и прогрессирования ХОБЛ, вовлекаются все структуры легочной ткани: центральные и периферические воздухоносные пути, альвеолярная ткань, легочные сосуды. Морфологические изменения центральных отделов дыхательных путей характеризуются метаплазией эпителия, гибелью ресничек эпителия, гипертрофией секрецииющих слизь подслизистых желез, увеличением массы гладкой мускулатуры в стенке дыхательных путей [7]. Характерны изменения бронхов, носящие мозаичный характер, а степень хронического воспаления усиливается по мере уменьшения диаметра бронхов [13].

Особенностью поражения периферических дыхательных путей является сужение бронхов в результате их фиброза [7]. В бронхах диаметром менее 4 мм воспаление может возникать в стенке бронхов с повреждением ее структурной организации. Такое воспаление носит название панбронхита или мезобронхита. Этот тип воспаления в продуктивной фазе способствует пролиферации миофибробластов, определяет ригидность стенки бронха и степень ее фиброза, что и является причиной обструкции бронхиального дерева. Такие морфологические изменения определяют нарушения показателей функции внешнего дыхания по обструктивному типу [14]. Постоянное прогрессирование ХОБЛ приводит, в конечном итоге, к ремоделированию дыхательных путей, дыхательной недостаточности с последующей инвалидацией больных [13].

Биомаркерами воспаления при ХОБ являются нейтрофилы. Они преимущественно участвуют в формировании местного дефицита антипротеаз, развитии оксидативного стресса, играют ключевую роль в цепи процессов, характерных для воспаления, ведущего в конечном итоге к необратимым морфологическим изменениям [15].

В результате истощения (вследствие оксидативного стресса) местных ингибиторов протеаз и под влиянием нейтрофильных протеаз, разрушающих эластическую струму альвеол формируется эмфизема. Из-за нарушения эла-

ских свойств легких изменяется механика дыхания и формируется экспираторный коллапс, являющийся важнейшей причиной необратимой бронхиальной обструкции [16].

Развитие эмфиземы приводит к редукции сосудистой сети в участках легочной ткани, не способных к газообмену. В результате этого кровоток перераспределяется в сохранившихся участках легочной ткани, возникают выраженные вентиляционно-перфузионные нарушения. Неравномерность вентиляционно-перфузионных отношений является одним из важных элементов патогенеза ХОБЛ. Перфузия плохо вентилируемых зон ведет к снижению артериальной оксигенации, избыточная вентиляция недостаточно перфузируемых зон приводит к росту вентиляции мертвого пространства и задержке выделения углекислого газа [17].

При эмфиземе повреждение альвеолярно-капиллярных единиц вызывает изменение давления в легочной артерии, что в последствии способствует гипоксической легочной вазоконстрикции и формированию легочной гипертензии.

Система малого круга кровообращения характеризуется малым сопротивлением и высокой податливостью (комплаенсом), поэтому для какого-нибудь значимого повышения давления в легочной артерии у здорового индивидуума необходимо повышение сердечного выброса не менее чем в 2,5 раза [18].

По данным ряда авторов, ХОБЛ сопровождается легочной гипертензией (ЛГ) в 30-50% случаев. Наличие ЛГ утяжеляет прогноз и является одним из основных факторов, определяющих выживаемость больных ХОБЛ [19].

Диагноз ЛГ ставят при увеличении среднего давления в системе легочной артерии выше 25 мм рт.ст. в покое и 30 мм рт. ст. при физической нагрузке [20,21]. При умеренной легочной гипертензии 30-50 мм рт.ст., при значительной 50-80 мм рт.ст. [22].

Пятилетняя выживаемость больных ХОБЛ зависит от среднего давления в легочной артерии: 20-30 мм рт. ст. – 70-90%; 30-50 мм рт. ст. – 30%; > 50 мм рт. ст. – 0% [23].

Прогноз жизни пациентов становится неблагоприятным при стабилизации ЛГ и развитии недостаточности кровообращения.

В начале болезни легочная вазоконстрикция носит обратимый характер и может регрессировать при коррекции газовых расстройств на фоне лечения. Однако, по мере прогрессирования патологического процесса в легких, альвеолярно-капиллярный рефлекс утрачивает свое положительное значение из-за развития генерализованного спазма легочных артериол, что усугубляет легочную гипертонию, и при стойких нарушениях газового состава крови она трансформируется из лабильной в стабильную [24,25].

Развитие хронической ЛГ у больных ХОБЛ практически всегда ассоциировано с развитием структурных изменений сосудистого русла – ремоделированием легочных сосудов, характеризующимся пролиферацией меди, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, фиброзом интимы, утолщением адвентииции [26].

По мере прогрессирования ХОБЛ накопление большого числа гладкомышечных клеток, протеогликанов и коллагена способствуют дальнейшему утолщению сосудистой стенки. Мелкие артерии и артериолы приобретают усиленный эластический каркас, гипертрофируется мышечный слой, появляются так называемые артерии замыкающего типа, свидетельствующие о наличии ЛГ [17, 27].

В последние годы активно обсуждается роль дисфункции эндотелия легочных сосудов при ЛГ различного генеза. Современные знания позволяют считать эндотелий динамичным, гетерогенным и диссеминированным органом, выполняющим жизненно важные секреторные, синтетические, метаболические и иммунологические функции [28, 29]. В 1980 г. R.W. Furchtgott и J.W. Zawadski обнаружили, что снижение сосудистого тонуса, вызванное ацетилхолином, зависит от присутствия эндотелия и опосредуется высвобождением лабильного гуморального фактора из эндотелиальных клеток [30]. Этот фактор был назван R.W. Furchtgott'ом «эндотелиальным фактором релаксации» (ЭФР). Через семь лет после открытия эндотелиального фактора релаксации группа исследователей под руководством S. Moncada установили его химическую структуру. ЭФР оказался оксидом азота [31].

Под дисфункцией эндотелия понимают кратковременное или стойкое, потенциально обратимое нарушение фенотипических свойств эндотелиоцитов (изменение участия эндотелия в регуляции свертывания крови и фибринолиза, нарушение эндотелийзависимой регуляции сосудистого тонуса, изменение роли эндотелия в поддержании структурного гомеостаза сосудистой стенки, а также эндотелий зависимая стимуляция развития локальных воспалительных реакций), вызванное действием различных патогенных факторов [32].

Дисфункцию эндотелия рассматривается, прежде всего, как нарушение продукции и/или действия NO в эндотелиоцитах [33]. Признание ключевой роли NO в механизмах дисфункции эндотелия основывается на понимании биологического значения этой молекулы в посттрансляционной модификации протеинов клетки, изменении активности ферментов клетки, изменении функции митохондрий, с возможным усилением продукции активных форм кислорода, а также на понимании значения NO в прямой и опосредованной через факторы транскрипции регуляции активности генов [35].

Важная роль эндотелия легочных сосудов в процессах сокращения и расслабления доказана в эксперименте, в частности на изолированных полосках легочной артерии с ее сокращением в условиях гипоксии и при отсутствии вовлечения в процесс эйказоноидов, катехоламинов или ацетилхолина. В результате эксперимента сделан вывод о том, что сокращение легочной артерии непосредственно зависит от присутствия эндотелия [36].

Одной из причин развития легочной гипертензии могут быть гипоксемия и полицитемия. Впервые роль альвеолярной гипоксии в развитии легочной вазоконстрикции была показана в 1946 г. U.Von Euler и G.Lijestrand. В нескольких исследованиях была доказана обратная зависимость между тяжестью ЛГ и степенью артериальной гипоксемии, кроме того, прогрессирование гипоксемии

у больных хроническими заболеваниями легких почти всегда сопровождается нарастанием ЛГ [37].

Альвеолярная гипоксия вызывает легочную вазоконстрикцию посредством прямых и непрямых механизмов. Прямой эффект гипоксии связан с развитием деполяризации гладкомышечных клеток сосудов и их сокращением [38]. Непрямым механизмом гипоксической легочной вазоконстрикции является воздействие на стенку сосудов эндогенных медиаторов, таких как лейкотриены, гистамин, серотонин, ангиотензин II и катехоламины [39].

Полицитемия, являющаяся следствием хронической артериальной гипоксемии, также является независимым от гипоксемии фактором, вызывающим повышение давления в легочной артерии (Рра) и давления в правом желудочке (PVR) у больных ХОБЛ [40]. Полицитемия приводит к увеличению вязкости крови, кроме того, полицитемия является фактором риска развития тромбоэмболий, что также ведет к повышению Рра и PVR [39].

Прогрессирование хронической легочной патологии вовлекает в патологический процесс все больше структурных элементов системы дыхания, увеличивая степень дыхательной недостаточности, что приводит к утяжелению легочной гипертензии. Чем больше степень дыхательной недостаточности, тем выше легочная гипертензия. Поскольку правый желудочек сердца в этих условиях должен выполнять большую работу (подвергаясь большим нагрузкам) для преодоления возросшего давления в легочной артерии, стенка его компенсаторно гипертрофируется, а полость – расширяется [41].

Таким образом, патологические процессы, развивающиеся при хронической легочной патологии, и сопутствующие им изменения нередко затрагивают сердце (как в структурном, так и в функциональном плане).

Формирование легочного сердца является прямым следствием легочного сосудистого ремоделирования и одной из главных причин инвалидизации и смертности у больных хроническим обструктивным бронхитом. Трехлетняя смертность у таких больных со сформированным легочным сердцем достигает 60% [47].

Основные методы обследования пациентов с ХОБЛ.

Существует множество методов обследования больных с ХОБЛ, но наиболее значимыми для диагностики заболевания являются электрокардиография, эхокардиография, спирография.

Гипертрофия правого желудочка диагностируется с помощью электрокардиографии с большим трудом. Нередко она не проявляется на ЭКГ. Это связано с тем, что в норме левый желудочек значительно больше правого. Поэтому суммарный вектор возбуждения сердца в основном обусловлен возбуждением более мощно левого желудочка и его ЭДС преобладает над потенциалами правого желудочка. Существует даже мнение, что гипертрофия правого желудочка определяется на ЭКГ только в тех случаях, когда правый желудочек равен левому или больше него. Особенно большие трудности возникают при диагностике начальных стадий гипертрофии этого отдела сердца.

При гипертрофии правого желудочка увеличивается ЭДС этого отдела сердца и вектор его возбуждения. Удлиняется продолжительность возбуждения

желудочка. Одновременно с гипертрофией правого желудочка гипертрофируется правая половина межжелудочковой перегородки. Меняется положение сердца в полости грудной клетки. Диагноз гипертрофии правого желудочка ставят в основном по изменениям ЭКГ в грудных отведениях. Для гипертрофии правого желудочка характерно наличие высокого зубца  $Rv1v2$ , когда  $Rv1 \geq Sv1$ . в отведениях  $V5, V6$  для нее специфично появление глубокого зубца. Электрическая ось сердца при гипертрофии правого желудочка часто расположена вертикально или отклонена вправо, или регистрируется электрическая ось типа SI-SII-SIII. Однако может наблюдаться и нормальное положение электрической оси сердца [43].

Катетеризация правых отделов сердца является «золотым стандартом» для точного измерения давления в легочной артерии. В качестве измерительно-го инструмента при катетеризации легочной артерии используется флотационно-баллонный катетер или катетер Свана-Ганца [44]. Однако из-за инвазивности методики рутинное применение катетеризации легочной артерии у больных хроническим обструктивным бронхитом не рекомендуется. Оценка давления в легочной артерии с помощью доплерэхокардиографии в настоящее время является наиболее предпочтительным неинвазивным методом диагностики легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным бронхитом в связи с высокой информативностью и низкой стоимостью [45].

Эхокардиография играет ведущую роль в диагностике патологии правых отделов сердца.

Современные доплеровские методики позволяют точно рассчитать максимальное систолическое и конечнодиастолическое давление в легочной артерии и оценить таким образом степень легочной гипертензии. Учитывая выраженную эмфизему легких у данной категории больных, для улучшения визуализации сердца рекомендуется использование субкостального доступа [46].

Повышение давления в легочной артерии приводит к дилатации правого желудочка и предсердия. Измерение диаметра правого желудочка проводят в парастернальной позиции по длинной оси. В норме в диастолу размер правого желудочка в этой позиции не превышает 30 мм (ряд авторов указывает цифру 40 мм). В норме в апикальной четырехкамерной позиции диаметр правого желудочка в диастолу не превышает 36 м, размер правого предсердия  $38 \times 46$  мм.

У больных с легочной гипертензией за счет повышения давления в правом желудочке межжелудочковая перегородка уплощается, и левый желудочек напоминает по короткой оси латинскую печатную букву D (D-образный левый желудочек). При высокой степени легочной гипертензии межжелудочковая перегородка становится как бы стенкой право желудочка и движется в диастолу парадоксально в сторону левого желудочка. В тех случаях, когда давление в легочной артерии и правом желудочке превышает 80 мм рт.ст., левый желудочек уменьшается в объеме, сдавливается дилатированным правым желудочком и приобретает форму полумесяца. Всегда имеет место у больных с длительно существующей легочной гипертензией гипертрофия стенки правого желудочка. В норме диаметр стенки правого желудочка в диастолу должен быть  $\leq 5$  мм [34].

На фоне легочной гипертензией происходит дилатация нижней полой вены и печеночных вен, степень коллаборирования нижней полой вены на вдохе составляет менее 50% или вообще отсутствует [46].

У больных с легочной гипертензией происходит изменение формы потока в выносящем тракте правого желудочка и в легочной артерии: время ускорения АТ уменьшается, и пик скорости потока смешается в первую половину систолы, время выброса ЕТ из правого желудочка в легочную артерию при этом возрастает. Чем больше степень легочной гипертензии, тем меньше время ускорения потока. На склоне замедления потока образуется выемка – инцизура, чем она глубже, тем больше степень легочной гипертензии.

При повышении давления в легочной артерии давление в правом желудочке так же возрастает. Вследствие этого в систолу происходит обратный ток крови из правого желудочка в правое предсердие – патологическая триkuspidальная регургитация [34].

Диагноз ХОБЛ устанавливается при наличии характерных симптомов и подтверждается спирометрией. Ведущее место в диагностике и объективизации степени тяжести ХОБЛ занимает исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Спирография должна выполняться всем больным с хроническим кашлем, отделением мокроты и наличием факторов риска, даже при отсутствии одышки, что позволяет выявить заболевание на ранних стадиях развития. При исследовании определяются: объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и отношение ОФВ1/ ФЖЕЛ (наиболее чувствительный параметр, определяющий обструкцию). ОФВ1/ ФЖЕЛ основной и наиболее ранний признак в диагностике ХОБЛ. Снижение данного показателя ниже 70% от должных в период ремиссии свидетельствует об обструктивных изменениях в бронхах, присущих всем стадиям заболевания, независимо от степени тяжести, определяемой по ОФВ1. обструкция считается хронической, если она регистрируется не менее трех раз в течение одного года, несмотря на проводимую терапию [47].

Таким образом, ХОБЛ продолжает оставаться болезнью, при которой смертность и инвалидность продолжает расти, причем почти треть умерших от ХОБЛ составляют лица трудоспособного возраста и прямые затраты на лечение данной патологии значительно превышают таковые при лечении бронхиальной астмы, рака легких, пневмонии, острых респираторных заболеваний. Особую актуальность приобретает вопрос о ранней диагностике ХОБЛ и профилактике у лиц с повышенной степенью риска, а также о своевременном начале лечения, учитывая современные данные о клинико-морфологических изменениях у таких больных.

#### Литература:

1. Морфологическая характеристика хронического обструктивного бронхита / Г. Г. Кругликов [и др.] // Пульмонология. – 2003. – Т. 13, №3. – С. 32-34.
2. Хронические обструктивные болезни легких: федеральная программа. – М., 1999.

3. Овчаренко, С. Хронические обструктивные болезни легких: современный взгляд на проблему / С. Овчаренко // Врач. – 2001. – №11. – С. 3-6.
4. Чучалин, А. Г. Хронические обструктивные болезни легких. – Москва, 1998. – 510 с.
5. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease ATS statement // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 152. – P. 77–120.
6. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. / Н. А. Кароли [и др.] // Клиническая медицина. – 2004. – №8. – С. 8-13.
7. Хроническая обструктивная болезнь легких / А. Р. Татарский [и др.] // Пульмонология. – 2004. – Т. 6, №4.
8. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. / A. G. N. Agusti [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 347-360.
9. Buist, A. S. Risk factors for COPD / A. S. Buist // Eur. Respir. Rev. – 1996. – Vol. 6, N 39. – P. 253–258.
10. Jarvis, M. J. Smoking cessation / M. J. Jarvis // Eur. Respir. Rev. – 1997. – Vol. 7, N 45. – P. 230–234.
11. Чучалин, А. Г. Болезни курящего человека / А. Г. Чучалин // Тер. арх. – 1998. – №. 3. – С. 5-13.
12. Characteristics inflammation in biopsies from large airways of subjects with and subjects with chronic airflow lim./ S. L. Ollerenshaw [et al.] // Ibid. – 1992. – Vol. 145. – P. 922–927.
13. Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей. – М., 2004. – С. 64.
14. Морфологические аспекты прогрессирующего течения хронической обструктивной болезни легких / Е. А. Лаптева [и др.] // Медицинская панорама. – 2005. – № 10. – С.39-41.
15. Cellular and biochemical mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease / J. R. Hoidal [et al.] // Im Management of chronic obstructive pulmonary disease / eds: D. S. Postma, N. M. Siafakas / The European Respiratory Society Monograph, 7 May. – 1998. – P. 1–302.
16. The national institutes of health intermittent positive-pressure breathing trial Pathology studies II Correlations between morphologic findings, clinical findings and evidence of expiratory air-flow obstruction./ A. Nagai [et al.] // Did. – 1985. – Vol. 132. – P. 946–52.
17. Федорова, Т. А. Хроническое легочное сердце / Т. А. Федорова // Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А. Г. Чучалина. – М, 1998. – С. 192–216.
18. Normal variations in pressure and flow / P. Harris [et al.] // The Human Pulmonary Circulation. – 3-rd ed. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986. – P.149–160.
19. Хроническое легочное сердце: механизмы формирования и прогрессирования / В. И. Сильвестров [и др.] // Тер.арх. – 1991. – Т. 3. – С. 103-108.
20. Gibbs, J. S. R. [et al.] // Heart. – 2001. – Vol. 86, N 1. – P. 1-13.

21. Rubin, L. J. // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 7S-10S.
22. Применение доплерэхокардиографии для мониторинга легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным бронхитом / В. А. Пьянков [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – №2. – С. 102-106.
23. Федорова, Т. А. Хроническое легочное сердце в терапевтической практике / Т. А. Федорова. – М., 1995.
24. Системная пульмогенная и вторичная легочная артериальная гипертония / В. С. Задионченко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 1997. – №. 6. – С. 28-37.
25. Моисеев, В. С. Хроническое легочное сердце / В. С. Моисеев // Врач. – 2001. – № 11. – С. 20-22.
26. Cannon, R. O. // Clin. Chem. – 1998. – Vol. 44. – P. 1809-1819.
27. Легочная гипертензия при хронических обструктивных болезнях легких / Н. Р. Палеев [и др.] // Рос. мед. журн. – 1998. – № 5. – С. 44-47.
28. Drexler, H. [et al.] // J. Mol. Cell Cardiol. – 1999. – Vol. 31. – P. 51-60.
29. Jaffe, E. A. // Hum. Pathol. – 1987. – Vol. 18. – P. 234-239.
30. Forchgott, R. W. [et al.] // Nature. – 1980. – Vol. 288. – P. 373-376.
31. Palmer, R.. J. M. [et al.] // Nature. – 1987. – Vol. 327. – P. 524-526.
32. Granger, D. N. [et al.] // J. Leukos. Biol. – 1994. – Vol. 55. – P. 662-675.
33. Cannon, R. O. // Clin. Chem. – 1998. – Vol. 44. – P. 1809-1819.
34. Рыбакова, М. К. Возможности эхокардиографии в дифференциальной диагностике дилатации правых отделов сердца и оценке степени легочной гипертензии / М. К. Рыбакова // Ультразвуковая диагностика. – 2000. – №1. – С. 110-119.
35. Шебеко, В. И. // Эндотелий и система комплемента. – Витебск, 1999. – С.10.
36. Normal variations in pressure and flow / P. Harris [et al.] // The Human Pulmonary Circulation. – 3-rd ed. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986. – С. 149–60.
37. Long-term course of pulmonary arterial pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. Rev. Respir. Rev. – 1984. – Vol. 130. – P. 993–998.
38. Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease / E. Weitzenblum [et al.] // Eur. Respir. Mon. – 1998. – Vol. 7. – P. 180–188.
39. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management / W. Hida [et al.] // Respiration. – 2002. – Vol. 7. – P. 3–13.
40. Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema / A. Nakamura [et al.] // Respiration. – 2000. – Vol. 67. – P. 502–506.
41. Этапы становления структурных изменений сердца у пациентов с хронической легочной патологией / Е. Н. Борская [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – №4. – С 82-87.

42. Nocturnal Oxygen therapy trial group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease // Ann. Intern. Med. – 1980. – Vol. 93. – P. 391.
43. Орлов, В. Н. Руководство по электрокардиографии / В. Н. Орлов. – М.: Медицина. – 1983. – С. 126-142.
44. Гриппи, М. А.. Патофизиология легких / М. А. Гриппи. – М.: Восточная книжная компания, 1997. – С. 186-190.
45. Spiripolos, K. Non-invasive estimation of pulmonary arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease / K. Spiripolos // Lung. – 1999. – Vol. 177. – N 2. – P. 65-75.
46. Echocardiographic evaluation of pulmonary artery flow parameters in patients with chronic pulmonary disease / W. Myslinski [et al.] // Pol. Mercuriusz. Lek. – 1996. – Vol. 1, N 1. – P. 4-11.
47. Хроническая обструктивная болезнь легких – диагноз эпохи медицины доказательств / Е. И. Давидовская [и др.] // Медицинские новости. – 2004. – № 2. – С. 51-54.