28. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
29. Федеральный закон от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».
30. Эмирвелиева, О.П. Критерии качества стоматологической помощи / О.П. Эмирвелиева, П.В. Прошин, Н.В. Тамбовцева, К.А. Ершов // Стоматология. – 2012. – Т. 3. [Электронный ресурс] http://www.rosmedportal.com/index.php?option=com_content&view=article&id=1772:2012-02-27-10-25-46&catid=25:the-project.

УДК [616.24-036.12:616.131-008.331.1]-06:616.124.3-007.61-085.23

© В.В. Гайнитдинова, А.Б. Бакиров, Э.Х. Ахметзянова, О.А. Богородицкая, Г.М. Ханнанова, Г.И. Гареева, 2013

В.В. Гайнитдинова¹, А.Б. Бакиров¹, Э.Х. Ахметзянова¹,
О.А. Богородицкая², Г.М. Ханнанова², Г.И. Гареева¹

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

Легочная гипертензия (ЛГ) и ее прямое следствие – хроническое легочное сердце – являются наиболее частыми и прогностически неблагоприятными осложнениями хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Согласно классификации (Dana Point, 2008), ЛГ у больных ХОБЛ относится к группе «ЛГ, связанные с заболеваниями легких и /или гипоксемией». Для поддерживающей терапии (ЕОК/ЕРО, 2009) рекомендованы диуретики, длительная малопоточная кислородотерапия, оральные антикоагулянты, сердечные гликозиды. Специфическая терапия ЛАГ проводится в зависимости от функционального класса и включает в себя назначение вазодилаторов, простациклина, его производных, ингибиторов фосфодиэстеразы V типа и антагонистов рецепторов эндотелина -1. Из других методов лечения используются оксид азота (NO), флеботомия, хирургическая редукция легочного объема (ХРЛО).

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, поддерживающая терапия, специфическая терапия.

V.V. Gainitdinova, A.B. Bakirov, E.Kh. Akhmetzyanova,
O.A. Bogoroditskaya, G.M. Khannanova, G.I. Gareeva

THE COURSE AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Pulmonary hypertension (PH) and its direct result - chronic pulmonary heart - are the most frequent and prognostically unfavorable complications of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). According to the classification (Dana Point, 2008), PH in patients with COPD, refers to the group of "PH associated with lung diseases and / or hypoxemia." For maintenance therapy (guidelines ESC/ ERS, 2009) diuretics, long low-flow oxygen therapy, oral anticoagulants, glycosides are recommended. PAH specific therapy may be used depending on the functional class and involves vasodilators, prostacyclin and its derivatives, inhibitors of phosphodiesterase type V and endothelin receptor antagonists -1. Other methods of treatment are nitric oxide (NO), phlebotomy, lung volume reduction surgery, (LVRS).

Key words: pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, maintenance therapy, specific therapy.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в современном мире наряду с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом составляет ведущую группу хронических заболеваний; на их долю приходится более 30% всех форм патологии человека [5,27]. Легочная гипертензия (ЛГ) и ее прямое следствие – хроническое легочное сердце – являются наиболее частыми и прогностически неблагоприятными осложнениями ХОБЛ [2].

Согласно современной клинической классификации ЛГ, опубликованной Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом в 2009 году (классификация Dana Point, 2008) легочная гипертензия у больных ХОБЛ относится к группе «ЛГ, связанные с заболеваниями легких и /или гипоксемией» [42]. При пересмотре Венецианской классификации от 2003 г в 2008 г были внесены изменения в 1, 3,5 пункты. В

разделе ЛГ, связанная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией дополнительно введен подпункт 3.7. – нарушения развития легких.

Повышение среднего давления в легочной артерии (Ppa) при хронических заболеваниях легких в условиях покоя выше 20 мм рт. ст. является критерием наличия ЛГ [44,51]. Распространенность ЛГ и легочного сердца зависит от степени тяжести функциональных изменений заболевания. При значениях показателя объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) ниже 600 мл частота развития легочного сердца приближается к 70% [36].

По данным, полученным на основании нескольких долгосрочных исследований, летальность больных ХОБЛ тесно связана со степенью ЛГ: при уровне Ppa 20–30 мм рт. ст. 4–5-летняя выживаемость пациентов составляет 70–90%, при значениях Ppa 30–50 мм рт. ст. – 30%, а при тяжелой ЛГ (Ppa более 50 мм

рт. ст.) 5-летняя выживаемость больных практически равна нулю [51]. Уровень давления в ЛГ является не только фактором прогноза, но и фактором – предиктором госпитализации больных ХОБЛ [1]. Причиной развития и становления ЛГ у больных ХОБЛ является сочетание факторов, оказывающих активное или пассивное влияние на легочную гемодинамику [4]:

1. Артериальная гипоксемия. Существует обратная зависимость между тяжестью ЛГ и степенью артериальной гипоксемии [14]. Альвеолярная гипоксия вызывает легочную вазоконстрикцию посредством прямых и непрямых механизмов [42,51].

2. Гиперкапния (повышение P_aCO_2) и ацидоз также приводят к развитию ЛГ. В основе повышения давления в легочной артерии (ЛА) в данном случае лежит повышение сердечного выброса [36].

3. Дисфункция эндотелия легочных сосудов, которая может быть связана с хронической гипоксемией, недостаточностью высвобождения NO [32], воспалением [34].

4. Ремоделирование легочных артерий встречается как на поздних стадиях ХОБЛ, так и у больных на ранних этапах развития заболевания [42].

5. Сокращение площади капиллярного русла и компрессия легочных сосудов в результате выраженной легочной гиперинфляции (эффект создания зон Веста II) наблюдаются при тяжелой эмфиземе [24].

6. Полицитемия приводит к увеличению вязкости крови, кроме того, она является фактором риска развития тромбоемболий, что также ведет к повышению P_{ra} и P_{VR} [42]. Еще одним механизмом повышения сосудистого легочного сопротивления при полицитемии является ее подавляющее действие на эндотелийзависимую релаксацию сосудов в ответ на ацетилхолин [40]. Данный эффект связан со способностью высоких концентраций гемоглобина к связыванию NO (scavenge effect) в легочном кровотоке, что в свою очередь усиливает гипоксическую легочную вазоконстрикцию.

7. Высокая амплитуда отрицательного инспираторного внутригрудного давления у больных ХОБЛ ведет к повышению давления в ЛА [50].

Клинические проявления ЛГ у больных ХОБЛ характеризуются низкой чувствительностью, что связано с превалирующей картиной основного заболевания [36]. Например, усиление одышки при физической нагрузке может быть следствием нарастания бронхи-

альной обструкции, гиперинфляции и снижения транспорта кислорода вследствие нарушения функции правого желудочка. Расширение яремных вен и гепатомегалия могут быть как отражением правожелудочковой недостаточности, так и следствием легочной гиперинфляции, которая затрудняет венозный возврат к сердцу и вызывает смещение печени вниз [23]. Периферические отеки являются классическим признаком *cor pulmonale*, однако у больных ХОБЛ они часто возникают вследствие других причин: гипоальбуминемии, гиперкапнии, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [10]. Возможными аускультативными находками при ЛГ у больных ХОБЛ могут быть акцент пульмонального компонента второго тона, его расщепление, шум недостаточности легочного клапана (высокотональный, *decrecendo*, голодиастолический) и шум трикуспидальной недостаточности (систолический *decrecendo* или голосистолический), интенсивность обоих шумов усиливается во время вдоха [29]. У больных с тяжелой ЛГ возможны изменение пульса – ослабление и ускорение вследствие низкого сердечного выброса – и появление парадоксального пульса (снижение систолического артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. во время фазы вдоха). У терминальных больных ХОБЛ с ЛГ могут наблюдаться классические признаки правожелудочковой (ПЖ) недостаточности: гепатомегалия, периферические отеки, асцит [26].

Рентгенокартина хронического легочного сердца зависит от степени и длительности легочной гипертензии и изменений миокарда. Основные симптомы легочной гипертензии: расширение главного ствола легочной артерии более 16 мм; расширение центральных легочных артерий; повышенная прозрачность периферических отделов легких с обеднением сосудистого рисунка; расширение легочного конуса; увеличение сердца влево. При низком положении диафрагмы симптомы легочной гипертензии могут быть смазаны вследствие поворота сердца вправо и увеличения его в продольном направлении. Симптом выбухания талии сердца и увеличение сердца отсутствуют [3].

Признаки гипертрофии правого желудочка на ЭКГ появляются только при значительной гипертрофии, специфичность этих признаков довольно большая, но чувствительность невелика (25-40%). К основным ЭКГ-критериям гипертрофии ПЖ относятся: 1) электрической ось сердца смещается вправо и принимает вертикальную позицию;

2) QRS в отведении V_1 имеет вид $qR-sR^1$, или RS, или $rS-rsr$ [из хронической болезни миокарда]; 3) $R < S$ в отведении V_6 ; 4) амплитуда зубца P более 0,20 mV в отведениях II, III, aVF и поворот электрической оси зубца P более 90°; 4) блокада (чаще неполная) правой ножки пучка Гиса; 5) признак S1S2S3; 6) признак S1Q3; 7) низкий вольтаж QRS [21,31].

Эхокардиография (ЭхоКГ) является одним из наиболее информативных неинвазивных методов оценки давления в ЛА [17], который позволяет: определить замедление открытия клапана легочной артерии, его средне-систолическое закрытие и повышение соотношения времени выброса ПЖ к общему времени выброса [37], оценить выраженность гипертрофии ПЖ и движение межжелудочковой перегородки [17]. Допплер – ЭхоКГ позволяет измерить давление в легочной артерии, для чего используется формула, предложенная A.Kitabatake и соавт.: $\text{Log}_{10}(P_{pa}) = -2,8 (AT/ET) + 2,4$, где AT – время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ, ET – время выброса (или время изгнания крови из ПЖ) [36]. Информативность этого метода обследования для определения давления в легочной артерии превышает 90% [16]. Представляет интерес индекс оценки глобальной функции правого желудочка (индекс Tei), который оценивается с помощью импульсно-волновой ЭхоКГ как отношение суммы времени систолического и диастолического сокращения ПЖ к времени диастолического расслабления ПЖ к времени выброса ПЖ [52]. Индекс Tei может быть вычислен у 99% больных ХОБЛ [45]. В исследовании Burgess M.I. et al. было показано, что показатель индекса Tei является хорошим прогностическим фактором [45].

В ряде исследований было показано, что уровни BNP в плазме крови повышены также и при дисфункции ПЖ [44-46].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является относительно новым методом диагностики ЛГ, который позволяет достаточно точно оценить толщину стенки и объем полости ПЖ, а также фракцию выброса ПЖ [28]. Однако МРТ довольно дорога и доступна лишь в специализированных центрах. “Золотым стандартом” для выявления ЛГ является метод катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии [42]. Данный метод позволяет оценить тяжесть ЛГ, дисфункции ПЖ, эффективность вазодилататоров (обычно острые пробы). Учитывая инвазивность процедуры, катетеризация легочной артерии больным ХОБЛ с ЛГ проводится по определенным по-

казаниям: тяжелая ЛГ (>50 мм рт. ст.), частые эпизоды недостаточности ПЖ, тяжелое обострение ХОБЛ, сопровождающееся гипотонией и шоком, а также предоперационная подготовка больных к хирургической редукации легочного объема или трансплантации легких [42].

В настоящее время появились специальные катетеры, оснащенные микроманометрами, позволяющие проводить постоянный мониторинг давления у больных при ЛГ в течение суток [7]. Данный метод показал, что у больных ХОБЛ с ЛГ физические нагрузки, даже обычная дневная активность больных и сон приводят к очень выраженному повышению P_{pa} (около 60 мм рт. ст.) и создают значимую гемодинамическую нагрузку на ПЖ [7].

Лечение ЛГ при ХОБЛ должно быть направлено прежде всего на терапию основного заболевания, т.е. необходимо использовать в полном объеме все средства для максимального улучшения бронхиальной проходимости, контроля за воспалением дыхательных путей и улучшения показателей газообмена. Согласно рекомендациям экспертов GOLD (2011 г.) к числу основных препаратов для терапии больных ХОБЛ относятся М-холинолитики, β_2 -агонисты, метилксантины, ингаляционные глюкокортикостероиды, при развитии инфекционных обострений заболевания назначаются антибиотики [27]. Интересно отметить, что β_2 -агонисты и метилксантины кроме бронхорасширяющего эффекта обладают также умеренным действием на сосуды малого круга кровообращения, т.е. способны снизить давление в легочной артерии и увеличить фракцию выброса (ФВ) ПЖ у больных ХОБЛ [52]. В зависимости от разновидности ЛАГ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (2009) для поддерживающей терапии назначаются диуретики, длительная малопоточная кислородотерапия, оральные антикоагулянты, сердечные гликозиды [22] (см. таблицу).

Диуретики, уменьшая внутрисосудистый объем жидкости, приводят к улучшению легочной гемодинамики, газообмена и клинических симптомов у больных ХОБЛ с ЛГ и легочным сердцем. Из побочных эффектов выделяют повышение вязкости крови [36], метаболический алкалоз, который может приводить к угнетению активности дыхательного центра и ухудшению газообмена [62].

Кислородотерапия. Коррекция гипоксии с помощью кислорода является наиболее па-

тофизиологически обоснованным методом терапии ЛГ. Влияние вентиляции легких на параметры легочной гемодинамики было показано при краткосрочных и длительных наблюдениях [35].

Антикоагулянты. Благоприятные эффекты оральных антикоагулянтов показаны в одноцентровых ретроспективных исследованиях у больных ИЛГ и ЛГ вследствие приема аноректиков. Целевой уровень МНО при ИЛГ составляет 1,5-2,5. При других формах ЛГ решение о назначении оральных антикоагу-

лянтов должно в каждом случае приниматься индивидуально на основании оценки соотношения риск/эффективность [2].

Эффективность сердечных гликозидов у больных ХОБЛ с хроническим легочным сердцем была показана только при наличии сочетанной патологии левого желудочка [18] и при развитии мерцательной аритмии [45]. У больных ХОБЛ в условиях гипоксемии и приема β_2 -агонистов может быть повышен риск развития дигиталисной интоксикации.

Таблица

Поддерживающая терапия при ЛАГ	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Диуретики показаны больным с признаками правожелудочковой недостаточности	I	C
Длительная малопоточная кислородотерапия показана при снижении $P_aO_2 < 60$ мм рт. ст (< 8 kPa)	I	C
Оральные антикоагулянты показаны при идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ вследствие приема анорексигенных препаратов	II A	C
Оральные антикоагулянты показаны при ассоциированной ЛАГ (АЛАГ)	II B	C
Сердечные гликозиды могут быть показаны больным с ЛАГ при развитии предсердных тахикардий для урежения желудочковых сокращений	II B	C

Специфическая терапия ЛАГ (рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества, 2009, п. 7.3.3) проводится в зависимости от функционального класса ЛАГ и включает в себя назначение вазодилататоров, простациклина и его производных, ингибиторов фосфодиэстеразы V типа и антагонистов рецепторов эндотелина-1.

Вазодилататоры. Несмотря на то, что в некоторых краткосрочных исследованиях была показана способность вазодилататоров (блокаторы кальциевых каналов, празозин, нитраты и гидралазин [52]) улучшать показатели легочной гемодинамики, данных об их положительном действии в течение длительного времени (более 6 месяцев) практически нет [1]. Основным побочным эффектом вазодилататоров являются усугубление артериальной гипоксемии, системная гипотензия и тахикардия.

В ряде исследований показана способность нифедипина приводить к снижению ЛГ и повышению сердечного выброса у больных ХОБЛ с ЛГ как в покое, так и при физических нагрузках [38]. Однако нифедипин усиливает перфузию плохо вентилируемых отделов легких, что ведет к ухудшению вентиляционно-перфузионных (VA/Q) соотношений и снижению PaO_2 [30]. Благоприятного действия антагонистов кальция на параметры легочной гемодинамики при длительной терапии (недели-месяцы) больных ХОБЛ с ЛГ не наблюдалось [39]. Назначение острых проб нитратов показало умеренное снижение ЛГ, которое сопровождается ухудшением газообмена [19], а длительные исследования – отсутствием по-

ложительного эффекта препаратов на легочную гемодинамику [52]. Данные об эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) довольно противоречивы. С одной стороны, есть данные о том, что на фоне терапии ИАПФ наблюдается снижение ЛГ и повышение сердечного выброса [4]. С другой стороны, эффективность ИАПФ у больных ХОБЛ не была подтверждена в длительных плацебо-контролируемых исследованиях [13].

В течение последних лет появилось несколько перспективных препаратов, эффективность которых уже доказана у больных с первичной ЛГ. К числу таких препаратов относятся аналоги простациклина (илопрост, трепростенил, беропрост), антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан) и ингибиторы фосфодиэстеразы V (силденафил) [26]. Ингаляционное введение простациклина у больных с тяжелой ХОБЛ и ЛГ приводило к снижению легочного сосудистого сопротивления и в то же время показало отсутствие отрицательного влияния на газообмен и системную гемодинамику [6]. В исследованиях показаны значительное снижение легочного сосудистого сопротивления, отсутствие влияния на PaO_2 и системное артериальное давление ингаляционной формы стабильного аналога простациклина илопроста у больных с ЛГ на фоне интерстициального фиброза легких [6]. Силденафил является селективным ингибитором цГМФ – зависимой фосфодиэстеразы V типа, т.е., предотвращая деградацию цГМФ, он приводит к снижению давления в легочной артерии. Эффективность силденафила в дозе 50 мг сравнима с NO по влиянию на Ppa, PVR

у больных с ИЛФ и ЛГ, в отличие от всех известных лекарственных препаратов силденафил приводит к повышению PaO_2 [47]. Для ведения больных с ЛГ силденафил в России не зарегистрирован. Антагонисты рецепторов эндотелина -1 блокируют рецепторы эндотелина типа А и типа В. Уровень эндотелина ET-1, который вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффекты, в крови у больных ХОБЛ [48], значительно повышен, поэтому существуют теоретические предпосылки для использования антагонистов рецепторов эндотелина -1 у этих больных, хотя достоверно не установлено, является ли повышенная продукция ЭТ -1 причиной или следствием ЛГ [1, 2]. В эту группу препаратов входят бонзентан, стаксентан, амбрисентан. В России бонзентан зарегистрирован в 2006г. В рандомизированных исследованиях у больных ЛГ бонзентан продемонстрировал способность улучшать толерантность к физической нагрузке, функциональный класс, гемодинамические и ЭхоКГ параметры. Назначение препарата рекомендуется больным ИЛГ и ЛГ при склеродермии без существенного легочного фиброза с III – IV ФК (ВОЗ) в дозе 125 мг дважды в сутки с ежемесячным контролем ферментов печени [2].

Кроме поддерживающей и специфической терапии ЛГ используются и другие методы лечения: оксид азота (NO) (ингаляционная форма) [1], флеботомия (кровопускание) [44], хирургическая редукция легочного объема (ХРЛО) [1], а также снижение амплитуды отрицательного инспираторного внутригрудного давления.

Таким образом, в последние годы для ведения больных с легочной гипертензией появилось несколько перспективных групп препаратов, эффективность которых доказана у больных с идиопатической ЛГ, с ЛГ на фоне легочного фиброза. К числу таких препаратов относятся простоциклин и его производные, ингибиторы фосфодиэстеразы V типа и антагонисты рецепторов эндотелина -1. В то же время ведение больных с ЛГ при ХОБЛ ограничивается лечением основного заболевания (GOLD, 2011г), которое включает в себя препараты для максимального улучшения бронхиальной проходимости, контроля за воспалением дыхательных путей и улучшения показателей газообмена. Коррекция легочной артериальной гипертензии на фоне ХОБЛ является недостаточно изученной проблемой. Терапия этой категории больных трудна и требует дальнейших исследований.

Сведения об авторах статьи:

Гайнитдинова Вилия Вилевна – к.м.н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 272-23-85. E-mail: ivv_08@mail.ru

Бакиров Ахат Бариевич – д.м.н., профессор, академик АН РБ, директор НИИ ЭМТиЭЧ, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 255-56-84.

Ахметзянова Эльмира Хамитовна – д.м.н., профессор кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 272-23-85.

Богородицкая Ольга Анатольевна – зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ РКБ им Г.Г. Куватова. Адрес: г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

Ханнанова Гузель Мавлиевна – врач отделения функциональной диагностики ГБУЗ РКБ им Г.Г. Куватова. Адрес: г. Уфа, ул. Достоевского, 132. Тел. 228-92-96.

Гареева Гузель Ильфировна – очный аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 272-23-85.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С.Н. Легочная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких / С.Н. Авдеев // Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2011. – С. 303-338.
2. Диагностика и лечение легочной гипертензии: российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т.6, №6:прил.2.
3. Руцкий, А.В. Рентгено-диагностический атлас / А.В. Руцкий, А.Н. Михайлов. – М.: Медицина, 1987. – Т. II: Болезни внутренних органов. – 131 с.
4. Федорова, Т.А. Хроническое легочное сердце / Т.А. Федорова // Хронические обструктивные болезни легких / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ЗАО "Издательство БИНОМ", СПб: "Невский Диалект", 1998. – С. 192-215.
5. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2011. – С. 448-465.
6. A placebo – controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD / S.L. Archer, D. Mike, J. Crow [et al.] // Chest. – 1996. – Vol. 109. – P. 750-755.
7. Ambulatory pulmonary artery pressure monitoring during sleep and exercise in normal individuals and patients with COPD / D.A. Rasmussen, A. Brown, K.R. Patel [et al.] // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 1050-3.
8. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 152. – P. S77-S120.
9. Barbera, J.A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease / J.A. Barbera, V.I. Peinado, S. Santos // Eur. Resp. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 892-905.
10. Boudouin, S.V. Oedema and cor pulmonale revisited / S.V. Boudouin // Thorax. – 1997. – Vol. 52. – P. 401-2.
11. Bergofsky, E.H. A study of the mechanisms involved in the pulmonary arterial pressor response to hypoxia / E.H. Bergofsky, S. Holzman // Circ. Res. – 1967. – Vol. 20. – P. 506-19.
12. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease / H.H. Leuchte, R.A. Baumgartner, M.E. Nounou [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – P. 744-750.
13. Captopril effects on pulmonary and systemic hemodynamics in chronic cor pulmonale / J. Zielinsky, I. Hawrylkiewicz, D. Goreika [et al.]

- al.] // *Chest*. – 1986. – Vol. 90. – P. 562–5.
14. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure / J. Zielinski, W. MacNee, J. Wedzicha [et al.] // *Monaldi Arch. Chest Dis*. – 1997. – Vol. 52. – P. 43–7.
 15. Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and in Chicago: a study of 100 patients / B. Burrows, C.M. Fletcher, B.E. Heard [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis*. – 1964. – Vol. 90. – P. 14–27.
 16. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease / M.I. Burgess, N. Mogulkoc, R.J. Bright-Thomas [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 2002. – № 15. – P. 633–9.
 17. Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling / E.K. Louie, S. Rich, S. Levitsky, B.H. Brundage // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 1992. – 19. – P. 84–90.
 18. Effect of digoxin on right ventricular function in severe chronic airflow obstruction / P.N. Mathur, A.C.P. Powles, S.O. Pugsley [et al.] // *Ann. Intern. Med*. – 1981. – Vol. 95. – P. 283–8.
 19. Effect of isosorbide dinitrate on hemodynamics and respiration of patients with coronary artery disease and of patients with chronic cor pulmonale / N. Konietzko, H. Schlehe, B. Harich, H. Matthys // *Respiration*. – 1975. – Vol. 32. – P. 368–77.
 20. Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema / A. Nakamura, N. Kasamatsu, I. Hashizume [et al.] // *Respiration*. – 2000. – Vol. 67. – P. 502–6.
 21. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease / R.A. Inalzi, L. Fusco, M. De Rosa [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 1600–5.
 22. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Heart J*. – 2009. – Vol. 30. – P. 2493–2537.
 23. Evaluation of cor pulmonale on a modified short-axis section of heart by magnetic resonance imaging / H. Saito, T. Dambara, M. Aiba [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis*. – 1992. – Vol. 146. – P. 1576–81.
 24. Fessler, H.E. Heart-lung interactions: applications in the critically ill / H.E. Fessler // *Eur. Respir. J*. – 1997. – № 10. – P. 226–37.
 25. Fishman, A.P. State of the art: chronic cor pulmonale / A.P. Fishman // *Am. Rev. Respir. Dis*. – 1976. – Vol. 114. – P. 775–94.
 26. Galie, N. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension / N. Galie, A. Manes, A. Branzi // *Eur. Respir. J*. – 2002. – Vol. 20. – P. 1037–49.
 27. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. - Publ. № 2701, April 2001. - Updated 2007.
 28. Hemodynamic and endocrinological effects of noninvasive mechanical ventilation in respiratory failure / J.B. Thorens, M. Ritz, C. Reynard [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 1997. – № 10. – P. 2553–9.
 29. Hill, N.S. The cardiac exam in lung disease / N.S. Hill // *Clin. Chest Med*. – 1987. – № 8. – P. 273–85.
 30. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease / A.G.N. Agust, J.A. Barber, J. Roca [et al.] // *Chest*. – 1990. – Vol. 97. – P. 268–75.
 31. Klinger, J.R. Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management / J.R. Klinger, N.S. Hill // *Chest*. – 1991. – Vol. 99. – P. 715–23.
 32. Le Cras, T.D. Nitric oxide production in the hypoxic lung / T.D. Le Cras, I.F. McMurtry // *Am. J. Physiol*. – 2001. – Vol. 280. – P. L575–L58.
 33. Lee-Chiong, T.L. The heart in the stable COPD patient / T.L. Lee-Chiong, R.A. Matthay // *Clinical Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* / eds. T. Similowski, W.A. Whitelaw, J.P. Derenne. – N. Y.: Marcel Dekker, 2002. – P. 475–532.
 34. Lipopolysaccharide and interleukin 1 augment the effects of hypoxia and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / R. Zieche, V. Petkov, J. Williams [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1996. – Vol. 93. – P. 12478–83.
 35. Long-term effects of non-invasive mechanical ventilation on pulmonary haemodynamics in patients with chronic respiratory failure / B. Schonhofer, T. Barchfeld, M. Wenzel, D. Kohler // *Thorax*. – 2001. – Vol. 56. – P. 524–8.
 36. MacNee, W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease, Part One / W. MacNee // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 1994. – Vol. 150. – P. 833–52, 1158–68.
 37. Matthay, R.A. Noninvasive assessment of right and left ventricular function in acute and chronic respiratory failure / R.A. Matthay, H.J. Berger // *Crit. Care Med*. – 1983. – № 11. – P. 329–38.
 38. Nifedipine dilates the pulmonary vasculature without producing symptomatic systemic hypotension in upright resting and exercising patients with pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease / A. Muramoto, J. Caldwell, R.K. Albert [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis*. – 1985. – Vol. 132. – P. 963–6.
 39. Nifedipine reduces pulmonary pressure and vascular tone during short- but not long-term treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P. Agostoni, E. Doria, C. Galli [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis*. – 1989. – Vol. 139. – P. 120–5.
 40. Polycythemia impairs vasodilator response to acetylcholine in patients with chronic hypoxemic lung disease / C. Defouilloy, E. Teiger, S. Sediame [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 1998. – Vol. 157. – P. 1452–60.
 41. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease / E. Weitzenblum, C. Hirth, A. Duclon [et al.] // *Thorax*. – 1981. – Vol. 36. – P. 752–8.
 42. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management / W. Hida, Y. Tun, Y. Kikuchi [et al.] // *Respiration*. – 2002. – № 7. – P. 3–13.
 43. Pulmonary vascular remodeling in COPD versus bronchial asthma / A. Cherniaev, M. Samsonova, S. Avdeev, D. Bazarov // *Eur. Respir. J*. – 2003. – Vol. 22, Suppl. 45. – P. 82s.
 44. Repetitive hemodilution in chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: effects on pulmonary hemodynamics, gas exchange, and exercise capacity / M.M. Borst, M. Leschke, U. Konig, H. Worth // *Respiration*. – 1999. – Vol. 66. – P. 225–32.
 45. Role of digoxin in right ventricular failure due to chronic cor pulmonale / S. Polic, Z. Rumboldt, Z. Dujic [et al.] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res*. – 1990. – № 10. – P. 153–62.
 46. Salvaterra, C.G. Investigation and management of pulmonary hypertension in obstructive pulmonary disease / C.G. Salvaterra, L.J. Rubin // *Am. Rev. Respir. Dis*. – 1993. – Vol. 148. – P. 1414–7.
 47. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial / H.A. Ghofrani, R. Wiedemann, F. Rose [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 895–900.
 48. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / M. Roland, A. Bhowmik, R.J. Sapsford [et al.] // *Thorax*. – 2001. – Vol. 56. – P. 30–35.
 49. Weitzenblum, E. Chronic cor pulmonale / E. Weitzenblum // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 225–30.
 50. Weitzenblum, E. Hypoxic pulmonary hypertension in man: what minimum daily duration of hypoxaemia is required? / E. Weitzenblum, A. Chaouat // *Eur. Respir. J*. – 2001. – Vol. 18. – P. 251–3.
 51. Weitzenblum, E. Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease / E. Weitzenblum, M. Demedts // *Eur. Respir. Mon*. – 1998. – № 7. – P. 180–8.
 52. Wiedemann, H.P. Cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: circulatory pathophysiology and management / H.P. Wiedemann, R.A. Matthay // *Clin. Chest Med*. – 1990. – № 11. – P. 523–39.