

## СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

БАХТИНОВА Е.А.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра пропедевтики внутренних болезней*

**Резюме.** В данной статье проанализированы этиологические факторы, способствующие развитию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), дана оценка патологическим изменениям, которые приводят к возникновению легочной гипертензии, а также механизм формирования хронического легочного сердца у больных ХОБЛ.

Прогрессирование хронической легочной патологии вовлекает в патологический процесс все больше структурных элементов системы дыхания, увеличивая степень дыхательной недостаточности, что приводит к утяжелению легочной гипертензии.

У больных с данной патологией имеется комплекс гемодинамических факторов риска, которые повышают вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. Наличие артериальной гипертензии у больных ХОБЛ способствует формированию гипертрофии левого желудочка, нарушению его диастолической функции.

Сочетанное течение ХОБЛ и артериальной гипертензии имеет свои особенности, обусловленные тесной функциональной связью между системами кровообращения и дыхания, взаимным влиянием этих патологических состояний на системную и внутрисердечную гемодинамику.

**Ключевые слова:** ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия), хроническое легочное сердце, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция.

**Abstract.** Etiology factors, which assist to development of COPD (chronic obstructive pulmonary diseases) were analyzed in this article, value of pathological changes, which lead to pulmonary hypertension and mechanism of formation of chronic pulmonary heart was presented.

Aggravation of pulmonary pathology involves to the pathology process another structural elements of respiratory system, it increases respiratory insufficiency and lead to hard pulmonary hypertension.

Patients with this pathology have complex of hemodynamyc risk factors, which increase probability development of cardio-vascular complications. Arterial hypertension in patients with COPD favour creates hypertrophy of left ventricle and destroys it's diastolic function.

Combination COPD and arterial hypertension has peculiarity, because of functional connection between cardiovascular and respiratory system and this pathological conditions influes on the system and intracardial hemodynamic.

**Key words:** COPD (chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, chronic pulmonary heart, arterial hypertension, endothelial dysfunction.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210026, г.Витебск, ул.Урицкого, 10-14, моб.т.: +375 297 106350, e-mail: semlena@mail.ru. – Бахтинова Е.А.

В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) с выраженной респираторной недостаточностью и легочной гипертензией (ЛГ).

Значимость данной проблемы подтверждается и тем, что прогноз жизни больных ХОБЛ 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, альвеоларно-капиллярный рефлекс утрачивает свое положительное значение из-за развития генерализованного спазма легочных артериол, что усугубляет легочную гипертензию, и при стойких нарушениях газового состава крови она трансформируется из лабильной в стабильную [1, 2]. Прогноз жизни пациентов становится неблагоприятным при стабилизации ЛГ и развитии недостаточности кровообращения.

Диагноз ЛГ ставят при увеличении среднего давления в системе легочной артерии (РсрЛА) свыше 25 мм рт.ст. в покое и свыше 30 мм рт. ст. при физической нагрузке [3,4]. При умеренной легочной гипертензии РсрЛА составляет 30-50 мм рт.ст., при значительной - 50-80 мм рт.ст. [5].

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% [6, 7].

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, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиции [8].

В качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, среди которых фигурируют повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, хроническое легочное сердце (ХЛС), атеросклероз с формированием ИБС, артериальная гипертензия [Agusti A., 2003; Pistelli R., 2003].

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 [9,10]. В 1980 г. R.W. Furchgott и J.W. Zawadski

обнаружили, что снижение сосудистого тонуса, вызванное ацетилхолином, зависит от присутствия эндотелия и опосредуется высвобождением лабильного гуморального фактора из эндотелиальных клеток [18]. Этот фактор был назван R.W. Furchgott'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 [12].

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 эндотелийзависимая стимуляция развития локальных воспалительных реакций), вызванное действием различных патогенных факторов [13].

У больных ХОБЛ имеется комплекс гемодинамических факторов риска, которые повышают вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, вследствие чего эти больные могут рассматриваться в качестве группы высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Наличие артериальной гипертензии у больных ХОБЛ способствует формированию гипертрофии левого желудочка, нарушению его диастолической функции [14]. У больных ХОБЛ нередко развивается вторичная симптоматическая пульмогенная артериальная гипертензия, связанная с состоянием бронхиальной системы [15]. Сочетанное течение хронического обструктивного бронхита (ХОБ) или бронхиальной астмы (БА) и артериальной гипертензии имеет свои особенности, обусловленные тесной функциональной связью между системами кровообращения и дыхания, взаимным влиянием этих патологических состояний на системную и внутри-сердечную гемодинамику [16].

По данным различных авторов, частота АГ у больных с ХОБЛ колеблется в довольно широком диапазоне – от 6,8 до 76,3%, в среднем составляя 34,3% [17, 18].

Еще Н.М. Мухарлямов отмечал, что у 20–25% больных ХОБЛ через несколько лет течения легочного процесса развивается системная артериальная гипертензия с постепенным переходом от лабильной к стабильной форме и впервые ввел термин «пульмогенная гипертония», диагностическими критериями которой он считал возникновение АГ через 4–7 лет после развития легочной патологии, связь подъемов АД с обострениями хронического легочного процесса [17,19]. Он так же описывал подъемы артериального давления (АД) после нарастания явлений бронхообструкции и наблюдал снижение цифр АД без применения гипотензивных препаратов на фоне купирования бронхоспазма и уменьшения явлений гипоксемии [19]. Также в пользу «пульмогенных» механизмов АГ у больных ХОБЛ свидетельствует развитие артериальной гипертензии через несколько лет после манифестации ХОБЛ [17].

Хроническая альвеолярная гипоксия, определяющая степень респираторной недостаточности, вызывает стойкую вазоконстрикцию в системе легочной артерии, в результате которой повышается легочное сосудистое сопротивление

и развивается ЛГ. Гипоксия – одна из наиболее частых причин развития дистрофии миокарда и нарушения метаболизма во всех жизненно важных системах организма.

В настоящее время показана доминирующая роль гипоксии как основного механизма развития системной АГ у больных ХОБЛ. На фоне развития гипоксии и, как следствия, респираторного ацидоза происходит значительное повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, что в дальнейшем приводит к увеличению уровня катехоламинов, в частности, норадреналина при стабильном характере бронхиальной обструкции. Сохранение высокого уровня норадреналина при ХОБЛ свидетельствует о нарушении метаболической функции легких и роли симпато-адреналовой системы (САС) в становлении и прогрессировании АГ. В то же время происходит дисбаланс адренергической рецепции в виде снижения чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов при повышении чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов [15,20].

Помимо гипоксии можно выделить и другие механизмы повреждения сердца при ХОБЛ: нарушение легочной и внутрисердечной гемодинамики, инфекционно-токсическое и инфекционно-аллергическое влияние.

Что касается нарушения гемодинамики в малом круге, то исследованиями доказано, что интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) может влиять на структуру и барьерные свойства клеточных мембран, вызывая нарушение их нормального функционирования. Модифицирующий эффект вторичных продуктов ПОЛ реализуется вазоконстрикцией артериол и повышением общего периферического сопротивления. В этом заключаются конкретные пути участия ПОЛ в патогенезе и прогрессировании АГ [21].

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 [22].

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% [23].

Однако, термин «хроническое легочное сердце» не является точным, так как он наряду с обозначением гипертрофии и/или дилатации правого желудочка не включает функциональные нарушения кровообращения как предшествующие, так и сопутствующие ему. Это определение не учитывает изменения

левого желудочка, которые, наряду с нарушением его диастолической функции, нередко сопутствуют ремоделированию правых отделов сердца [14].

Нечетко определены изменения миокарда правого и левого желудочков на разных этапах развития легочного сердца, их взаимосвязь с функцией внешнего дыхания, наличием гипоксемии.

Таким образом, в настоящее время проблема взаимосвязи кардиоваскулярной патологии и хронической обструктивной болезни легких достаточно актуальная и остается не до конца решенной.

Изучение сократительной функции миокарда у больных с ХОБЛ на всех этапах болезни позволяет уточнить время появления начальных признаков декомпенсации, своевременно начать патогенетически обоснованное лечение, решить вопрос о трудоспособности и тем самым продлить жизнь больного.

Цель работы – изучить сократительную функцию сердца у больных с ХОБЛ, осложненной стабильной ЛГ.

#### Методы

Обследовано 66 больных ХОБЛ, осложненной стабильной ЛГ, в том числе 41 мужчина и 25 женщин в возрасте от 39 до 59 лет (средний возраст  $51,7 \pm 6,9$  лет) с давностью заболевания от 2 до 25 лет. Помимо клинкорентгенологического обследования, у всех пациентов исследована функция внешнего дыхания, проведены бронхоскопическое исследование и УЗИ сердца.

Всех больных разделили на 4 группы. В 1-ую вошли 12 больных ХОБЛ в стадии ремиссии, без признаков дыхательной недостаточности в покое. Spiрографические показатели у них находились в пределах нормы, а наличие бронхиальной обструкции у них определяли клинически при проведении фармакологической пробы с бронходилататорами. Во 2-ую группу вошли 16 больных с признаками обструктивного типа дыхательной недостаточности в покое (группа ХОБЛ, бронхитический тип); в 3-ую группу – 10 больных со смешанным типом дыхательной недостаточности, но с преобладанием обструктивного типа; 4-я контрольная группа, состоит из 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группами больных.

Обследованные больные не имели сопутствующих заболеваний. Исследование сердца проводили в период относительной ремиссии ХОБ. Статистическая обработка полученных данных при помощи стандартного пакета программ “Statistica” (версия 6.0) с расчетом параметрических и непараметрических критериев, в том числе: теста Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test), теста Спирмана (Spearman Rank Order Correlations), Median Test, Overall Median.

#### Результаты и обсуждение

Первую группу обследуемых составили пациенты с дыхательной недостаточностью (ДН) 0-1, вторую и третью – с ДН 1-2, в четвертую – ДН 0.

При рентгенологическом исследовании у больных 1-ой группы выявлены минимальные изменения (усиление легочного рисунка, повышение прозрачности легких), во 2-ой группе – признаки очагового пневмосклероза и умеренно выраженной эмфиземы легких, в 3-ей группе наряду с признаками перибронхиального и периваскулярного склероза выявлены эмфизема легких, диффузный пневмосклероз и плевродиафрагмальные спайки. При бронхоскопии у больных

1-ой и 2 –ой группы диагностированы признаки катарального эндобронхита (1-2 степени), у больных 3-ей группы - диффузный эндобронхит (1-3 степени).

Спирографические показатели (в процентном соотношении от должных величин) функции внешнего дыхания у обследованных изменялись следующим образом (таблица 1).

Таблица 1

**Соотношение показателей спирографического исследования**

Показатели ФВД/группы	1	2	3	4(контроль)
ЖЕЛ	90,5±1,8%*	97,3±2,1%	66,5±2,8%*	98,8±6,2%
ОФВ <sub>1</sub>	95,1±2,6%*	68,8±2,9%*	60,8±2,3%*	95,6±6,7%
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ (индекс Тиффно)	72,6±2,3% **	69,5±2,3%*	64,4±2,1%*	77,7±4,2%

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду.

Достоверность различий показателей между контрольной группой (группа №4) и основными группами: \* - p<0,01, \*\* - p<0,05.

По сравнению с контрольной группой, в первой группе можно проследить незначительное снижение всех показателей, но находящихся в пределах нормы, во второй – выраженное снижение ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, в третьей - значительные изменения показателей спирографии, характеризующих как ЖЕЛ, так и параметры выдоха: ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ.

По сравнению с 4-й (контрольной) группой наблюдаются изменения показателей Эхо-КГ во всех группах, характеризующие патологический процесс, который способствует гипертрофии правых отделов сердца (таблица 2). В 1-й группе обследуемых, с более легким течением заболевания данные изменения выражены незначительно, во 2-й и 3-ей формируется более значимая гипертрофия ПСПЖ, ПЖ, увеличение РсрЛА.

Таблица 2

**Показатели Эхо-КГ в опытных и контрольной группе**

Показатели Эхо-КГ/группы	1	2	3	4(контроль)
ФВлж (мм)	68,7±8,01	62,7±7,1	63,1±8,6**	71,2±3,5
ПСПЖ (мм)	6,2 ± 0,5*	6,2±0,7*	6,62±0,7*	4,3±0,48
ПЖ (мм)	29±2,9*	34,2±6,5*	32,1±4,8*	24,0±1,33
ФВпж (%)	52,8±12,4*	51,7±8,6*	57,87±6,9*	68,4±1,77
ЛА(мм)	19,5±0,7	23,0±0,1	20,33±1,5**	18,7±0,82
РсрЛА (мм.рт.ст.)	30,7±12,8	35,0±7,7*	32,33±10,52*	17,3±2,11

Примечание: ФВлж - фракция выброса левого желудочка, ПСПЖ - передняя стенка правого желудочка, ПЖ – правый желудочек, ФВпж - фракция выброса правого желудочка, РсрЛА – среднее давление в легочной артерии.

Достоверность различий показателей между контрольной группой (группа №4) и основными группами: \* - p<0,01, \*\* - p<0,05.

Можно проследить выраженные статистические различия между всеми группами обследованных больных как по спирографическим показателям: ЖЕЛ ( $\chi^2 = 19,14$ ;  $p=0,003$ ), ИТ ( $\chi^2 = 28,49$ ;  $p = 0,00001$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $\chi^2 = 21,94$ ;  $p = 0,0001$ ), так и по эхографическим показателям: размер правого желудочка ( $\chi^2 = 11,96$ ;  $p = 0,0075$ ), фракции выброса правого желудочка ( $\chi^2 = 19,9$ ;  $p = 0,0002$ ), среднему давлению в легочной артерии ( $\chi^2 = 19,14$ ;  $p = 0,003$ ).

Выявлена прямая корреляция между следующими показателями (таблица 3): средним давлением в легочной артерии и толщиной ПСПЖ (передней стенки правого желудочка) ( $r_s = 0,52$ ,  $p < 0,003$ ), средним давлением в легочной артерии и длительностью заболевания ( $r_s = 0,58$ ,  $p < 0,0008$ ); обратная корреляция - между размером правого желудочка (ПЖ), с одной стороны, и с другой стороны, фракциями выброса левого (ФВлж) и правого желудочков (ФВпж) ( $r_s = -0,64$ ,  $p < 0,0001$  и  $r_s = -0,42$ ,  $p < 0,02$  соответственно), а также между средним давлением в легочной артерии и фракцией выброса левого желудочка ( $r_s = -0,55$ ,  $p < 0,001$ ).

Таблица 3

**Корреляция между показателями гемодинамики малого круга кровообращения и данными спирографии**

Показатели Эхо-КГ	Показатели спирографии	$r_s$	$p$
РсрЛА	ОФВ <sub>1</sub>	-0,5	0,004
	ФЖЕЛ	-0,52	0,003
	Индекс Тиффно	-0,55	0,001
ФВлж	ОФВ <sub>1</sub>	0,47	0,009
	ФЖЕЛ	0,39	0,03
	Индекс Тиффно	0,51	0,004
ПСПЖ	ОФВ <sub>1</sub>	-0,77	0,000001
	ФЖЕЛ	-0,5	0,005
	Индекс Тиффно	-0,74	0,000006

Примечание: РсрЛА – среднее давление в легочной артерии, ФВлж - фракция выброса левого желудочка, ПСПЖ - передняя стенка правого желудочка.

Это указывает на взаимосвязь между повышенным давлением в системе малого круга кровообращения и изменениями не только правых, но и левых отделов сердца.

**Заключение**

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с хронической обструктивной болезнью легких выявлены изменения показателей функции внешнего дыхания, что не противоречит данным других авторов [16, 17]. Чем более выражена недостаточность внешнего дыхания, тем более выражены изменения показателей гемодинамики. Показатели гемодинамики малого круга кровообращения и данные спирографии тесно взаимосвязаны, отражая основные проявления патологических процессов, происходящих в сердечно-

сосудистой и легочной системах у больных ХОБЛ. Необходимо отметить, что выявлена положительная корреляция между фракцией выброса левого желудочка и показателями функции внешнего дыхания, что свидетельствует о взаимосвязи бронхообструкции и сократительной функции левых отделов сердца. Степень выраженности изменений левого желудочка умеренная, что подтверждается отсутствием у большинства больных ХОБЛ рентгенологических признаков застоя в малом круге кровообращения.

Выводы:

1. Выявлена тесная взаимосвязь между показателями функции внешнего дыхания, характеризующие бронхообструкцию у больных ХОБЛ и снижением показателей сократительной функции левого желудочка.

2. Учитывая изменения сократительной функции не только правого, но и левого желудочка сердца, можно думать о том, что имеются взаиморегулирующие механизмы поддержания давления в большом и малом кругах кровообращения у больных ХОБЛ.

Литература

1. Задионченко, В. С. Системная пульмоногенная и вторичная легочная артериальная гипертензия / В. С. Задионченко, Н. В. Волкова, А. А. Свиридов // Российский кардиологический журнал. – 1997. – Т.6. – С.28-37.
2. Моисеев, В. С. Хроническое легочное сердце / В. С. Моисеев // Врач. – 2001. – Т.11. – С.20-22.
3. Gibbs, J. S. R., Higenbottam T. // Heart. – 2001. – Vol. 86, N 1. – P. 1-13.
4. Rubin, L.J. // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 7S-10S.
5. Пьянков, В. А. Применение доплерэхокардиографии для мониторинга легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным бронхитом / В. А. Пьянков, Н. К. Вознесенский, Е. А. Мухачева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – №2. – С.102-106.
6. Леонова, М. В. Анализ показателей амбулаторного суточного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией / М. В. Леонова, Ю. Б. Белоусов, Г. А. Семенчук // Тер. арх. – 1997 – Т.69, № 1. – С.35–38.
7. Bauwens, F. R. Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension / F. R. Bauwens, D. A. Duprer, M. L. De Buytere // Cardiol. – 1991. – Vol. 68. – P. 925–930.
8. Cannon, R.O. III // Clin. Chem. – 1998. – Vol.44. – P.1809-1819.
9. Cannon, R.O. III // Clin. Chem. – 1998. – Vol.44. – P.1809-1819.
10. Палеев, Н. Р. Легочная гипертензия при хронических обструктивных болезнях легких / Н. Р. Палеев, Н. К. Черейская // Рос. мед. журн. – 1998. – Vol. 5. – С.44- 47.



11. Drexler, H., B. Hornig // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 1999. – Vol.31. – P.51-60.
12. Jaffe, E. A. // *Hum. Pathol.* – 1987. – Vol.18. – P.234-239.
13. Forchgott, R. W., J. W. Zawadski // *Nature.* – 1980. – Vol.288. – P.373-376.
14. Кароли, Н. А. ХОБЛ и кардиоваскулярная патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: автореф. дис.:14.00.05 / Н. А. Кароли. – Саратовский ГМУ Росздрава. – Саратов, 2007. – 40 с.
15. Жданов, В. Ф. Клинико–статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией / В.Ф. Жданов // *Актуальные проблемы пульмонологии: сб. науч. тр.* – Л., 1991. – С.89–93.
16. Кароли, Н. А. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // *Клиническая медицина.* – 2004. – № 8. – С.8-13.
17. Клинико–функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В. С. Задионченко [и др.] // *РМЖ.* – 2003. – № 9. – С.535–538.
18. Катюхин, В. Н Влияние адекватной терапии на показатели функции внешнего дыхания у больных артериальной гипертензией в сочетании с обструктивными заболеваниями легких / В. Н. Катюхин, Т. М. Синицина // *Тер. архив.* – 1990. – №3(62). – С.75–78.
19. Мухарлямов, Н.М. Легочное сердце / Н.М. Мухарлямов. – М.: Медицина. –1973. – 263с.
20. Глезер, Г. А. Артериальная гипертензия / Г. А. Глезер, М. Г. Глезер. – М., 1996. – 234 с.
21. Ланкин, В. З. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих. Биохимия липидов и их роль в обмене веществ / В. З. Ланкин. – М.: Наука, 1981. – С. 75–95.
22. Weitzenblum, E. Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease / E. Weitzenblum, M. Demedts // *Eur. Respir. Mon.* – 1998. – Vol. 7. – P.180–188.
23. Гриппи, М. А. Патофизиология легких / М. А. Гриппи. – М.: Восточная книжная компания, 1997. – С. 186-190.