

Г.В.Неклюдова, А.Л.Черняев, А.В.Черняк, М.В.Самсонова, И.Ю.Тарасенко, А.В.Быканова, Ж.К.Науменко

Морфо-функциональные изменения сосудов системы легочной артерии при вторичной легочной гипертензии, обусловленной ХОБЛ

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

G.V.Neklyudova, A.L.Chernyaev, A.V.Chernyak, M.V.Samsonova, I.Yu.Tarasenko, A.V.Bykanova, Zh.K.Naumenko

Morphological and functional disorders of pulmonary arteries in secondary pulmonary hypertension due to COPD

Summary

We searched relationship between lung function parameters, pulmonary artery systolic pressure (PAPsys) and structural disorders of pulmonary arteries in patients with secondary pulmonary hypertension due to COPD.

Morphometry of pulmonary arteries was performed in resected lung tissue samples of 9 patients (1 female, 8 males, the mean age 55.9 ± 9.6 yrs) suffering from severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and underwent lung volume reduction surgery. Preoperative examination included spirometry, total body plethysmography, lung diffusive capacity test, Doppler echocardiography with non-invasive measurement of pulmonary artery systolic pressure.

All the patients had severe bronchial obstruction, severe lung hyperinflation, significant reduction in the lung diffusing capacity, alveolar-capillary blockage. PAPsys was 34.6 ± 4.7 mm Hg in average. There were a reduction in the vascular diameter and lumen area, 2.2-fold increase in proportional area of the muscular layer and 8.1-fold increase in proportional area of intima in the structure of the vascular walls in COPD patients compared to controls. The structural changes of pulmonary arteries reliably correlated both to PAPsys and functional parameters of lung hyperinflation. Pulmonary arterial hypertension was moderate and did not occur in all cases of severe bronchial obstruction with significant structural alteration of the lung vessels. We concluded that pulmonary artery hypertension in severe obstructive patients is caused by the structural disorders of pulmonary artery branches due to lung emphysema.

Резюме

Проведена оценка взаимосвязи параметров внешнего дыхания, систолического давления в легочной артерии и изменений структуры легочных артерий у больных с вторичной легочной гипертензией, обусловленной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Проведено морфометрическое исследование легочных артерий в удаленной во время операции (хирургической редукции объема легких (ХРОЛ)) легочной ткани 9 больных (1 женщина и 8 мужчин, средний возраст — $55,9 \pm 9,6$ лет) (ХОБЛ) тяжелого течения. Предоперационное исследование включало спирометрию, общую бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких, неинвазивную доплерэхокардиографическую оценку гемодинамики с измерением систолического давления в легочной артерии.

Все больные имели тяжелые обструктивные нарушения легочной вентиляции, выраженную гиперинфляцию легких, значительное снижение диффузионной емкости легких, наличие альвеолярно-капиллярного блока. Систолическое давление в легочной артерии составило $34,6 \pm 4,7$ mmHg. При морфометрии выявлено уменьшение диаметра и площади просвета сосудов, увеличение доли площади мышечного слоя (в 2,2 раза) и доли площади интимы (в 8,1 раз) в структуре сосудистой стенки у больных ХОБЛ в отличие от группы сравнения. Изменения структуры легочных артерий достоверно коррелировали как с величиной СДЛА, так и с функциональными признаками гипервоздушности легких.

Полученные результаты показали, что несмотря на значительную перестройку легочных сосудов при тяжелых обструктивных нарушениях легочная гипертензия развивается не у всех больных, причем повышение давления в легочной артерии носит умеренно выраженный характер; развитие легочной гипертензии у больных с выраженными обструктивными нарушениями обусловлено перестройкой ветвей легочных артерий, которая связана с эмфиземой легких.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из главных причин заболеваемости и смертности современного общества. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции (*GOLD*, 2003) [1].

Одним из серьезных осложнений ХОБЛ является развитие легочной гипертензии. Появление признаков легочной гипертензии у больного ХОБЛ свидетельствует о выраженном прогрессировании ХОБЛ. Выживаемость таких пациентов значительно снижается [2, 3].

Патогенез развития прекапиллярной легочной гипертензии при ХОБЛ хорошо изучен [4–7]. Однако

работы, посвященные изучению патоморфологической картины легочной гипертензии, носят преимущественно описательный характер. Немногочисленные исследования, в которых проведена количественная оценка ремоделирования легочных артерий и определена связь перестройки сосудов малого круга кровообращения с изменениями кардиореспираторной системы больных ХОБЛ. На наш взгляд, комплексное исследование морфо-функциональных изменений при вторичной легочной гипертензии, обусловленной ХОБЛ, позволит объективизировать данные и определить морфо-функциональные связи изменений кардиореспираторной системы.

Материалы и методы

Были обследованы 9 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) тяжелого течения: 1 женщина и 8 мужчин, средний возраст составил $55,9 \pm 9,6$ лет.

Из сопутствующих заболеваний у 6 человек выявлена умеренная артериальная гипертензия, хорошо контролируемая ингибиторами АПФ, кардиоселективными β -блокаторами, диуретиками, и стабильная стенокардия I–II функциональных классов. Признаки нарушения сердечного ритма не выявлены ни у кого из пациентов.

Базовое лечение больных состояло в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия, ингаляционном и пероральном приеме муколитических препаратов, антибактериальной терапии.

Всем больным была выполнена хирургическая редукция объема легких (ХРОЛ).

Перед оперативным лечением оценивалось клинико-функциональное состояние всех пациентов.

Всем больным проведена компьютерная томография (КТ) легких.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) включало в себя проведение общей бодиплетизмографии (VC — жизненная емкость легких, TLC — общая емкость легких, RV — остаточный объем легких), измерение функциональной остаточной емкости (FRC) методом разведения гелия (*Sensor Medics*, США), спирометрию (FVC — форсированная жизненная емкость легких, FEV₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с) и исследование диффузионной способности легких (DLCO) и ее отношения к альвеолярному объему (DLCO / VA). Исследование ФВД проводили на оборудовании *MasterScreen Body* (*Erich Jaeger*, Германия). Все измерения объемов регистрировались в системе *BTPS*. Полученные данные сопоставляли с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества угля и стали (1993 г.) [8, 9].

Неинвазивная оценка гемодинамики проводилась при помощи доплерэхокардиографии на ультразвуковом анализаторе *Vivid-7* ("GE", США). Определение максимального систолического давления в легочной артерии (СДЛА), проводили в постоянно волновом доплеровском режиме. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости струи трикуспидальной регургитации ($pG = 4V_{max}^2$, где pG — градиент давления между ПЖ и ПП, а V_{max} — максимальная скорость потока трикуспидальной регургитации) [10]. Давление в правом предсердии оценивали, используя метод *B. Kircher et al.* [11]. Сумма транстрикуспидального градиента и давления в ПП равна систолическому давлению в легочной артерии (ЛА, если нет стеноза ЛА). Доплерэхокардиографическое исследование проводилось в стандартной субкостальной позиции, что поз-

волило всем исследуемым (включая больных с выраженной гиперинфляцией) неинвазивно оценить гемодинамику.

Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) оценивали с помощью временных параметров систолического потока в ЛА [12]. Определяли отношение времени ускорения потока (АТ) в выносящем тракте ПЖ к времени выброса (ЕТ). По следующей формуле определяли среднее давление в легочной артерии:

$$Lg(\text{СрДЛА}) = -2,8 \times (\text{АТ} / \text{ЕТ}) + 2,4$$

Определение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) проводилось по методу Симпсона. Исследование трансмитрального и транстрикуспидального потоков с помощью импульсной доплерэхокардиографии позволило оценить диастолическую функцию, соответственно, ЛЖ и ПЖ сердца [11]. Определяли скорость раннего диастолического наполнения желудочков (V_e) и скорость кровотока во время систолы предсердий (V_a).

Используя данные эхокардиографии определяли легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) [13].

Газовый анализ артериальной крови проводили экспресс-методом на автоматическом анализаторе *ABL-500* (*Radiometer Copenhagen*, Дания). Забор артериальной крови осуществлялся из лучевой артерии с помощью гепаринизированного шприца.

Для сравнения морфометрических показателей сосудистых изменений были использованы гистологические препараты 10 мужчин (средний возраст $41,1 \pm 4,8$ лет), погибших в результате несчастных случаев, не связанных с патологией сердечно-легочной системы.

Для гистологического исследования из удаленной во время операции легочной ткани (верхние сегменты правого и левого легкого) отбирали по 4 кусочка. В группе сравнения брали по 1 кусочку из каждой доли легких. Гистологическая проводка материала осуществлялась по общепринятой методике. Кусочки заливали в парафин. Приготавливались срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином и фукселином. Морфометрическое исследование сосудов проводили на автоматизированной системе *Leica*. На препаратах, окрашенных пикрофуксином и фукселином, измеряли наружный (D_{наруж}) и внутренний (D_{вн}) диаметр ЛА, их площадь (S_{наруж}, S_{вн}), толщину и площадь интимы (D_{инт}, S_{инт}), меди (D_{мед}, S_{мед}) артерий, их долю в общей площади сосуда, толщину и площадь стенки сосуда (D_{ст}, S_{ст}).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. При статистической обработке результатов рассчитывали среднее значение показателей и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$). Достоверность различий показателей между группами определяли при помощи критерия *Mann–Whitney U-test*. Корреляционную зависимость рассчитывали

по методу Спирмена. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При КТ легких определялись признаки буллезной и централобулярной эмфиземы легких, занимающей в среднем $12,8 \pm 9,0$ % объема легких, диффузное усиление легочного рисунка, уплотнение и фиброзные изменения корней легких. Очаговых изменений легочной ткани не обнаружено ни у одного из пациентов.

ФВД

Функциональное исследование внешнего дыхания выявило признаки тяжелых обструктивных нарушений легочной вентиляции, генерализованную обструкцию, выраженную гиперинфляция легких, значительное снижение диффузионной емкости легких, наличие альвеолярно-капиллярного блока (табл. 1). В среднем по группе было выявлено умеренное снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови, однако у 2 обследованных лиц этот показатель был ниже 55 mmHg.

Эхокардиографическое исследование

При эхокардиографическом исследовании у всех обследованных больных были исключены пороки митрального клапана, врожденные пороки сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, стенозы легочной артерии), заболевания, первично поражающие миокард (дилатационная кардиомиопатия, хронический миокардит), наличие зон нарушения локальной сократимости ЛЖ.

СДЛА в среднем по группе составило $34,6 \pm 4,7$ mmHg. Повышение СДЛА было выявлено у 6 обследованных, дилатация ПЖ сердца отмечена у 5 пациентов, а ПП — у 4 обследованных больных. Гипертрофия свободной стенки ПЖ обнаружена у 4 больных, в среднем по группе ее величина составила $5,4 \pm 0,1$ мм. Нарушение расслабления ПЖ ($V_e / V_a < 1$) выявлено у 5 больных. Ограничение наполнения правого желудочка ($V_e / V_a > 2$) не было выявлено у обследованных больных.

Таблица 1

Функциональные показатели внешнего дыхания

Показатель	ХОБЛ
FEV ₁ , %долж.	24,8 ± 7,4
FEV ₁ / FVC	30,3 ± 6,6
VC, %долж.	69,3 ± 13,6
TLC, %долж.	140,6 ± 19,8
RV, %долж.	284,3 ± 71,7
RV / TLC	67,3 ± 8,2
DLCO, %долж.	36,8 ± 10,0
DLCO / VA, %долж.	39,0 ± 11,9
PaO ₂ , mmHg	66,0 ± 13,0
PaCO ₂ , mmHg	40,8 ± 6,8

ЛСС было увеличено и составило $2,83 \pm 0,4$ ед. Вуда (в норме этого показателя не превышает 1,7 ед. Вуда).

У всех обследованных лиц показатели систолической функции ЛЖ не были изменены, в среднем ФВ составила $67,4 \pm 4,9$ %. Нарушение диастолической функции ЛЖ I типа ($V_e / V_a < 1$, "нарушенное расслабление") было выявлено у 6 больных в то время, как нарушение диастолической функции ЛЖ II типа ($V_e / V_a > 2$, "ограничение наполнения") не было выявлено ни у одного больного.

Морфометрическое исследование легочных сосудов

При морфометрическом исследовании легочных сосудов были получены следующие данные (табл. 2):

Средний наружный диаметр исследуемых сосудов соответствует диаметру легочных сосудов в группе сравнения. Выявлены достоверные отличия морфометрических показателей легочных сосудов у больных ХОБЛ и у группы сравнения. Так, диаметр просвета сосудов у больных ХОБЛ в 2,2 раза меньше, а площадь — в 3,4 раза меньше, чем в группе сравнения, при этом наибольшая доля в структуре сосудистой стенки приходится на мышечный слой ($41,9 \pm 5,2$ %). При ХОБЛ доля площади мышечного слоя в 2,2 раза больше, чем в группе сравнения. Наибольшие изменения касаются интимы, так доля площади интимы в 8,1 раз больше, чем в группе сравнения.

Корреляционный анализ

При корреляционном анализе выявлены достоверные и значимые связи между функциональными признаками гипервоздушности легких и размерами ПП (табл. 3), а также между величиной удельной диффузионной способности легких и СДЛА ($r = -0,57$, $p < 0,05$).

Выявлены достоверные корреляционные связи между СДЛА, СрДЛА и морфометрическими пара-

Таблица 2

Морфометрическое исследование легочных сосудов

Параметр	Группа сравнения	ХОБЛ
Днаруж, мкм	67,2 ± 2,4	64,3 ± 10,3
Двн, мкм	59,6 ± 3,4	26,9 ± 9,4*
Дст, мкм	7,6 ± 1,7	49,4 ± 9,4*
Снаруж, усл. ед.	4 863 ± 356	5 198 ± 1 272
Свн, усл. ед.	3 807 ± 401	1 116 ± 614*
Сст, усл. ед.	484 ± 91	3 325 ± 937*
Синт, усл. ед.	181 ± 32	1 077 ± 396*
Смед, усл. ед.	874 ± 48	1 253 ± 412
Синт / Снаруж	0,78 ± 0,08	0,19 ± 0,07*
Свн / Сст	7,9 ± 1,4	0,31 ± 0,10*
Двн / Днаруж	0,89 ± 0,07	0,40 ± 0,09*
Двн / Дст	7,8 ± 1,6	0,53 ± 0,11*
%просвета	76,6 ± 3,1	23,9 ± 7,0*
%инт	4,2 ± 0,8	34,2 ± 9,1*
%мед	19,2 ± 1,5	41,9 ± 5,2*

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 3
Корреляционные связи между функциональными показателями легких и размерами ПП

Параметры	ПП ширина	ПП длина
FRC	0,35	0,76*
TLC	0,48*	0,80*
RV	0,31	0,73*

Примечание: * – $p < 0,05$.

метрами артериол (табл. 4). Отношение диаметра просвета к толщине стенки сосуда (Двн / Дст) значительно коррелировало с величиной длины ПП, измеренного эхокардиографически ($r = -0,69$, $p < 0,05$).

Величина ЛСС обратно коррелировала с долей просвета от общей площади сосуда: $r = -0,94$, $p < 0,05$.

Такие функциональные параметры, как FRC, TLC, RV, также достоверно коррелировали с морфометрическими параметрами артериол (табл. 5).

В исследуемой группе не были выявлены корреляционные связи между морфометрическими характеристиками легочных артериол и газовым составом артериальной крови.

Обсуждение

Морфометрическое исследование показало, что у больных ХОБЛ тяжелого течения с рентгенологическими признаками эмфиземы имеет место ремоделирование легочных артериол, происходящее за счет их мускуляризации и утолщения интимального слоя сосудистой стенки.

В литературе обсуждаются несколько возможных причин ремоделирования легочных сосудов. Одной из причин является альвеолярная гипоксия, которая способствует клеточной пролиферации и высвобождению факторов роста. В проведенном исследовании нам не удалось выявить значимой корреляционной связи между уровнем гипоксемии и изменениями сосудистой стенки легочных артериол, а также выраженностью легочной гипертензии. В исследовании *S.M.Scharf et al.* [14] также не была выявлена достоверная связь между величиной PaO_2 и выраженностью легочной гипертензии, в то время как *M.Doi et al.* [15] у больных с выраженной гипоксемией ($PaO_2 < 55$ mmHg) эта связь была установлена. Вероятно, данное различие в полученных результатах объясняется тем, что в нашем исследовании, как и в исследовании *S.M.Scharf* [14], были обследованы ли-

Таблица 4
Корреляционные связи между морфометрическими параметрами артериол и СДЛА и СрДЛА

Параметры	СДЛА	СрДЛА
Двн	-0,85*	-0,79*
Свн	-0,77*	-0,74*
Двн / Днаруж	-0,69*	-0,65

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 5
Корреляционные связи между морфометрическими параметрами артериол и функциональными параметрами легких

Параметры	FRC	TLC	RV
Свн / Снаруж	-0,70*	-0,67*	-0,70*
Свн / Сст	-0,75*	-0,75*	-0,75*
Двн / Днаруж	-0,68*	-0,68*	-0,68*
Двн / Дст	-0,68*	-0,78*	-0,68*

Примечание: * – $p < 0,05$.

ца с менее выраженной артериальной гипоксемией. Так, у больных ХОБЛ PaO_2 в среднем составило 65 mmHg, в нашем исследовании — 66 mmHg. По мнению *R.Kessler et al.* [16], у больных ХОБЛ с уровнем PaO_2 более 60 mmHg гипоксическая вазоконстрикция не играет ведущую роль в развитии легочной гипертензии.

Помимо гипоксии сигаретный дым может быть важным фактором, вызывающим перестройку легочных сосудов. *H.S.Sekhon et al.* [17] в своем исследовании продемонстрировали, что у крыс ингаляции сигаретного дыма вызывали пролиферацию клеток сосудистой стенки. *V.I.Peinado et al.* [18] выявили увеличение воспалительной инфильтрации в ЛА курильщиков и больных ХОБЛ. В обследованной нами группе больных ХОБЛ практически все больные были длительно курящими людьми, за исключением одного пациента. Так что, наряду с гипоксией фактор курения мог оказывать влияние на перестройку сосудистой стенки ЛА.

В работе *S.Santos et al.* [19] не выявлены значимые изменения меди легочных сосудов, а уменьшение просвета ЛА было обусловлено утолщением интимального слоя сосудистой стенки. Вероятно, разница в результатах может объясняться тем, что в нашем исследовании больные имели более тяжелые обструктивные нарушения ($FEV_1 = 24,8 \pm 7,4$ %_{долж.} против 66 ± 10 %_{долж.} в исследовании *S.Santos et al.* [19]), более выраженные признаки гиперинфляции ($RV = 284,3 \pm 71,7$ %_{долж.} против 145 ± 18 %_{долж.}; $TLC = 140,6 \pm 19,8$ %_{долж.} против 102 ± 10 %_{долж.}), изменения диффузионной способности легких ($DLCO = 36,8 \pm 10,0$ %_{долж.} против 86 ± 18 %_{долж.}) и снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови ($PaO_2 = 66,0 \pm 13,0$ mmHg против 85 ± 9 mmHg). Таким образом, на начальных этапах болезни происходит повреждение интимы сосудов. Однако, при прогрессировании заболевания, в присутствии выраженной альвеолярной гипоксии, при недостатке выработки эндотелием релаксирующих факторов, развивается гипертрофия мышечного слоя.

Результатом перестройки сосудистой стенки является значимое, более чем в 3 раза, уменьшение просвета легочных артериол, которое ведет к увеличению ЛСС и, следовательно, к повышению давления в ЛА. Однако значительное уменьшение просвета легочных артериол не сопровождается столь же

значимым повышением давления в системе малого круга кровообращения. Несмотря на выраженные функциональные изменения со стороны легких, а именно, выраженные обструктивные нарушения, гиперинфляцию легких, снижение диффузионной способности легких, повышение СДЛА носило умеренно выраженный характер и определено в 67 % наблюдений. Наши данные сопоставимы с результатами, полученными в исследовании *E. Weitzenblum et al.* [20].

Причина этого до конца не изучена. Возможно, это объясняется тем, что суммарная площадь поперечного сечения легочных сосудов изменена несильно за счет открытия сегментов легочной микроциркуляции (рекрутирование), ранее не участвующих в легочном кровотоке. В исследованиях с нагрузочными тестами показано значительное повышение давления в легочной артерии при нагрузке у больных ХОБЛ. *K. Kubo et al.* [21] выявили статистически значимую связь между толщиной стенки ЛА и величиной давления в ЛА при выполнении нагрузочного теста. По мнению исследователей, представленные данные указывают на то, что у больных ХОБЛ вовлечение в легочный кровоток ранее не функционировавших легочных сосудов предотвращает значительное повышение давления в системе ЛА в покое. Однако исчерпанные компенсаторные возможности и уменьшение растяжимости легочных сосудов не позволяют сдержать рост легочного артериального давления при нагрузке.

Корреляционный анализ выявил связь выраженности гиперинфляции легких с ремоделированием легочных артериол, а также с появлением признаков легочной гипертензии. Достоверной зависимости между степенью обструкции и величиной СДЛА у обследованных больных получено не было. Таким образом, можно предположить, что при выраженных обструктивных нарушениях лишь появление функциональных признаков эмфиземы легких (гиперинфляция легких, снижение DLCO / VA) может сопровождаться развитием легочной гипертензии.

Таким образом, развитие легочной гипертензии у больных с выраженными обструктивными нарушениями обусловлено перестройкой ветвей ЛА, которая связана с эмфиземой легких.

Несмотря на значительную перестройку легочных сосудов при эмфиземе легких, легочная гипертензия развивается не у всех больных, причем повышение давления в ЛА носит умеренно выраженный характер.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003 г.: Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера; 2003.
2. *Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al.* Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752–758.
3. *Bishop J.M.* Hypoxia and pulmonary hypertension in chronic bronchitis. *Progr. Respir. Res.* 1975; 9: 10–16.
4. *Замотаев И.П.* Легочно-сердечная недостаточность. М.: Медицина; 1978.
5. *Weitzenblum E., Sautegau A., Ehrhart M. et al.* Long-term course of pulmonary arterial pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 993–998.
6. *Ландышев И.В.* Хроническое легочное сердце. Благовещенск; 1980.
7. *Nakamura A., Kasamatsu N., Hashizume I. et al.* Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration* 2000; 67: 502–506.
8. *Quanjer Ph.H., Tammeling G., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
9. *Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer Ph.H. et al.* Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 41–52.
10. *Berger M., Haimovitz A., Van Tosh A. et al.* Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 6: 359–365.
11. *Kircher B., Himelman R.B., Schiller M.B.* Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol.* 1990; Aug 15; 66 (4): 493–496.
12. *Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al.* Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983; 68 (2): 302–309.
13. *Abbas A.E., Fortuin F.D., Schiller N.B. et al.* A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (6): 1021–1027.
14. *Weitzenblum E., Demedts M.* Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Monogr.* 1998; 7: 180–188.
15. *Scharf S.M., Iqbal M., Keller C. et al.* Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 314–322.
16. *Doi M., Nakano K., Hiramoto T., Kohno N.* Significance of pulmonary artery pressure in emphysema patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Respir. Med.* 2003; 97 (8): 915–920.
17. *Kessler R., Faller M., Weitzenblum E. et al.* Natural history of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 219–224.
18. *Sekhon H.S., Wright J.L., Churg A.* Cigarette smoke causes rapid cell proliferation in small airways and associated pulmonary arteries. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: L557–L563.
19. *Peinado V.I., Barbera J.A., Abate P. et al.* Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1605–1611.
20. *Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al.* Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 632–638.
21. *Kubo K., Ge R.L., Koizumi T. et al.* Pulmonary artery remodeling modifies pulmonary hypertension during exercise in severe emphysema. *Respir. Physiol.* 2000; 120 (1): 71–79.

Поступила 11.07.2006

© Коллектив авторов, 2006

УДК [616.24-036.12-06:616.131-008.331.1]-092