

Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул 11-я Парковая, 32, к. 4

S.N.Avdееv

Current approach to diagnosis and therapy of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Key words: pulmonary hypertension, COPD, right heart dysfunction, Doppler echocardiography, arterial hypoxemia, hypercapnia, physical exercise, vasoconstriction.

Ключевые слова: легочная гипертензия, ХОБЛ, дисфункция правого желудочка, доплер-эхокардиография, артериальная гипоксемия, гиперкапния, физическая нагрузка, вазоконстрикция.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [1]. ХОБЛ характеризуется ограничением воздушного потока, которое не полностью обратимо; обычно оно прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. Легочная гипертензия (ЛГ) – прогностически неблагоприятное осложнение ХОБЛ [2]. В мультицентровом проспективном исследовании, проведенном в странах Европы, было показано, что легочное сердце занимает 2-е место в структуре общей смертности больных ХОБЛ, уступая лишь дыхательной недостаточности [3].

Согласно новой классификации, принятой на 3-м Всемирном симпозиуме по легочной артериальной гипертензии, ЛГ у больных ХОБЛ относится к группе легочных гипертензий, ассоциированных с заболеваниями легких и / или гипоксемией [4].

Критерием наличия ЛГ при хронических респираторных заболеваниях является повышение среднего давления в ЛА ($P_{ра}$) в условиях покоя > 20 мм рт. ст. (в норме данный показатель находится в пределах 9–16 мм рт. ст.) [5, 6]. Кроме ЛГ, популярным понятием является *cor pulmonale* – легочное сердце. Комитет экспертов ВОЗ предложил следующее определение: "*Cor pulmonale* – ...гипертрофия правого желудочка, являющаяся следствием заболеваний, нарушающих функцию и структуру легких..." [7]. Однако это патологоанатомическое определение, сформулированное около 40 лет назад, не вполне применимо в современной клинической практике, поэтому некоторые эксперты предлагают отождествлять понятия "легочная гипертензия" и *cor pulmonale* [8]: "*Cor pulmonale* – легочная артериальная гипертензия, являющаяся следствием заболеваний, нарушающих функцию и / или структуру легких; легочная артериальная гипертензия вызывает развитие гипертрофии и дилатации правого желудочка и со временем может привести

к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности" [9].

Распространенность ЛГ у больных ХОБЛ

Точная распространенность ЛГ у больных ХОБЛ неизвестна, т. к. исследования с использованием надежных методов оценки давления в ЛА, например катетеризации центральных вен, в большой выборке никогда не проводились. Согласно данным аутопсийных исследований, признаки гипертрофии правого желудочка встречаются у 40 % всех больных, умерших от ХОБЛ [8]. В клинических исследованиях с участием относительно небольшого количества больных были получены сходные данные: при использовании прямых методов оценки давления $P_{ра} > 20$ мм рт. ст. в покое было выявлено у 35 % пациентов с ХОБЛ тяжелого течения [2]. Распространенность ЛГ и легочного сердца зависит от степени тяжести функциональных изменений заболевания: при значениях показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) < 600 мл частота развития легочного сердца приближается к 70 % [10]. G.Thabut et al. оценивали легочную гемодинамику у 251 больного ХОБЛ, являвшихся кандидатами для трансплантации легких или хирургической редукции легочного объема (средний $ОФВ_1$ – 24 ± 12 %) [11]. $P_{ра} > 25$ мм рт. ст. было обнаружено у 50,2 % больных, у большинства обследованных значения $P_{ра}$ находились в диапазоне 25–35 мм рт. ст. (рис. 1). В большинстве случаев ЛГ у больных ХОБЛ характеризуется как легкая / умеренная. В таблице приводится сравнение гемодинамических параметров при идиопатической легочной артериальной гипертензии (ИЛАГ) и ЛГ у больных ХОБЛ. Однако при ХОБЛ может встречаться и тяжелая ЛГ: в 2 работах $P_{ра} > 40$ мм рт. ст. было отмечено у 27 из 998 больных ХОБЛ (2 %) и у 16 из 215 больных ХОБЛ (7 %) соответственно [11, 12]. Для всех больных ХОБЛ с выраженной ЛГ характерными функциональными особенностями являлись: значи-

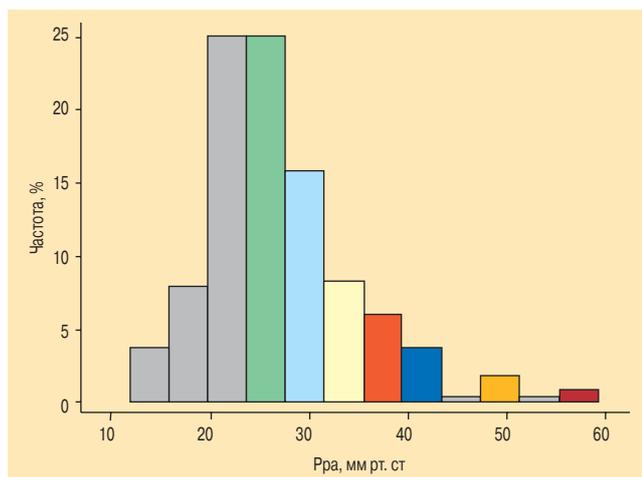


Рис. 1. Распределение Ppa у больных ХОБЛ [11]

тельное снижение диффузионной способности легких, тяжелая гипоксемия без гиперкапнии и умеренное снижение ОФВ₁ (~ 50 %) [11, 12].

Согласно традиционным представлениям, больных ХОБЛ условно можно разделить на 2 большие группы: "синие отечники" (бронхитический тип) и "розовые пыхтельщики" (эмфизематозный тип). Считалось, что развитие ЛГ характерно для "синих отечников" [13], однако недавние исследования показали неожиданно высокую частоту ЛГ у больных с эмфиземой. В исследовании *S.Sharf et al.*, в котором участвовали 120 пациентов с тяжелой эмфиземой (средние ОФВ₁ — 27 %_{долж.}, парциальное давление кислорода (PaO₂) — 66 мм рт. ст.), доля больных с Ppa > 20 мм рт. ст. в покое составила 91 % [14].

Прогностическое значение ЛГ для больных ХОБЛ

ЛГ является одним из важнейших факторов прогноза у больных ХОБЛ. В многочисленных исследованиях была показана прогностическая значимость таких факторов, как дисфункция правого желудочка (ПЖ), Ppa и легочное сосудистое сопротивление (PVR). В работе *B.Burrows et al.* в ходе 7-летнего наблюдения за 50 больными ХОБЛ было показано,

Таблица 1
Сравнение функциональных показателей и параметров гемодинамики при различных формах ЛГ

	ИЛАГ	ХОБЛ
Исследование	<i>S.Rich et al.</i> [15]	<i>E.Weitzenblum et al.</i> [2]
Число больных	187	62
Женщины / мужчины	110 / 77	2 / 60
Возраст, лет	36 ± 15	55 ± 8
ОФВ ₁ , мл	–	1,17 ± 0,39
PaO ₂ , мм рт. ст.	–	60 ± 9
PaCO ₂ , мм рт. ст.	–	45 ± 6
Ppa, мм рт. ст.	60 ± 15	26 ± 6
PWP, мм рт. ст.	8 ± 4	8 ± 2
CI, л/мин/м ²	2,27 ± 0,90	3,8 ± 1,1
RVPI, мм рт. ст./мин/м ²	26 ± 14	4,8 ± 1,4

Примечание: ИЛАГ – идиопатическая легочная гипертензия; PWP – давление заклинивания в ЛА; CI – сердечный индекс; RVPI – индекс легочного сосудистого сопротивления.

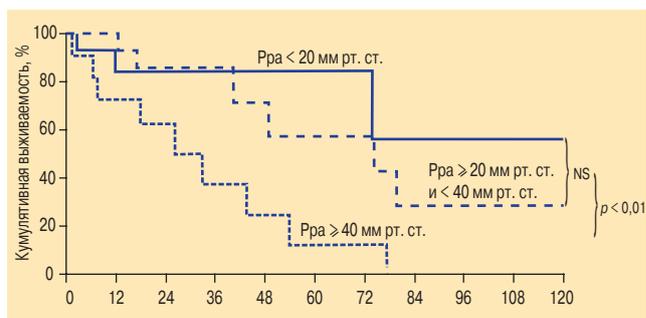


Рис. 2. Выживаемость больных ХОБЛ в зависимости от тяжести ЛГ [12]

что PVR являлось одним из наиболее сильных факторов-предикторов выживаемости больных; ни один из пациентов с уровнем PVR > 550 дин/с/см⁵ не прожил > 3 лет [16]. По совокупным данным, полученным на основании нескольких долгосрочных исследований, летальность при 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 > 50 мм рт. ст.) 5-летняя выживаемость практически равна 0 [5]. Сходные данные были получены и в недавно опубликованном исследовании Страсбургской группы: авторы сравнивали выживаемость больных ХОБЛ с Ppa < 20 мм рт. ст., 20–40 мм рт. ст. и > 40 мм рт. ст.; наибольшая летальность была отмечена у пациентов с выраженной ЛГ ($p < 0,01$), как показано на рис. 2 [12].

Уровень давления в ЛГ является не только фактором прогноза, но и фактором-предиктором госпитализации больных ХОБЛ. В исследовании *R.Kessler et al.* с участием 64 больных ХОБЛ повышение Ppa в покое > 18 мм рт. ст. оказалось наиболее сильным независимым фактором риска госпитализации (относительный риск (ОР) = 2,0; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,3–3,1; $p = 0,001$), как показано на рис. 3 [17]. Важным следствием данной закономерности является возможность выявить наиболее уязвимых пациентов, нуждающихся в проведении агрессивной терапии, т. е. активная коррекция

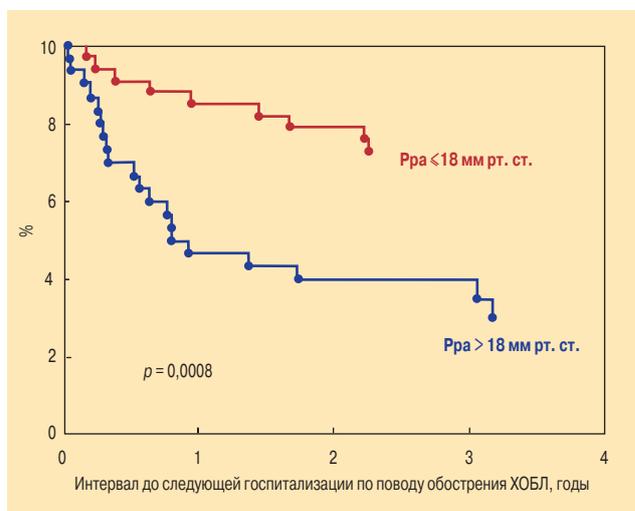


Рис. 3. ЛГ – предиктор госпитализации больных ХОБЛ [17]

ЛГ при ХОБЛ может значительно улучшить функциональный статус и снизить частоту госпитализаций в стационар.

Механизмы ЛГ при ХОБЛ

Система малого круга кровообращения характеризуется малым сопротивлением и высокой податливостью (комплаенсом), поэтому для какого-нибудь значимого повышения Ppa у здорового индивидуума необходимо повышение сердечного выброса не менее чем в 2,5 раза [18]. Значительное повышение давления в артериях малого круга происходит только при развитии выраженных изменений легочных сосудов. У больных ХОБЛ легкой / средней тяжести Ppa и PVR могут быть в пределах нормальных значений или слегка повышены в покое, однако обычно увеличиваются во время физической нагрузки. По мере прогрессирования заболевания показатели Ppa и PVR повышаются и в покое и еще более возрастают при физической нагрузке.

Причиной развития и становления ЛГ у больных ХОБЛ, как правило, является не один фактор, а комбинация нескольких факторов, оказывающих активное или пассивное влияние на легочную гемодинамику [6] (рис. 4)

Основная причина ЛГ – артериальная гипоксемия. Впервые роль альвеолярной гипоксии в развитии легочной вазоконстрикции была показана в 1946 г. *U.Von Euler u G.Lijstrand* [19]. В нескольких исследованиях была доказана обратная зависимость между тяжестью ЛГ и степенью артериальной гипоксемии (рис. 5); кроме того, прогрессирование гипоксемии у больных с хроническими заболеваниями легких почти всегда сопровождается нарастанием ЛГ [20]. Альвеолярная гипоксия вызывает легочную вазоконстрикцию посредством прямых и непрямых меха-

низмов. Прямой эффект гипоксии связан с развитием деполяризации гладкомышечных клеток сосудов и их сокращением [21]. В настоящее время доказано, что к деполяризации гладкомышечных клеток и легочной вазоконстрикции приводит изменение функции калиевых каналов клеточных мембран. К непрямым механизмам гипоксической легочной вазоконстрикции относится воздействие на стенку сосудов эндогенных медиаторов, таких как лейкотриены, гистамин, серотонин, ангиотензин II и катехоламины [6]. Все данные медиаторы относятся к вазоконстрикторам, и их продукция значительно повышается в условиях гипоксии.

Другие нарушения газообмена, такие как гиперкапния (повышение парциального давления углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂); рис. 5) и ацидоз также приводят к развитию ЛГ. Предполагается, что в основе повышения давления в ЛА в данном случае лежит не прямая вазоконстрикция, а повышение сердечного выброса [10, 22].

В последние годы активно обсуждается дисфункция эндотелия легочных сосудов при ЛГ различного генеза [23]. Хроническая гипоксемия приводит к повреждению сосудистого эндотелия, что сопровождается снижением продукции эндогенных релаксирующих факторов, в т. ч. простаглицлина, простагландина E2 и оксида азота (NO). Особое значение в генезе ЛГ у больных ХОБЛ придается недостаточности высвобождения NO. Синтез эндогенного NO регулируется NO-синтазой, которая постоянно экспрессируется на эндотелиальных клетках (eNOS). Гипоксемия приводит к нарушению продукции и высвобождению NO [24]. Дисфункция эндотелия легочных сосудов у больных ХОБЛ может быть связана не только с хронической гипоксемией, но и с воспалением: *R.Zieche et al.* показали, что хрониче-

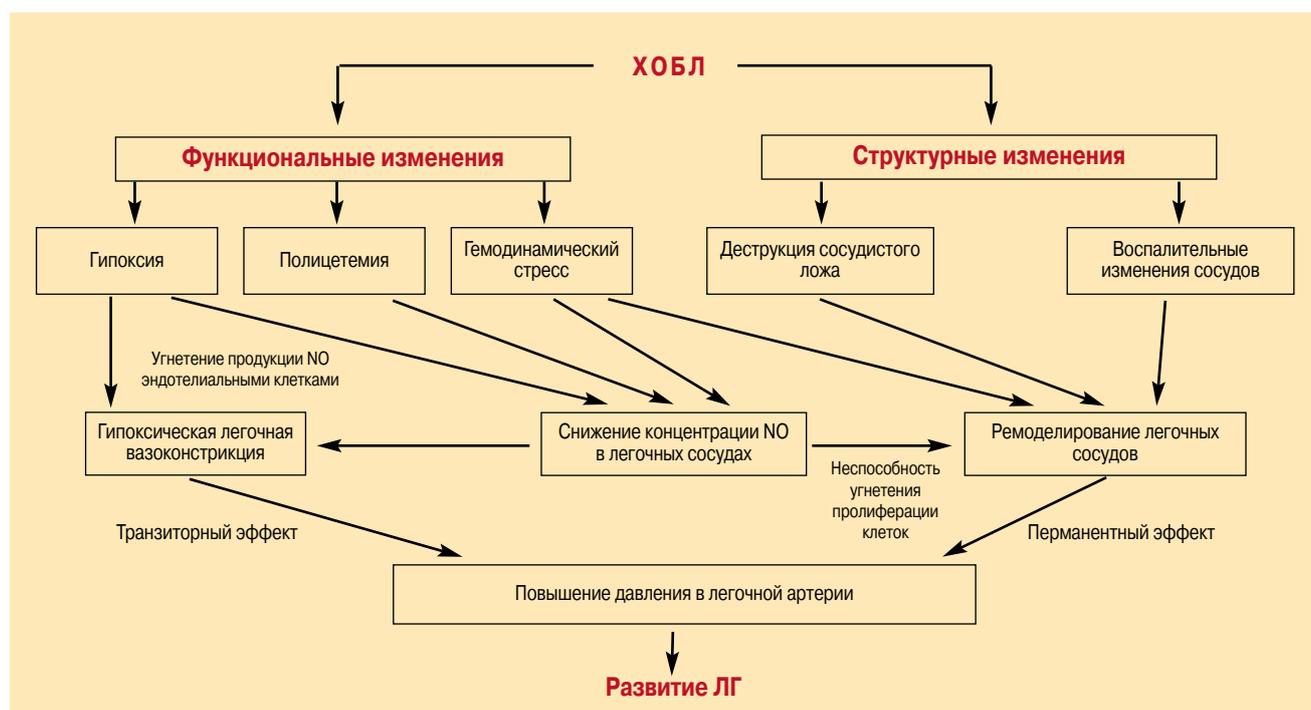


Рис. 4. Патогенез ЛГ при ХОБЛ

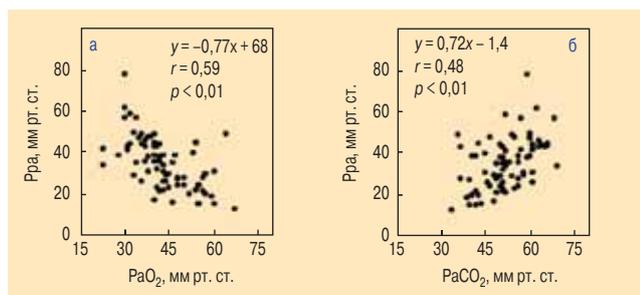


Рис. 5. Корреляция: а – между P_{pa} и P_{aO_2} ; б – между P_{pa} и P_{aCO_2} [22]

ческое воспаление приводит к значительному снижению экспрессии NO-синтазы III и, следовательно, продукции NO [25]. В адвентиции малых мышечных артерий у больных ХОБЛ легкой степени и у курильщиков обнаруживают инфильтрацию CD8-лимфоцитами, выраженность воспалительной реакции у них коррелирует с утолщением интимы и эндотелиальной дисфункцией [26].

Развитие хронической ЛГ у больных ХОБЛ практически всегда сопровождается структурными изменениями сосудистого русла – ремоделированием легочных сосудов, характеризующимся пролиферацией меди, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиции (рис. 6) [10, 27]. Однако ремоделирование ЛА встречается не только при поздних стадиях ХОБЛ, но и у больных на ранних этапах заболевания [26]. К другим структурным факторам, ведущим к развитию ЛГ при ХОБЛ, относятся сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких и характерное для эмфиземы, и компрессия легочных сосудов в результате выраженной легочной гиперинфляции (эффект создания зон Веста II), которая также наблюдается при тяжелой эмфиземе [28].

Полицитемия (следствие хронической артериальной гипоксемии) также является независимым от гипоксемии фактором, вызывающим увеличение P_{pa} и PVR у больных ХОБЛ [29]. Она приводит к повышению вязкости крови, и, кроме того, полицитемия является фактором риска развития тромбоемболий, что также приводит к росту P_{pa} и PVR [6]. Другой механизм повышения PVR при полицитемии – ее ингибиторное действие на эндотелий-зависимую релаксацию сосудов в ответ на ацетилхолин [30]. Данный эффект связан со способностью высоких концентраций гемоглобина к связыванию NO (*scavenge effect*) в легочном кровотоке, что в свою очередь усиливает гипоксическую легочную вазоконстрикцию.

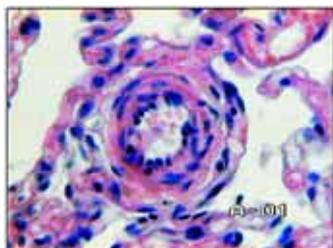


Рис. 6. Ветвь ЛА (артериола) у больного ХОБЛ: гиперплазия интимы, умеренно выраженная гипертрофия меди. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$ [27]

Необходимо обратить внимание еще на одну причину ЛГ у больных с obstructивными заболеваниями дыхательных путей: высокая амплитуда отрицательного инспираторного внутригрудного давления имеет выраженные гемодинамические последствия, в т. ч. и повышение давления в ЛА [31].

Обследование больных с ЛГ

Клиническое обследование

Клинические признаки и симптомы ЛГ у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями характеризуются довольно низкой чувствительностью, что связано с картиной основной патологии [10]. Например, одышка при физической нагрузке может прогрессировать как из-за нарастания бронхиальной обструкции и гиперинфляции, так и снижения транспорта кислорода, вызванного нарушением функции ПЖ. Расширение югулярных 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. Кроме того, легочная гиперинфляция значительно затрудняет аускультацию сердца как вследствие ухудшения акустической проводимости, так и из-за его ротации кзади [32].

Периферические отеки – классический признак *cor pulmonale*, однако у больных ХОБЛ они часто возникают вследствие других причин – гипоальбуминемии, гиперкапнии, активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон [33].

Возможными аускультативными признаками при ЛГ у больных ХОБЛ могут быть акцент пульмонального компонента 2-го тона, клик легочного выброса, расщепление 2-го тона, шум недостаточности легочного клапана (высокотональный *decrescendo*, голодиастолический) и шум трикуспидальной недостаточности (систолический *decrescendo*, или голо-систолический), интенсивность обоих шумов усиливается во время вдоха [34].

У больных с тяжелой ЛГ возможно изменение пульса (ослабление и ускорение) вследствие низкого сердечного выброса и появление парадоксального пульса (снижение систолического артериального давления > 10 мм рт. ст. во время фазы вдоха). У терминальных больных ХОБЛ с ЛГ могут наблюдаться классические признаки правожелудочковой недостаточности: гепатомегалия, периферические отеки, асцит [32].

Рентгенография и компьютерная томография грудной клетки

Одним из наиболее надежных рентгенологических признаков ЛГ у больных ХОБЛ является увеличение диаметра правой нисходящей ЛА > 16 мм (на прямом снимке). В исследовании *R. Matthey et al.* было показано, что данный признак присутствовал у 43 из 48 больных ХОБЛ с ЛГ (чувствительность 98 %) [35]. Увеличение размеров корней легкого и периферическая олигоэмия также являются признаками ЛГ. Другими признаками ЛГ при ХОБЛ могут быть

кардиомегалия, увеличение кардиоторакального отношения $> 0,5$ и исчезновение ретростерального пространства (на боковом снимке), однако все они обнаруживаются достаточно редко – в основном при выраженной ЛГ [10].

Компьютерная томография (КТ) легких позволяет с высокой точностью измерить диаметр ствола ЛА. Его увеличение > 29 мм является хорошим предиктором ЛГ при паренхиматозных заболеваниях легких; чувствительность и специфичность данного признака составляют 84 % и 75 % соответственно [36]. Комбинация 2 признаков, таких как расширение ствола ЛА и увеличение соотношения сегментарная артерия / бронх > 1 , повышают специфичность КТ-признаков наличия ЛГ до 100 %.

Электрокардиография

Электрокардиографические (ЭКГ) признаки ЛГ при ХОБЛ обычно не имеют такого значения, как при других формах ЛГ, что связано с относительно небольшим повышением $P_{ра}$ и влиянием легочной гиперинфляции на позиционные изменения сердца. К основным критериям ЛГ, по данным ЭКГ, относятся:

- 1) поворот электрической оси сердца $> 110^\circ$ (при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса);
- 2) $R < S$ в отведении V6;
- 3) амплитуда зубца P $> 0,20$ mV в отведениях II, III, aVF и поворот электрической оси зубца P $> 90^\circ$;
- 4) блокада (чаще неполная) правой ножки пучка Гиса;
- 5) признак S1S2S3;
- 6) признак S1Q3;
- 7) низкий вольтаж QRS [37, 38].

Некоторые из данных признаков могут иметь важное прогностическое значение. В исследовании *R. Incalzi et al.*, в котором проводилось наблюдение за 263 больными ХОБЛ в течение 13 лет, было показано, что такие ЭКГ-признаки, как перегрузка правого предсердия и S1S2S3, являются сильными предикторами летальности больных (ОР = 1,58; 95%-ный ДИ – 1,15–2,18 и ОР = 1,81; 95%-ный ДИ – 1,22–2,69 соответственно) [37].

Эхокардиография

Эхокардиография (ЭхоКГ) – один из наиболее информативных неинвазивных методов оценки давления в ЛА, кроме того, ЭхоКГ позволяет оценить размеры камер и толщину стенок сердца, сократительную и насосную функцию миокарда, динамику и форму внутрисердечных потоков [39]. Легочная гиперинфляция – постоянный спутник больных ХОБЛ – является фактором, затрудняющим четкую визуализацию структур сердца и суживающим "окно" ЭхоКГ. Используя М-режим, можно говорить о ЛГ при наличии таких признаков, как замедление открытия клапана ЛА, его средне-систолическое закрытие и повышение соотношения времени выброса ПЖ к общему времени выброса [40].

2-мерная ЭхоКГ позволяет судить о выраженности гипертрофии ПЖ. При толщине свободной стен-

ки ПЖ > 10 мм говорят о его значительной гипертрофии, которая обычно встречается у больных с хроническим *cor pulmonale* (в норме данный показатель < 4 мм, при острой ЛГ возможно увеличение толщины стенки ПЖ до 6–8 мм) [41]. О дилатации ПЖ лучше всего судить по увеличению отношения площади ПЖ к площади левого желудочка (ЛЖ) – предпочтительнее из апикальной 4-х-камерной позиции. При значении данного отношения 0,6–1,0 говорят о легкой дилатации ПЖ, при величине $> 1,0$ – о выраженной дилатации [41]. 2-мерная ЭхоКГ позволяет оценить кинетику межжелудочковой перегородки – парадоксальное систолическое движение при выраженной ЛГ, что наряду со снижением легочного венозного притока приводит к нарушению изометрического расслабления ЛЖ [42].

При помощи импульсно-волновой доплерэхокардиографии (доплер-ЭхоКГ) можно измерить $P_{ра}$, для чего оценивается поток через клапан ЛА. Обычно используется формула, предложенная *A. Kitabatake et al.*:

$$\text{Log}_{10}(P_{ра}) = -2,8 \times (AT / ET) + 2,4,$$

где AT – время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ, ET – время выброса (или время изгнания крови из ПЖ) [43]. Величина $P_{ра}$, полученная при помощи данного метода, у больных ХОБЛ хорошо коррелирует с данными инвазивного обследования ($r = -0,82$; $p < 0,001$) [44], а возможность получения надежного сигнала с клапана ЛА во время импульсно-волновой доплер-ЭхоКГ превышает 90 % [45].

Максимальное систолическое давление в ЛА (PAPs) определяется при помощи постоянно-волновой доплер-ЭхоКГ по скорости струи трикуспидальной регургитации (модифицированное уравнение *Bernoulli*):

$$PAPs = 4 \times V_{max}^2 + RAP,$$

где V_{max} – скорость потока трикуспидальной регургитации, RAP – давление в правом предсердии [46]. Визуализировать транстрикуспидальный поток у больных ХОБЛ сложнее, по сравнению с транспульмональным потоком. В ранних исследованиях возможность определения PAPs с помощью данного метода при ХОБЛ составляла всего 30 % [47], однако в настоящее время благодаря более совершенной технике измерение транстрикуспидального градиента можно выполнить более чем у 75 % больных ХОБЛ [48]. Корреляция между PAPs, измеренным с помощью постоянно-волновой доплер-ЭхоКГ и прямыми методами, у больных ХОБЛ достигает в среднем 0,7 [47], однако в абсолютных цифрах ошибка обычно составляет 5–9 мм рт. ст., причем чаще неинвазивный метод занижает истинные значения PAPs [39].

Недавно были предложены еще 2 метода доплер-ЭхоКГ для оценки давления в ЛА у больных ХОБЛ с затрудненной визуализацией камер сердца. 1-й метод основан на измерении скоростей систолического и диастолического потоков яремных вен [49], 2-й – на определении минимальной пиковой ско-

рости потока верхней полой вены во время выдоха [50]. Несмотря на явную привлекательность новых тестов, они пока позволяют проводить не столько количественную, сколько качественную оценку ЛГ. Кроме того, данных об их использовании в клинической практике очень немного.

И, наконец, большой интерес представляет индекс оценки глобальной функции ПЖ (Tei), который оценивается с помощью пульсовой доплер-ЭхоКГ как отношение суммы времени систолического изоволюмического сокращения ПЖ и времени диастолического изоволюмического расслабления ПЖ к времени выброса ПЖ [51]. На определение данного индекса не оказывают существенного влияния ни тахикардия, ни наличие или отсутствие трикуспидальной регургитации, ни выраженность дилатации ПЖ. По предварительным данным, индекс Tei может быть вычислен у 99 % больных ХОБЛ [45]. В исследовании *M. Burgess et al.*, в котором проводилось наблюдение за 87 больными ХОБЛ в течение 15,5 мес., было показано, что Tei является хорошим прогностическим фактором: значения данного параметра достоверно различались у умерших и выживших больных ХОБЛ ($0,58 \pm 0,24$ и $0,45 \pm 0,21$ соответственно) [45].

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является относительно новым методом диагностики ЛГ. Она позволяет достаточно точно оценить толщину стенки и объем полости ПЖ, фракцию выброса ПЖ [52]. По данным *S. Kruger et al.*, измеренный при МРТ диаметр правой ЛА > 28 мм является высокоспецифичным признаком ЛГ [53]. Также показана высокая корреляция ($r = 0,89$) МРТ-индекса гипертрофии ПЖ и Pra у больных ХОБЛ [54]. Однако метод МРТ довольно дорог и доступен лишь в специализированных центрах.

Катетеризация ЛА

Катетеризация правых отделов сердца и ЛА является методом "золотого стандарта" при постановке диагноза ЛГ [55]. "Прямой" метод позволяет с наибольшей точностью измерить давление в правом предсердии и ПЖ, в ЛА, окклюзионное давление в ЛА, рассчитать сердечный выброс (чаще используется метод термодилуции, реже метод Фика), PVR , определить уровень оксигенации смешанной венозной крови (PvO_2 и SvO_2). Данный метод позволяет оценить тяжесть ЛГ и дисфункции ПЖ, а также используется для анализа эффективности вазодилататоров (обычно острые пробы). В силу достаточной инвазивности процедуры катетеризация ЛА больным ХОБЛ с ЛГ проводится только по определенным показаниям: тяжелая ЛГ ($Pra > 45$ мм рт. ст., по данным неинвазивных методов), частые эпизоды недостаточности ПЖ, тяжелое обострение ХОБЛ, сопровождающееся гипотонией и шоком, а также предоперационная подготовка больных к уменьшению легочного объема или трансплантации легких [26].

В настоящее время появились оснащенные микроанометрами специальные катетеры, которые не требуют коррекции уровня нуля внешнего трансдюсера и позволяют проводить постоянный мониторинг давления в ЛГ у больных в течение суток [56]. Данный метод был недавно опробован у больных ХОБЛ с ЛГ: оказалось, что физические нагрузки, даже рутинная дневная активность больных, и сон приводят к очень выраженному повышению Pra (~ 60 мм рт. ст.) и создают значимую гемодинамическую нагрузку на ПЖ [56].

Мозговой натрийуретический пептид

Одним из наиболее ценных биомаркеров при ЛГ является мозговой натрийуретический пептид (*brain natriuretic peptide* – BNP). Он секретируется миоцитами желудочков сердца, и его высвобождение в системный кровоток прямо пропорционально степени перегрузки желудочков объемом или давлением [57]. В настоящее время широко используются диагностические наборы для определения BNP и его конечного N-отрезка (NT-pro-BNP) в плазме крови. У пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка концентрация BNP в плазме коррелирует с давлением заклинивания легочных капилляров, с конечно-диастолическим диаметром ЛЖ и фракцией выброса (ФВ) [58, 59]. Многие исследования показали, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) уровень BNP повышается пропорционально тяжести ограничения физических нагрузок и соответствует функциональному классу ХСН [60].

В нескольких работах было показано, что содержание BNP в плазме крови увеличено и при дисфункции ПЖ [61–63].

При ЛГ уровень BNP обычно не превышает 500 пг/мл, однако вариабельность изменения NT-pro-BNP значительно больше – от 250 до 1 000 пг/мл, иногда даже $> 1 000$ пг/мл [61–64]. У пациентов с ЛГ и сопутствующей дисфункцией ЛЖ концентрация BNP обычно выше [65].

При легочной гипертензии на фоне хронических заболеваний легких оценка уровня BNP может иметь важное диагностическое и прогностическое значение. В исследовании *H. Leuchte et al.*, в котором участвовали 176 больных с различными хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, муковисцидоз, саркоидоз, легочные фиброзы и др.), у пациентов с выраженной легочной гипертензией ($Pra > 35$ мм рт. ст.) уровень BNP был значительно выше по сравнению с пациентами без ЛГ (297 ± 54 пг/мл vs 26 ± 4 пг/мл соответственно; $p < 0,001$) [63]. Для диагностики ЛГ уровень BNP плазмы крови > 33 пг/мл имел чувствительность 87 % и специфичность 81 % (аккуратность – 89 %). Более того, уровень BNP имел важное прогностическое значение: выживаемость больных с увеличенным содержанием BNP была меньше, по сравнению с пациентами без повышения BNP ($24,29 \pm 3,07$ мес. vs $33,44 \pm 1,93$ мес.; $p < 0,01$). По своей ценности, как фактор-предиктор летальности больных (оценивалась как площадь под

характеристической кривой – AUC), уровень BNP (AUC – 67,3) был сравним со средним давлением в ЛА (AUC – 72,9) и повышенным по отношению к общей емкости легких (AUC – 38,5), PaO₂ (AUC – 29,2) и всеми остальными функциональными и гемодинамическими параметрами.

Методы терапии ЛГ у больных ХОБЛ

Медикаментозная терапия при вторичных ЛГ должна быть направлена прежде всего на основное заболевание: например, при ХОБЛ необходимо использовать в полном объеме все средства для максимального улучшения бронхиальной проходимости, оптимизации показателей газообмена и контроля за воспалением дыхательных путей у больных. К числу основных лекарственных препаратов для терапии больных ХОБЛ относятся антихолинергики, β_2 -агонисты, теofilлин, ингаляционные глюкокортикостероиды, при развитии инфекционных обострений используются антибиотики [1]. Интересно, что β_2 -агонисты и теofilлин кроме бронхорасширяющего эффекта оказывают умеренное действие на сосуды малого круга кровообращения, т. е. способны снизить Ppa и PVR, а также увеличить ФВ ПЖ у больных ХОБЛ [66]. В недавно проведенном исследовании *M. Cazzola et al.* было показано, что одна ингаляция длительно действующих β_2 -агонистов формотерола или сальметерола приводит к снижению PAPs в течение 1 ч на 3–4 мм рт. ст. [67].

Вазодилататоры

Предпринималось множество попыток найти оптимальный вазодилататор, снижающий ЛГ у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями. Для этой цели предлагалось использовать блокаторы кальциевых каналов, празозин, нитраты и гидралазин [66]. Несмотря на то, что в некоторых краткосрочных исследованиях была подтверждена способность данных препаратов улучшать показатели легочной гемодинамики, данных об их положительном действии в течение длительного времени (> 3–6 мес.) практически нет. Однако серьезные побочные эффекты вазодилататоров ограничивают их использование у пациентов с респираторными заболеваниями; основным из них является усугубление артериальной гипоксемии, связанной с вазодилатацией легочных сосудов в плохо перфузируемых зонах легких; все вазодилататоры неселективны, вследствие чего воздействуют как на легочное, так и на системное кровообращение, вызывая в итоге системную гипотензию и тахикардию.

Например, в ряде исследований показана способность нифедипина приводить к снижению Ppa и повышению сердечного выброса у больных ХОБЛ с ЛГ, как в покое, так и при физических нагрузках [68]. Однако нифедипин усиливает перфузию плохо вентилируемых регионов легких, что ведет к ухудшению вентиляционно-перфузионных (VA / Q) соотношений, и снижению PaO₂, т. е. наблюдается подавление гипоксической легочной вазоконстрикции [69].

Кроме того, благоприятное действие антагонистов кальция на параметры легочной гемодинамики не наблюдалось при длительной терапии (в течение недель и месяцев) больных ХОБЛ с ЛГ [70].

Аналогичная ситуация наблюдается и при назначении нитратов: острые пробы демонстрируют умеренное снижение Ppa и PVR, которое сопровождается ухудшением газообмена [71], а длительные исследования – отсутствие положительного эффекта препаратов на легочную гемодинамику [66].

Данные об эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) довольно противоречивы. С одной стороны, на фоне терапии ингибиторами АПФ наблюдается снижение Ppa и PVR и повышение сердечного выброса [72]. С другой стороны, эффективность этих препаратов у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями не была подтверждена в длительных плацебо-контролируемых исследованиях [73]. Возможным объяснением такого противоречия является недавно открытый полиморфизм гена АПФ: описано 3 его подтипа – DD, II, ID [74]. *H. Kanazawa et al.* показали, что назначение каптоприла приводит к более выраженному снижению Ppa и PVR и концентрации лактата крови у больных ХОБЛ с субтипами гена АПФ II и ID, в то время как у больных с субтипом DD каптоприл не приводил к какому-нибудь значимому положительному эффекту [75]. Таким образом, определение полиморфизма гена АПФ может в будущем помочь в подборе эффективной терапии ЛГ больных с хроническими респираторными заболеваниями.

Сегодня в качестве довольно перспективных препаратов для терапии вторичных форм ЛГ рассматриваются антагонисты рецепторов ангиотензина II. *N. Morrell et al.* провели плацебо-контролируемое исследование эффективности ласартана, который назначали в дозе 50 мг в сутки 40 больным ХОБЛ с ЛГ [76]. В течение 1-го года наблюдения в группе плацебо была отмечена тенденция к повышению давления в ЛА (транстрикупсидальный градиент (ТТГ) увеличился с 43,4 до 48,4 мм рт. ст.). В то же время давление в ЛА у больных, получавших ласартан, было стабильным (ТТГ – 42,8 мм рт. ст. и 43,6 мм рт. ст. в начале и конце исследования соответственно). Наиболее высоким положительный гемодинамический эффект ласартана был у больных с ТТГ > 40 мм рт. ст. (снижение на 16 % в группе ласартана и повышение на 4 % в группе плацебо).

Сердечные гликозиды и мочегонные

Эффективность сердечных гликозидов у больных легочным сердцем была показана только при наличии сочетанной патологии ЛЖ [77], сердечные гликозиды могут также быть полезны при развитии мерцательной аритмии [78]. У больных с хроническими респираторными заболеваниями в условиях гипоксемии и приема β_2 -агонистов риск развития дигиталисной интоксикации может быть повышен.

Уменьшение внутрисосудистого объема жидкости может способствовать улучшению легочной гемо-

динамики, газообмена и клинических симптомов у больных с легочным сердцем. Для этих целей обычно используют терапию диуретиками. Эти препараты следует назначать осторожно, начиная с небольших доз, т. к. при развитии правожелудочковой недостаточности сердечный выброс больше зависит от преднагрузки и, следовательно, чрезмерное сокращение внутрисосудистого объема жидкости может привести к уменьшению объема наполнения правого желудочка и снижению сердечного выброса, а также к повышению вязкости крови [10]. Простым методом оценки внутрисосудистого объема может быть контроль концентрации мочевины и креатинина в крови. Стабильные значения данных параметров говорят о сохранности перфузии почек и других органов. С другой стороны, ухудшение этих показателей требует сокращения терапии диуретиками. Другой серьезный побочный эффект мочегонной терапии – метаболический алкалоз, который у больных с дыхательной недостаточностью может приводить к угнетению активности дыхательного центра и ухудшению показателей газообмена [79].

Флеботомия

Еще один эффективный метод уменьшения объема внутрисосудистой жидкости и вязкости крови – флеботомия (кровопускание). Она позволяет снизить давления в ЛА, повысить толерантность больных к физическим нагрузкам, улучшить газообмен и повысить нейропсихический статус пациентов [80]. Показанием к проведению флеботомии является увеличение гематокрита > 65–70 %, целью процедуры является снижение этого показателя до уровня < 50 % [79].

Кислородотерапия

Альвеолярная гипоксия играет главную роль в развитии ЛГ у больных, поэтому коррекция гипоксии с помощью кислорода является наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии ЛГ. В отличие от некоторых неотложных состояний (обострение ХОБЛ, травма, пневмония, отек легких), использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводиться в домашних условиях, поэтому такая форма терапии называется длительной кислородотерапией (ДКТ). Первые результаты о благоприятном влиянии ДКТ на выживаемость больных с легочным сердцем были получены в начале 70-х гг. XX в., когда *A.Neff* и *T.Petty* представили данные о том, что наряду со снижением давления в ЛА, гематокрита и отеков у больных ХОБЛ отмечается достоверное снижение летальности по сравнению с группой исторического контроля [81]. В дальнейшем эти результаты были подтверждены 2 рандомизированными контролируемые исследованиями [82, 83].

В настоящее время наиболее вероятными причинами благоприятного влияния ДКТ на выживаемость больных с хронической дыхательной недостаточностью являются следующие гипотезы (не исключая друг друга) [66]:

1. Кислородотерапия повышает содержание кислорода в артериальной крови, увеличивая объем его доставки к сердцу, головному мозгу и другим жизненно важным органам.
2. Кислородотерапия уменьшает легочную вазоконстрикцию (снижает P_{ra} и PVR), вследствие чего повышается ударный объем и сердечный выброс, уменьшается почечная вазоконстрикция и возрастает почечная экскреция натрия.

Доказательством 2-й гипотезы служит способность ДКТ вызывать обратное развитие или предотвращение прогрессирования ЛГ у больных ХОБЛ, что также было убедительно показано в нескольких клинических исследованиях. В исследовании MRC у пациентов контрольной группы было зарегистрировано повышение P_{ra} в среднем на 2,8 мм рт. ст. в год, в то время как у больных, получавших кислородотерапию, P_{ra} не повышалось [83]. По данным небольшого проспективного исследования *E.Weitzenblum et al.*, контролировавших физиологические эффекты ДКТ у 24 больных ХОБЛ в течение 12–120 мес., ежегодное снижение P_{ra} на фоне ДКТ составляет $1,3 \pm 4,5$ мм рт. ст. [84].

Оксид азота

Оксид азота (NO) является одним из важнейших медиаторов многих физиологических и патофизиологических процессов в большинстве систем организма: сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, иммунной, пищеварительной и мочеполовой. NO регулирует тонус, проницаемость и структуру сосудов, тонус гладких мышц внутренних органов, процессы воспаления и иммунной защиты [85]. Эмпирически доноры NO используются в медицине более века (*W.Murrell* применял нитроглицерин для лечения стенокардии в 1879 г.) [86], и только в последние 15 лет стала более ясной роль собственно NO.

Впервые ингаляционный NO для терапии ЛГ был использован в 1991 г. *J.Pepke-Zaba et al.* [87]. В настоящее время ингаляционная терапия NO широко применяется для лечения пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, при различных состояниях, сопровождающихся легочной гипертензией, а также при заболеваниях, приводящих к нарушению газообмена (ХОБЛ и интерстициальный легочный фиброз). Цель ингаляционной терапии NO при ХОБЛ – снизить давление в сосудах малого круга кровообращения и обеспечить адекватный газообмен [85].

В отличие от системных вазодилататоров, ингаляционный NO не только обеспечивает мощный вазодилатирующий эффект, но также оказывает и селективное действие на сосуды малого круга, т. е. не влияет на системное кровообращение и не вызывает системной гипотензии. Благоприятный гемодинамический эффект ингаляционного NO у больных ХОБЛ с ЛГ был уже продемонстрирован в ряде исследований: так, *P.Germann et al.* отмечено снижение P_{ra} и PVR на 17 % и 26 % соответственно [88], *J.Moinard et al.* – на 19 % и 29 % [89], в одном из наших исследований – на 22 % и 32 % [90, 91].

В дополнение к гемодинамическим эффектам NO может играть важную роль в предотвращении и обратном развитии ремоделирования легочных сосудов и правого желудочка. В работах *in vitro* была продемонстрирована способность NO регулировать процесс утолщения интимы ЛА, включая пролиферацию, миграцию и апоптоз гладкомышечных клеток, а также формирование экстрацеллюлярного матрикса [92].

Недавно были получены первые данные о длительной ингаляции NO в домашних условиях у больных ХОБЛ с ЛГ. В рандомизированном контролируемом исследовании *K.Vonbank et al.* на протяжении 3 мес. проводилось сравнение эффективности комбинации NO и O₂ и монотерапии O₂ у 40 больных ХОБЛ тяжелого течения [93]. У пациентов, получавших комбинацию NO и O₂, наблюдались значительные положительные изменения со стороны гемодинамических показателей: снижение Ppa с $27,6 \pm 4,4$ мм рт. ст. до $20,6 \pm 4,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), повышение сердечного выброса с $5,6 \pm 1,3$ мм рт. ст. до $6,1 \pm 1,0$ мм рт. ст. ($p = 0,025$), в то время как у больных, получавших монотерапию O₂, данные параметры не изменились.

Новые методы терапии

В течение последних лет появилось несколько перспективных препаратов, эффективность которых у больных с первичной легочной гипертензией уже доказана. К ним относятся простациклин и его аналоги (илопрост, трепростенил, беропрост), антагонисты рецепторов эндотелина (босентан) и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил) [94].

Внутривенное введение простациклина у больных с тяжелой ХОБЛ и ЛГ приводило к снижению PVR, однако уже через 1 сут. терапии эффект препарата полностью нивелировался, кроме того, на фоне терапии простациклином снижалось PaO₂ и повышалась фракция шунтирования [95].

Выбор другого пути доставки аналогов простациклина – ингаляционного – позволяет сохранить положительное воздействие препарата на легочную гемодинамику и в то же время устранить неблагоприятное влияние на газообмен и системную гемодинамику. *H.Olschewski et al.* показали высокую эффективность ингаляционной формы стабильного аналога простациклина илопроста у больных с ЛГ на фоне идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) [96]. Препарат приводил к значительному снижению PVR, но при этом не влиял на PaO₂ и системное артериальное давление.

Силденафил является селективным ингибитором цГМФ-зависимой (цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат) фосфодиэстеразы 5-го типа. Предотвращая дегградацию цГМФ, он приводит к снижению PVR и давления в ЛА. Эффективность силденафила в дозе 50 мг сравнима с NO по влиянию на Ppa и PVR у больных с ИЛФ и ЛГ, в отличие от всех известных лекарственных препаратов, силденафил приводит к повышению PaO₂ [97]. В исследовании *S.Alp et al.* терапия силденафилом (50 мг 2 раза в сутки) в течение

3 мес. у больных ХОБЛ привела к снижению Ppa с $30,2 \pm 5,5$ мм рт. ст. до $24,6 \pm 4,2$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) и PVR с 401 ± 108 дин/с/см⁵ до 264 ± 52 дин/с/см⁵ ($p < 0,05$) [98]. Кроме того, значительно увеличилась пройденная дистанция в 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ) – с 351 ± 49 м до 433 ± 52 м ($p < 0,05$).

Босентан – антагонист рецепторов эндотелина-1, который блокирует рецепторы эндотелина типа А (ЭТ-А) и типа В (ЭТ-В). Активация рецепторов ЭТ-А и ЭТ-В гладкомышечных клеток вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. С учетом значительного повышения у больных ХОБЛ уровня ЭТ-1 в крови [99], существуют теоретические предпосылки для использования у данной группы пациентов антагонистов рецепторов эндотелина.

В недавно выполненном рандомизированном контролируемом исследовании *D.Stolz et al.* сравнивали эффективность бозентана и плацебо у 30 больных ХОБЛ (ОФВ₁ – 36 %) с легкой ЛГ (PAPs – 33 мм рт. ст.) на протяжении 12 нед. [100]. В конце исследования не было отмечено никаких различий между группами в изменении одышки, толерантности к физическим нагрузкам, PAPs, функции легких и региональном распределении перфузии в легких, но на фоне приема бозентана наблюдалось небольшое, но достоверное снижение PaO₂ ($p = 0,018$). Отрицательные результаты данного исследования можно объяснить неадекватным выбором больных для терапии ЛГ. В другом исследовании эффективность бозентана в течение 1 года была изучена у 17 больных ХОБЛ с "диспропорциональной", т. е. выраженной, ЛГ (Ppa > 35 мм рт. ст.) и относительно сохранными функциональными легочными показателями (ОФВ₁ > 40 %, в среднем 59 %) [101]. Терапия бозентаном привела к снижению Ppa с 54 до 49 мм рт. ст., повышению сердечного индекса с 2,8 до 3,1 л/мин/м², приросту дистанции в 6-МШТ на 48 м и уменьшению одышки, оцененной по шкале MRC, на 1,1 балла. Ухудшение оксигенации было зарегистрировано лишь у 3 больных, что потребовало дополнительного назначения кислорода. Таким образом, тщательный отбор для участия в исследовании больных ХОБЛ с ЛГ позволяет получить хорошие результаты при использовании антагонистов рецепторов эндотелина-1. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований по изучению бозентана у больных ХОБЛ с ЛГ.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100. Updated 2007.
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. *Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al.* Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
4. *Simonneau G., Galie N., Rubin L.J. et al.* Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (12, suppl. S): 5S–12S.

5. *Weitzenblum E., Demedts M.* Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Mon.* 1998; 7: 180–188.
6. *Hida W., Tun Y., Kikuchi Y. et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respiration* 2002; 7: 3–13.
7. World Health Organization. Chronic cor pulmonale: a report of the expert committee. *Circulation* 1963; 27: 594–598.
8. *Fishman A.P.* State of the art: chronic cor pulmonale. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114: 775–794.
9. *Weitzenblum E.* Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225–230.
10. *MacNee W.* Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 833–852, 1158–1168.
11. *Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al.* Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–1536.
12. *Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al.* Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 189–194.
13. *Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. et al.* Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286: 912–918.
14. *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.
15. *Rich S., Danzker D.R., Ayres S.M. et al.* Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 216–223.
16. *Burrows B., Fletcher C.M., Heard B.E. et al.* Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and in Chicago: a study of 100 patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 90: 14–27.
17. *Kessler R., Faller M., Fourgaut G. et al.* Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 158–164.
18. *Harris P., Heath D.* Normal variations in pressure and flow. In: Harris P., Heath D., eds. *The human pulmonary circulation*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986: 149–160.
19. *Von Euler U., Lijestrand G.* Observations on the pulmonary arterial blood pressure in cat. *Acta Physiol. Scand.* 1946; 12: 301–320.
20. *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.
21. *Bergofsky E.H., Holtzman S.* A study of the mechanisms involved in the pulmonary arterial pressor response to hypoxia. *Circ. Res.* 1967; 20: 506–519.
22. *Naeije R.* Pulmonary hypertension and right heart failure in COPD. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2003; 59: 250–253.
23. *Dinh-Xuan A.T., Higenbottam T., Clelland C. et al.* Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1539–1547.
24. *Le Cras T.D., McMurtry I.F.* Nitric oxide production in the hypoxic lung. *Am. J. Physiol.* 2001; 280: L575–L582.
25. *Zieche R., Petkov V., Williams J. et al.* Lipopolysaccharide and interleukin 1 augment the effects of hypoxia and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 12478–12483.
26. *Barberà J.A., Peinado V.I., Santos S.* Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 892–905.
27. *Cherniaev A., Samsonova M., Avdeev S., Bazarov D.* Pulmonary vascular remodeling in COPD versus bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl. 45): 82s.
28. *Fessler H.E.* Heart-lung interactions: applications in the critically ill. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 226–237.
29. *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.
30. *Defouilloy C., Teiger E., Sediame S. et al.* Polycythemia impairs vasodilator response to acetylcholine in patients with chronic hypoxemic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1452–1460.
31. *Weitzenblum E., Chaouat A.* Hypoxic pulmonary hypertension in man: what minimum daily duration of hypoxaemia is required? *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 251–253.
32. *Lee-Chiong T.L., Matthay R.A.* The heart in the stable COPD patient. In: Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.P., eds. *Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker; 2002: 475–532.
33. *Baudouin S.V.* Oedema and cor pulmonale revisited. *Thorax* 1997; 52: 401–402.
34. *Hill N.S.* The cardiac exam in lung disease. *Clin. Chest Med.* 1987; 8: 273–285.
35. *Matthay R.A., Schwarz M.I., Ellis J.H. et al.* Pulmonary artery hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: determination by chest radiography. *Invest. Radiol.* 1981; 16: 95–100.
36. *Tan R.T., Kuzo R., Goodman L.R. et al.* Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. Chest* 1998; 113: 1250–1256.
37. *Incalzi R.A., Fuso L., De Rosa M. et al.* Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999; 99: 1600–1605.
38. *Klinger J.R., Hill N.S.* Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management. *Chest* 1991; 99: 715–723.
39. *Naeije R., Tobricki A.* More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1445–1449.
40. *Matthay R.A., Berger H.J.* Noninvasive assessment of right and left ventricular function in acute and chronic respiratory failure. *Crit. Care Med.* 1983; 11: 329–338.
41. *Jardin F., Dubourg O., Bourdarias J.P.* Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111: 209–217.
42. *Louie E.K., Rich S., Levitsky S., Brundage B.H.* Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 84–90.
43. *Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al.* Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed doppler technique. *Circulation* 1983; 68: 302–309.
44. *Burghuber O.C., Brunner C.H., Scherk P., Weissel M.* Pulsed Doppler echocardiography to assess pulmonary artery hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1993; 48: 121–125.

45. Burgess M.I., Mogulkoc N., Bright-Thomas R.J. et al. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15: 633–639.
46. Yock P.G., Popp R.L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657–662.
47. Tamarin R., Torbicki A., Marchandise B. et al. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Heart J.* 1991; 12: 103–111.
48. Higham M.A., Dawson D., Joshi J. et al. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 350–355.
49. Matsuyama W., Ohkubo R., Michizono K. et al. Usefulness of transcutaneous Doppler jugular venous echo to predict pulmonary hypertension in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1128–1131.
50. Kunichika N., Miyahara N., Harada M., Tanimoto M. Respiratory variation in superior vena cava flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Estimation of pulmonary hypertension using Doppler flow index. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15: 1165–1169.
51. Tei C., Dujardin K.S., Hodge D.O. et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9: 838–847.
52. Turnbull L.W., Ridgeway J.P., Biernacki W. et al. Assessment of the right ventricle by magnetic resonance imaging in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1990; 45: 597–601.
53. Kruger S., Haage P., Hoffmann R. et al. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension and pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *Chest* 2001; 120: 1556–1561.
54. Saito H., Dambara T., Aiba M. et al. Evaluation of cor pulmonale on a modified short-axis section of heart by magnetic resonance imaging. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1576–1581.
55. Chemla D., Castelain V., Herve P. et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1314–1331.
56. Raeside D.A., Brown A., Patel K.R. et al. Ambulatory pulmonary artery pressure monitoring during sleep and exercise in normal individuals and patients with COPD. *Thorax* 2002; 57: 1050–1053.
57. Yoshimura M., Yasue H., Okumura K. et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464–469.
58. Doust J.A., Pietrzak E., Dobson A. et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *Br. Med. J.* 2005; 330: 625.
59. Maisel A.S., Koon J., Krishnaswamy P. et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.* 2001; 141: 367–374.
60. Kruger S., Graf J., Kunz D. et al. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 718–722.
61. Leuchte H.H., Heurohr C., Baumgartner R.A. et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 360–365.
62. Leuchte H.H., Holzzapfel M., Baumgartner R.A. et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 764–770.
63. Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 744–750.
64. Hill N.S., Klinger J.R., Warburton R.R. et al. Brain natriuretic peptide: possible role in the modulation of hypoxic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: 308–315.
65. Jason P., Keang L.T., Hoe L.K. B-type natriuretic peptide: Issues for the intensivist and pulmonologist. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 2094–2103.
66. Wiedemann H.P., Matthay R.A. Cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: circulatory pathophysiology and management. *Clin. Chest Med.* 1990; 11: 523–539.
67. Cazzola M., Mantero A., Santus P. et al. Doppler echocardiographic assessment of the effects of inhaled long-acting beta2-agonists on pulmonary artery pressure in COPD patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20: 258–264.
68. Muramoto A., Caldwell J., Albert R.K. et al. 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. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 963–966.
69. Agusti A.G.N., Barbera J.A., Roca J. et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 268–275.
70. Agostoni P., Doria E., Galli C. et al. Nifedipine reduces pulmonary pressure and vascular tone during short- but not long-term treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 120–125.
71. Konietzko N., Schlehe H., Harich B., Matthys H. Effect of isosorbide dinitrate on hemodynamics and respiration of patients with coronary artery disease and of patients with chronic cor pulmonale. *Respiration* 1975; 32: 368–377.
72. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. М.; ЗАО "Изд-во "БИНОМ"; СПб.: Невский Диалект; 1998. 192–215.
73. Zielinsky J., Hawrylkiewicz I., Goreika D. et al. Captopril effects on pulmonary and systemic hemodynamics in chronic cor pulmonale. *Chest* 1986; 90: 562–565.
74. Kanazawa H., Okamoto T., Hirata K. et al. Deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene are associated with pulmonary hypertension evoked by exercise challenge in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1235–1238.
75. Kanazawa H., Hirata K., Yoshikawa J. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. *Thorax* 2003; 58: 629–631.
76. Morrell N.W., Higham M.A., Phillips P.G. et al. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research.* 2005; 6: 88.

77. Mathur P.N., Powles A.C.P., Pugsley S.O. et al. Effect of digoxin on right ventricular function in severe chronic air-flow obstruction. *Ann. Intern. Med.* 1981; 95: 283–288.
78. Polic S., Rumboldt Z., Dujic Z. et al. Role of digoxin in right ventricular failure due to chronic cor pulmonale. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1990; 10: 153–162.
79. Salvaterra C.G., Rubin L.J. Investigation and management of pulmonary hypertension in obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1414–1417.
80. Borst M.M., Leschke M., Konig U., Worth H. Repetitive hemodilution in chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: effects on pulmonary hemodynamics, gas exchange, and exercise capacity. *Respiration* 1999; 66: 225–232.
81. Neff A.L., Petty T.A. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction: mortality in relation to cor pulmonale, hypoxia and hypercapnia. *Ann. Intern. Med.* 1970; 72: 621–626.
82. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
83. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; i: 681–686.
84. Weitzenblum E., Oswald M., Apprill M. et al. Evolution of physiological variables in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during long-term oxygen therapy. *Respiration* 1991; 58: 126–131.
85. Singh S., Evans T.W. Nitric oxide, the biological of the decade: fact or fiction? *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 699–707.
86. Adatia I., Wessel D.L. Therapeutic use of inhaled nitric oxide. *Curr. Opin. Pediatr.* 1994; 6: 583–590.
87. Pepke-Zaba J., Higgenbottam T.W., Dinnh-Xuan A.T. et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173–1174.
88. Germann P., Ziesche R., Leitner C. et al. Addition of nitric oxide to oxygen improves cardiopulmonary function in patients with severe COPD. *Chest* 1998; 114: 29–35.
89. Moinard J., Manier G., Pillet O., Castang Y. Effect of inhaled nitric oxide on hemodynamics and V'a/Q' inequalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1482–1487.
90. Avdeev S., Tsareva N., Nekludova G., Chuchalin A. Inhaled nitric oxide (iNO) in patients with acute cor pulmonale due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [P1756]. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl. 45): 269s.
91. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Ингаляционный оксид азота при легочной гипертензии у больных с обострением ХОБЛ. *Сердеч. недостат.* 2003; 5 (21): 251–255.
92. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 3–8.
93. Vonbank K., Ziesche R., Higenbottam T.W. et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax* 2003; 58: 289–293.
94. Galie N., Manes A., Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1037–1049.
95. Archer S.L., Mike D., Crow J. et al. A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. *Chest* 1996; 109: 750–755.
96. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walrath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 600–607.
97. Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900.
98. Alp S., Skrygan M., Schmidt W.E. et al. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD—an investigation of six patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 1: 386–390.
99. Roland M., Bhowmik A., Sapsford R.J. et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 30–35.
100. Stolz D., Rasch H., Linka A. et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 619–628.
101. Sulica R. Clinical response to endothelin receptor antagonists in COPD patients with pulmonary hypertension. In: *Proceeding of ATS Congress. San Francisco; 2007.*

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: serg_avdeev@list.ru.

Поступила 01.12.08

© Авдеев С.Н., 2009

УДК 616.131-008.331.1-02:616.24-036.12