

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ

Задионченко В.С., Погонченко И.В., Гринева З.О., Нестеренко О.И., Холодкова Н.Б.

Московский государственный медико-стоматологический университет

Уже более 200 лет внимание исследователей привлекает проблема диагностики и лечения хронического легочного сердца (ХЛС). Являясь тяжелым осложнением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ХЛС определяет клинику, течение и прогноз заболевания, приводит к ранней инвалидизации больных и служит частой причиной летальных исходов [10, 18]. Эффективность лечения ХЛС во многом зависит от своевременной постановки диагноза. Однако диагностика легочного сердца на ранних этапах, когда оно сохраняет потенциальную обратимость, является весьма трудной проблемой. Между тем, лечение сформировавшегося ХЛС представляет собой сложную, порой малоперспективную задачу. Присоединение сердечной недостаточности приводит к рефрактерности заболевания к проводимой терапии и значительно ухудшает его прогноз. Все вышесказанное позволяет считать проблему ХЛС не только медицинской, но и социально значимой [7, 14].

Под легочным сердцем следует понимать весь комплекс нарушений гемодинамики (в первую очередь, вторичную легочную гипертензию), развивающийся вследствие заболеваний бронхолегочного аппарата и проявляющийся, на конечном этапе, необратимыми морфологическими изменениями правого желудочка сердца, с развитием прогрессирующей недостаточности кровообращения.

Большинство исследователей считает, что легочному сердцу, как правило, предшествует гипоксическая легочная вазоконстрикция, приводящая к формированию легочной гипертензии (ЛГ) [18, 20]. Важную роль в ее развитии играет перегрузка правого желудочка (ПЖ), связанная с увеличением легочного сопротивления на уровне мышечных артерий и артериол.

Повышение сосудистого сопротивления является следствием анатомических и функциональных факторов, чаще всего имеет место их сочетание. Анатомические изменения (бронхообструкция, эмфизема легких) приводят к редукции сосудистого ложа, сужению прекапилляров, что вызывает повышение сосудистого легочного сопротивления и легочную гипертензию [13].

Важнейшими функциональными факторами развития ЛГ являются альвеолярная гипоксия и гипер-

капния. В ответ на альвеолярную гипоксию развивается, так называемый, альвеолярно-капиллярный рефлекс. Уменьшение парциального давления кислорода в альвеолах вызывает спазм легочных артериол и повышение легочного сосудистого сопротивления. Таким образом, предотвращается поступление насыщенной кислородом крови в большой круг кровообращения [17, 18]. В начале болезни легочная вазоконстрикция носит обратимый характер и может регрессировать при коррекции газовых расстройств на фоне лечения. Однако, по мере прогрессирования патологического процесса в легких, альвеолярно-капиллярный рефлекс утрачивает свое положительное значение из-за развития генерализованного спазма легочных артериол, что усугубляет легочную гипертензию, и при стойких нарушениях газового состава крови она трансформируется из лабильной в стабильную [4, 9, 15].

Кроме хронической гипоксии, наряду со структурными изменениями сосудов легких, на повышение легочного давления влияет и целый ряд других факторов: нарушение бронхиальной проходимости, повышение внутриальвеолярного и внутригрудного давления, полицитемия, изменения реологических свойств крови, нарушение метаболизма вазоактивных веществ в легких [4, 10, 18].

В настоящее время доказана связь между тканевой гипоксией и легочной вазоконстрикцией, обусловленной сосудосуживающим действием биологически активных веществ [10, 17]. В опытах на животных было установлено, что блокада синтеза оксида азота (NO), регулирующего сосудистый тонус, приводит к усилению гипоксической вазоконстрикции. Его синтез активируется при нарушениях кровотока и при воздействии ацетилхолина, брадикинина, гистамина и фактора агрегации тромбоцитов. Одновременно с NO, в ответ на воспаление, из эндотелиальных клеток освобождается простагландин и также участвует в расширении сосудов [8, 14, 19, 22].

У больных ХЛС, уже на ранних этапах формирования недостаточности кровообращения, наблюдается снижение концентрации натрийуретического фактора в плазме крови, в результате чего не происходит адекватной вазодилатации легочных сосудов и давление в малом круге кровообращения остается повышенным [10, 14].

Хорошо известно, что именно в кровеносных сосудах под влиянием ангиотензипревращающего фермента (АПФ) происходит превращение неактивного ангиотензина I в активный ангиотензин II, и именно локальные ренин-ангиотензиновые системы участвуют в регуляции сосудистого тонуса [1, 12]. Следует отметить, что АПФ одновременно участвует в инактивации NO в легких, что вызывает потерю легочными сосудами способности отвечать вазодилатацией на эндотелиозависимые субстанции [10].

Кроме того, ангиотензин II оказывает как прямое, так и опосредованное действие (через активацию симпатoadренальной системы) на миокард и сосуды, что вызывает повышение общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления [11, 21].

Некоторые авторы считают проблему легочной гипертонии во многом преувеличенной, так как она развивается только у части больных ХОБЛ, а выраженная ЛГ встречается не более, чем в 23 % случаев, в том числе и при наличии клинических признаков декомпенсации ХЛС. Повышение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) возможно и у здоровых лиц при физической нагрузке и при дыхании гипоксическими смесями [20].

Состояние внутрисердечной гемодинамики на этапах формирования ХЛС

Неоднозначно отношение исследователей к функциональному состоянию левого желудочка у больных ХОБЛ. На ранних этапах ХЛС за счет тахикардии увеличивается работа левого желудочка (ЛЖ) и тип кровообращения соответствует гиперкинетическому. При увеличении нагрузки на правый желудочек отмечается снижение диастолической функции и сократительной способности миокарда, что приводит к уменьшению фракции изгнания ЛЖ и развитию гипокинетического типа гемодинамики [14].

Определенное влияние на функциональное состояние ЛЖ оказывает артериальная гипоксемия [6]. Однако есть мнение, что левожелудочковая недостаточность при ХЛС объясняется сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, ГБ).

При формировании ХЛС наблюдаются изменения миокарда в виде гипертрофии, дистрофии, атрофии и некроза кардиомиоцитов (преимущественно, правого желудочка сердца). Эти изменения обусловлены нарушениями соотношения микроциркуляции и функции кардиомиоцитов. Перегрузка миокарда давлением и объемом приводит к изменениям его функции и сопровождается процессами ремоделирования обоих желудочков.

Патоморфологические изменения в сердце при ХОБЛ и ЛГ характеризуются, в основном, 2-мя типами изменений. Для первого (гипертрофически-ги-

перпластического) типа характерна не столько дилатация, сколько гипертрофия правого желудочка сердца.

При втором типе перестройки имеет место сочетание миогенной дилатации ПЖ с гипертрофией миокарда и, реже, с расширением полости ЛЖ. В мышечных волокнах ПЖ преобладают атрофически-склеротические процессы. В правом предсердии и правом желудочке выражен фиброэластоз эндокарда. В левом желудочке мышечные волокна не изменены или преобладает их гипертрофия, а кардиосклероз имеет крупноочаговый характер и отмечается лишь при наличии сопутствующих заболеваний (артериальная гипертония, атеросклероз).

В сосудах легких также отмечаются два типа системных изменений. Для прекапиллярной (артериальной) гипертонии малого круга кровообращения характерен гипертрофически — гиперпластический тип перестройки сосудов, а при выраженном кардиопульмональном синдроме с легочно-сердечной недостаточностью преобладают процессы склерозирования и атрофии.

У больных ХОБЛ нередко развивается вторичная симптоматическая пульмогенная артериальная гипертония, связанная с состоянием бронхиальной системы [4]. К пульмогенной гипертонии следует относить случаи повышения системного АД на фоне обострения легочного процесса, сопровождающиеся значительными изменениями функции внешнего дыхания и снижением парциального давления кислорода в крови. О пульмогенном происхождении гипертонии свидетельствует связь дыхательных расстройств с уровнем альдостерона, кортикотропина, кортизола, участвующих в формировании сосудистого тонуса и артериального давления. Системная гипертония возникает обычно через 3-5 лет от начала легочного заболевания и характеризуется гиперкинетическим типом кровообращения. Различают две фазы пульмогенной гипертонии — лабильную и стабильную, а также бронхообструктивный и бронхоагноительные ее типы [4, 5].

Увеличение частоты возникновения системной артериальной гипертонии у больных ХОБЛ коррелирует с нарастанием легочной гипертонии, уровень которой тесно связан с парциальным давлением кислорода в крови и показателями ФВД. Наличие пульмогенной гипертонии приводит к более раннему развитию сердечной недостаточности и ее более тяжелому течению. В дальнейшем, при прогрессировании легочного заболевания и формировании ХЛС, особенно декомпенсированного, показатели системного артериального давления не достигают высоких цифр, а в ряде случаев наблюдается гипотония, особенно в ночные часы. Снижение АД носит систолодиастолический характер и сопровождается увеличением час-

тоты эпизодов ишемии миокарда и признаков нарушения церебрального кровообращения [5, 6].

Осложнениями ХОБЛ является не только формирование ХЛС, но и развитие сердечных аритмий, которые при длительной регистрации ЭКГ выявляются у 89-92% больных. Имеют место практически все виды нарушений сердечного ритма, нередко наблюдается сочетание нескольких их видов. Наиболее часто встречаются синусовая тахикардия, предсердная экстрасистолия, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, мерцание и трепетание предсердий. Реже — желудочковые нарушения ритма и нарушения проводимости. Не характерны для больных ХОБЛ сложные нарушения проводимости, и частота их встречаемости не превышает общепопуляционные [5].

Степень градации желудочковой экстрасистолии возрастает по мере декомпенсации сердечной недостаточности на фоне ухудшения легочной вентиляции и газового состава крови. Частота желудочковых нарушений ритма сердца у больных при декомпенсации ХЛС, сравнима с частотой возникновения их при острой коронарной патологии. Кроме того, при развитии и прогрессировании ХЛС, наряду с увеличением прогностически неблагоприятных нарушений ритма сердца, снижаются показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР), что позволяет прогнозировать развитие аритмогенных катастроф у этой группы больных. Прогностическая значимость показателей ВСР возрастает при наличии сердечной недостаточности [5].

Решение вопроса о причине развития нарушений ритма сердца является сложным. Трудно сказать однозначно, с чем связано их возникновение, или с сопутствующей ишемической болезнью сердца, или с имеющейся место гипоксией. Ясно одно, что наличие сердечных аритмий утяжеляет течение и ухудшает прогноз ХЛС у больных ХОБЛ.

Механизмы развития сердечной недостаточности у больных хроническим легочным сердцем.

Вопросы развития недостаточности кровообращения при ХЛС также являются дискуссионными. Ряд исследователей связывает возникновение правожелудочковой недостаточности у больного легочным сердцем с экстракардиальными причинами. Так, по мнению W. Mac Nee (1994) при хронической гипоксии и ацидозе усиливается секреция альдостерона надпочечниками, что приводит к увеличению реабсорбции натрия почками и происходит задержка жидкости. Углекислый газ вызывает периферическую вазодилатацию с последующей активацией ренин-ангиотензиновой системы, что сопровождается выработкой вазопрессина. Увеличение внеклеточного объема жидкости и легочная гипертензия приводят к расширению правого предсердия и высвобождению

предсердного натрийуретического пептида, который является основной защитой от отеков, но может быть подавлен ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) [1, 11].

Хроническая гиперактивация РААС является важнейшим фактором дисфункции эндотелия, проявляющаяся дисбалансом между продукцией эндотелием вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивными, протромботическими, пролиферативными факторами — с другой [1, 2, 11, 12, 20].

Большинство авторов основным патогенетическим механизмом развития недостаточности кровообращения при ХОБЛ считают легочную гипертензию, приводящую к перегрузке правых отделов сердца [7, 9, 13, 14, 15, 20]. Основопологающим фактором при этом является обострение бронхолегочного воспаления, что ведет к своеобразному “гипертоническому кризу” в малом круге кровообращения [14]. На ранних стадиях формирования ХЛС возможно развитие гипертрофии правого желудочка и нарушение его диастолической функции, что является наиболее ранним диагностическим критерием развития сердечной недостаточности у больных ХЛС. При стабильно повышенном давлении в легочной артерии на фоне перегрузки объемом правого желудочка развивается его дилатация и начинает страдать систолическая функция сердца, что приводит к снижению ударного выброса. В случае выраженной гипоксической, токсико-аллергической дистрофии миокарда возможно и развитие дилатации ПЖ без его гипертрофии [7].

Таким образом, прогрессирующая дисфункция правой и левой половины сердца утяжеляет течение и прогноз ХЛС, приводя, со временем, к развитию легочно-сердечной недостаточности.

Терапевтические возможности лечения ХЛС

Несмотря на достигнутые за последние десятилетия очевидные успехи в терапии ХЛС, смертность больных остаётся высокой. При наличии развернутой клинической картины ХЛС двухлетняя выживаемость составляет 45% и продолжительность жизни больных, в среднем, колеблется от 1,3 до 3,8 лет. Поэтому поиск новых средств, позволяющих увеличить продолжительность жизни таких больных, продолжает оставаться актуальным.

Безусловно, терапия больных ХОБЛ, течение которых осложнилось развитием хронического легочного сердца, должна быть ранней, комплексной, рациональной, индивидуальной и многоэтапной [9, 13, 14]. Следует отметить, что крупномасштабные многоцентровые контролируемые исследования (на уровне доказательной медицины) по оценке эффективности различных методов и способов (включая лекарственные) лечения больных ХЛС не проводились.

Профилактические мероприятия должны быть направлены на соблюдение режима труда и отдыха. Необходимо полный отказ от курения (в том числе — и пассивного), по возможности избегание переохлаждения и профилактика острых респираторных вирусных инфекций, так как у многих больных ведущей причиной в развитии и прогрессировании ХЛС является инфекционно-воспалительный процесс, что требует назначения *антибактериальных средств* в период его обострения. Показано применение бронхолитической, муколитической и отхаркивающей терапии [7, 9, 13, 14]. Разумное ограничение физической активности показано больным с декомпенсированным ХЛС.

На всех этапах течения ХЛС патогенетическим средством является *оксигенотерапия*. Вследствие повышения парциального давления кислорода в альвеолах и увеличения его диффузии через альвеоларно-капиллярную мембрану достигается уменьшение гипоксемии, что нормализует легочную и системную гемодинамику, восстанавливает чувствительность рецепторов клеток к лекарственным веществам. Длительная оксигенотерапия должна назначаться как можно раньше с целью уменьшения газовых расстройств, снижения артериальной гипоксемии и предупреждения нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения, что позволяет приостановить прогрессирование легочной гипертензии и ремоделирование легочных сосудов, повышает выживаемость и улучшает качество жизни больных, уменьшает количество эпизодов апноэ во сне [13, 20].

Наиболее перспективным и патогенетически обоснованным является лечение *оксидом азота*, так как он оказывает действие, аналогичное эндотелий-релаксирующему фактору [2, 22]. При курсовом ингаляционном применении NO у больных ХЛС наблюдается снижение давления в легочной артерии, повышение парциального давления кислорода в крови, уменьшение легочного сосудистого сопротивления [10, 13]. Однако нельзя забывать о токсическом влиянии NO на организм человека, что требует четкого его дозирования. Целесообразно проведение прогностических острых лекарственных проб с оксидом азота с целью выявления больных, у которых вазодилатирующая терапия будет наиболее эффективной [13].

Учитывая ведущее значение легочной гипертензии в развитии ХЛС, необходимо применение лекарственных средств, корригирующих гемодинамические расстройства. Однако резкое медикаментозное снижение легочной гипертензии может приводить к ухудшению газообменной функции легких и увеличению шунта венозной крови за счет усиления перфузии недостаточно вентилируемых участков легких. Поэтому ряд авторов рассматривает умеренную ле-

гочную гипертензию при ХОБЛ как компенсаторный механизм вентиляционно-перфузионной дисфункции [8].

Простагландины являются группой лекарственных препаратов, которые позволяют успешно снижать давление в легочной артерии при минимальном влиянии на системный кровоток. Ограничением к их применению является необходимость длительного внутривенного введения, так как простагландин E1 обладает коротким периодом полужизни [13].

Вопрос о целесообразности применения *сердечных гликозидов* в лечении больных ХЛС остается спорным. Считается, что сердечные гликозиды, обладая положительным инотропным действием, приводят к более полному опорожнению желудочков, увеличивают сердечный выброс. Однако у больных ХОБЛ с недостаточностью ПЖ, без сопутствующей патологии сердца, сердечные гликозиды существенно не улучшают показатели гемодинамики. На фоне приема сердечных гликозидов у больных ХЛС чаще встречаются симптомы дигиталисной интоксикации, возникают практически все виды аритмий и нарушений проводимости сердца. Следует отметить, что вентиляционные нарушения и артериальная гипоксемия способствуют развитию стойкой тахикардии, которая сохраняется и на фоне насыщающей дозы сердечных гликозидов. Следовательно, урежение ЧСС не может быть критерием эффективности применения сердечных гликозидов при декомпенсации легочного сердца, а их использование оправдано при развитии острой недостаточности левого желудочка [9].

Диуретические средства, показанные при наличии признаков застойной сердечной недостаточности, следует назначать осторожно из-за вероятности возникновения метаболического алкалоза, который усиливает дыхательную недостаточность за счет уменьшения стимулирующего действия CO₂ на дыхательный центр. Кроме того, диуретики способны вызывать сухость слизистой бронхов, снижать мукозный индекс легких и ухудшать реологические свойства крови.

В терапии сердечной недостаточности широко применяются *вазодилататоры* различных групп: венозного, артериального и смешанного действия [9, 13].

К препаратам венодилатирующего действия и, одновременно, донаторам NO, относятся *нитраты*. Как правило, во время однократных проб у больных ЛГ, нитраты снижают давление в легочной артерии, но при этом имеет место опасность усиления артериальной гипоксемии за счет увеличения кровотока через гиповентилируемые участки легочной ткани. Длительное применение нитратов у больных ХЛС не всегда оказывают влияние на давление в легочном стволе, вызывает уменьшение венозного воз-

врата к сердцу и легочного кровотока, что сопровождается снижением pO_2 крови [16]. С другой стороны, увеличение венозной емкости, уменьшение притока крови к сердцу и, следовательно, снижение преднагрузки ведет к улучшению насосной функции ПЖ. По данным В.П. Сильвестрова (1991), у больных ХОБЛ с легочной гипертензией без признаков сердечной недостаточности под влиянием нитратов возможно снижение ударного объема и фракции выброса, что, при наличии гипокинетического типа кровообращения, приводит к снижению СИ. Из сказанного следует, что рационально применять нитраты у больных ХЛС с гиперкинетическим типом гемодинамики и признаками недостаточности ПЖ.

Применение нитратов может усугублять имеющую место у больных ХЛС систоло-диастолическую гипотонию, более выраженную при декомпенсации кровообращения. Кроме того, нитраты вызывают венозную застой на периферии, что приводит к усилению отеков нижних конечностей у больных.

Антагонисты кальция вызывают дилатацию сосудов малого и большого круга кровообращения и, по экспериментальным данным, являются прямыми легочными вазодилататорами. Сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секреторная активность слизистых желез бронхиального дерева зависят от проникновения кальция внутрь клетки по медленным кальциевым каналам. Однако убедительных данных, доказывающих прямое бронхорасширяющее действие антагонистов кальция, не получено. Оказывая положительное влияние на бронхоспазм, секрецию слизи, антагонисты кальция, по мнению одних авторов, незначительно влияют на давление в легочной артерии, а по мнению других — являются наиболее эффективными вазодилататорами [13]. При проведении острых лекарственных проб было показано, что антагонисты кальция расширяют легочные сосуды, если их начальный тонус повышен и не оказывают эффекта при изначально сниженном тоне. У части больных при их приеме возможно развитие нежелательного торможения легочной вазоконстрикторной реакции на гипоксию, на что указывает снижение pO_2 в артериальной крови. Тем не менее, антагонисты кальция являются одними из основных лекарственных средств, применяемых в лечении легочной гипертензии у больных ХОБЛ.

Исследованиями последних лет убедительно доказано, что ИАПФ значительно улучшают выживаемость и прогноз жизни у больных с застойной сердечной недостаточностью [1, 7, 8]. Однако препараты из группы ИАПФ только в последнее время стали находить применение в лечении больных ХЛС.

Уменьшение конверсии инертного ангиотензина I в фармакологически активный ангиотензин II приво-

дит к выраженному снижению тонуса артериол. Уменьшается ОПСС вследствие повышения содержания в организме кининов, эндотелиального релаксирующего фактора и простагландинов с вазодилатирующими свойствами. Замедляется деградация предсердно-натрийуретического фактора — мощного дегидратанта, улучшается почечная гемодинамика и снижается синтез альдостерона, что приводит к увеличению диуреза и натрийуреза. Сочетание этих механизмов приводит к гемодинамической разгрузке сердца. Положительное влияние оказывают ИАПФ и на показатели гемостаза [1, 11].

Результатом применения ИАПФ является снижение артериального и венозного тонуса, уменьшение венозного возврата крови к сердцу, снижение диастолического давления в лёгочной артерии, увеличение сердечного выброса. ИАПФ снижают давление в правом предсердии, оказывают противоаритмическое действие, что связано с улучшением функции сердца, увеличением содержания калия и магния в сыворотке крови, снижением концентрации норадреналина, что ведет к снижению тонуса симпатoadреналовой системы.

Важным вопросом является дозировка ИАПФ при ХЛС. Клинический опыт и литературные данные демонстрируют возможность эффективного применения преимущественно пролонгированных форм ИАПФ в минимальных терапевтических дозах [3, 7, 9].

Как любые лекарственные средства, ИАПФ имеют и ряд побочных действий. Развитие артериальной гипотонии после приёма первой дозы является наиболее часто наблюдаемым.

Ухудшение функции почек, задержка калия в организме, кашель следуют далее по частоте возникновения осложнений. Сухой кашель, не связанный с бронхоконстрикцией, не может быть абсолютным препятствием к назначению у больных ХЛС ингибиторов АПФ.

Наибольшая эффективность ИАПФ отмечается при гипокинетическом типе кровообращения, так как повышение ударного и минутного объемов, уменьшение системного и легочного сосудистого сопротивления приводит к улучшению и нормализации гемодинамики.

Помимо гемодинамического эффекта, отмечается положительное влияние ИАПФ на размеры камер сердца, процессы ремоделирования, толерантность к физическим нагрузкам и повышение продолжительности жизни больных сердечной недостаточностью.

Таким образом, лечение пациентов, страдающих ХЛС на фоне ХОБЛ, должно быть комплексным, направленным, прежде всего, на профилактику и лечение основного заболевания, на адекватное снижение давления в легочной артерии и уменьшение явлений

Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента// *Consilium medicum*. 2001;2:61-65.
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Межд. мед. ж.* 2001;3: компьютерная версия.
3. Демихова О.В., Дегтярева С.А. Хроническое легочное сердце: применение ингибиторов АПФ// *Лечащий врач*. 2000;7:1-4.
4. Задонченко В.С., Волкова Н.В., Свиридов А.А. и др. Системная пульмоногенная и вторичная легочная артериальная гипертензия// *Российский кардиологический журнал*. 1997;6:28-37.
5. Задонченко В.С., Погонченкова И.В., Кузмичева Н.В. и др. Особенности суточного профиля артериального давления и ЭКГ у больных ХОЗЛ// *Российский кардиологический журнал*. 1999;3:4-7.
6. Задонченко В.С., Манцурова А.В., Свиридов А.А. и др. Безболевая ишемия миокарда у больных хроническими obstructивными заболеваниями легких и возможности ее лечения// *Российский кардиологический журнал*. 2000;1:66-72.
7. Задонченко В.С., Погонченкова И.В. Место ингибиторов АПФ в лечении хронического легочного сердца. В кн.: "Кардиология-2000", М., 2000;23-27.
8. Казанбиев Н.К. Современные подходы к диагностике и лечению хронического легочного сердца// *Кардиология*. 1995;5:40-43.
9. Моисеев В.С. Хроническое легочное сердце.//*Врач* 2001;11:20-22.
10. Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Окись азота и гемоциркуляция легких// *Пульмонология* 1997;2:80-85.
11. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности// *Сердечная недостаточность*. 2002;2:87-92.
12. Скворцов А.А., Челмакина С.М., Пожарская Н.И., Мареев В.Ю. Модулирование активности системы нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности// *Русск. мед. журнал*, 2000;8;2:87-93.
13. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению хронического легочного сердца// *Рус. мед. журнал*. 2001;2: 83-86.
14. Яковлев В.А., Куренкова И.Г. Легочное сердце, - СПб., Медицинское информационное агентство. 1996;351.
15. Auger W. Pulmonary hypertension and cor pulmonale // *Curr. Opin. in Pulmonary Medicine* 1995;1:303-312.
16. Bando M., Ishii Y., Kitamura S., et al. Effect of Inhalation of Nitroglycerin on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction 1998;1:63-70.
17. Chen H., Hu C., Wu C. Nitric Oxide in Systemic and Pulmonary // *Hypertension. J. Biomed. Science* 1997;4:5:244-248.
18. Fonay K., Zambo K., Radnai B. The effect of high blood viscosity, caused by secondary polycythemia, on pulmonary circulation and gas exchange in patients with chronic cor pulmonale//*Orv. hetil*. 1994;135:19:1017-1038.
19. Kouko H., Takashi M., Takashi F. et al. The role of Nitric Oxide in human pulmonary artery endothelial cell injury mediated by neutrophils // *Intern. Arch. Aller. Immunol*. 1997;114:4:336-342.
20. Morice A.N. Clinical pulmonary hypertension// 1995 London P279
21. Naftilan A. Role of tissue renin-angiotensin in vascular remodeling and smooth muscle cell growth // *Curr. Op. Nephrol. Hypertens*. 1994;3:218-227.
22. Truog W., Norberg M. Effect of Inhaled Nitric Oxide in Endotelin-1-Induced Pulmonary Hypertension// *Biol. Neon*. 1998;73;4:246-253.

Поступила 2/04-2003