

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, СВЯЗЬ С СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ

Гайнитдинова В.В.¹, Авдеев С.Н.², Шарафутдинова Л.А.³, Аллабердина Д.У.¹

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Уфа, ivv_08@mail.ru;

²ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Россия, Москва, serg_avdeev@list.ru;

³ГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», Россия, Уфа, sharafla@yandex.ru

Цель исследования. Изучить особенности течения хронической обструктивной болезни легких в зависимости от наличия и тяжести легочной гипертензии, определить содержание биомаркеров воспаления (СРБ, фибриногена) и их диагностическую значимость для прогнозирования ЛГ при ХОБЛ. В исследование были включены 288 пациента с ХОБЛ (II, III, IV степени тяжести, GOLD 2013, мужчин 276, женщин 12, средний возраст 59,49 ± 0,63 лет, индекс курения 23,09 ± 0,93, ИМТ 27,22 ± 9,06). В зависимости от наличия и степени повышения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) пациенты были разделены на три группы: 1-я - без легочной гипертензии (СДЛА <40 мм.рт.ст., n 21), 2-я - с нетяжелой легочной гипертензией (СДЛА 40- 55 мм.рт.ст, n 16), 3-я группа - с тяжелой легочной гипертензией (СДЛА > 55 мм.рт.ст, n 10). Легочная гипертензия у больных ХОБЛ усиливает выраженность одышки, снижение толерантности к физической нагрузке. Определение СРБ и фибриногена обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике ЛГ, отражает степень выраженности повышения давления в ЛА и может быть использовано как маркеры для прогнозирования нетяжелой (площадь под кривой для СРБ была равна 0,884 (p<0,05; 95% ДИ 0,839 - - 0,930), для фибриногена 0,870 (p<0,05; 95% ДИ 0,814 - 0,925) и тяжелой (площадь под кривой для СРБ была равна 0,991 (p<0,05; 95% ДИ 0,976- 1,0), для фибриногена 0,998 (p<0,05; 95% ДИ 0,998-1,00) ЛГ при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, особенности течения, СРБ, фибриноген

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH PULMONARY HYPERTENSION: COURSE, COMMUNICATION WITH SYSTEMIC INFLAMMATION

Gaynitdinova V.V.¹, Avdeev S.N., Sharafutdinova L.A., Allaberdina D.U.¹

¹Bashkir State Medical University, Russia, Ufa, ivv_08@mail.ru;

²Research Institute of pulmonology of the FMBA of Russia, Russia, Moscow, serg_avdeev@list.ru;

³State budgetary educational institution of higher professional education "Bashkir state University, Russia, Ufa, sharafla@yandex.ru

The purpose of the study. Study features of chronic obstructive pulmonary disease, depending on the presence and severity of pulmonary hypertension to determine the content of biomarkers of inflammation (CRP, fibrinogen) and their diagnostic significance for the prediction of PH in COPD. The study included 288 patients with COPD (II, III, IV severity, GOLD 2013, 276 men, women, 12; mean age 59,49 ± 0,63 years, the index of smoking 23,09 ± 0,93, BMI 27, 22 ± 9,06). Depending on the presence and degree of increase in systolic pulmonary artery pressure (PASP) patients were divided into three groups: 1st - without pulmonary hypertension (PASP <40 mm Hg, n 21), 2nd c mild pulmonary hypertension (mean PAP 40 55 mm Hg, n 16), group 3 - with severe pulmonary hypertension (mean PAP> 55 mm Hg, n 10). Pulmonary hypertension in patients with COPD increases the severity of dyspnea, decreased exercise tolerance. Determination of CRP and fibrinogen has a high sensitivity and specificity in the diagnosis of PH reflects the severity of pressure rise in LA and can be used as markers for the prediction of mild (area under the curve for CRP was equal to 0,884 (p <0,05; 95% CI, 0,839- 0,930) for fibrinogen 0,870 (p <0,05; 95% CI 0.814 - 0.925) and severe (area under the curve for CRP was equal to 0,991 (p <0,05; 95% CI: 0,976- 1 , 0), 0 for fibrinogen, 998 (p <0,05; 95% CI 0,998-1,00) PH in COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, especially flow, CRP, fibrinogen

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и диффузные заболевания паренхимы легких (ДЗЛ) связаны с высокой вероятностью развития легочной гипертензии

(ЛГ) [1], которая уменьшает переносимость физической нагрузки, увеличивает выраженность одышки, частоту госпитализаций [2, 3] и снижает выживаемость больных [4–6]. Основной причиной развития ЛГ является артериальная гипоксемия, в последние годы обсуждается дисфункция эндотелия легочных сосудов, в том числе связанная с воспалением [7]. Рядом исследований продемонстрировано увеличение содержания системных воспалительных маркеров (С-реактивного белка (СРБ) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)) у больных ХОБЛ с ЛГ [8] по сравнению с пациентами с ХОБЛ без ЛГ. Несмотря на проведенные исследования, потенциальная роль системного воспаления в процессе ремоделирования легочных сосудов у больных ХОБЛ до конца не установлена [9].

Цель настоящей работы: изучить особенности течения хронической обструктивной болезни легких в зависимости от наличия и тяжести легочной гипертензии, определить содержание биомаркеров воспаления (СРБ, фибриногена) и их диагностическую значимость для прогнозирования ЛГ при ХОБЛ.

Материалы и методы. В исследование было включено 288 пациента с ХОБЛ (II, III, IV степени тяжести, GOLD 2013 [10], мужчин 276, женщин 12, средний возраст $59,49 \pm 0,63$ лет, индекс курения $23,09 \pm 0,93$, ИМТ $27,22 \pm 9,06$). В зависимости от наличия и степени повышения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) пациенты были разделены на три группы: 1-я - без легочной гипертензии (СДЛА < 40 мм. рт. ст., $n168$), 2-я – с нетяжелой легочной гипертензией (СДЛА $40- 55$ мм. рт. ст, $n101$), 3-я группа - с тяжелой легочной гипертензией (СДЛА > 55 мм. рт. ст, $n19$). Критерием легочной гипертензии с учетом параметров доплер-эхокардиографии было увеличение СДЛА > 40 мм.рт.ст. в покое [1]. Критериями исключения из исследования были: хроническая сердечная недостаточность (с ФВ левого желудочка $< 50\%$), портальная гипертензия, ТЭЛА, заболевания соединительной ткани, ВИЧ-инфекция, прием анорексигенных препаратов.

Спирометрию по показателям: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), модифицированный индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ) проводили на оборудовании Master Screen Body (Erich Jaeger, Германия). Полученные данные сопоставляли с должными величинами (ЕРО, 1993г). Эхокардиографическое исследование сердца проводилось на аппарате Fillips Inviser CHD, изучались стандартные параметры гемодинамики, СДЛА определяли с помощью непрерывно-волновой доплерографии. Статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ STATISTICA V.7.0 ("StatsoftInc", США). Сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов, использовался ранговый анализ вариаций по Краскеллу-Уоллису. В случае если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, проводили парное сравнение групп с использованием

непараметрического теста Манна-Уитни. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней. Для анализа чувствительности диагностического теста использовали ROC-анализ при помощи пакета прикладных программ SPSS for Windows, Release 22. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Группы пациентов не различались по возрасту, половой принадлежности, длительности заболевания. Однако ИК и частота обострений заболевания в течение года были значительно выше у пациентов с тяжелой легочной гипертензией по сравнению с пациентами без ЛГ ($p < 0,05$) и нетяжелой ЛГ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ХОБЛ

Показатель	СДЛА <40мм.рт.ст. n 168	СДЛА 40-55 мм.рт.ст n 101	СДЛА >55 мм.рт.ст n19	p		
				1-2	1-3	2-3
Возраст, годы	61,1±0,83	59,5±1,15	61,8±1,27	0,14	0,79	0,45
Пол, м/ж	160/8	98/3	18/1			
ДлитХОБЛ, лет	13,7±0,63	12,8±0,86	12,02±0,78	0,28	0,11	0,56
Частота обострений/год	1,5±0,07	1,7±0,08	3,05±0,14	0,03	0,001	0,001
ИК, пачек/лет	26,6±0,89	30,1±1,45	37,7±3,42	0,02	0,002	0,03
ИМТ, кг/м ²	23,8±0,46	32,5±4,52	29,3±1,23	0,04	0,001	0,12
ФЖЕЛ, %	66,5±1,93	61,6±2,31	49,7±2,44	0,07	<0,001	<0,001
ОФВ1, %	38,7±1,58	32,9±2,11	27,2±2,16	0,02	0,002	0,05
ОФВ1/ФЖЕЛ	44,3±1,1	42,6±1,75	46,2±2,55	0,16	0,87	0,23
mMRC, баллы	3,1±0,03	3,32±0,06	3,9±0,45	0,06	0,001	0,001
САТ, баллы	27,1±0,56	29,5±0,79	33,3±0,59	0,01	0,001	0,001
бМШП, м	238,8±3,56	227,32±5,03	174,2±5,81	0,04	0,001	0,001
Borg, баллы	5,36±0,07	5,62±0,12	6,7±0,09	0,07	0,001	0,001
SaO ₂ , %	94,03±0,34	89,2±0,84	85,4±0,96	0,005	0,001	0,001

Примечание: статистически значимые различия при $p < 0,05$.

Повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) отмечалось у 120 (41,7%) человек: нетяжелая ЛГ (СДЛА 40 – 55 мм.рт.ст.) регистрировалась у 101 (35,1%), тяжелая ЛГ (СДЛА > 55 мм.рт.ст) – у 19 (6,6%) человек. В зависимости от спирометрического класса ХОБЛ (GOLD 2013г) уровень СДЛА у исследуемых больных распределился следующим образом: у пациентов со II степенью тяжести средние цифры СДЛА составляли $33,5 \pm 10,37$ мм. рт. ст., с III степенью тяжести – $35,8 \pm 10,23$ мм. рт. ст., с

IV степенью тяжести – $45,7 \pm 9,48$ мм. рт. ст. При этом нетяжелая ЛГ и тяжелая ЛГ наблюдались у 5 (4,9%) и 2 (10,5%) пациентов со II степенью тяжести ХОБЛ (GOLD 2013), у 46 (45,5%) и 3 (15,8%) пациентов с III степенью тяжести, у 50 (49,5%) и 14 (73,7%) пациентов с IV степенью тяжести соответственно. Средние спирометрические показатели согласно классификации (GOLD 2013г) в группах больных без ЛГ и нетяжелой ЛГ соответствовали III (тяжелой) степени тяжести: форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) составила $66,5 \pm 1,93\%$ и $61,6 \pm 2,31\%$ от должных величин; объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) – $38,7 \pm 1,58\%$ и $32,9 \pm 2,11\%$ от должных величин, модифицированный индекс Тиффно составил $44,3 \pm 1,09\%$ и $42,6 \pm 1,75\%$ соответственно. Бронхиальная обструкция в группе больных с нетяжелой ЛГ была сильнее по сравнению с группой больных без ЛГ (p_{1-2}). В то же время у пациентов с тяжелой ЛГ отмечались более значимые нарушения функции внешнего дыхания по сравнению с пациентами без ЛГ и нетяжелой ЛГ. Так, значительно ниже был показатель ФЖЕЛ, в среднем он составлял $49,7 \pm 2,44\%$ от должных величин ($p_{2-3} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$), ОФВ₁ соответствовал IV степени тяжести, в среднем составлял $27,2 \pm 2,16\%$ от должных величин ($p_{2-3} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,001$), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ – $44,2 \pm 2,54$ ($p_{2-3} 0,23$, $p_{1-3} < 0,87$).

Выраженность одышки по результатам mMRS и оценочного теста САТ у больных без ЛГ составила $3,1 \pm 0,03$ баллов и $27,1 \pm 0,56$ баллов, у больных с нетяжелой ЛГ – $3,3 \pm 0,06$ баллов и $29,5 \pm 0,79$ баллов, у больных с тяжелой ЛГ – $3,9 \pm 0,45$ баллов и $33,3 \pm 0,59$ баллов соответственно. Отмечалось статистически значимое усиление выраженности одышки по мере появления и усиления ЛГ ($p < 0,05$). Выявлены корреляционные взаимосвязи уровня СДЛА с выраженностью одышки по mMRC ($r=0,61$, $p < 0,05$), САТ ($r=0,45$, $p < 0,05$) и частотой обострений ($r=-0,41$, $p < 0,05$). Уменьшение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой до $227,32 \pm 5,03$ м и $174,2 \pm 5,81$ м; увеличение одышки по Боргу $5,6 \pm 0,12$ баллов и $6,7 \pm 0,09$ баллов; снижение сатурации крови кислородом после физической нагрузки на 10,2% и 12,9% отмечено в группе больных с нетяжелой и тяжелой ЛГ соответственно. В группе больных ХОБЛ без ЛГ пройденное расстояние за 6 минут составило $238,8 \pm 3,56$ м, одышка по Боргу – $5,36 \pm 0,07$ баллов, снижение сатурации крови кислородом после физической нагрузки составило 3,8% (табл. 1).

В периферической крови у пациентов исследуемых групп был выявлен умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. В группе больных с ЛГ уровень лейкоцитов составлял $11,1 \pm 0,52 \cdot 10^9/\text{л}$ и статистически значимо превышал таковые больных без ЛГ – $9,2 \pm 0,33 \cdot 10^9/\text{л}$ и больных с нетяжелой ЛГ – $9,9 \pm 0,36 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p_{1-2} 0,21$, $p_{2-3} 0,13$, $p_{1-3} < 0,04$). В группе пациентов с тяжелой ЛГ также отмечалось статистически значимое увеличение количества тромбоцитов ($p_{1-2} 0,2$, $p_{2-3} 0,05$, $p_{1-3} < 0,04$) по сравнению с больными без ЛГ и нетяжелой ЛГ

(табл. 2). Определение уровня биомаркеров воспаления показало увеличение уровня сывороточного СРБ и фибриногена у пациентов всех групп. При межгрупповом сравнении этих показателей были выявлены статистически значимые различия ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$, $p_{1-3} 0,001$ по СРБ и $p_{1-2} 0,05$, $p_{2-3} 0,001$, $p_{1-3} 0,006$ по фибриногену).

Таблица 2

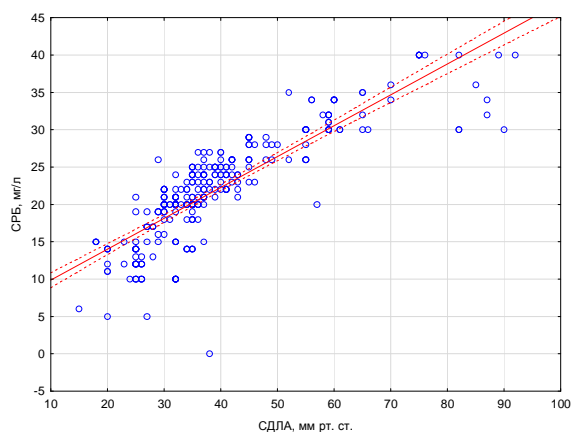
**Биомаркеры воспаления у больных ХОБЛ
в зависимости и наличия и степени легочной гипертензии**

Показатель	СДЛА <40 мм.рт.ст. n 168	СДЛА 40-55 мм.рт.ст. n 101	СДЛА >55 мм.рт.ст. n 19	p		
				1-2	1-3	2-3
Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	9,6±4,08	9,9±0,36	11,1±0,52	0,21	0,04	0,13
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	252,9±3,65	251,5±5,19	273,5±6,3	0,20	0,44	0,04
СРБ, мг/л	19,1±0,38	24,4±0,56	32,3±0,34	<0,001	0,001	<0,001
фибриноген, г/л	4,3±0,20	4,8±0,23	5,5±0,23	0,05	0,006	0,001

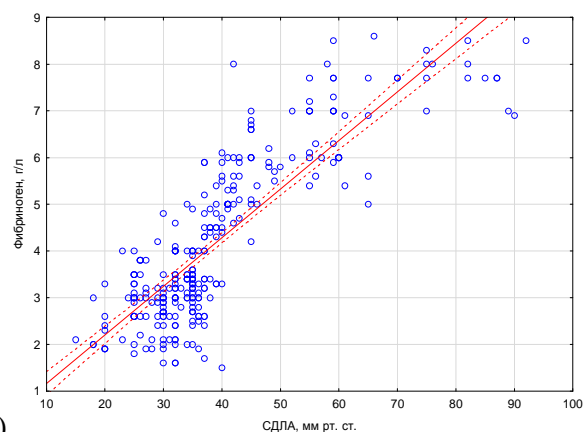
Примечание: статистически значимые различия при $p < 0,05$

Так, уровень сывороточного СРБ и фибриногена в группе больных без ЛГ составили 19,1±0,38 мг/л и 4,3±0,20 г/л, у больных с нетяжелой ЛГ – 24,4±0,56 мг/л и 4,8±0,23 г/л, и у больных с тяжелой ЛГ – 32,3±0,34 /л и 5,5±0,23 г/л. Изучение корреляционных взаимоотношений выявило тесную прямую взаимосвязь между СДЛА и уровнем СРБ ($r = 0,74$, $p < 0,05$), СДЛА и уровнем фибриногена ($r = 0,84$, $p < 0,05$); уровнем СРБ и фибриногена ($r = 0,73$, $p < 0,05$) (рис. 1 а, б).

Анализ ROC-кривых для прогнозирования ЛГ показал, что уровень СРБ и фибриногена оказались достоверными признаками нетяжелой и тяжелой ЛГ при ХОБЛ. Площадь под кривой ROC при ХОБЛ с нетяжелой ЛГ для СРБ была равна 0,884 ($p < 0,05$; 95% ДИ 0,839 - 0,930), для фибриногена – 0,870 ($p < 0,05$; 95% ДИ 0,814 - 0,925). При ХОБЛ с тяжелой ЛГ площадь под кривой ROC для СРБ была равна 0,991 ($p < 0,05$; 95% ДИ 0,976- 1,0), для фибриногена 0,998 ($p < 0,05$; 95% ДИ 0,998-1,00) (рис. 2 а, б).



а)



б)

Рис. 1 (а, б). Взаимосвязь между СДЛА и уровнем СРБ, СДЛА и уровнем фибриногена, СРБ и фибриногена

Чувствительность определения СРБ и фибриногена для прогнозирования нетяжелой ЛГ составляла 88% и 80%, а специфичность 80% и 92% соответственно; для прогнозирования тяжелой ЛГ чувствительность определения СРБ и фибриногена составляла по 98%, а специфичность 89% и 98% соответственно.

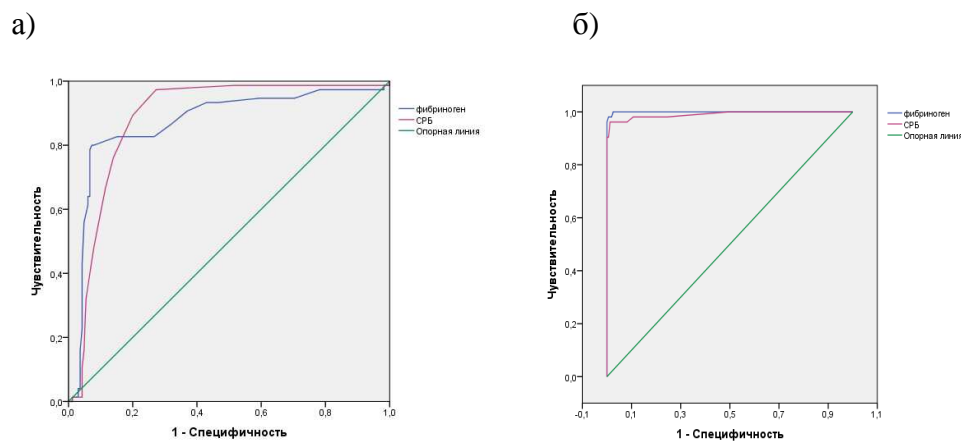


Рис. 2. ROC –кривые определения диагностической ценности определения уровня СРБ и фибриногена у больных ХОБЛ с нетяжелой ЛГ (а) и тяжелой ЛГ (б)

Т.е. диагностическая значимость положительных результатов означала, что в 88 % и 80% случаев уровень СРБ и фибриногена у больных с нетяжелой ЛГ превышал 21,5 мг/л и 4,05 г/л соответственно и в 98 % случаев уровень СРБ и фибриногена у больных с тяжелой ЛГ превышал 23,5 мг/л и 5,2 г/мл.

Обсуждение. По данным литературы частота выявления легочной гипертензии у пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ колеблется от 25% до 50% [1], при находится в прямой зависимости от степени тяжести ХОБЛ и используемых методов диагностики повышения давления в легочной артерии [1]. Настоящее исследования продемонстрировало повышение СДЛА у 120 (41,7%) пациентов. У большинства больных регистрировалась нетяжелая ЛГ, тяжелая ЛГ встречалась у 6,6% пациентов, полученные результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований [1]. Ремоделирование ЛА, сопровождающее развитие ЛГ, встречается не только при поздних стадиях ХОБЛ, но и у больных на ранних этапах заболевания [3]. Так, несмотря на то что тяжелая ЛГ в настоящем исследовании регистрировалась в основном у пациентов с IV спирометрическим классом, в 10,5% случаях она наблюдалась у пациентов со II спирометрическим классом и 15,8% пациентов с III спирометрическим классом ХОБЛ. Нетяжелая ЛГ наблюдалась в половине случаев у пациентов как с III, так и с IV спирометрическим классом ХОБЛ, у пациентов со II спирометрическим классом нетяжелая ЛГ наблюдалась в 4,9% случаев. Наличие ЛГ при

ХОБЛ ухудшает газообмен, усиливает одышку, ведет к развитию дисфункции правого желудочка (ПЖ) и периферических отеков [4]. В настоящем исследовании клинические симптомы и признаки, указывающие на наличие легочной гипертензии, выраженность одышки по результатам mMRS, оценочного теста САТ, шкалы Борга, снижение толерантности к физической нагрузке (по результатам функциональных нагрузочных проб), снижение сатурации крови кислородом после физической нагрузки (более 10%) усиливались по мере появления и нарастания тяжести ЛГ. Системное воспаление при ХОБЛ, вероятно, является ключевым фактором, определяющим для развития легочной и системной эндотелиальной дисфункции, хотя точные патофизиологические механизмы неизвестны. Маркерами системного воспаления, которые обычно используются для мониторинга заболевания у пациентов ХОБЛ, являются С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, лейкоциты и тромбоциты [2]. В исследованиях показано, что увеличение СрДЛА у пациентов с ХОБЛ, связано с более высоким уровнем сывороточных СРБ и ФНО – α, что увеличивает возможность патогенетической роли системного воспаления в патогенезе легочной гипертензии при ХОБЛ [8].

В настоящем исследовании у пациентов исследуемых групп был выявлен умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. У больных с тяжелой ЛГ уровень лейкоцитов статистически значимо превышал таковые у больных без ЛГ и больных с нетяжелой ЛГ. У пациентов с тяжелой ЛГ также отмечалось статистически значимое увеличение количества тромбоцитов по сравнению с больными без ЛГ и нетяжелой ЛГ. Определение биомаркеров воспаления показало увеличение уровня сывороточного СРБ и фибриногена у пациентов всех групп. Наибольший уровень сывороточного СРБ и фибриногена отмечался у больных ХОБЛ с ЛГ, выявлена тесная прямая взаимосвязь СДЛА с содержанием СРБ и фибриногена. Анализ ROC-кривых показал высокую диагностическую ценность определения содержания СРБ и фибриногена для прогнозирования нетяжелой и тяжелой ЛГ.

Таким образом, легочная гипертензия у больных ХОБЛ способствует увеличению частоты обострений в течение года, усиливает выраженность одышки, снижает толерантность к физической нагрузке. Определение СРБ и фибриногена обладает высокой чувствительностью и специфичностью при прогнозировании как тяжелой, так и нетяжелой ЛГ у больных ХОБЛ.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях. В кн.: Чучалин А.Г.(ред.). Пульмонология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960с.
2. Авдеев С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких/ Авдеев С.Н. // Пульмонология. – 2009. - № 1. – С. 90-101.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. (revised 2013).
4. Joppa P. Systemic Inflammation in Patients with COPD and Pulmonary Hypertension/ Joppa P., Petrasova D., Stancak B. // CHEST 2006.- Vol. 130(2). – P. 326-333.
5. Kent Brian D. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression/ Kent Brian D, Mitchell, Patrick D, McNicholas Walter T. // International Journal of COPD. – 2011. - №6. – P. 199-208.
6. Kessler R. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease/ Kessler R., Faller M., Fourgaut G. et al. // Am. J.Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol.159 (1). – P. 158–164.
7. MacNee W. State of the art: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease (Part 1)/ MacNee W.// Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 833–852.
8. MacNee W. State of the art: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease (Part 2) / MacNee W. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 1158–1168.
9. Seeger W. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases/ Seeger W, Adir Y, Barberà JA. et al.// Journal of the American College of Cardiology. – 2013. - №. 62 (25, Suppl D). – P. 110-116.
10. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease/ Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. // Thorax 1981. – Vol. 36. –P. 752–758.

Рецензенты:

Фаизова Л.П., д.м.н., профессор кафедры терапии и общей практики с курсом гериатрии ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа;
Фархутдинова Л.М., д.м.н., профессор кафедры терапии и общей практики с курсом гериатрии ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа.