

Возможности эналаприла в коррекции гемодинамических нарушений у больных ХОБЛ

432 ГВКМЦ

В статье представлены результаты комплексной терапии больных ХОБЛ с включением в схему лечения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла. Показано влияние препарата на клинические и инструментальные показатели, отражающие функциональное состояние кардиореспираторной системы. Продемонстрирована целесообразность включения эналаприла в лечение ХОБЛ с признаками хронического легочного сердца.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее часто встречающимся заболеваниям человека [8, 10, 18, 20]. По данным ВОЗ, в мире в настоящее время ХОБЛ страдает около 600 млн. человек, а к 2020 г. их число может удвоиться [2]. Смертность от ХОБЛ колеблется от 2,3 (Греция) до 41,4 (Венгрия) на 100 тыс. населения [16]. По прогнозам экспертов ВОЗ и Всемирного банка, к 2020 г. ХОБЛ будет занимать 5-е место в мире по распространенности и 3-е место среди причин смерти (в настоящее время - 12-е и 4-е, соответственно). Среди женщин смертность от ХОБЛ за последние 20 лет возросла в 2 раза [1, 15, 19].

В Республике Беларусь зарегистрировано более 120 тысяч больных ХОБЛ (1547,5 на 100 тыс. населения). Смертность от ХОБЛ в нашей стране достигла 36,3 на 100 тыс. населения, что, по данным официальных отечественных статистических отчетов, уступает только смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [6]. В структуре летальных исходов от болезней органов дыхания в Беларуси на ХОБЛ приходится 70%, что в численном выражении составляет, в среднем, 3500 летальных исходов в год [5]. По данным Минского областного патологоанатомического бюро, в последние годы в стационарах общей лечебной сети отмечается рост не диагностированной при жизни ХОБЛ [3].

Оптимизация лечения ХОБЛ с учетом основных патогенетических механизмов заболевания, коррекция выявляемых нарушений является основной задачей исследователей и практических врачей по снижению летальности и улучшению качества жизни больных ХОБЛ.

В последние годы доказана существенная роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе ХОБЛ, изменениях легочного кровообращения с формированием легочной гипертензии (ЛГ) и хронического легочного сердца (ХЛС) [1, 17]. Активация РААС у больных ХОБЛ проявляется, прежде всего, повышением уровней ангиотензина II и альдостерона. Высокие уровни этих биологически активных веществ приводят к стимуляции роста гладкомышечных клеток сосудистой стенки, вазоконстрикции и увеличению объема циркулирующей крови, что запускает и поддерживает механизм, неуклонно приводящий к формированию ХЛС [4]. У ангиотензина II выявлено также профибротическое и провоспалительное действия, приводящие к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения (МКК) [11].

Анализ состояния РААС в зависимости от давления в легочной артерии (ЛА) выявил следующую закономерность: гемодинамические нарушения в ЛА возникают вторично и нарастают по мере активации компонентов РААС, что свидетельствует о первостепенном значении РААС в патогенезе ЛГ у больных ХОБЛ [7].

Основным и наиболее доступным способом снижения активности РААС является применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Среди конкретных эффектов ИАПФ при ХОБЛ отмечаются следующие: влияние на структуру и функциональное состояние сосудов легких, легочное воспаление, функцию внешнего дыхания (ФВД) и состояние дыхательной мускулатуры, повышение эффективности использования кислорода в периферических тканях, улучшение функционального состояния скелетной мускулатуры в условиях гипоксии [11]. Положительные эффекты блокады РААС у больных ХОБЛ показаны в ряде клинических и экспериментальных исследований [4, 7, 13, 14].

Учитывая установленную существенную роль увеличения активности РААС в патогенезе хронического легочного сердца, ИАПФ обоснованно включаются в комплексную терапию стабильной ЛГ без недостаточности кровообращения и с декомпенсированным ХЛС (ХЛСдек.) [13, 14].

Вместе с тем вплоть до настоящего времени место ИАПФ в терапии гемодинамических нарушений МКК при ХОБЛ не определено. В литературе данных об использовании препаратов этих групп при лечении вторичной ЛГ недостаточно, а имеющиеся результаты исследований нередко противоречивы. Нет аргументированных рекомендаций по дифференцированному назначению ИАПФ в зависимости от клинических особенностей заболевания, гемодинамических изменений МКК и внутрисердечной гемодинамики.

Целью проведенного исследования была оценка влияния курсового приема ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприла на состояние кардиореспираторной системы у больных ХОБЛ.

Материал и методы

Обследовано 76 больных ХОБЛ II-IV стадий (по классификации GOLD 2006 г.) в возрасте от 37 до 86 ($65,7 \pm 1,3$) лет, проходивших стационарное лечение по поводу обострения основного заболевания. 37 больным в комплексную терапию включался ИАПФ эналаприл (Эднит, «Gedeon Richter», Венгрия) в среднесуточной дозе 10 мг в течение 2-х недель. Эналаприл добавлялся к стандартной схеме лечения обострения ХОБЛ с целью оптимизации показателей легочной и внутрисердечной гемодинамики. Группу сравнения составили 39 больных ХОБЛ, в схему лечения которых ИАПФ не включался. Больным проводились парные исследования ФВД, эхокардиография (ЭхоКГ), доплер-эхокардиография (ДЭхоКГ), анализ газового состава крови.

Ультразвуковое исследование сердца проводилось на эхокардиографе Toshiba SSH-140 А (Япония) в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах работы прибора. Использовался датчик импульсного излучения ультразвуковых волн частотой 3,75 МГц. ЭхоКГ и ДЭхоКГ-исследование осуществлялось из апикального и субкостального доступов в положении обследуемых на спине и левом боку. Синхронно с ЭхоКГ и ДЭхоКГ регистрировали второе стандартное отведение ЭКГ для определения фазовой структуры сердечного цикла. Ударный объем и фракцию выброса левого желудочка (УО ЛЖ и ФВ ЛЖ) определяли по методу Teichholz (1976). Среднее давление в ЛА (ДЛАср.) рассчитывалось по соотношению временных показателей систолического потока в выносящем тракте ПЖ по методике,

предложенной А. Kitabatake et al. (1983). Оценка состояния и динамики диастолической функции ПЖ и ЛЖ проводилась по спектрограммам транстрикуспидального и трансмитрального кровотока. При этом определяли следующие ДЭхоКГ показатели: максимальную скорость раннего наполнения ПЖ и ЛЖ (Епж, Елж), максимальную скорость предсердного наполнения ПЖ и ЛЖ (Апж, Алж), отношение максимальных скоростей Е/А для ПЖ и ЛЖ.

Для диагностики и определения степени гипоксии, нарушений кислотно-основного состояния у 49 больных ХОБЛ изучали состав капиллярной крови с помощью анализатора рН и газов крови ABL 330 Acid-Base Laboratory (фирма Radiometer, 1990 г.). Регистрировали следующие показатели: рН, ед; парциальное давление O₂ - рO₂, мм Нг; парциальное давление CO₂ - рCO₂, мм Нг; степень насыщения гемоглобина кислородом - SAT, %.

Статистическая обработка полученных данных произведена при помощи пакетов статистических программ «Microsoft Excel 2000», «Биостатистика», «Статистика 6,0».

Полученные данные перед статистическим исследованием методами параметрической статистики проверялись на нормальность распределения.

Количественные показатели представлялись в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего значения (M±m). Различия между изучаемыми параметрами признавались достоверными при p<0,05.

Результаты исследования

По длительности, степени тяжести заболевания, выраженности клинических проявлений, кардиореспираторных расстройств и осложнений выбранные группы больных ХОБЛ оказались однородны. Характеристика групп больных и результаты оценки действия эналаприла на некоторые клинические показатели представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика изучаемых групп больных

	Без эналаприла	С эналаприлом
Количество пациентов	39	37
Из них с ХЛС	23	25
Имели ХЛСдек.	7	8
Длительность заболевания, годы	16,2±2,8	15,9±3,0
Сроки уменьшения одышки, день стационарного лечения	10,3±1,2	9,2±1,1
Исчезновение признаков НК, день стационарного лечения (у больных с ХЛСдек.)	12,4±2,1	10,6±2,3
Продолжительность стационарного лечения, сут.	21,3±1,8	20,9±2,2

Примечание: p > 0,05

При добавлении эналаприла в состав комплексной терапии ХОБЛ отмечена тенденция к более быстрому уменьшению одышки, раннему исчезновению отеков при ХЛСдек., сердечной недостаточности (p > 0,05). При этом длительность стационарного лечения составила около 21 суток в обеих группах.

Результаты парных ЭхоКГ и ДЭхоКГ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Изменение показателей ЭхоКС у больных ХОБЛ при добавлении к лечению эналаприла (M±m)

Показатели	Без эналаприла, n=39			С эналаприлом, n=37		
	1	2	p ₁	1	2	p ₂
ЧСС, уд. в мин.	74,4±3,7	72,8±2,4		76,6±2,4	71,1±2,1	
ДЛАср., мм Hg	21,6±1,7	21,8±1,2		24,7±2,0	18,6±1,7	p < 0,05
Епж, м/с	0,34±0,02	0,39±0,01		0,39±0,02	0,44±0,02	
Апж, м/с	0,48±0,03	0,55±0,03		0,52±0,03	0,52±0,02	
Епж/Апж	0,76±0,07	0,77±0,06		0,78±0,06	0,90±0,07	
Елж, м/с	0,44±0,02	0,53±0,06		0,45±0,01	0,49±0,03	
Алж, м/с	0,78±0,01	0,71±0,02	p < 0,01	0,67±0,03	0,57±0,03	p < 0,05
Елж/Алж	0,56±0,01	0,74±0,08	p < 0,05	0,69±0,02	0,88±0,05	p < 0,001
ФИРлж, мс	0,099±0,008	0,098±0,01		0,103±0,009	0,094±0,01	
УО ЛЖ, мл	80,2±5,0	80,9±3,5		84,5±3,7	82,5±3,7	
ФВ ЛЖ, %	65,6±2,2	68,3±1,7		65,2±2,1	68,1±2,8	

Примечание: 1 - в начале лечения; 2 - через 2 недели лечения;

p₁ - показатель статистической достоверности до и после курсового лечения в группе без эналаприла;

p₂ - показатель статистической достоверности до и после курсового лечения в группе с эналаприлом;

Отмечены только достоверные различия.

Как следует из представленных данных, большинство параметров внутрисердечной гемодинамики достоверных и статистически значимых различий не имело. Отмечена тенденция к снижению частоты сердечных сокращений, более выраженная в группе больных, принимавших эналаприл. В этой же группе выявлено достоверное снижение ($p = 0,023$) ДЛАср. с 24,8 до 18,6 мм Hg. В группе больных ХОБЛ, не принимавших эналаприл, изменений ДЛАср. не зафиксировано. Не обнаружено ни в одной группе значимых изменений показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ - УО ЛЖ не изменялся в группе больных со стандартной терапией и имел тенденцию к снижению в группе с эналаприлом ($p > 0,05$). При этом ФВ ЛЖ незначительно - на 3% - повышалась в обеих группах больных ($p > 0,05$).

У больных ХОБЛ, которым в дополнение к стандартному лечению добавлялся $\pm 0,02$ м/с до 0,44 \pm эналаприл, отмечена тенденция к повышению Епж (рост с 0,39 до 0,44 м/с), однако Апж осталось на прежнем уровне (0,52 м/с). В данной группе, в отличие от группы, где проводилась стандартная терапия, зафиксировано улучшение диастолической функции ЛЖ ($p > 0,05$).

Более выраженные изменения Е и А в процессе лечения обострения ХОБЛ отмечены в левых отделах сердца больных. В обеих группах при отсутствии значительных изменений скоростей раннего наполнения ЛЖ выявлено статистически значимое $\pm 0,01$ м/с до \pm снижение максимальных скоростей предсердного наполнения: с 0,78 $\pm 0,02$ ($p < 0,01$) до $\pm 0,03$ м/с до 0,57 $\pm 0,01$) в группе без эналаприла и с 0,67 $\pm 0,03$ м/с ($p < 0,05$) в группе больных, принимавших ИАПФ. При этом эналаприл оказал дополнительное влияние на улучшение диастолической функции ЛЖ, что проявилось в достоверном снижении величины Елж/Алж ($p < 0,01$) и выявленной тенденции к снижению ФИРлж.

С целью оценки влияния эналаприла на газовый состав, КЩС крови и ФВД больных ХОБЛ проведен анализ данных показателей. Представленные в таблицах 3 и 4 результаты свидетельствуют об отсутствии негативного влияния ингибитора АПФ при курсовом приеме на кислотно-щелочное равновесие, вентиляционно-перфузионные отношения у больных ХОБЛ. Динамика обструктивных и

рестриктивных показателей ФВД в обеих группах больных не имела достоверных различий.

Таблица 3. Изменение показателей КЩС и газового состава крови у больных ХОБЛ при добавлении к лечению эналаприла ($M \pm m$)

Показатели	Без эналаприла, n = 24		С эналаприлом, n = 25	
	1	2	1	2
pH	7,38 ± 0,01	7,35 ± 0,02	7,37 ± 0,01	7,36 ± 0,01
pO ₂ , мм Hg	59,3 ± 3,7	64,8 ± 5,4	59,2 ± 2,3	63,2 ± 2,1
pCO ₂ , мм Hg	46,1 ± 3,4	51,7 ± 5,0	43,2 ± 2,2	47,1 ± 2,8
SAT, %	84,1 ± 3,9	82,5 ± 5,4	88,6 ± 1,6	89,4 ± 1,8

Примечание: 1 - до приема препарата; 2 - через 2 недели лечения; Статистически достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 4. Изменение показателей ФВД у больных ХОБЛ при добавлении к лечению эналаприла ($M \pm m$)

Показатель	Без эналаприла, n=39		С эналаприлом, n=37	
	1	2	1	2
ФЖЕЛ, л	2,6 ± 0,3	2,4 ± 0,3	2,6 ± 0,3	2,5 ± 0,2
% должн.	72,0 ± 10,0	71,0 ± 9,1	61,9 ± 4,8	64,6 ± 5,4
ОФВ-1, л	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,2
% должн.	59,6 ± 9,7	67,8 ± 13,2	52,5 ± 6,2	55,0 ± 6,9
ОФВ-1 / ФЖЕЛ, %	56,6 ± 3,7	65,8 ± 5,7	59,9 ± 4,7	58,7 ± 5,0

Примечание: 1 - до приема препарата; 2 - через 2 недели лечения; Статистически достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

С целью оценки возможности проведения дифференцированной терапии обе группы больных (с эналаприлом и со стандартной терапией) разделена на 3 подгруппы каждая по признаку наличия симптомов ХЛС. В 1-ю подгруппу вошли больные без признаков ХЛС (15 без эналаприла и 13 с эналаприлом), во 2-ю - больных с ХЛС без признаков декомпенсации (17 и 16 пациентов, соответственно) и в 3-ю подгруппу - с ХЛСдек. (7 и 8, соответственно).

На рисунке 1 представлены результаты оценки клинических показателей у больных ХОБЛ.

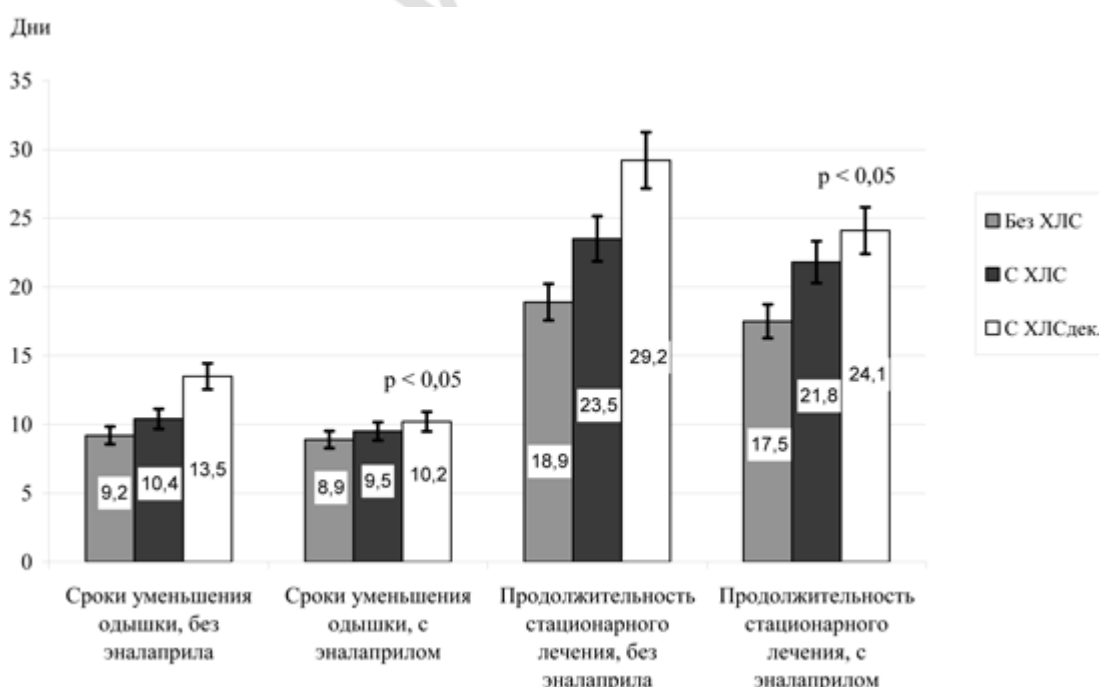


Рис. 1. Динамика клинических показателей при применении эналаприла

Как следует из представленных данных, у больных ХОБЛ с признаками ХЛС, эналаприл в комплексной терапии приводит к более раннему купированию одышки, к достоверному сокращению длительности пребывания больных на стационарной койке.

В таблице 5 отражены результаты парных лабораторно-инструментальных обследований больных ХОБЛ, получавших в комплексной терапии ИАПФ эналаприл в сравнении с контрольной группой в зависимости от признаков наличия и компенсации у них ХЛС.

Таблица 5. Динамика лабораторных и инструментальных показателей у больных ХОБЛ при добавлении к лечению эналаприла ($M \pm m$)

Показатели		Без эналаприла			С эналаприлом		
		Без ХЛС, n=15	С ХЛС, n=17	С ХЛСдек., n=7	Без ХЛС, n=13	С ХЛС, n=16	С ХЛСдек., n=8
ДЛАср., мм Hg	1	18,6±2,5	20,5±2,1	28,6±2,9	18,9±2,3	21,1±2,7	29,5±3,1
	2	17,8±2,2	18,6±2,4	25,1±3,2	17,4±2,1	17,8±2,6	19,4±2,9*
Епж/Апж	1	0,85±0,12	0,79±0,08	0,72±0,09	0,83±0,1	0,78±0,06	0,74±0,06
	2	0,89±0,1	0,82±0,07	0,79±0,1	0,87±0,09	0,85±0,07	0,84±0,05
Елж/Алж	1	0,91±0,08	0,77±0,09	0,68±0,08	0,9±0,1	0,79±0,11	0,65±0,06
	2	0,93±0,09	0,8±0,11	0,72±0,09	0,94±0,8	0,89±0,09	0,87±0,07*
УО ЛЖ, мл	1	80,6±4,7	85,3±4,6	76,4±5,0	79,5±4,9	83,1±4,2	74,7±5,2
	2	80,8±4,9	87,8±3,8	78,6±5,2	84,6±4,5	83,0±4,4	81,4±4,9
ФВ ЛЖ, %	1	68,5±3,2	70,3±2,1	72,1±3,2	66,9±2,9	71,0±2,2	71,4±3,3
	2	69,2±2,9	71,1±2,0	74,2±3,4	70,2±3,0	74,6±1,8	80,6±3,5
рO ₂ мм Hg	1	64,4 ± 1,8	56,9 ± 3,8	52,4 ± 4,1	65,2 ± 1,5	55,6 ± 3,5	51,6 ± 4,2
	2	65,7 ± 1,9	58,7 ± 3,5	54,1 ± 3,8	67,4 ± 2,3	58,9 ± 3,3	56,6 ± 3,6
рСО ₂ мм Hg	1	37,1 ± 0,6	40,6 ± 0,8	51,2 ± 2,9	36,9 ± 0,7	41,4 ± 1,3	52,2 ± 3,1
	2	36,3 ± 0,9	39,8 ± 1,1	48,3 ± 3,4	36,7 ± 0,9	38,8 ± 0,9	45,6 ± 3,2
ОФВ-1, л	1	1,94±0,12	1,22±0,09	0,62±0,08	1,87±0,07	1,19±0,08	0,60±0,07
	2	2,11±0,08	1,64±0,08	0,78±0,1	2,14±0,12	1,78±0,07	0,84±0,09
ОФВ-1, % должн.	1	61,2 ± 0,9	43,8 ± 1,4	24,6 ± 2,0	59,7 ± 0,8	42,6 ± 0,9	22,4 ± 1,6
	2	65,2 ± 0,8	46,7 ± 1,2	26,2 ± 2,1	64,5 ± 0,7	45,3 ± 1,1	23,7 ± 1,5

Примечание: 1 - в начале лечения; 2 - через 2 недели лечения;

Отмечены только достоверные различия.

Фармакоэкономический анализ показал, что включение в терапию больных ХОБЛ с ХЛСдек. эналаприла привело к экономическому эффекту в 52,4 тысячи рублей на каждого больного.

Таким образом, включение ИАПФ эналаприла в комплексную терапию ХОБЛ приводит к улучшению клинических и инструментальных показателей, характеризующих состояние больных. Зафиксировано обусловленное приемом эналаприла более раннее купирование признаков обострения заболевания: уменьшение одышки, достоверное сокращение длительности лечения.

Исходя из полученных результатов исследования, предлагается следующий алгоритм назначения ИАПФ эналаприла у больных ХОБЛ (рисунок 2).

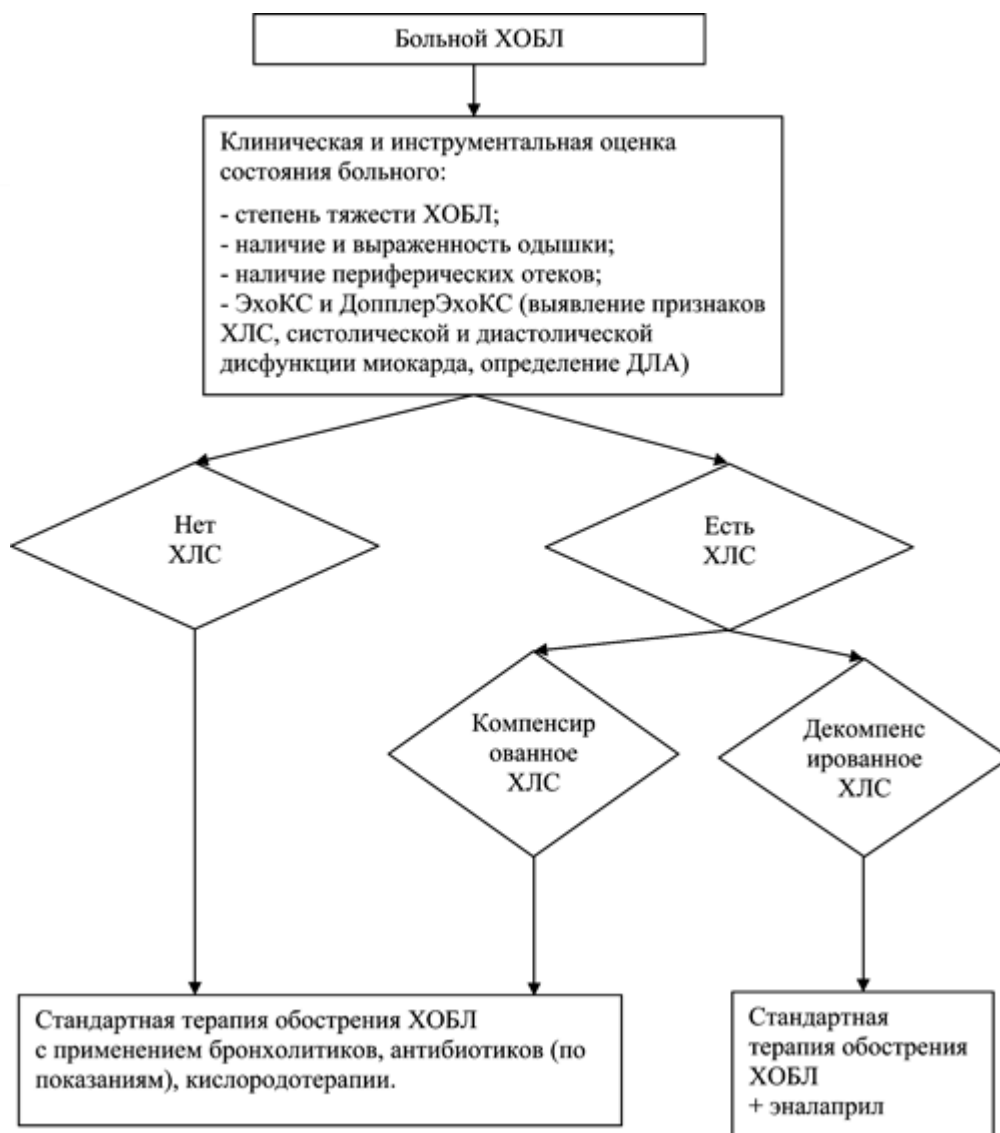


Рис. 2. Алгоритм применения эналаприла у больных ХОБЛ.

Переносимость эналаприла была хорошей. Лишь в 3-х случаях из 37 у больных отмечена клинически значимая гипотония, что потребовало снижения суточной дозы препарата с 10 до 5 мг. Не отмечено ни одного случая необходимости полной отмены препарата по причине его побочных эффектов (фармакодинамических, аллергических и др.).

Заключение

Таким образом, ингибитор АПФ эналаприл в комплексной терапии обострения ХОБЛ оказывает положительное действие на гемодинамику малого круга кровообращения, не оказывая при этом негативного влияния на ФВД, газовый состав крови. Позитивное влияние на гемодинамические показатели заключается в снижении степени легочной артериальной гипертензии, улучшении диастолической функции правого и левого желудочков сердца. Наибольший эффект эналаприл оказывал у больных ХОБЛ с декомпенсированным ХЛС, признаками сердечной недостаточности, отеками.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина. М.: Издательство «Атмосфера», 2007. 96 с.
2. Давидовская, Е. И., Хапалюк, А. В., Гуревич, Г. Л., Барановская, Т. В. Клинические и фармакоэкономические аспекты лечения хронической обструктивной болезни легких // Здоровоохранение. 2006. № 2. С. 4 - 7.

3. Езерская, Л. В. Хронические обструктивные болезни легких в структуре летальности и ошибки их клинической диагностики по данным патологоанатомических вскрытий // Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии: сб. науч. тр. юбил. науч.-практ. конф. Минск, 2003. С. 52 - 53.
4. Клиническая эффективность и безопасность длительной комбинированной блокады действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Г. П. Арутюнов, М. И. Корсунская, Т. К. Чернявская [и др.] // Терапевтический архив. 2000. № 10. С. 52 - 56.
5. Лаптева, Е. А. Системные проявления у больных хронической обструктивной болезнью легких // Медицинская панорама. 2007. № 13. С. 33 - 34.
6. Лаптева, И. М. Лечение хронической обструктивной болезни легких в амбулаторно-поликлинической практике // Медицинская панорама. 2007. № 10. С. 90 - 93.
7. Франгулян, Р. Р. Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Клиническая медицина. 2000. № 10. С. 18 - 20.
8. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа (издание второе, переработанное и дополненное) / под ред. акад. РАМН, проф. А. Г. Чучалина. М., 2004.
9. Чучалин, А., Овчаренко, С. Современный взгляд на хроническую обструктивную болезнь легких / Врач. 2004. № 5. С. 4 - 9.
10. Чучалин, А. Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. 512 с.
11. Forth, R., Montgomery, H. ACE in COPD: a therapeutic target? *Thorax* 2003;58:556 - 558.
12. Gonzalez, N.C., Allen, J., Schmidt, E.J., Casillan, A.J., Orth, T., Wood, J.G. Role of the renin-angiotensin system in the systemic microvascular inflammation of alveolar hypoxia *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, May 1, 2007; 292(5): H2285 - H2294.
13. Mascitelli, L., Pezzetta, F., Tkacova, R., Joppa, P. Inhibition of the Renin-Angiotensin System in Patients With COPD and Pulmonary Hypertension *Chest*, March 1, 2007; 131(3): 938 - 939.
14. Meysman, M. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.*, September 1, 2006; 28(3): 670 - 670.
15. Murray, CJL, Lopez, AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498 - 1504.
16. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS) / N.M. Siafakas, P. Vermeire, N.B. Pride et al. // *Eur Respir J.* - 1995. - № 8. - P. 1398 - 1420.
17. Paul, M., Mehr, A.P., Kreutz, R. Physiology of local Renin-Angiotensin systems. *Physiol Rev*, July 1, 2006; 86(3): 747 - 803.
18. Rabe, K.F., Beghe, B., Luppi, F., Fabbri, L.M. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006 *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, June 15, 2007; 175(12): 1222 - 1232.
19. Rennard, S, Decramer, M, Calverley, PM, Pride, NB, Soriano, JB, Vermeire, PA, Vestbo, J. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002;20:799 - 805.
20. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease ATS statement // *Amer J Respir Crit Care Med.* 1995. № 152. P. 77 - 120.

Репозиторий БГМУ