

Болеет сердце — страдают почки: кардиоренальный синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью

✎ Е.В. Резник, Г.И. Сторожаков, Г.Е. Гендлин

*Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

Кардиоренальный синдром характеризуется развитием у больных с хронической сердечной недостаточностью дисфункции почек, которая значительно ухудшает прогноз. Часто степень выраженности дисфункции почек позволяет диагностировать у этих больных наличие хронического заболевания почек. Нефропротективное действие могут оказывать контроль артериального давления, гликемии, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, дисфункция почек, хроническое заболевание почек, микроальбуминурия, хроническая сердечная недостаточность, прогноз, почечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации.

Несмотря на достигнутые за последние 20 лет успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, **хроническая сердечная недостаточность (ХСН)** продолжает оставаться клинической проблемой, далекой от окончательного решения. По данным эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в странах Европы и США варьирует от 0,4 до 2%, значительно увеличиваясь с возрастом и достигая 10% у лиц старше 60 лет. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, в европейской части Российской Федерации ХСН страдает 8,9% всего населения и 54% лиц старше 80 лет. В будущем в связи со старением популяции и увеличением выживаемости больных с различной сердечно-сосудистой патологией ожидается дальнейший рост распространенности ХСН.

Прогноз у больных с ХСН крайне неблагоприятный. Смертность среди них в 4–8 раз выше, чем в общей популяции того же возраста. У больных с ХСН IV функцио-

нального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) смертность в течение полугода достигает 44%. При нетяжелой ХСН лишь половина больных выживает в течение 4 лет с момента постановки диагноза. К значительному ухудшению прогноза при ХСН приводят повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение **скорости клубочковой фильтрации (СКФ)**. Поэтому кардиоренальная система стала предметом интенсивного изучения у больных с ХСН.

Концепция о вкладе почек в развитие ХСН посредством задержки натрия и воды была предложена еще Э.Г. Старлингом в конце XIX века. Роль задержки натрия и воды почками в формировании отечного синдрома была многократно подтверждена различными экспериментальными и клиническими данными. В связи с этим лечение ХСН на всем протяжении XX века базировалось на лекарственных препаратах,



Рис. 1. Механизм активации нейрогуморальных систем и задержки натрия и воды почками (по Schrier R., 1999). СН – сердечная недостаточность, СВ – сердечный выброс, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, СНС – симпатическая нервная система.

усиливающих экскрецию натрия и воды почками.

В настоящее время почки стали рассматривать как орган, способствующий не только формированию отечного синдрома, но и прогрессированию дисфункции миокарда. Это связано с тем, что почки, увеличивая преднагрузку, способствуют дилатации левого желудочка (ЛЖ), а вырабатывая ренин и активируя **ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС)** – развитию гипертрофии и фиброза миокарда. Появились данные, что со временем у больных ХСН может развиваться дисфункция почек, в ряде случаев прогрессирующая вплоть до **хронической почечной недостаточности (ХПН)**.

Механизм **развития дисфункции почек у больных ХСН** до конца не изучен. Считается, что нарушение функции почек обусловлено, главным образом, падением сердечного выброса или общего периферического сосудистого сопротивления и нейрогуморальной активацией, что приводит к задержке натрия и воды (рис. 1). Падение сердечного выброса также приводит к снижению почечного кровотока. В результате уменьшается давление крови на стенки приносящих артериол и доставка натрия к восходящей части петли Генле, что также способствует снижению экскреции натрия и воды.

Неблагоприятному влиянию продуктов нейрогуморальной активации на ранних стадиях ХСН препятствует ряд веществ, оказывающих нефропротективное действие (рис. 2). К ним относятся натрийуретические пептиды (предсердный, мозговой, С-натрийуретический пептид и уродилактин), простагландины E₂ и I₂, оксид азота. Они оказывают вазодилатирующее действие, увеличивают почечный кровоток и натрийурез.

Компенсаторные нейрогуморальные механизмы в долгосрочном отношении оказываются малоадаптивными (рис. 3). Задержка натрия и воды почками приводит к еще большему ухудшению функции сердца, а это в свою очередь усугубляет нарушение функции почек. Замыкается порочный круг, приводящий к прогрессированию ХСН и развитию дисфункции почек.

Учитывая тесную взаимосвязь работы сердца и почек, исследователи в последнее время все чаще употребляют термин **кардиоренальный синдром (КРС)**, для которого существуют различные определения. Shlipak (2004) определяет КРС как одновременное наличие у больного дисфункции сердца и почек. Voerrigter et al. (2004) в широком смысле рассматривают КРС как синдром, при котором сердце или почки перестают компенсировать нару-

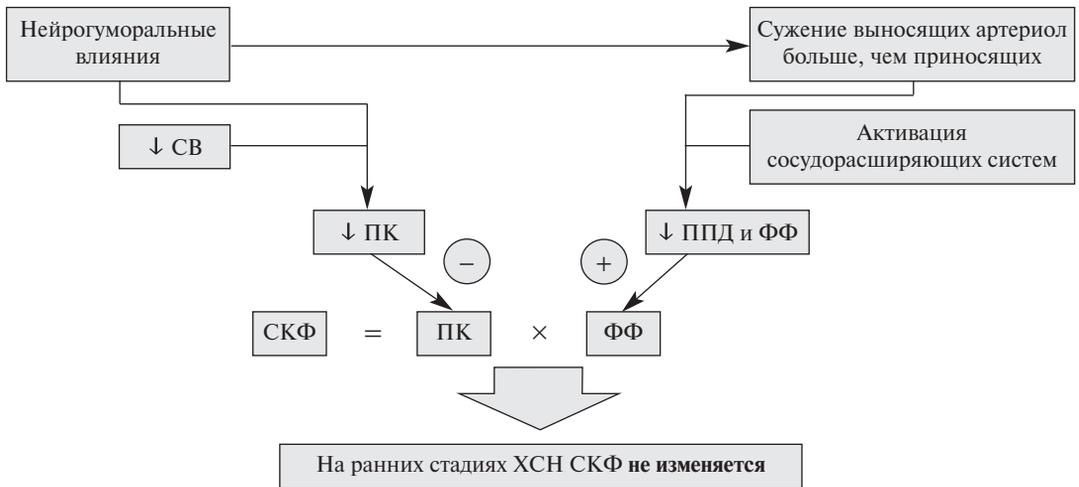


Рис. 2. Почечный кровоток и СКФ на ранних стадиях ХСН. ПК – почечный кровоток, ППД – почечное перфузионное давление, ФФ – фильтрационная фракция.

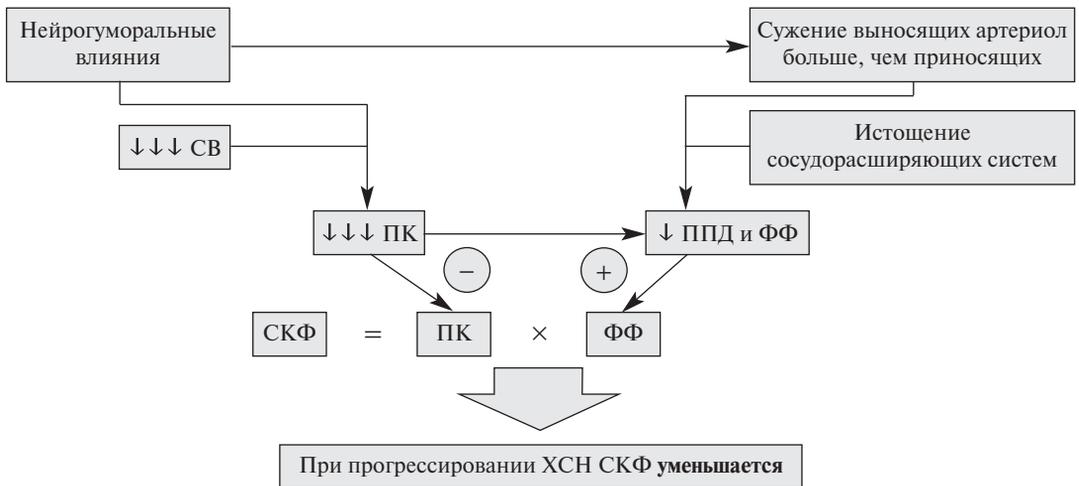


Рис. 3. Почечный кровоток и СКФ при прогрессировании ХСН.

шения функционирования друг друга, приводя к формированию порочного круга и к “декомпенсации всей циркуляторной системы”. В узком смысле эти авторы определяют КРС как ухудшение функции почек у больных ХСН за время госпитализации. Bongartz et al. (2004) предлагают называть тяжелым КРС состояние, при котором имеется комбинация дисфунк-

ции сердца и почек, способствующая прогрессированию патологических изменений в этих органах вплоть до развития их недостаточности.

Описанные патофизиологические механизмы со временем приводят к **структурным изменениям почек** при ХСН. Сообщалось о расширении и гиперемии почечных капилляров, наличии гипертрофии и дис-

трофии эпителия канальцев, отека и мелких геморрагических очагов в интерстиции при ХСН. Эти морфологические изменения также усугубляют проявления дисфункции почек.

Длительное время внимание клиницистов уделялось лишь тяжелой дисфункции почек у больных ХСН — прежде всего **острой почечной недостаточности (ОПН)**.

Самый частый вид ОПН у больных ХСН — **преренальная азотемия**, которая развивается при резком снижении сердечного выброса и почечного кровотока. При этом активируется РААС и повышается реабсорбция натрия и воды для сохранения объема циркулирующей крови. Без адекватного лечения преренальной азотемии развивается гипоксическое повреждение нефронов, которое приводит к прогрессирующей дисфункции канальцев и, в ряде случаев, к острому тубулярному некрозу.

Острый тубулярный некроз часто развивается у больных ХСН во время периодов гемодинамической нестабильности, сепсиса, при назначении нефротоксичных препаратов и рентгеноконтрастных веществ. После улучшения клинического состояния больного или отмены нефротоксического препарата функция почек обычно восстанавливается.

Довольно редкой причиной ОПН у больных ХСН и тяжелым атеросклерозом может стать закупорка артерий почек мелкими фрагментами атеросклеротических бляшек. **Атероземболия почечных артерий** может быть самопроизвольной или провоцироваться травмами и такими вмешательствами, как ангиография, ангиопластика, интрааортальная баллонная контрпульсация, операции на сосудах и тромболитис. Обструкция мелких почечных артерий приводит к развитию ишемии, воспалительной реакции вокруг эмболов, гипертензии и ОПН. Более половины клеток воспалительного инфильтрата составляют эозинофилы, поскольку кристаллы

холестерина обладают прямым хемотаксическим действием. Развитие острого тубулоинтерстициального нефрита усугубляет нарушение функции почек при атероземболии почечных артерий. Атероземболия почечных артерий часто не распознается. О ее возможности свидетельствуют наличие системного атеросклероза, “мраморный” рисунок кожи, эмболия кристаллами холестерина артериол сетчатки (ярко-желтые бляшки Холленхорста), петехии и ишемия пальцев ног при сохранном пульсе на тыльных артериях стоп. При лабораторном обследовании часто выявляются эозинофилия крови и эозинофилурия, гиперкомплементемия, повышение уровня лактатдегидрогеназы и СОЭ, лейкоцитоз. Диагноз подтверждается биопсией почки, при которой в артериолах обнаруживаются типичные двояковогнутые кристаллы холестерина. Изменения в почках, вызванные атероземболией почечных артерий, часто необратимы.

Чрезвычайно важной задачей является выделение среди всех больных ХСН **пациентов с высоким риском смерти**, так как прогноз является главным основанием для направления на трансплантацию сердца. Независимыми прогностическими признаками считают степень снижения функции ЛЖ (прежде всего фракции выброса ЛЖ), тяжесть клинической симптоматики (например, ФК) и этиологию заболевания. Дополнительное значение имеют биохимические показатели, включая концентрацию натрия и нейрогормонов (норадреналина, альдостерона, активность ренина и др.) в сыворотке крови. Значение функции почек как прогностического фактора длительное время недооценивалось или игнорировалось. Даже самые крупные исследования (CONSENSUS, SOLVD или V-HeFT) не рассматривали влияние на выживаемость параметров, отражающих функцию почек.

Впервые **прогностическое значение концентрации креатинина** в сыворотке крови у

больных ХСН было показано в середине 1990-х годов. В 2000 г. Hillege et al. рассчитали СКФ по формуле Кокрофта–Голта у больных с ХСН III–IV ФК NYHA и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <35%, включенных в исследование PRIME-II. Они показали, что СКФ является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, даже более сильным, чем ФК и ФВ ЛЖ. При СКФ <44 мл/мин (25-й перцентиль) относительный риск смерти был почти в 3 раза выше, чем при СКФ >76 мл/мин (75-й перцентиль). Dries et al., ретроспективно проанализировав данные исследований SOLVD Treatment и SOLVD Prevention, подтвердили, что расчетные значения СКФ являются важным фактором, определяющим выживаемость больных ХСН.

Учитывая тесную взаимосвязь прогноза при ХСН с нейрогуморальной активацией и слабую корреляцию последней с гемодинамическими параметрами, отражающими нарушение функции сердца, Marenzi et al. исследовали функцию почек (концентрацию креатинина в сыворотке крови) в качестве определяющей нейрогуморальной активации. Они показали, что **уровень нейрогормонов в плазме** является результатом независимой конвергенции и сердечной, и почечной дисфункции. При одинаковой выраженности дисфункции почек концентрации норадреналина, альдостерона и активность ренина в плазме были значительно выше у больных с большим снижением функции сердца, а при одинаковой выраженности дисфункции сердца – у больных с нарушением функции почек. Таким образом, при схожих гемодинамических характеристиках отмечалась взаимосвязь нейрогуморальной активации и функции почек. С одной стороны, это может быть обусловлено тем, что степень нейрогуморальной активации определяет состояние функции почек, а гиперактивация соответствующих систем приводит к тяжелой дисфункции почек. С другой стороны, повышение кон-

центрации нейрогормонов в крови может быть обусловлено снижением их выведения почками.

Не только исходный уровень креатинина в сыворотке, но и повышение его за время госпитализации по поводу ХСН связано с меньшей выживаемостью, большей продолжительностью госпитализаций и их частотой. Gottlieb et al. (2002) показали, что **увеличение концентрации креатинина в сыворотке** даже на 0,1 мг/дл связано с неблагоприятными исходами. Увеличение этого показателя на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) позволяло прогнозировать внутрибольничную смертность с чувствительностью 81% и специфичностью 62%, а продолжительность госпитализации более 10 дней – с чувствительностью 64% и специфичностью 65%. Smith et al. (2003) показали, что увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови за время госпитализации на 0,2 мг/дл и более было связано с повышением риска смерти в течение последующих 6 мес на 67% и вероятности повторных госпитализаций на 33%. При этом увеличение концентрации креатинина за время госпитализации было более сильным предиктором смертности, чем его исходный уровень.

В связи с тем, что увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение СКФ имеют прогностическое значение при различной сердечно-сосудистой патологии, возникла потребность в диагностике дисфункции почек у этих пациентов. В 2001 г. Ruilope et al. предложили два основных критерия диагностики дисфункции почек у этих больных:

- 1) повышение концентрации креатинина в сыворотке крови или снижение СКФ, и/или
- 2) наличие микроальбуминурии или макроальбуминурии (протеинурии).

В 2002 г. Комитет по улучшению исходов заболеваний почек (KDOQI) опубликовал рекомендации по диагностике, клас-

сификации и стратификации риска у больных с хроническими заболеваниями почек. В этом документе было сформулировано понятие **хронического заболевания почек (ХЗП)** как структурного или функционального поражения почек, которое сохраняется в течение по крайней мере 3 мес и манифестирует признаками повреждения почек (чаще всего персистирующей микро- или макроальбуминурией) или снижением СКФ. Было выделено **пять стадий ХЗП** с почечными повреждениями, характеризующимися изменениями СКФ:

1-я стадия – нормальная или увеличенная СКФ (≥ 90 мл/мин/1,73 м²);

2-я стадия – легкое снижение СКФ до 60–89 мл/мин/1,73 м²;

3-я стадия – умеренное снижение СКФ до 30–59 мл/мин/1,73 м²;

4-я стадия – тяжелое снижение СКФ до 15–29 мл/мин/1,73 м²;

5-я стадия – тяжелое снижение СКФ <15 мл/мин/1,73 м².

Согласно этим рекомендациям 3-я стадия ХЗП соответствует умеренной ХПН, 4-я стадия – тяжелой, 5-я стадия – терминальной.

Было показано, что распространенность ХЗП среди пациентов с сердечно-

Взаимосвязь эхокардиографических параметров, СКФ и ЭАМ с выраженностью клинической симптоматики ХСН

Параметр	Коэффициент корреляции r (достоверность)	
	ФК	сумма баллов по ШОКС
ФВ ЛЖ, %	-0,45 (<0,001)	-0,42 (<0,001)
Ударный индекс ЛЖ, мл/м ²	-0,46 (<0,001)	-0,46 (<0,001)
Сердечный индекс ЛЖ, л/мин/м ²	-0,27 (0,025)	-0,29 (0,016)
ЭАМ, мг/л	0,33 (0,004)	0,30 (0,009)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	-0,32 (0,008)	-0,35 (0,003)

сосудистыми заболеваниями намного выше, чем в общей популяции. В связи с этим в 2006 г. были опубликованы рекомендации по выявлению ХЗП у больных с сердечно-сосудистой патологией, согласно которым необходимо оценивать СКФ и **экскрецию альбумина с мочой (ЭАМ)** у всех больных с сердечно-сосудистой патологией и диагностировать ХЗП в соответствии с рекомендациями KDOQI.

В большинстве проведенных исследований нарушение функции почек у больных ХСН могло быть связано с сопутствующей внесердечной патологией, влияющей на функционирование почек, например, первичной почечной патологией или сахарным диабетом. Поэтому мы обследовали больных с “изолированной” ХСН с ФВ ЛЖ <40%, где подобные состояния служили критерием исключения из исследования. Нормальные расчетные значения СКФ (при расчете по формуле MDRD) выявлялись лишь у 23% больных ХСН. У 47% больных (95% ДИ 34,0–60,2%) СКФ была снижена до 60–89 мл/мин/1,73 м², а у 30% больных (95% ДИ 17,9–42,1%) – до 30–59 мл/мин/1,73 м². **Микроальбуминурия** в утренней порции мочи (15–200 мг/л) выявлялась у 59% пациентов (95% ДИ 45,7–71,5%), в суточной моче (30–299 мг/сут) – у 67% (95% ДИ 54,7–79,5%). Через 3 мес распространенность снижения СКФ до указанных величин оставалась неизменной.

Выраженность клинической симптоматики ХСН, оцененная с помощью шкалы оценки клинической симптоматики (ШОКС), достоверно коррелировала как с показателями работы сердца, так и с параметрами функционального состояния почек (таблица). Аналогичная корреляция была выявлена для субъективной выраженности основных симптомов ХСН – одышки, отеков и слабости.

Для сравнения влияния различных факторов на выраженность клинической

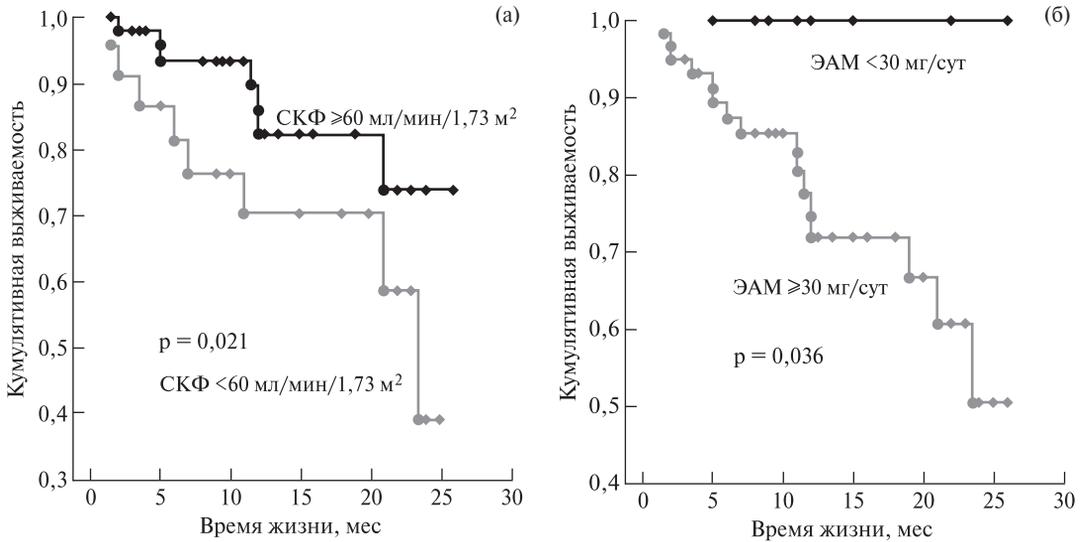


Рис. 4. Выживаемость больных ХСН в зависимости от СКФ (а) и экскреции альбумина с мочой (б).

симптоматики ХСН был создан ряд математических моделей. Оказалось, что сумма баллов и функциональный класс ШОКС зависят от СКФ даже несколько больше, чем от ФВ ЛЖ, ударного индекса и сердечного индекса. На основании этого можно предположить, что функция почек и почечная гемодинамика вносят существенный вклад в выраженность симптоматики ХСН, не менее значимый, чем функциональное состояние сердца.

Снижение СКФ и наличие микроальбуминурии (экскреция 30–299 мг/сут альбумина с мочой) оказывали неблагоприятное влияние на прогноз у обследованных больных (рис. 4).

Исходя из изложенного, логично предположить, что **нефропротективная терапия** может привести к увеличению продолжительности и качества жизни больных ХСН. Нефропротекции у больных с ХЗП посвящено большое количество научных исследований, однако нефропротективная терапия при ХСН пока еще не разработана. Доказано, что прогрессирование ХЗП замедляется строгим контролем артериального

давления и гликемии, назначением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина II. Ряд экспертов считает, что эти мероприятия могут замедлить прогрессирование почечной дисфункции и у больных ХСН. Однако для уверенного экстраполирования на больных ХСН результатов исследований, проведенных у больных ХЗП другой этиологии, необходимы дальнейшие исследования.

В экспериментах на животных благоприятное воздействие на почки при ХСН показал несиритид – препарат, созданный на основе натрийуретических пептидов. Однако у больных ХСН диуретическое действие этого препарата было даже менее выражено, чем у здоровых лиц. СКФ под его влиянием не увеличивалась. Воздействие несиритида на почечный кровоток, диурез и экскрецию натрия было сравнимо с плацебо. В настоящее время проводится рандомизированное плацебоконтролируемое исследование FUSION II, в котором оценивается влияние несиритида на смертность и частоту повторных госпитализаций

больных ХСН. Вероятно, оно даст окончательный ответ на вопрос о целесообразности применения неситрита с целью нефропротекции при ХСН.

Многообещающим подходом к лечению дисфункции почек у больных ХСН является применение селективных блокаторов A_1 -рецепторов аденозина и антагонистов вазопрессина, которые в настоящее время активно изучаются.

Таким образом, кардиоренальным синдромом у больных с ХСН следует считать развитие у них дисфункции почек, основными проявлениями которой служат снижение СКФ и повышение ЭАМ (микро- или макроальбуминурия). Дисфункция почек встречается более чем у 2/3 больных ХСН, даже без сопутствующей патологии, влияющей на функцию почек. Концентрация креатинина в сыворотке крови недостаточно характеризует функцию почек, поэтому алгоритм обследования всех больных ХСН должен включать оценку СКФ по формулам Кокрофта–Голта, MDRD1 или MDRD2. При сохраняющемся на протяжении 3 мес снижении СКФ <60 мл/мин/1,73 м² диагностируют наличие ХЗП, при снижении СКФ <90 мл/мин/1,73 м² — наличие хронической дисфункции почек. Кроме того, у всех больных ХСН следует определять суточную экскрецию альбумина с мочой. При однократном выявлении микро- или макроальбуминурии можно заподозрить наличие дисфункции почек и рекомендовать повторное обследование. При повторном (с интервалом не менее 3 мес) выявлении микро- или макроальбуминурии диагностируют ХЗП, причем ХСН можно рассматривать как полноправную причину развития ХЗП наряду с первичной патологией почек и сахарным диабетом.

Развитие кардиоренального синдрома при ХСН усложняет лечение и значительно ухудшает прогноз. Возможно, что именно ухудшение функции почек явля-

ется ключевым фактором, приводящим к задержке жидкости, к декомпенсации и госпитализации больных ХСН. На определенном этапе прогрессирования ХСН почки становятся даже более важным органом-мишенью, чем само сердце. Будущие фармакологические исследования должны быть направлены на разработку нефропротективных стратегий, которые, возможно, замедлят прогрессирование ХСН.

Литература

- Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005): The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2005. V. 26. P. 1115–1140.
- Hunt S.A.* ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2005. V. 46. № 6. P. 1–82.
- Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др.* Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН // *Сердечная недостаточность.* 2006. Т. 7. № 1 (35). С. 4–8.
- Makaritsis K.P., Liakopoulos V., Leivaditis K. et al.* Adaptation of renal function in heart failure // *Ren. Fail.* 2006. V. 28. № 7. P. 527–535.
- Delles C., Schmieder R.E.* The kidney in congestive heart failure: renal adverse event rate of treatment // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001. V. 38. № 1. P. 99–107.
- Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J. et al.* The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2000. V. 35. № 3. P. 681–689.
- Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J. et al.* Renal function, neurohormonal activation, and sur-

vival in patients with chronic heart failure // *Circulation*. 2000. V. 102. № 2. P. 203–210.

Ruilope L.M., van Veldhuisen D.J., Ritz E. et al. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile // *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2001. V. 38. № 7. P. 1782–1787.

Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment

options // *Heart Fail. Rev*. 2004. V. 9. № 3. P. 195–201.

Burnett J.C., Costello-Boerrigter L., Boerrigter G. Alterations in the kidney in heart failure: The cardiorenal axis in the regulation of sodium homeostasis // *Heart Failure* / Ed. by D.L. Mann. Philadelphia, 2004. P. 279–289.

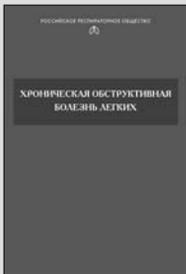
The Heart Is Ill—Kidneys Suffer: Cardiorenal Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure

E.V. Reznik and G.I. Storozhakov

Cardiorenal syndrome is characterized by developing of renal dysfunction which worsens the prognosis in patients with chronic heart failure. The degree of renal dysfunction is frequently leads to diagnosis of chronic kidney disease. Control of blood pressure, glycemic control and using angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptors blockers can show nephroprotective effect.

Key words: cardiorenal syndrome, chronic heart failure, prognosis, renal dysfunction, filtration rate

Книги Издательского дома “Атмосфера”



Хроническая обструктивная болезнь легких Монография / Под ред. Чучалина А.Г.

В первой монографии фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщен накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания, его системные эффекты, биологические маркеры, клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика, исследование респираторной функции и визуализация, эмфизема легких, легочная гипертензия, обострения, качество жизни, лечение, вакцинация, реабилитация и др. Впервые освещаются ранее не исследованные вопросы, касающиеся фенотипов заболевания, а также сопутствующих заболеваний, которые наиболее часто встречаются у больных ХОБЛ, в частности сочетание ХОБЛ с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом второго типа. Особого внимания заслуживают те разделы монографии, которые посвящены современным лечебным программам, изложенным с позиции медицины доказательств, а также предоперационной подготовке больных ХОБЛ, страдающих многочисленными сопутствующими заболеваниями. 568 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, патофизиологов, клиницистов.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.