

УДК 616.248:(616.233-022+616.24-002.2):611.06-08:616.1/2

А.Б.Пирогов, В.П.Колосов, Ю.М.Перельман, Ю.О.Крылова, И.Н.Лукьянов

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ*ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН***РЕЗЮМЕ**

Проведено исследование спирометрических показателей, параметров центральной и легочной гемодинамики, представлены причинно-следственные связи между изученными процессами и клиническими проявлениями у 38 больных бронхиальной астмой в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и у 12 – ХОБЛ. В первой группе пациентов вентиляционная недостаточность тесно сопряжена с нарушениями альвеоло-капиллярной диффузии на фоне раннего формирования легочной и сердечной недостаточности. Для больных ХОБЛ характерна более выраженная связь между респираторной недостаточностью и гемодинамическими расстройствами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ХОБЛ, динамическая ингаляционная пульмоноскопическая графия.

SUMMARY

A.B.Pirogov, V.P.Kolosov, J.M.Perelman,
Yu.O.Krylova, I.N.Lukianov

THE PECULIARITIES OF RESPIRATORY AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS FUNCTIONING IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN COMBINATION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The analysis of spirometry indices, of central and pulmonary hemodynamics parameters was done, cause-and-effect relations between the studied processes and clinical manifestations in 38 patients with bronchial asthma in combination with chronic obstructive pulmonary disease and in 12 patients only with COPD were shown. In the first group of patients, ventilation insufficiency was closely connected with the failure of alveolo-capillary diffusion against the early forming of pulmonary and cardiac insufficiency. A more marked connection between respiratory insufficiency and hemodynamic failure was in patients with COPD.

Эпидемиологические и клинические исследования последнего десятилетия демонстрируют явную тенденцию к росту числа больных с возможным сочетанием БА и ХОБЛ (БА+ХОБЛ) под воздействием проявлений общих факторов риска: профессиональных вредностей, курения, частых обострений респираторных инфекций и неадекватной терапии [9, 12, 14]. По признанию отечественных и зарубежных авторов проблема сочетанной патологии БА+ХОБЛ довольно сложна и многообразна во всех аспектах. Есть основания полагать, что два ранее самостоятельных заболевания как БА и ХОБЛ, далеко не всегда поддающиеся четкой дифференциальной диагностике [7, 8, 12], при объединении некоторых звеньев патогенеза, характерных для каждой из болезней, взаимоотягощают течение и прогрессирование заболеваний [2, 9, 11]. На сегодняшний день логично считать, что у такой группы пациентов следует ожидать и раннее усугубление вентиляционной, гемодинамической и в конечном счете тканевой гипоксии на фоне формирования гипертензии малого круга кровообращения с последующим развитием хронического легочного сердца и недостаточности кровообращения, что в итоге обуславливает неблагоприятный прогноз как «чистых» БА так и ХОБЛ [1]. Следует отметить, что клинические и патофизиологические аспекты перестройки легочной вентиляции и гемодинамики, угрожающие жизни больных БА с ХОБЛ, как и многие вопросы этого сочетания, находятся на начальных стадиях изучения [7, 14]. Актуальность изучения данной сочетанной патологии ориентирует на выявление ранних наиболее информативных признаков вентиляционных расстройств и нарушений центральной гемодинамики с учетом взаимообусловленных особенностей кардиореспираторной системы, что отвечает решению задач в выборе оптимальных подходов своевременной коррекции и оценки эффективности терапии этой микст-патологии.

Целью настоящего исследования явились определение и комплексная оценка особенностей функциональных проявлений вентиляционной функции лег-

ких, центральной, легочной и внутрисердечной гемодинамики и характер их взаимосвязи у больных БА в сочетании с ХОБЛ и ХОБЛ различной степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Обобщены результаты клиническо-функционального исследования 59 больных неатопической персистирующей БА в сочетании с ХОБЛ на стационарном этапе в фазу обострения заболевания. Все пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на 3 группы: I группа (18) – больные БА легкой степени тяжести и ХОБЛ средней степени тяжести, II группа (21) – больные БА средней степени тяжести и ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения заболевания; III группа (12) – больные ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести. Присоединение ХОБЛ к БА у всех обследованных произошло в результате неадекватной и нерегулярной базисной терапии в дебюте БА на фоне частых рецидивирующих респираторных инфекций и длительного курения.

Диагностика и оценка тяжести течения БА в сочетании с ХОБЛ и изолированной ХОБЛ осуществлялась в соответствии с критериями GINA и GOLD (2006) [1, 2]. В исследование не включались пациенты с клинически выраженными признаками декомпенсации кровообращения. Контрольную группу составили 9 практически здоровых добровольцев, вполне сопоставимых по полу и возрасту с обследуемыми пациентами. Исследованием предусматривалась: оценка выраженности клинических симптомов в баллах [8], анализ показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и спирометрии по стандартной методике (Master Lab Pro, «Erich Jaeger», Германия). Одновременно всем больным выполнялась динамическая ингаляционная пульмоноскintiграфия с ^{99m}Tc -пертехнетатом (ММД: 0,8?, $\text{Oq}=2,2$) [4, 10] с помощью которой были получены данные о кинетике ингалированных микрочастиц ^{99m}Tc -пертехнетата на уровне центральной зоны (СИЧ-центр), соответствующей 2-4 генерации бронхиального дерева и в периферических отделах (СИЧ-периферия), включая сведения о интенсивности и неравномерности распределения ^{99m}Tc -пертехнетата в легких (регистрация очагов гипофиксации и арадиактивных зон) и периоде полувыведения ($T_{1/2}$) радиофармпрепарата из бронхов и альвеол в кровеносное русло.

Одновременно у всех пациентов исследовали центральную, легочную и внутрисердечную гемодинамику методом радиокардиопульмонографии (РКПГ) с препаратом ТСК-2 (Cis, Франция) [3, 6, 13]. По РКПГ рассчитывали объем циркулирующей крови (ОЦК), отношение его к должному (ОЦК/Д), минутный объем сердца (МОС), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), коэффициент эффективности циркуляции (КЭЦ), объемный индекс (ОИ), время циркуляции крови в малом круге кровообращения (МКК), объем крови МКК.

Статистический анализ количественных величин выполняли с помощью непараметрической статистики с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows 5.0. Одновременно применяли простую статистику: t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ и критерий Пирсона (χ^2).

Результаты и их обсуждение

Ретроспективный анализ течения болезни у исследованных пациентов с БА+ХОБЛ и ХОБЛ позволил выявить ряд особенностей ее проявлений. Так, дебюту БА 5-10 лет предшествовали инфекционные заболевания в виде острой респираторной инфекции, острого бактериального (простого) бронхита, синусита, гайморита, фронтита или сочетания данных заболеваний. Отсюда, средняя продолжительность изолированной БА составила сравнительно короткий период ($8,4 \pm 2,3$ года).

В целом, клиническая картина симптомов БА+ХОБЛ характеризовалась довольно выраженной их модификацией, исходя из тяжести присоединившейся ХОБЛ. Так, практически все больные I группы предъявляли жалобы на снижение ранее эффективной противовоспалительной ингаляционной кортикостероидной (ИКС) терапии, усиление кашля в утренние часы с отделением скудной мокроты, присоединение редких ночных приступов удушья, одышки на фоне прежней потребности в β_2 -агонистах. У больных II группы присоединение ХОБЛ средней и тем более тяжелой степени тяжести к среднетяжелой БА выражалось в неуклонном нарастании потребности в бронходилататорах, прогрессировании таких симптомов как кашель, одышка и повышение продукции мокроты. Одновременно с прогрессированием болезни отмечалась рефрактерность к высоким дозам ИКС. Что касается клинической симптоматики в III группе больных, то она носила «классические» проявления и соответствовала критериям тяжелой степени ХОБЛ [3].

Клинические проявления БА+ХОБЛ и ХОБЛ были выражены в виде клинических индексов симптомов (Кис) заболевания (наличие и выраженность приступов удушья, одышки, кашля, количество отделяемой мокроты, чувство хрипов в грудной клетке), характеризующие среднюю оценку в баллах (по 4-х бальной шкале) симптомов за сутки во время 7-дневного вводного периода. Величины $\text{Кис}_{\text{БА+ХОБЛ}}$ и $\text{Кис}_{\text{ХОБЛ}}$, рассчитанные по формуле $\text{Кис}_{\text{БА+ХОБЛ}} = \sum \text{с}_{\text{БА+ХОБЛ}}$ в неделю/7 и $\text{Кис}_{\text{ХОБЛ}}$ в неделю/7 по отдельным группам больных составили: $5,2 \pm 0,2$; $6,1 \pm 0,4$ и $7,4 \pm 0,5$ (соответственно в I, II и в III группе). Как видно из приведенных данных у больных ХОБЛ параметры Кис оказались более выраженными, нежели у пациентов БА+ХОБЛ. Аналогичная картина была получена у исследованных больных при анализе показателей ФВД, определяемых посредством спирометрии: умеренные нарушения вентиляционной функции смешанного типа с явным преобладанием обструктивного синдрома выявлены у пациентов в I группы, выраженные – во II группе и резкие с преобладанием рестриктивного типа – в III группе.

Параллельно указанным нарушениям ФВД у этих же больных были верифицированы вполне хорошо сопоставимые с величинами показателей спирометрии данные пульмоносцинтиграфических изменений вентиляционной способности легких, которые обобщены в виде отклонений средних значений от «нормы» кинетики ингалированного аэрозоля на уровне структурных элементов кондукторной, транзитной и респираторной зон дыхательной системы легких (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, с нарастанием бронхиальной обструкции статистически достоверно просматривается более высокое отложение РФП в периферических зонах легких и низкое его проникновение в периферические отделы за счет возрастания влияния механизмов инерции и уменьшения процессов седиментации и диффузии в условиях obstructивных нарушений вентиляции. При этом была установлена довольно высокая линейная корреляционная связь между значениями ОФВ₁ и СИЧ-периферия ($r=-0,36$, $p<0,01$). Одновременно при зарегистрированных нарушениях бронхиальной проходимости на сцинтиграммах легких имеет место редукция гомогенности распределения препарата (табл. 1, 2) на фоне явного замедления выведения аэрозоля ^{99m}Tc-пертехнетата из просвета альвеол в кровяное русло через альвеолярно-капиллярную мембрану.

Выявлено, что частота нарушений времени трансфера ^{99m}Tc-пертехнетата находится в некоторой зависимости от выраженности снижения параметров ОФВ₁ ($r=0,29$, $p<0,05$) и СИЧ-периферия ($r=0,41$, $p<0,01$). Уровень развития атрибутивного риска в общем виде ухудшения проницаемости аэрогематического барьера относительно аэрозолей ^{99m}Tc-пертехнетата с учетом внутрисредовых факторов

риска (ОФВ₁ и СИЧ-периферия) у больных БА+ХОБЛ составил 38% (средний уровень риска) и ХОБЛ – 85%.

Величины пульмоносцинтиграфических показателей ФВД в отдельных группах приведены в табл. 3.

По представленным данным радионуклидных исследований было выявлено снижение практически всех параметров бронхиальной проходимости (вентиляции) и времени полувыведения ^{99m}Tc-пертехнетата из респираторного тракта во всех группах больных. Однако, у больных ХОБЛ изменения показателей кинетики аэрозоля на уровне легких статистически значимо более выраженные, чем в группе больных БА средней степени тяжести + ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения и тем более по сравнению с больными БА легкой степени тяжести в сочетании с ХОБЛ среднетяжелого течения.

Расстройство центральной, легочной и внутрисердечной гемодинамики в группе больных ХОБЛ так же как и отмеченные нарушения ФВД, происходят интенсивнее, чем это имеет место у пациентов 2-х групп БА+ХОБЛ. Так, при анализе радиоциркуляционных кривых, полученных в группе больных ХОБЛ, обращало на себя внимание, что кривые РКПГ выглядели в виде одного преобладания первой волны радиоактивности с отсутствием четких пиков радиоактивности правого и левого желудочков. Такой характер РКПГ не позволяет определить время прохождения радиоактивного болюса через легкие. В отличие от указанной картины «поведения» РПФ на уровне сердца и легких практически у всех больных БА легкой формой + ХОБЛ средней степени тяжести и у большинства (75%) БА средней + ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения РКПГ имели два пика, по которым представлялось возможным рассчитать из-

Таблица 1

Кинетика ^{99m}Tc-пертехнетата в легких в зависимости от градаций ОФВ₁ у больных БА+ХОБЛ (M±m)

Градация ОФВ ₁	Нарушения интенсивности сцинтиграфического изображения легких*	Распределение РФП		T _{1/2} ^{99m} Tc-пертехнетата из легких
		СИЧ-центр	СИЧ-периферия	
норма (ОФВ ₁ >80%)	норма	37,8±1,2	62,2±1,4	22,4±1,8
легкая степень (ОФВ ₁ 70-80%)	умеренные	42,3±1,8	57,7±1,9	28,3±2,1
средняя степень (ОФВ ₁ 60-50%)	значительные	48,1±2,1	51,9±1,5	35,5±2,7
тяжелая степень (ОФВ ₁ <50%)	резкие	54,7±2,8	45,3±1,8	43,1±3,3

Примечание.* – подробная характеристика приведена в табл. 2.

Таблица 2

Показатели интенсивности сцинтиграфических изображений легких в норме и градации патологических отклонений у пациентов исследованных групп (оценка визуальная)

Градация пульмоносцинтиграфических изображений	Показатели изображений легких и характер их изменений
1-я (норма)	Гомогенное распределение РФП на фоне четкой картины легких.
2-я (умеренные нарушения)	Единичные (очаговые) зоны гипофиксации и адиагностики в легких и умеренное снижение изображения органа.
3-я (значительные нарушения)	Множественные (диффузные) зоны гипер- и/или гипофиксации РФП в двух или более долях легких. Четкость изображения значительно изменена.
4-я (резкие нарушения)	Низкое содержание РФП в легких. Четкость изображения резко снижена.

менения скоростных параметров пребывания РФП в правых отделах сердца и легочной артерии. Вместе с тем, двухпиковые кривые отличались от нормы: несколько растянуты, с более пологим восходящим участком, с запаздыванием появления первого пика и с уменьшением амплитуды второго. Указанные отклонения в РКПГ от таковых контрольной группы имели место у 3 (17%) больных I группы и у 16 (76%) – II группы ($\chi^2=5,12$; $p<0,05$).

Такая сравнительная оценка изменений картины центральной гемодинамики по визуально определяемым параметрам РКПГ дает возможность выявить наличие начальных признаков недостаточности кровообращения у исследованных больных БА+ХОБЛ (в меньшей мере у пациентов II группы) и выраженных признаков недостаточности кровообращения в группе больных ХОБЛ. Степень выраженности выявленных гемодинамических расстройств расценивалась как умеренная.

Одновременно были выявлены достоверные различия и в количественных параметрах РКПГ больных БА+ХОБЛ, с одной стороны, и ХОБЛ – с другой (табл. 4). Оказалось, что при ХОБЛ в наибольшей мере увеличились значения ОЦК в большом круге кровообращения (БКК), существенно снизились параметры показателей пропульсивной деятельности правого желудочка и эффективности циркуляции

крови через сердце и легкие на фоне явного довольно значительного замедления прохождения болюса РФП через МКК. В отличие от таковой ситуации в I группе больных, несмотря на имеющиеся нарушения гемодинамики БКК, сократительная функция правого желудочка сохранена, хотя и в недостаточной мере для поддержания адекватного кровотока в органах, что подтверждается снижением среднего значения КЭЦ, который достоверно отличался от такового в контрольной группе.

У всех пациентов II группы в отличие от пациентов I группы имеет место дальнейшее прогрессирование нарушений гемодинамики БКК и несостоятельности функционирования миокарда правого желудочка на фоне снижения адекватности кровообращения. Обращает на себя внимание тот факт, что у части больных БА+ХОБЛ, как и практически у всех больных ХОБЛ при наличии признаков декомпенсации кровообращения и выраженных нарушений биомеханики ФВД по данным как спирометрических, так и пульмоноскентиграфических исследований оказалось, снижено количество крови, циркулирующей через легкие. Не исключено, что последнее можно объяснить за счет частичного сброса крови в систему БКК, что способствует ухудшению эффективности газообмена и нарастанию гипоксии.

Таблица 3

Изменения параметров показателей кинетики ^{99m}Tc -пертехнетата на уровне легких у больных исследованных групп ($M\pm m$, χ^2)

Показатели	Группы				Р
	контрольная	I	II	III	
Количественные:					
СИЧ-центр, %	37,8 $\pm$ 1,2	41,7 $\pm$ 1,4	46,9 $\pm$ 1,8	52,6 $\pm$ 2,3	$p<0,05$
СИЧ-периферия, %	62,2 $\pm$ 1,4	58,3 $\pm$ 1,4	53,3 $\pm$ 2,1	47,4 $\pm$ 2,2	$p_1<0,05$
Т ? выведения ^{99m}Tc -пертехнетата из легких, мин.	22,4 $\pm$ 1,8	28,2 $\pm$ 2,1	34,9 $\pm$ 2,4	45,3 $\pm$ 2,7	$p_2<0,05$ $p_3<0,001$
Качественные (интенсивность скентиграфического изображения):					
норма	8	3	0	0	$p<0,05$
умеренные нарушения	0	13	2	0	$p_1<0,01$
значительные нарушения	0	2	17	4	$p_2<0,05$
резкие нарушения	0	0	2	8	

Примечание: здесь и далее p – достоверность различия показателей между I группой и контролем; p_1 – между I и II группой; p_2 – между II и III группой; p_3 – между I и III группой.

Таблица 4

Показатели РКПГ у пациентов исследованных групп ($M\pm m$)

Показатели	Группы				Р
	контрольная	I	II	III	
ОЦК, мл/кг	62,8 $\pm$ 2,27	73,9 $\pm$ 2,44	82,1 $\pm$ 3,07	93,3 $\pm$ 3,61	$p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,001$
ОЦК/Д, %	98,3 $\pm$ 1,68	107,1 $\pm$ 2,01	110,4 $\pm$ 1,71	114,5 $\pm$ 2,48	
МОС, л/мин	8,14 $\pm$ 0,35	7,79 $\pm$ 0,28	6,90 $\pm$ 0,32	5,98 $\pm$ 0,29	
ОК, мин ⁻¹	1,70 $\pm$ 0,14	1,53 $\pm$ 0,12	1,15 $\pm$ 0,13	0,80 $\pm$ 0,08	
СИ, л/мин/м ²	4,65 $\pm$ 0,13	4,51 $\pm$ 0,14	4,11 $\pm$ 0,12	3,14 $\pm$ 0,11	
УИ, мл/м ²	56,5 $\pm$ 1,52	54,9 $\pm$ 1,49	50,4 $\pm$ 1,48	44,2 $\pm$ 1,87	
КЭЦ, мл/м ²	1,84 $\pm$ 0,07	1,60 $\pm$ 0,08	1,35 $\pm$ 0,05	1,15 $\pm$ 0,04	
Период (Т) циркуляции МКК, с	5,69 $\pm$ 0,29	6,13 $\pm$ 0,32	7,48 $\pm$ 0,35	-	
Объем крови МКК, %	12,08 $\pm$ 0,87	10,84 $\pm$ 0,79	8,39 $\pm$ 0,62	-	

При выяснении особенностей возможных различий взаимосвязей между пульмоносцинтиграфическими показателями ФВД, гемодинамики и сократительной способности миокарда правого желудочка при проведении корреляционного анализа по группам больных БА+ХОБЛ и ХОБЛ был выявлено ряд доминирующих корреляций. Так, у пациентов БА+ХОБЛ с превалированием в клинической картине симптоматики в виде интенсивности приступов удушья, выявлена достаточно тесная связь между показателями СИЧ-периферия и КЭЦ ($r=0,43$, $p<0,01$) и СИЧ-периферия и время циркуляции МКК ($r=0,34$, $p<0,05$), что указывает на основополагающее влияние вентиляционной недостаточности на формирование нарушений адекватности гемодинамики. Данный факт подтверждает патогенетическое значение синдрома бронхиальной обструкции в формировании недостаточности легочного кровотока, степень которой находится в определенной зависимости от состояния функциональной активности миокарда правого желудочка (время циркуляции МКК и СИ+УИ; $r=0,46$, $p<0,01$).

В группе больных ХОБЛ, с преобладанием клинико-функциональной картины процессов прогрессирования вентиляционной недостаточности легких и эмфиземой легких, тяжелыми расстройствами легочной гемодинамики и с признаками декомпенсации кровообращения, степень корреляционной связи СИЧ-периферия и КЭЦ была более выражена ($r=0,83$, $p<0,001$) по сравнению с группой пациентов БА+ХОБЛ. При этом отмечено и усиление корреляций СИЧ-периферия и периода циркуляции МКК ($r=0,72$, $p<0,01$), а так же времени циркуляции МКК и СИ+УИ ($r=0,86$, $p<0,001$).

Таким образом приведенные отличия и общие черты в проявлении ФВД и центральной гемодинамики и их корреляционные связи в группах больных БА+ХОБЛ и ХОБЛ дают возможность в определенной мере обозначить преобладающие патогенетические звенья, характерные для каждого заболевания.

Выводы

1. Особенности легочной вентиляции и гемодинамических расстройств в группе больных БА в сочетании с ХОБЛ выступают в виде превалирования вентиляционной недостаточности обструктивного типа, раннего вовлечение в патологический процесс респираторного отдела легких с нарастанием неэффективности альвеолярно-капиллярной диффузии на фоне четких проявлений изменений центральной, легочной и внутрисердечной гемодинамики.

2. Для больных ХОБЛ по сравнению с больными БА+ХОБЛ характерны более выраженные ограничения скорости воздушного потока на уровне центральных и периферических отделов дыхательных путей, тесно сочетающиеся с патофизиологическими расстройствами альвеоло-

капиллярной диффузии и центральной гемодинамики вплоть до декомпенсации кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://www.ginasthma.org/download.asp?intId=217>
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс].-Режим доступа: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=1116>
3. Газообменные функции легких//Клеточная биология легких в норме и при патологии [Текст]/В.Б.Нефедов.-М.: Медицина, 2000.-С.44-56.
4. Динамическая ингаляционная пульмоносцинтиграфия: Методические рекомендации [Текст]/Г.А.Зубовский.-М., 1987.-8 с.
5. Радионуклидные методы исследований центральной и регионарной гемодинамики у больных дилатационной кардиомиопатией [Текст]/А.Г.Циганков., О.И.Корчинская//Врачебное дело.-1992.-№5.-С.37-39.
6. Радиокардиография [Текст]/Сиваченко Т.П. [и др.].-Киев: Здоровье, 1984.-144 с.
7. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [Текст]/Е.И.Шмелев//Consilium Medicum.-2002.-№4.-С.492-497.
8. Сравнение флутиказона пропионата 1мг/сут. и беклометазона дипропионата 2 мг/сут в лечении тяжелой астмы [Текст]/Barnes N.C. [et al.]/Клиническая фармакология и терапия.-1996.-№4.-С.22-27.
9. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [Текст]/Е.И.Шмелев//Consilium Medicum.-2004.-№10.-С.754-757.
10. Сцинтиграфические методы исследования перфузионных и вентиляционных дисфункций у больных острым абсцессом легкого [Текст]/М.П.Рубин, О.Д.Кулешова//Медицинская радиология и радиационная безопасность.-2005.-№5.-С.53-62.
11. The pharmacological properties of tiotropium [Text]/P.J.Barnes//Chest.-2000.-Vol.117.-P.63-69.
12. Use of maintenance medication in patients with insufficiently controlled obstructive airway disease (OAD): the Belgian control survey [Text]/W.Vincken, P.Bartsch//Eur. Respir. J.-2002.-Vol.20.-P.38-48.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Electronic resource]/NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the Management Sections, GOLD, 2003.-<http://www.goldcopd.com>
14. Corticosteroid reversibility in COPD is relayed to features of asthma [Text]/Chanez P. [et al.]//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-1997.-Vol.110.-P.1529-1534.

Поступила 20.07.2007