

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: НОВОЕ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ

УДК 616.24—002.2—092

Поступила 6.09.2010 г.



Н.Ю. Григорьева, к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии;
А.Н. Кузнецов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии;
Е.Г. Шарабрин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Проанализированы факторы риска и основные механизмы развития хронической обструктивной болезни легких. На основании этих сведений и результатов собственных исследований предложено оригинальное научно обоснованное определение этой патологии, отражающее основные патогенетические процессы в бронхах, паренхиме легких, легочных сосудах, а также функциональные нарушения и ведущие клинические синдромы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, свободно-радикальное окисление, оксид азота, легочная гипертензия, хроническое легочное сердце.

English

Chronic obstructive respiratory disease: new information about pathogenetic mechanisms

N.Yu. Grigorieva, MD, Postgraduate of the Departmental and Outpatient Therapy Department;
A.N. Kuznetsov, MD, Professor, Head of the Departmental and Outpatient Therapy Department;
E.G. Sharabrin, MD, Professor, Head of the Radiodiagnosis and Radiotherapy Department

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

There have been analyzed the risk factors and basic mechanisms of chronic obstructive respiratory disease. On the basis of the data and findings of proper investigations, there has been suggested an original scientifically based definition of this pathology reflecting the main pathogenetic processes in bronchi, lung parenchyma, pulmonary vessels, as well as the functional disturbances and guiding clinical syndromes.

Key words: chronic obstructive respiratory disease, free-radical oxidation, nitrogen oxide, pulmonary hypertension, chronic cor pulmonale.

Исторический период научного познания обструктивных заболеваний органов дыхания охватывает более двух столетий. Лишь в 1959 г. впервые на международном уровне попытались унифицировать подходы к интерпретации бронхолегочной патологии [1]. Основной трудностью было отсутствие единых терминов, использовавшихся для обозначения хронических легочных заболеваний. В Западной Европе чаще пользовались термином «бронхит» [2], в США — «эмфизема» [2], а в странах Восточной Европы и в СССР — «хроническая пневмония» и «хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ)» [3]. Впоследствии появился термин «хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ)», под которым понимали хронический обструктивный бронхит и бронхиальную астму среднетяжелого

и тяжелого течения [4]. В середине 90-х гг. прошлого столетия вышеупомянутые определения трансформировались в понятие «хронические обструктивные болезни легких» (в англоязычной литературе — chronic obstructive pulmonary disease, COPD), объединяющее группу хронических заболеваний респираторной системы, основным признаком которых является прогрессирующая необратимая бронхиальная обструкция и нарастание хронической дыхательной недостаточности [5]. В эту группу входили хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких, некоторые формы бронхиальной астмы, а также бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз и облитерирующий бронхолит [5].

В 2001 г. на основании доклада рабочей группы Национального института сердца, легких и крови и ВОЗ

Для контактов: Григорьева Наталья Юрьевна, тел. раб. 8(831)438-98-19, тел. моб. +7 905-667-40-96; e-mail: grigoreva28@mail.ru.

была принята Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (Программа GOLD) [6]. В 2009 г. вышло последнее издание этой Программы, пересмотренное и обновленное [7]. В России по инициативе Российского респираторного общества создана Федеральная программа по ХОБЛ, дополненная и переработанная в 2006 г. [8]. Следует отметить, что и в литературе, и в официальных документах отсутствует единое четкое и согласованное определение этого заболевания, хотя понятие «хроническая обструктивная болезнь легких» уже распространено в клинической практике и рекомендовано к использованию в Международной классификации болезней X Пересмотра (МКБ-X) [7—11]. На основании анализа результатов исследований различных научных медицинских школ, имеющихся в литературе сведений о патогенезе и течении этой патологии, собственных исследований мы сформулировали следующее определение ХОБЛ: хроническая обструктивная болезнь легких — это системное прогрессирующее заболевание, главным патогенетическим механизмом которого является аномальная воспалительная реакция дыхательных путей на некоторые вдыхаемые частицы и газы, характеризующееся постоянно прогрессирующими процессами обструкции (от функциональных до стойких морфологических) на различных уровнях бронхиального дерева (нарушение вентиляции) и деструкцией паренхимы (нарушение газообмена), приводящими к ремоделированию легочных сосудов и сердца, клиническими проявлениями которого являются дыхательная недостаточность, легочная гипертензия с развитием хронического легочного сердца и легочно-сердечной недостаточности.

В предлагаемом определении мы целенаправленно стремились отойти от имеющихся в литературе понятий «неполностью обратимая обструкция», «слабо обратимая обструкция», «частично обратимое ограничение воздушного потока» [7—10]. Большинство авторов согласны с утверждением, что при ХОБЛ на фоне длительно существующего аномального воспаления наблюдается прогрессирующее развитие фиброза в стенке бронхов различного калибра, замещение мышечных волокон соединительной тканью [9, 12]. Это явление необратимо и на современном этапе лечения и реабилитации не может быть остановлено [7]. Возможно лишь замедлить прогрессирование ХОБЛ, исключив факторы риска или снизив степень их воздействия [7—10]. Обратимость обструкции наблюдается только при применении лекарственных препаратов, и даже в этом случае она будет неполной и временной [7].

Становится очевидным главное отличие от ХОБЛ так называемого хронического необструктивного бронхита, или бронхита курильщика (термин, который, безусловно, имеет право на существование) — отсутствие обструкции бронхиального дерева и повреждения паренхимы легких. При хроническом необструктивном бронхите активность воспаления — невысокая, отсутствуют критические нарушения вентиляции, не разрушаются альвеолы и не возникают связанные с этим нарушения газообмена. Это лишь хроническое вялотекущее воспаление слизистой оболочки бронхов с

нарушением их дренажной функции под воздействием табачного дыма. Необструктивный бронхит имеет место практически у каждого курильщика [7, 8]. При бронхиальной астме наблюдается обратимая обструкция бронхов, основным компонентом которой является преимущественно бронхоспазм [5].

Статистические данные о заболеваемости ХОБЛ в России не достоверны ввиду имеющихся терминологических расхождений, приводящих к гиподиагностике заболевания. Согласно сведениям ВОЗ, к 2020 г. эта патология займет пятое место среди двенадцати наиболее распространенных болезней в мире, а также третье место (сейчас шестое) среди причин смертности [6, 13].

К настоящему времени четко определены факторы риска возникновения ХОБЛ, главным из которых является курение [13]. 90% больных ХОБЛ — заядлые курильщики. В 10% случаев болезнь связана с загрязнением атмосферного воздуха, профессиональными вредностями и генетическим дефектом в виде дефицита α_1 -антитрипсина, который является основным ингибитором эластазы нейтрофилов [6, 7, 14]. Однако не следует думать, что у всех без исключения курильщиков развивается ХОБЛ. Этой болезнью страдают лишь 20% из них [7, 8, 15]. Очевидно, имеет место наследственная «уязвимость» бронхолегочной системы и соответственно ее неустойчивость к воздействию табачного дыма [15, 16]. Бактериальная и вирусная инфекции лишь усиливают воспалительные реакции, обуславливая в ряде случаев прогрессирование заболевания, но не вызывая его возникновения [6, 7].

Пусковым механизмом возникновения ХОБЛ является развитие выраженного аномального воспалительного процесса в мелких бронхах под воздействием сигаретного дыма или других раздражителей (продукты сгорания топлива). Наблюдается инфильтрация стенок бронхов альвеолярными макрофагами, Т-лимфоцитами, нейтрофилами, развивается фиброз стенок [13, 17].

Морфологические изменения дыхательных путей характеризуются метаплазией эпителия, гибелью его ресничек, гипертрофией секретирующих слизь подслизистых желез, увеличением массы гладкой мускулатуры в стенке дыхательных путей [18]. Все это приводит к увеличению продукции слизи, появлению мокроты, нарушению дренажной функции бронхов. Особенностью поражения периферических дыхательных путей является сужение бронхов в результате их фиброза [13, 19]. Эти процессы определяют раннюю и быструю обструкцию мелких бронхов — главное патогенетическое звено, определяющее запуск каскада реакций [13].

При разрушении нейтрофилов выделяется большое количество протеаз. Очевидно, что антипротеолитическая система (α_1 -антитрипсин, тканевые ингибиторы протеаз TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3) не может противостоять увеличивающейся концентрации и активности протеолитических ферментов: наблюдается аутолиз межальвеолярных перегородок и разрушение эластического каркаса легких [20—22]. Это приводит к развитию центриацинарной эмфиземы и появлению ее кли-

нического признака — дыхательной недостаточности [9]. Не исключается, что высокая активность антипротеазной системы является фактором, предупреждающим прогрессирование ХОБЛ и развитие эмфиземы у курильщиков [13]. У пациентов с наследственным дефицитом α_1 -антитрипсина деструкция альвеолярных стенок происходит на всем протяжении легкого, т.е. имеет место панацинарная эмфизема [9].

С ранних стадий ХОБЛ развивается не только местное (бронхолегочное), но и системное воспаление, так как цитокины и свободные радикалы начинают вырабатываться не только в бронхолегочной, но и в сердечно-сосудистой системе. Это подтверждает повышенный уровень маркеров воспаления в периферической крови, а именно: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, лейкоцитов, провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли α) [13, 23]. Усиливая продукцию цитокинов, СРБ активизирует систему комплемента, стимулирует захват липопротеинов низкой плотности макрофагами, а также усиливает адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием [24].

В литературе имеется достаточно доказательств, что свободно-радикальное окисление (СРО) играет важную роль в патогенезе ХОБЛ [9, 25]. Свободные радикалы представляют собой молекулы (перекиси водорода) или фрагменты молекул (супероксидный анион, гидроксильный радикал), имеющие в одном из атомов кислорода неспаренный электрон и способные вступить во взаимодействие между собой с образованием перекиси водорода или непосредственно окислять органические молекулы [9, 25]. Свободные радикалы имеются в сигаретном дыме, а также образуются при активации нейтрофилов и Т-лимфоцитов. Среди отрицательных эффектов свободных радикалов можно назвать ингибирование протеаз, активацию ядерного фактора (NF- κ B), фактора некроза опухоли α и интерлейкина-8, которые вызывают активацию нейтрофилов [13, 26]. Процессы пероксидации ведут к образованию биологически активных веществ: в повышенном количестве высвобождаются гистамин, серотонин, которые индуцируют бронхоспазм, способствуют сгущению мокроты и, как следствие, — утяжелению ХОБЛ [7].

Свободно-радикальное окисление не локализовано, развивается лавинообразно в любых тканях и органах и контролируется физиологической антиоксидантной системой, которая состоит из двух механизмов — антирадикальной цепи «глутатион—аскорбат—токоферол», ингибирующей СРО на стадии образования свободных радикалов, и группы антиоксидантных ферментов (пероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза), элиминирующих образовавшиеся перекиси [7, 27]. В норме в системе оксиданты—антиоксиданты сохраняется равновесие. Нарушение баланса в пользу оксидантов приводит к инициации СРО и развитию так называемого оксидативного стресса, который выражается в избыточной продукции свободных радикалов в условиях недостаточной антиоксидантной защиты [27].

Вследствие гипоксии (нарушение вентиляции и газообмена) происходит значительное повышение актив-

ности симпатического отдела вегетативной нервной системы, что приводит к выбросу катехоламинов, в частности норадреналина, даже при стабильном характере бронхиальной обструкции [25, 28]. Повышается выработка ангиотензина II, оказывающего мощный вазоконстрикторный эффект. Параллельно снижается способность эндотелия синтезировать и высвобождать эндогенные релаксирующие факторы, такие как простаглицлин (PGI₂), простагландин E₂ (PGE₂) и оксид азота (NO), которому придается особое значение в генезе легочной гипертензии у больных ХОБЛ [28].

Синтез эндогенного NO регулируется NO-синтазой (NOS). Существует три изоформы NOS: нейрональная — nNOS, индуцибельная (макрофагальная) — iNOS, эндотелиальная — eNOS [29—32]. О концентрации NO судят по содержанию в крови его метаболитов — NO₂ и NO₃ [31].

Действие NO на гладкомышечные клетки сосудистой стенки связано с активностью eNOS. В начале развития ХОБЛ происходит повышение как общего, так и локального (в сосудах малого круга кровообращения) синтеза NO, направленное на расслабление спазмированной гладкой мускулатуры бронхов и сосудов малого круга кровообращения, т.е. носит компенсаторный характер [28].

По мере прогрессирования заболевания происходит снижение активности eNOS и, следовательно, синтеза NO, отвечающего за вазодилатацию, прогрессивно нарушается равновесие вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов в пользу последних [28]. Возникает состояние дисфункции эндотелия. Дальнейший синтез NO происходит в основном уже не под воздействием eNOS, а определяется iNOS, активность которой возрастает под воздействием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов [28]. Как известно, такой «другой» NO в данном случае не будет обладать свойством вазодилатации [32]. Таким образом, у больных ХОБЛ уровни метаболитов NO (NO₂, NO₃) в крови не отражают истинное количество «вазодилатирующего» NO и не позволяют определить концентрации «различных» NO, образующихся под контролем разных NO-синтаз. По всей видимости, большее клиническое значение будет иметь определение содержания и активности эндотелиальной и макрофагальной NO-синтаз.

Оксид азота в высоких концентрациях оказывает прямое токсическое действие на миокард и легочную ткань, активизируя процессы интерстициального роста и фиброза, в том числе и в стенках легочных артерий, что получило название ремоделирования сосудов. Последнее характеризуется миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, развитием фиброэластоэластоза стенки сосуда, пролиферацией средней оболочки артерии, утолщением адвентиции [19, 21, 33]. Однажды возникнув, такие явления неуклонно прогрессируют и усугубляются [7].

Морфофункциональные отклонения в правом желудочке выявляются на самых ранних стадиях заболевания [34]. Главной причиной является ремоделирование сосудов легких, что сопровождается уменьшением их внутреннего диаметра, снижением эластичности и,

следовательно, ростом периферического сопротивления малого круга кровообращения и закономерным повышением нагрузки на правый желудочек. Наблюдается увеличение массы миокарда правого желудочка и толщины передней стенки, диастолического и систолического размеров, что сопровождается его диастолической дисфункцией. Гипертрофируется межпредсердная перегородка, повышается среднее давление в легочной артерии, и в итоге развивается выраженная систолическая дисфункция правого желудочка [34, 35].

У больных ХОБЛ на этапе формирования компенсированного хронического легочного сердца в процесс ремоделирования закономерно вовлекаются левые отделы [34]. Наблюдается гипертрофия левого желудочка с увеличением его размеров (в том числе и за счет увеличения полостей) [34]. Возникает диастолическая дисфункция левого желудочка. При декомпенсированном хроническом легочном сердце снижается фракция выброса левого желудочка и присоединяется систолическая дисфункция [35]. По всей видимости, процессы ремоделирования сердца, приводящие в конечном итоге к развитию хронической сердечно-легочной недостаточности у больных ХОБЛ, неизбежны при естественном течении заболевания.

По мере прогрессирования ХОБЛ увеличивается число аритмий, пусковыми механизмами которых являются: изменение плотности и чувствительности бета-адренорецепторов и холинорецепторов бронхиально-сосудистой системы, активация процессов перекисного окисления липидов, гипоксия, дилатация полостей сердца [7, 36—41]. Нарушения ритма в еще большей степени изменяют гемодинамику и способствуют дальнейшей морфофункциональной перестройке сердечной мышцы.

Заключение. Хроническая обструктивная болезнь легких является самостоятельной нозологической формой, системной патологией, и именно с этой позиции следует рассматривать механизмы патогенеза, звенья естественного течения, а также потенциальные методы диагностики и лечения ХОБЛ. Заболевание имеет тенденцию к весьма быстрому распространению, что связано с возрастающей интенсивностью воздействия факторов риска: курение, загрязнение окружающей среды, наследственные причины.

Аномальная воспалительная реакция дыхательных путей на некоторые вдыхаемые частицы и газы, являющаяся главным звеном возникновения и прогрессирования ХОБЛ, запускает большинство патогенетических механизмов, которые носят характер так называемых порочных кругов. Это является причиной непрерывного прогрессивного естественного течения заболевания.

Отличием ХОБЛ от других легочных заболеваний является постоянно прогрессирующая обструкция бронхов: от функциональной (бронхоспазм) до морфологической (развитие фиброза стенок бронхов и их значительное сужение). Уменьшение степени обструкции бронхов возможно только при применении лекарственных средств.

Предложенное определение ХОБЛ показывает основные патогенетические процессы в бронхах, парен-

химе легких, легочных сосудах, а также функциональные нарушения и ведущие клинические синдромы, определяющие выбор методов лечения заболевания и позволяющие провести четкую дифференциальную диагностику. Такое более четкое и полное определение ХОБЛ позволит обеспечить точную раннюю диагностику заболевания, а следовательно, и раннее назначение лечения, что поможет замедлить течение патологического процесса.

Литература

1. Ciba Guest Symposium. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14: 286—299.
2. Medical Research Council. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. *Lancet* 1965; 1: 775—779.
3. Лешукович Ю.В. Эпидемиология неспецифических заболеваний легких: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб; 1986.
4. Кокосов А.Н. Хронический бронхит. Санкт-Петербургские врачебные ведомости 1993; 2: 3—8.
5. Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. А.Г. Чучалина. СПб; 1998; 512 с.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006. www.goldcopd.org.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2009. www.goldcopd.org.
8. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2006 г. Пер. с англ. Под ред. А.Г. Чучалина. М: Издательский дом «Атмосфера»; 2007; 96 с.
9. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. Под ред. А.Н. Кокосова. СПб; 2002; 286 с.
10. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. Тер архив 1999; 12: 74—78.
11. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Т. 1. Женева: ВОЗ; 1995.
12. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы: сходства и различия. *Consilium Medicum* 2001; 3: 3—13.
13. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343(4): 269—280.
14. Camelier A.A., Winter D.H., Jardim J.R. et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol* 2008; 34(7): 514—527.
15. Stefano A., Capelli A., Lusaardi M. et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1277—1285.
16. ATS/ERS. Standards for the diagnosis and treatment of

- patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932—946.
17. Reid L.M., Bai T.R. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996; 39: 259—263.
 18. Saetta M., Timens W., Jeffery P.K. Pathology. Ch. 8. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp Monograph* 1998; 92: 10—17.
 19. Boulet L.P., Sterk P.J. Airway remodeling: the future. *Eur Respir J* 2007; 30: 831—834.
 20. Stockley R.A. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 49—52.
 21. Ohnishi K., Takagi M., Kurokawa Y. et al. Matrix metalloproteinase-mediated extracellular matrix protein degradation in human pulmonary emphysema. *Lab Invest* 1998; 78: 1077—1087.
 22. Owen C.A. Roles for proteinases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3(2): 253—268.
 23. Higham M.A., Pride N.B., Alikhan A., Morrell N.W. Tumour necrosis factor- α gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 281—284.
 24. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмонологические взаимоотношения. *Сердце* 2007; 6 (6): 305—309.
 25. Repine J.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341—357.
 26. Постникова Л.Б. Иммуно-биохимические механизмы системного воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Н. Новгород; 2005.
 27. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. *Лечащий Врач* 2003; 4: 70—74.
 28. Задионченко В.С., Нестеренко О.И., Погонченкова И.В. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Сердечная недостаточность* 2007; 7(1): 8—13.
 29. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from Larginine. *Nature* 1988; 333: 664—666.
 30. Moncada S., Higgs A., Furchott R.E. XIV International union of pharmacology nomenclature in nitric oxide research. *Pharmacol Rev* 1997; 49: 137—142.
 31. Kader K.N., Akella R., Ziats N.P. eNOS overexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro. *Tissue Eng* 2000; 6(3): 241—251.
 32. Kibbe M., Billiar T., Tzeng E. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury. *Cardiovasc Res* 1999; 43(3): 650—657.
 33. Ковальская Е.А. Клинико-биохимические и иммунологические особенности хронического бронхита и бронхиальной астмы, ассоциированных с атеросклерозом. Дис. ... канд. мед. наук. Владивосток; 2000.
 34. Струтынский А.В., Глазунов А.Б., Сивцева А.И. и др. Особенности ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких и легочным сердцем. *Сердечная недостаточность* 2007; 6(44): 284—288.
 35. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Чучалин А.Г. Лечение легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. *Сердечная недостаточность* 2002; 3(3): 144—148.
 36. Леонова М.В., Манешина О.А. Курение и лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: фармакокинетические и фармакодинамические аспекты. *Сердце* 2007; 6(6): 316—321.
 37. Авдеева Е.В., Ковальская Е.А., Вострикова О.Г. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардиореспираторных заболеваниях. *Клин медицина* 2000; 3: 25—28.
 38. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. *Пульмонология* 2001; 2: 9—12.
 39. Козлова Л.И., Бузулов Р.В., Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких у больных ишемической болезнью сердца: 15-летнее наблюдение. *Тер архив* 2001; 3: 27—33.
 40. Палеев Н.Р., Черейская Н.К. Легочная гипертензия при хронических обструктивных болезнях легких. *Российский медицинский журнал* 1998; 5: 44—47.
 41. Цветкова О.А., Белов А.А., Буянова О.Е., Лакшина Н.А. и др. Эффективность и безопасность терапии атровентом и беродуалом у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Пульмонология* 2002; 3: 100—106.