

Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

М.А.Макарова, С.Н.Авдеев, А.Г.Чучалин

Hypoxemia as a potential risk factor of endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

This study was aimed at evaluation of role of hypoxemia in development of endothelial dysfunction (ED) and arterial stiffness (AS) in patients with COPD. AS of large vessels and ED were measured by photoplethysmography. Stiffness index (SI) and reflection index (RI) were calculated: The SI indicates the pulse wave velocity in large arteries. The RI is primarily related to small vessel tonus. ED was assessed using the RI dynamics following inhalation of salbutamol (ΔRI_{SLB}). Hypoxemia was evaluated using blood gas analysis, night-time pulse oximetry, basal oxygen saturation (SpO_2), duration of periods with $SpO_2 < 88\%$, minimal SpO_2 , and 6-minute walking test (6MWT). All patients were males with II to IV GOLD stage COPD, the mean age 64.5 ± 7.6 years, $FEV_1 37.7 \pm 14.1\%$ pred., $SaO_2 90.5 \pm 5.5\%$, $PaO_2 63.2 \pm 11.2$ mm Hg, $PaCO_2 40.6 \pm 5.4$ mm Hg, breathing frequency 22.4 ± 2.6 per 1 min, heart beat rate 80.7 ± 13.4 per 1 min, BMI 25.12 ± 5.86 kg / m², and smoking history 40 (35–50) pack-years. Relationships were found between ΔRI_{SLB} and basal SpO_2 ($R = 0.38$; $p = 0.04$), duration of periods with $SpO_2 < 88\%$ ($R = -0.48$; $p = 0.01$), minimal SpO_2 ($R = 0.44$; $p = 0.02$); duration of periods with $SpO_2 < 88\%$ during night sleep ($R = -0.42$; $p = 0.04$) and resting daytime blood oxygen tension PaO_2 ($R = 0.42$; $p = 0.04$). ED was significantly more severe in 16 patients with hypoxemia ($PaO_2 \leq 60$ mm Hg) compared to 25 patients with $PaO_2 > 60$ mm Hg ($0 [-1.7-1.3]\%$ vs $2.00 [0.35-12.35]\%$; $p \leq 0.04$). Therefore, increased hypoxemia in COPD patients was accompanied by a significant decrease in lung function. AS was related to hypoxemia in 6MWT. The lower minimal SpO_2 and the longer periods with $SpO_2 < 88\%$ in 6MWT were, the higher photoplethysmographic SI was. The results support the crucial role of hypoxemia in arterial wall mechanical disorders and ED in patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hypoxemia, endothelial dysfunction, arterial stiffness.

Резюме

Целью исследования была оценка роли гипоксемии у больных ХОБЛ в развитии эндотелиальной дисфункции (ЭД) и артериальной ригидности (АР). АР крупных артерий и ЭД измерялись фотоплетизмографическим методом. Рассчитывались 2 индекса: индекс ригидности (SI) и индекс отражения (RI). Индекс SI отражает скорость пульсовой волны в крупных артериях, индекс RI преимущественно связан с тонусом мелких сосудов. Эндотелиальная функция оценивалась по изменению индекса отражения после ингаляции сальбутамола (ΔRI_{SLB}). Проводилась комплексная оценка гипоксемии: газовый состав артериальной крови, ночная пульсоксиметрия, базальная сатурация кислородом (SpO_2), время сатурации кислородом $< 88\%$, минимальная сатурация кислородом, 6-минутный шаговый тест (6-МШТ). Все пациенты были мужчинами с ХОБЛ II–IV стадии по GOLD. Их средний возраст составил $64,5 \pm 7,6$ года, ОФВ₁ – $37,7 \pm 14,1\%$, SaO_2 – $90,5 \pm 5,5\%$, PaO_2 – $63,2 \pm 11,2$ мм рт. ст., $PaCO_2$ – $40,6 \pm 5,4$ мм рт. ст., ЧДД – $22,4 \pm 2,6$ в минуту, ЧСС – $80,7 \pm 13,4$ в минуту, ИМТ – $25,12 \pm 5,86$ кг / м², стаж курения – 40 (35–50) пачко-лет. Были обнаружены корреляционные зависимости ΔRI_{SLB} с показателями пульсоксиметрии во время 6-МШТ с базальной SpO_2 ($R = 0,38$; $p = 0,04$), временем $SpO_2 < 88\%$ ($R = -0,48$; $p = 0,01$), минимальной SpO_2 ($R = 0,44$; $p = 0,02$); временем $SpO_2 < 88\%$ во время сна ($R = -0,42$; $p = 0,04$), а также с напряжением кислорода в крови днем, в покое PaO_2 ($R = 0,42$; $p = 0,04$). У 16 больных с гипоксемией ($PaO_2 \leq 60$ мм рт. ст.) было отмечено достоверно более выраженное нарушение функции эндотелия, чем у 25 больных с $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. ($0 [-1,7-1,3]\%$ vs $2,00 [0,35-12,35]\%$; $p \leq 0,04$). Таким образом, с нарастанием уровня гипоксемии у больных ХОБЛ отмечалось достоверное ухудшение функции эндотелия. Так, АР зависела от уровня гипоксемии во время 6-МШТ. Чем ниже было минимальное значение SpO_2 и больше времени показатели SpO_2 составляли $< 88\%$ во время теста, тем выше был фотоплетизмографический SI. Была проведена комплексная оценка гипоксемии у больных ХОБЛ: определение газового состава артериальной крови, проведение пульсоксиметрии в покое и при нагрузочном тесте днем, а также во время ночного сна. Полученные данные свидетельствуют о важной роли гипоксемии в развитии изменений механических свойств артерий и ЭД у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гипоксемия, артериальная ригидность, эндотелиальная дисфункция.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из актуальных проблем современной медицины. Согласно последним международным рекомендациям GOLD (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), ХОБЛ определяется как заболевание, характеризующееся не полностью необратимым ограничением воздуш-

ного потока, которое носит, как правило, неуклонно прогрессирующий характер и связано с воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными агентами и газами [1]. Наличие экстрапульмональных проявлений (системное воспаление, дисфункция скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистые нарушения, снижение массы тела, остеопороз и анемия) позволяют опреде-

лить ХОБЛ как системное заболевание [2]. Показано, что развитие внелегочных эффектов ХОБЛ имеет важное клиническое и прогностическое значение [3].

В качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, среди которых фигурируют повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), хроническое легочное сердце, атеросклероз с формированием ишемической болезни сердца (ИБС), артериальная гипертензия [4].

Воздействие табачного дыма, активация свободнорадикального окисления, развитие хронического воспаления с образованием воспалительных медиаторов способствуют раннему развитию атеросклероза. Атеросклеротическое поражение миокарда и сосудов в сочетании с естественными процессами старения обуславливает снижение функциональных резервов сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Современный уровень диагностики показывает реальную возможность сочетания ХОБЛ и ИБС. На сегодня в обществе имеются серьезные социальные предпосылки к одновременному развитию указанных заболеваний: широкая распространенность курения, загрязнение атмосферы различными поллютантами, стрессовые факторы, недостаточная физическая активность и неправильное питание [1]. Течение сочетанной патологии характеризуется определенными клиническими особенностями и неблагоприятным прогнозом. Поэтому главная задача врача на этапе диагностики – раннее выявление у больного ХОБЛ признаков сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Диагностика должна носить целенаправленный характер и осуществляться с использованием дополнительных методов исследования.

В структуре смертности больных ХОБЛ, наряду с сердечно-сосудистыми причинами летальности, основную роль играет дыхательная недостаточность (ДН). Так, в многоцентровом исследовании, проведенном в Европе, было показано, что ведущей причиной летальности у пациентов с ХОБЛ являлись: ДН – 38 %, легочное сердце – 13 %, легочные инфекции – 11 %, эмболии легочной артерии – 10 %, аритмии – 8 % и т. п. [6]. Коррекция гипоксемии с помощью кислорода является наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии ДН. Согласно последним рекомендациям GOLD (2011), длительное назначение кислорода (> 15 ч в день) увеличивает выживаемость больных ХОБЛ с хронической ДН и выраженной гипоксемией в покое [1].

Целью настоящего исследования явилась оценка роли гипоксемии у больных ХОБЛ в развитии ЭД и артериальной ригидности (АР).

Материалы и методы

Исследование имело проспективный одномоментный (поперечный) сравнительный дизайн.

Диагноз основной группы ($n = 41$) больных ХОБЛ был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими, функциональными методами диагностики [1].

Критерии включения больных ХОБЛ в исследование были следующими:

- ХОБЛ II–IV стадии;
- курение ≥ 10 пачко-лет;
- возраст > 40 лет;
- фаза ремиссии заболевания;
- согласие больного на участие в исследовании.

Критерии исключения: пневмония, онкологические заболевания, сахарный диабет, бронхоэктатическая болезнь, острый коронарный синдром.

Общеклиническое обследование заключалось в опросе больного (жалобы, анамнез), получении физикальных данных (осмотр, аускультация). Одышка оценивалась по шкалам Борга и MRC.

Функция внешнего дыхания оценивалась с помощью анализа кривой "поток–объем" на компьютерном анализаторе *Flowscreen* (*Erich Jaeger*, Германия). Бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких проводились на аппарате *Master Screen Body* (*Erich Jaeger*, Германия). Шестиминутный шаговый тест (6-МШТ) проводился в соответствии со стандартным протоколом, оценивались артериальное давление, сатурация крови кислородом (SpO_2), одышка по шкале Борга, подсчитывалось пройденное расстояние. Газовый состав артериальной крови исследовался экспресс-методом на автоматическом анализаторе *RapidLab-348* (*Bayer*, Германия). Также у больных ХОБЛ проводилась ночная пульсоксиметрия (*Avant 9700*, *Nonin*, США). Оценивались следующие параметры: базальная сатурация кислородом (*basal SpO_2*); время сатурации кислородом < 88 % (*time < 88 %*); минимальная сатурация кислородом (*min SpO_2*); индекс десатурации – число эпизодов снижения $SpO_2 > 4$ %, связанных с эпизодами расстройств дыхания за 1 ч сна (*index SpO_2*; средний пульс).

Исследование АР и ЭД проводилось с помощью регистрации цифровой пульсовой волны посредством высокочувствительного фотоплетизмографического датчика (*PulseTrace PCA*, *MicroMedical*, *Великобритания*), рис. 1.

Вычислялось следующее: 1) индекс ригидности (SI), который рассчитывается как отношение роста ко времени распространения пульсовой волны от нижней части тела до пальца руки; 2) индекс отражения (RI), который рассчитывается как процент отношения амплитуды диастолического пика к амплитуде систолического пика пульса. Регистрация изменений формы кривой пульсовой волны на фоне эндотелийзависимого стимула обеспечивал способ оценки эндотелиальной функции. В настоящем исследовании применялась проба с сальбутамолом – эндотелийзависимым вазодилататором, который вводился ингаляционно в дозе 400 мкг посредством спейсера. Для оценки эндотелиальной функции измерения проводили исходно и в последующем через 5, 10 и 15 мин после ингаляции с расчетом средних показателей RI: ΔRI_{SLB} = значение среднего RI до приема сальбутамола минус значение среднего RI после приема сальбутамола.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ

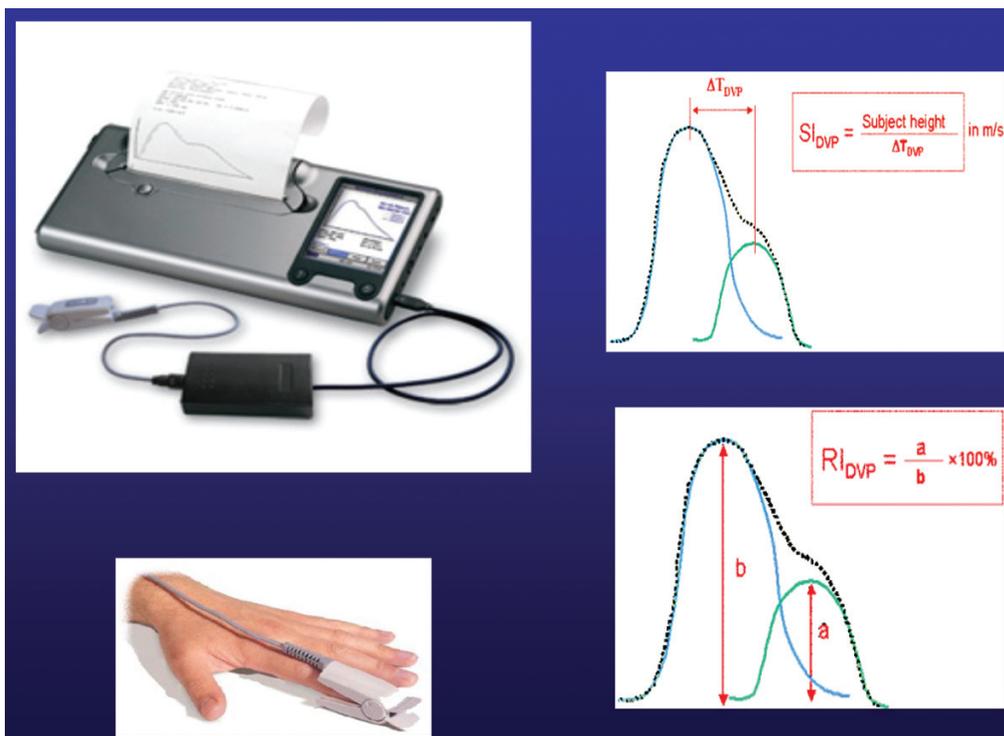


Рис. 1. Метод изучения артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции

Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. При установлении непараметрического распределения показателей данные представлены как медиана, 25–75-й процентиля. Достоверность различий количественных показателей между 2 группами определяли при помощи критерия Манна–Уитни (U-тест), в случае сравнения > 2 групп достоверность определялась с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Корреляционную зависимость рассчитывали по методу Спирмена. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов с ХОБЛ составил $64,49 \pm 7,58$ года. Большинство больных ХОБЛ имели тяжелую бронхиальную обструкцию (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – $ОФВ_1 = 37,7 \pm 14,1$ %_{долж.}), признаки ДН, преимущественно по гипоксемическому типу (парциальное давление кислорода в крови – $PaO_2 = 63,1 \pm 11,1$ мм рт. ст., парциальное давление углекислого газа в артериальной крови – $PaCO_2 = 40,6 \pm 5,4$ мм рт. ст.), учащенные частоту дыхательных движений (ЧДД) – $22,41 \pm 2,60$ в минуту и частоту сердечных сокращений (ЧСС) – $80,73 \pm 13,40$ в минуту (см. таблицу).

Больные ХОБЛ, участвующие в исследовании, получали базисную и симптоматическую терапию (тиотропий, β_2 -агонисты длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды). На постоянной кислородотерапии в домашних условиях находились 8 пациентов с ХОБЛ (20 %).

При исследовании газового анализа артериальной крови у 16 (40 %) больных ХОБЛ выявлена ги-

поксемия, в связи с чем все пациенты с ХОБЛ были разделены на 2 группы по уровню PaO_2 : пациенты с $PaO_2 \leq 60$ мм рт. ст. и пациенты с $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. У больных с гипоксемией было отмечено достоверно более выраженное нарушение функции эндотелия, чем у больных с показателями PaO_2 в пределах нормальных значений (рис. 2).

При корреляционном анализе у больных ХОБЛ были обнаружены корреляционные зависимости ΔRI_{SLB} с уровнем лейкоцитов в крови ($R = -0,44$; $p = 0,01$), $basal SpO_2$ ($R = 0,38$; $p = 0,04$), $time SpO_2 < 88$ % ($R = -0,48$; $p = 0,01$), $min SpO_2$ ($R = 0,44$; $p = 0,02$) во время 6-МШТ, а также с DL_{CO} ($R = 0,45$; $p = 0,02$).

После выделения из основной группы ХОБЛ больных, имеющих показатель ΔRI_{SLB} ниже, чем в группе контроля, выявлены дополнительные зависимости ΔRI_{SLB} с $ОФВ_1$ ($R = 0,47$; $p = 0,01$), PaO_2 ($R = 0,42$; $p = 0,04$) и $time SpO_2 < 88$ % во время сна ($R = -0,42$; $p = 0,04$), рис. 3.

Таблица
Общая характеристика больных ХОБЛ

Параметр	ХОБЛ
Возраст, лет	$64,49 \pm 7,58$
Пол, мужчины / женщины	41 / 0
ИМТ, кг/м ²	$25,12 \pm 5,86$
Стаж курения, пачко-лет	40 (35–50)
ОФВ ₁ , %	$37,72 \pm 14,06$
ФЖЕЛ, %	$78,92 \pm 21,91$
PaO ₂ , мм рт. ст.	$63,15 \pm 11,15$
PaCO ₂ , мм рт. ст.	$40,61 \pm 5,39$
ЧСС, мин ⁻¹	$80,73 \pm 13,38$
ЧДД, мин ⁻¹	$22,41 \pm 2,60$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

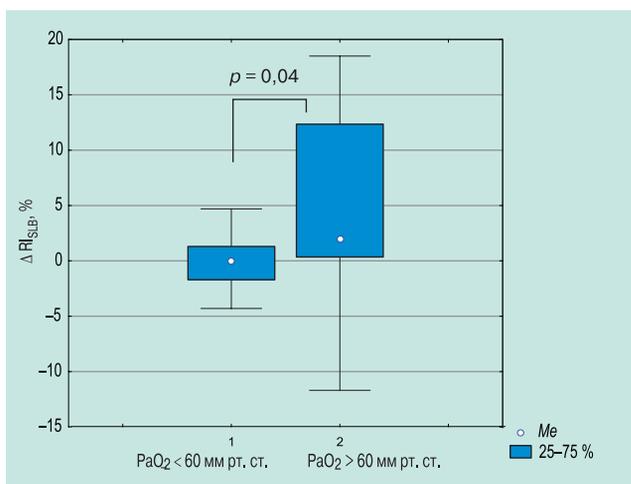


Рис. 2. ΔR_{ISLB} в зависимости от уровня гипоксемии у больных ХОБЛ

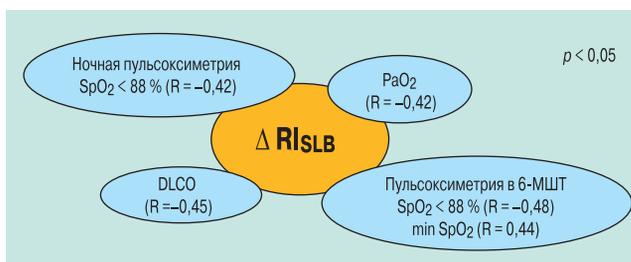


Рис. 3. Корреляционные зависимости ΔR_{ISLB}

Обсуждение

В исследовании проведена комплексная оценка гипоксемии у больных ХОБЛ: определение газового состава артериальной крови, проведение пульсоксиметрии в покое и при нагрузочном тесте днем, а также в ночной период сна. Полученные данные свидетельствуют о важнейшей роли гипоксемии в развитии изменений механических свойств артерий и ЭД у больных ХОБЛ.

Так, АР зависела от уровня гипоксемии во время 6-МШТ. Чем ниже было минимальное значение SpO_2 и больше времени показатели SpO_2 составляли $< 88\%$ во время теста, тем выше был фотоплетизмографический SI. С нарастанием уровня гипоксемии ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.) у больных ХОБЛ отмечалось достоверное ухудшение функции эндотелия.

Гипоксия приводит к ограничению активности эндотелиальной NO-синтазы, что, в свою очередь, угнетает эндотелийзависимое расслабление сосудов, опосредованное синтезом и высвобождением эндотелиального NO [7]. В легких в нормальных условиях активность NO-синтазы обнаруживается в эндотелии крупных и средних сосудов. Гипоксия стимулирует синтез индуцибельной NO-синтазы в гладкомышечных клетках мелких сосудов, где в норме она не определяется. В условиях гипоксии содержание эндотелиальной NO-синтазы в сосудах легких снижается, возникает дефицит эндотелиального NO, что способствует вазоконстрикции, возникновению легочной гипертензии и одновременно – гиперпродукции NO в гладкой мышце с повреждением сосудов [8].

На гипоксию сосуды реагируют комплексом межклеточных и внутриклеточных изменений, в результате которых происходит утолщение комплекса интима–медиа за счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелия с нарушением его функциональной активности, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток сосудов, повышения содержания коллагена и эластина [9, 10].

Гипоксию можно рассматривать как потенциальный фактор нарушения АР и ЭД. В настоящее время имеются скудные сведения о взаимосвязи АР и ЭД с уровнем гипоксемии у больных ХОБЛ. Так, Т.А.Бродская и соавт. в своей работе обнаружили зависимость ухудшения эластичности аорты от уровня гипоксемии, что расценено как отражение одностороннего влияния на стенки аорты патологических факторов ХОБЛ [11]. Есть данные, что улучшение оксигенации крови у больных ХОБЛ приводит к уменьшению резистентности почечных артерий, пульсового артериального давления, суррогатного маркера жесткости [12].

Описаны гипоксические механизмы активации воспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов 1 и 6, мононуклеаров периферической крови у больных ХОБЛ [13].

Таким образом, влияние гипоксии на увеличение АР и ЭД может быть опосредовано через интенсификацию воспалительных и оксидативных процессов.

Развитие гипоксемии в период сна у больных ХОБЛ документировано, начиная с 1962 г. [14]. В последующих исследованиях было установлено, что для ХОБЛ характерно значительное усиление дневной гипоксемии в фазу парадоксального сна. При этом ночные эпизоды снижения SpO_2 в 2 раза превышают по длительности дневные, наблюдаемые при выполнении максимально переносимой физической нагрузки. Аналогичная тенденция изменений SpO_2 прослеживается и в настоящем исследовании. У больных ХОБЛ обнаружена $min SpO_2$ во время 6-МШТ – $87,25 \pm 4,78\%$, а $min SpO_2$ во время ночной пульсоксиметрии составила $82,09 \pm 7,38\%$.

Анализируя показатели больных ХОБЛ в зависимости от $index SpO_2$, получили следующее: пациенты с $index SpO_2 > 5$ имели худшие показатели гипоксемии как в дневное, так и в ночное время. У пациентов с $index SpO_2 > 5$ событий в час $min SpO_2$ сна составила $76,17 \pm 6,85\%$, а во время 6-МШТ – $89,67 \pm 2,80\%$, в противоположность больным с $index SpO_2 < 5$ событий в час: $83,31 \pm 6,98\%$ и $86,77 \pm 4,98\%$ соответственно.

Уровень дневного PaO_2 в артериальной крови у пациентов с $index SpO_2 < 5$ событий в час составил $63,5 \pm 11,8\%$ vs $61,42 \pm 7,79\%$.

Заключение

Таким образом, при ХОБЛ обнаружены достоверные корреляционные взаимосвязи умеренной силы между показателями ЭД и PaO_2 , временем ночной десатурации, $min SpO_2$ во время нагрузочного теста,

а также с диффузионной способностью, что свидетельствует о ведущей роли гипоксемии в формировании ЭД. Нарушение ЭД более выражено у больных ХОБЛ с гипоксемией, поэтому определение этого параметра рекомендовано, в первую очередь, данным пациентам.

Комплексное изучение уровня гипоксемии может иметь прогностическое значение для больных ХОБЛ, а своевременное назначение длительной кислородной терапии вносит вклад в устранение гипоксемии как одного из факторов, приводящих к повышенной АР и нарушению функции эндотелия.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2010. www.goldcopd.org
2. Andreassen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 2–4.
3. Celli B.R., MacNee W. ATS / ERS Task Force. 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.
4. August A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 347–360.
5. Rutten F.H., Moons K.G., Cramer M.J. et al. Recognizing heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study. *Br. Med. J.* 2005; 331: 1379–1384.
6. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
7. Le Cras T., McMurtry I.F. Nitric oxide production in hypoxia. *Am. J. Physiol.* 2001; 280: 575–582.
8. Мальшиев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В. и др. Гипоксия и оксид азота. *Вестн. РАМН* 2000; 9: 44–48.
9. Кароли Н.А. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных хроническими obstructивными заболеваниями легких. *Тер. арх.* 2005; 3: 87–93.
10. Бородина М.А., Мерзликин Л.А., Щетинин В.В. О механизмах развития легочной гипертензии при ХОБЛ. *Пульмонология* 2003; 3: 120–124.
11. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А. Артериальная ригидность и болезни органов дыхания (патфизиологические механизмы и клиническое значение). Владивосток: Дальнаука; 2008.
12. Bartels M.N., Gonzalez J.M., Kim W., De Meersman R.E. Oxygen supplementation and cardiac-autonomic modulation in COPD. *Chest* 2000; 118: 691–696.
13. Matsui H., Ihara Y., Fujio Y. et al. Induction of interleukin (IL)-6 by hypoxia is mediated by nuclear factor (NF)- κ B and NF-IL6 in cardiac myocytes. *Cardiovasc. Res.* 1999; 42: 104–112.
14. Mulloy E, McNicholas W.T. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest* 1996; 109: 387–394.

Информация об авторах

Макарова Марина Алексеевна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: 8 (495) 465-52-64; e-mail: mma123@list.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: 8 (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., проф., директор ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: 8(495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Поступила 12.07.13

© Коллектив авторов, 2013

УДК 616.24-036.12-07:616.13-092