

**О.В. Фесенко**

## **ВЕГЕТАТИВНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ТА ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

*Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра факультетської терапії та ендокринології  
(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н, проф. Т.О. Перцева*

**Ключові слова:** *варіабельність серцевого ритму, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень*

**Key words:** *heart rate variability, ischemic heart disease, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease*

**Резюме.** *Сочетание хронического обструктивного заболевания лёгких (ХОЗЛ) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) приводит к их взаимному отягощению и способствует развитию нарушений сердечного ритма. Одним из пусковых механизмов является дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС). Для оптимизации тактики выбора антиаритмического препарата при лечении больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС и АГ изучены и представлены показатели временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма, показана взаимосвязь между усилением бронхообструктивного синдрома и нарушением вегетативного баланса, а также влияние дисбаланса ВНС на частоту аритмий и эпизодов безболевого ишемии миокарда.*

**Summary.** *The combination of ischemic heart disease (IHD), arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) leads to their mutual burden and contributes to the development of cardiac arrhythmias. One of the triggers is the imbalance of the vegetative nervous system (VNS). To optimize the choice of antiarrhythmic drug for the treatment of COPD patients in combination with coronary artery disease and hypertension were studied and presented data on time domain and spectral analysis of heart rate variability, showed the relationship between the increase in broncho-obstructive syndrome and disturbances of autonomic balance, and the effect of VNS on the frequency of the arrhythmias and episodes of silent myocardial ischemia.*

### **Актуальність теми**

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) становлять близько 62% у структурі захворюваності хворих старших вікових груп [4, 13]. Серед причин їх поєднання особливу увагу приділяють спільним факторам ризику [14, 19]. Так паління, низька фізична активність, артеріальна гіпертензія (АГ), обтяжена спадковість з приводу ІХС у хворих на ХОЗЛ зустрічається частіше ніж у половині випадків, а наявність АГ, надлишкової ваги тіла, супутніх вірус-індукованих захворювань сприяють більш ранньому розвитку атеросклерозу [1, 3, 19].

На теперішній час відомо, що поєднаний перебіг ІХС та ХОЗЛ асоціюється з високою частотою порушень ритму серця [12, 16]. Пусковими механізмами порушень серцевого ритму вважають дисбаланс вегетативної нервової системи (ВНС), зміну щільності β-адренорецепторів

та холінорецепторів бронхіально-судинної системи, гіпоксію, тривалість прийому бронхолітиків та β-адреноблокаторів, наявність зон асинергії міокарда та його гіперзбудливість [4, 8].

Дослідження останніх років свідчать про те, що існує достовірний зв'язок між станом вегетативної нервової регуляції та смертністю від серцево-судинних причин, особливо це стосується раптової смерті [7]. Вивчення варіабельності серцевого ритму (ВСР) за допомогою моніторингування дозволяє встановити вплив на діяльність серця різних відділів ВНС – симпатичного та парасимпатичного [5]. Зміни ВНС при розвитку ІХС та АГ вивчені достатньо добре та виражаються в зниженні загальної ВСР та в змінах спектральних характеристик в бік переважання дуже повільних коливань (VLF>60%) [5, 15].

У той же час вегетативна нервова система відіграє суттєву роль і в регуляції бронхіальної

прохідності. Системний характер вегетативної регуляції дозволяє використовувати даний метод для оцінки бронхіальної обструкції. Раніше було встановлено зв'язок між ВСР, з одного боку, та тяжкістю бронхіальної обструкції, з іншого, у пацієнтів з бронхіальною астмою [8]. Однак, вегетативна регуляція у хворих при поєднанні ІХС з АГ та ХОЗЛ потребує подальшого вивчення.

У зв'язку з вищезазначеним метою нашої роботи було вивчити вплив бронхіальної прохідності на вегетативну нервову систему за допомогою оцінки варіабельності серцевого ритму у хворих при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Всього обстежено 45 пацієнтів. До першої групи увійшли 21 хворий на ІХС та АГ в поєднанні з ХОЗЛ, з них 15 чоловіків і 6 жінок, середній вік  $58,3 \pm 7,5$  року.

Другу групу склали 24 хворих з клінічними проявами ІХС та АГ, але без ХОЗЛ. Серед них було 10 жінок і 14 чоловіків, середній вік становив  $54,2 \pm 7,4$  року.

ХОЗЛ III ст. за спірометричною класифікацією тяжкості було встановлено у 14 хворих, ХОЗЛ IV ст. – у 7 хворих. Залежно від стадії хронічного обструктивного захворювання, хворі були розподілені таким чином: III ст. встановлена у 9 чоловіків і 5 жінок (їх середній вік  $56,8 \pm 7,3$  року). IV ст. встановлена у 6 чоловіків і 1 жінки (середній вік  $61,6 \pm 6,4$  року). Вік хворих коливався від 51 до 67 років. Середній вік становив  $58,3 \pm 7,5$  року.

Друга група складалась з 24 хворих (14 чоловіків і 10 жінок) з ІХС та АГ, але без ХОЗЛ. Середній вік становив  $54,2 \pm 7,4$  року.

Середня тривалість ІХС від появи перших симптомів у хворих першої групи становила  $6,6 \pm 4,9$  року, тривалість АГ –  $7,3 \pm 5,2$  року. У пацієнтів другої групи тривалість серцево-судинних захворювань становила  $8,4 \pm 7,1$  та  $10,8 \pm 2,9$  року (ІХС та АГ відповідно). Тютюнопаління зазначили 58,3% пацієнтів першої і 71,43% пацієнтів другої групи. Стаж паління становив  $18,5 \pm 7,9$  та  $15,8 \pm 6,2$  п/року в першій та другій групі відповідно.

У хворих на ХОЗЛ діагноз стенокардії був встановлений у 2 (9,5%) випадках на рівні II функціонального класу (ФК). Дифузний кардіосклероз за даними ЕКГ та ЕХО-КГ встановлений у 19 (90,5%) хворих.

Артеріальна гіпертензія (АГ) II стадії, I та II ступеня (21,74% і 78,26% відповідно) була діагностована в усіх пацієнтів з ХОЗЛ. Всім

пацієнтам був встановлений дуже високий ризик серцево-судинних ускладнень.

Критерії включення до дослідження: наявність синусового ритму в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), артеріальною гіпертензією (АГ) з об'єктивними даними ХОЗЛ III – IV стадії ( $ОФВ_1 < 50\%$  та  $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 70\%$ ).

Критерії виключення з дослідження: бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба, туберкульоз легень, негоспітальна пневмонія, облітеруючий бронхіоліт, порушення внутрішньосерцевої провідності, рестриктивна кардіоміопатія, захворювання щитовидної залози, гострий коронарний синдром, хронічна серцева недостатність СН ІА – III ст. (згідно з класифікацією Стражеско-Василенко), цукровий діабет, злоякісні новоутворення.

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) визначали за допомогою Холтерівського добового моніторування серцевого ритму з використанням апарату «ЕС – 3Н/АВР» (Labtech Ltd., Угорщина). Наприкінці доби оцінювали такі часові та спектральні показники ВСР: середньоквадратичне відхилення послідовних інтервалів R-R (мс) – SDNN – інтегральний показник, що характеризує ВСР в цілому; RMSSD – стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів R-R (мс), який має значення для оцінки високочастотних компонентів варіабельності; загальна потужність спектру TP ( $мс^2/Гц$ ) – вказує на сумарну активність нейро-гуморальних впливів на серцевий ритм, потужність високочастотних хвиль (HF), що визначають коливання парасимпатичної нервової системи, потужність низькочастотних хвиль (LF), що відображають симпатичну систему регуляції кровообігу, та величину VLF – потужність хвиль дуже низької частоти, пов'язаних з гуморальними механізмами регуляції. Баланс вегетативної нервової системи аналізували з урахуванням співвідношення LF/HF.

Прогностично несприятливими критеріями вважали такі значення показників:

1.  $SDNN < 50$  мс (у ряді робіт доведено, що зниження SDNN менше ніж 50 мс має прогностичну значущість у виявленні шлуночкових аритмій та ризику раптової смерті) [9].

2.  $TP < 370$   $мс^2/Гц$  (у деяких дослідженнях показано сильний зв'язок між значеннями показника TP та серцево-судинною смертністю) [9].

3.  $LF/HF > 1,5$ , що свідчить про зсув вегетативного балансу в бік підвищення симпатичного тону [5].

Пацієнти першої групи отримували комплексну терапію ХОЗЛ, ІХС та АГ: флютиказону пропіонат у комбінації з сальметеролом (Серетид-дискус™, GSK), аспірин, амлодипін, ІАПФ або БРА II, статин. Добове моніторування ЕКГ з визначенням ВСР проводили при виписуванні з пульмонологічного стаціонару після ліквідації інфекційного загострення ХОЗЛ.

Всім хворим на ХОЗЛ виконували спірографію на апараті «MasterScore» (Jaeger, Німеччина) після ліквідації загострення. При аналізі показників функції зовнішнього дихання ступінь бронхообструктивного синдрому оцінювали згідно з рекомендаціями Європейського респіраторного товариства [15], як легкий при об'ємі форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) більше ніж 70% від належного, середній – 50 – 69%, тяжкий – менше ніж 50%.

Пацієнти другої групи отримували стандартну терапію ІХС та АГ: аспірин, β-адреноблокатор, ІАПФ або БРА II, статин. Добове моніторування

ЕКГ з визначенням ВСР проводили при виписуванні з кардіологічного відділення.

Статистична обробка проводилась за допомогою програми «Statistica 6.1» (StatSoft, Inc.). При аналізі матеріалу розраховували середні величини (M), їх стандартні похибки (m). Достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (розбіжності середніх значень розцінювали як ймовірні при  $p < 0,05$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі часових показників у пацієнтів, яких досліджували, не визначено достовірної різниці у показнику середньоквадратичного відхилення інтервалів RR, але в обох групах середні значення SDNN були меншими ніж 50 мс і становили  $31,4 \pm 5,3$  мс та  $44,8 \pm 7,2$  мс в I та II групі відповідно. Зменшення SDNN свідчить про підвищення симпатичної регуляції та зумовлено значним напруженням регуляторних систем [5].

Таблиця 1

#### Показники варіабельності серцевого ритму в обстежених хворих

Ознака	Група I (ХОЗЛ + ІХС та АГ) (n = 21)	Група II (ІХС та АГ) (n = 24)
SDNN, мс	$31,4 \pm 5,3$	$44,8 \pm 7,2$
RMSSD, мс	$23,4 \pm 3,8^*$	$35,5 \pm 4,1$
TP, мс <sup>2</sup> /Гц	$4097,6 \pm 394,3^*$	$5286,4 \pm 115,7$
LF, мс <sup>2</sup> /Гц	$537,2 \pm 79,3^*$	$793,8 \pm 86,5$
HF, мс <sup>2</sup> /Гц	$278,9 \pm 42,3^*$	$543,2 \pm 69,3$
VLF, мс <sup>2</sup> /Гц	$1152,2 \pm 214,7$	$1147,6 \pm 132,9$
LF/HF	$3,61 \pm 1,2$	$2,3 \pm 0,8$
Відсоток хворих з LF/HF > 1,5, %	(18) 85,7	(17) 70,8
Відсоток хворих з SDNN < 50, %	85,7	75
Відсоток хворих з TP < 370 мс <sup>2</sup> /Гц, %	$14,3 (\pm 1,9)^*$	$8,3 (\pm 1,89)$
ЧСС, уд/хв..	$78,5 \pm 9,6$	$74,2 \pm 8,1$

Примітка. \*  $p < 0,05$

У групі хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ІХС та АГ RMSSD вірогідно нижчий, ніж у групі хворих без ХОЗЛ ( $23,4 \pm 3,8$  мс та  $35,5 \pm 4,1$  мс в I та II групах). Показник RMSSD відображає активність парасимпатичного відділу ВНС: чим вище значення показника RMSSD, тим активніше парасимпатична ланка. Однак, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, показник в обох групах знаходився в межах нормальних значень. Тому, з метою під-

твердження даних щодо підвищення симпатичної та зниження парасимпатичної активності, ми провели аналіз спектральних показників ВСР.

Спектральні показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС та АГ в поєднанні з ХОЗЛ відрізняються від аналогічних у осіб, що страждають на ІХС з АГ без ХОЗЛ. Нами встановлено вірогідне зниження показників як низькочастотної (LF) ( $537,2 \pm 79,3$  і  $793,8 \pm 86,5$  в I та II групах відповідно), так і високочастотної (HF)

складової спектру ( $278,9 \pm 42,3$  і  $543,2 \pm 69,3$  в I та II групах) у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС та АГ. Вірогідне підвищення значення LF у пацієнтів з поєднаною патологією свідчить про підвищення активності симпатичного відділу ВНС. Закономірно виявлено збільшення співвідношення LF/HF (56,5%), але різниця була не достовірною.

За даними літератури, зниження HF компонента вказує на зміщення вегетативного балансу у бік переважання симпатичного відділу та підтверджує висновок про зниження парасимпатичного впливу на серце. Зниження LF компонента вказує, що регуляція артеріального тиску здійснюється за участю неспецифічних процесів шляхом активації симпатичного відділу нервової системи, оскільки цей показник характеризує стан регуляції судинного тону. Зміни LF/HF також свідчать про зсув симпато-парасимпатичного балансу в бік переважання симпатичної активності [5]. Такі зміни можуть бути пов'язані з підвищенням частоти дихання (ЧД –  $21,7 \pm 3,1$ ). Ритмічність та частота дихальних рухів мають істотний вплив на ВСР [2]. З підвищенням ЧД відносний внесок високочастотних хвиль (HF) у сумарну потужність падає, а співвідношення LF/HF відповідно зростає.

Нами встановлена статистично вірогідна різниця у величині сумарної потужності спектру (TP) ( $4097,6 \pm 79,3$  і  $5286,4 \pm 115,7$  в I та II групах), яка значно нижча в групі пацієнтів з ІХС та АГ в поєднанні з ХОЗЛ. Даний показник є інтегральним та відображає вплив як симпатичного, так і парасимпатичного відділів ВНС. При цьому збільшення симпатичних впливів та переважання низькочастотних хвиль (LF) призводить до зменшення загальної потужності

спектру, а збільшення частки високочастотних хвиль (HF) протилежно впливає на показник загальної потужності [11]. Зокрема, виявлена різниця в кількості пацієнтів із значенням  $TP < 370$  мс<sup>2</sup>/Гц, яка вища (14,3% проти 8,3%) у групі хворих з поєднаною патологією серцево-судинної системи та органів дихання.

Отримані результати можливо пов'язані з використанням хворими різних груп препаратів, які протилежно впливають на баланс ВНС. Пацієнти з ХОЗЛ приймають пролонгований  $\beta_2$ -агоніст – сальметерола пропіонат, що входить до складу Серетіда, і має здатність підвищувати активність симпатичного відділу ВНС. Пацієнти з ІХС та АГ, за відсутності протипоказань, приймають  $\beta$ -АБ, одним із основних механізмів дії яких є зменшення активності симпатичної ланки ВНС.

Отже, відзначається позитивний вплив  $\beta$ -АБ на ВСР. Але відома негативна побічна дія зазначеної групи препаратів на бронхіальну прохідність суттєво обмежує їх використання за наявності у пацієнтів ознак бронхообструктивного синдрому. Призначення  $\beta$ -АБ хворим ІХС та АГ із супутнім недиагностованим ХОЗЛ ймовірно призведе до посилення бронхообструкції та погіршення загального стану хворого. Водночас, призначення  $\beta_2$ -агоніста подовженої дії залишається небажаним за наявності у хворого супутньої ІХС та АГ, оскільки підвищення активності симпатичної ВНС вірогідно призведе до розвитку нових аритмічних епізодів.

При проведенні 24-годинного моніторингу ЕКГ у хворих обох груп були виявлені порушення серцевого ритму та епізоди «німої» ішемії міокарда (табл. 2)

Таблиця 2

**Порушення серцевого ритму та безбольова ішемія в обстежених хворих**

Вид порушення ритму	Група I (ІХС та АГ + ХОЗЛ) (n = 21)	Група II (ІХС та АГ) (n = 24)
Синусова тахікардія, чол. (%)	12 (57,1)	14 (58,3)
Надшлуночкова екстрасистолія, чол. (%)	5 (23,8)	11 (45,8)
Шлуночкова екстрасистолія, чол. (%)	9 (42,8)	6 (25)
Надшлуночкова тахікардія, чол. (%)	6 (28,6)	8 (33,3)
Епізоди безбольової ішемії міокарда, чол. (%)	4 (19)	1 (4,2)

Необхідно зауважити, що у пацієнтів з серцево-судинною патологією та супутнім ХОЗЛ частіше виявлялась шлуночкова екстрасистолія – 42,8% та дещо рідше реєструвалися над-

шлуночкові порушення ритму (23,8% – НШЕ та 28,6% – НШТ). Певне переважання шлуночкових аритмій можна пояснити підвищеним впливом симпатичного відділу ВНС на міокард, але наве-

дені відмінності не були достовірними. Крім цього, у 19 % хворих на ІХС та АГ в поєднанні з ХОЗЛ відзначаються епізоди безбольової ішемії міокарда (БІМ), тоді як у групі порівняння тільки в одного пацієнта (4,2%) зареєстровані характерні зміни. Отримані результати щодо порушень серцевого ритму та ознак «німої» ішемії міокарда у хворих при поєднанні ХОЗЛ та серцево-судинних захворювань відповідають даним вітчизняних та іноземних дослідників [12] і свідчать про взаємне обтяження при їх поєднаному перебігу. Крім цього, не можна виключити негативного впливу  $\beta_2$ -агоніста подовженої дії на серцевий ритм.

При дослідженні кореляційних взаємовідношень виявлені помірні зв'язки значень пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ<sub>вид</sub>) зі значеннями SDNN ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ), LF ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ), а також помірний зв'язок ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ з величиною сумарної потужності спектру ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ), що свідчить про тісний взаємозв'язок

вегетативної регуляції та показників функції зовнішнього дихання.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ІХС та АГ має місце підвищення тонуусу симпатичного відділу ВНС і зниження активності парасимпатичної ланки вегетативної регуляції. Виявлені зміни відображають підвищений ризик розвитку серцево-судинних катастроф у хворих з поєднаною патологією.

2. Посилення бронхообструктивного синдрому призводить до підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

3. Підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи у хворих на ІХС та АГ в поєднанні з ХОЗЛ призводить до збільшення частоти шлуночкових порушень ритму та епізодів безбольової ішемії міокарда.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь лёгких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – №2. – С. 104-116.
2. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5-13.
3. Авдеева Е.В. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардиореспираторных заболеваниях / Е.В. Авдеева, Е.А. Ковальская, О.Г. Вострикова // Клинич. медицина. – 2000. – № 3. – С.25-28.
4. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики / Л.И. Козлова // Пульмонология. - 2001. - № 2. - С. 9-12.
5. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – изд. 2-е, перераб. и доп. – Иваново, 2002. – 290 с.
6. Рябыкина Г.В. Вариабельность ритма сердца / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – М., 2001. – 196 с.
7. Синопальников А.И. Нарушение сердечного ритма у больных бронхиальной астмой / А.И. Синопальников, Л.И. Печатников, В.Г. Алексеев // Клинич. медицина. - 1987. - № 3. - С. 58-63.
8. Соколов С.Ф. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца / С.Ф. Соколов, Т.А. Малкина // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 2 – С. 72–75.
9. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5-14.
10. Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease / R.A. Incalzi, R. Pistelli, L. Fuso [et al.] // Chest. – 1990. – N 97. – P.1092–1097.
11. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043 – 1065.
12. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease / H.T. Shih, C.R. Webb, W.A. Conway, E. Peterson [et al.] // Chest. – 1988. – Vol.94. – P. 44 – 48.
13. Kaplan N.M. Multiple risk factors for coronary heart disease in patient with hypertension / N.M. Kaplan // J. Hypertens. – 1995. – Vol. 1, N 2. – P. 1-2.
14. Kleiger R.E. Longterm Electrocardiographic Monitoring of Ambulatory Patients with Chronic Airway Obstruction / R.E. Kleiger, R.M. Senior // Chest. – 1974. – Vol. 65. – P. 483-487.
15. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force / N.M. Siafaks, P. Vermeire, N.B. Pride [et al.] // Eur. Respir. J. – 1995. – Vol. 8. – P. 1398-1420.
16. Pagani M. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability / M. Pagani, D. Lucini // Autonomic neuroscience : basic & clinical. – 2001. – Vol. 90, N 1-2. – P. 76-82.
17. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in The Copenhagen City Heart Study / P. Buch, J. Friberg, H. Scharling [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21, N 6. – P. 1012-1016.
18. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease (see comments) / P. Jousialahti, E. Vartiainen, J. Tuomilehto, P. Puska // Lancet. – 1996. – Vol. 348, N 9027. – P. 567-672.
19. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G.N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – N 2. – P. 347-360.