

9. Marogna, M. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory disease in elderly patients: a retrospective study [Text] / M. Marogna, M. E. Bruno, A. Massolo, P. Falagiani // Eur Ann Allergy Clin Immunol. – 2008. – Vol. 40, Issue 1. – P. 22–29.
10. Bozek, A. Pharmacological Management of Allergic Rhinitis in the Elderly [Text] / A. Bozek // Drugs & Aging. – 2016. – Vol. 34, Issue 1. – P. 21–28. doi: 10.1007/s40266-016-0425-7
11. Simon-Nobbe, B. The Spectrum of Fungal Allergy [Text] / B. Simon-Nobbe, U. Denk, V. Poll, R. Rid, M. Breitenbach // International Archives of Allergy and Immunology. – 2007. – Vol. 145, Issue 1. – P. 58–86. doi: 10.1159/000107578
12. Twaroch, T. E. Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy [Text] / T. E. Twaroch, M. Curin, R. Valenta, I. Swoboda // Allergy, Asthma & Immunology Research. – 2015. – Vol. 7, Issue 3. – P. 205. doi: 10.4168/aaair.2015.7.3.205
13. Knutsen, A. P. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases [Text] / A. P. Knutsen, R. K. Bush, J. G. Demain, D. W. Denning, A. Dixit, A. Fairs et. al. // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2012. – Vol. 129, Issue 2. – P. 280–291. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.970
14. Denning, D. W. Fungal allergy in asthma—state of the art and research needs [Text] / D. W. Denning, C. Pashley, D. Hartl, A. Wardlaw, C. Godet, S. D. Giacco et. al. // Clinical and Translational Allergy. – 2014. – Vol. 4, Issue 1. – P. 14. doi: 10.1186/2045-7022-4-14

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Мельник В. М.
Дата надходження рукопису 31.03.2017*

Людмила Владимировна Петренко, врач алерголог, пульмонолог, КБ «Феофания», ул. Заболотного 21, г. Киев, Украина, 03680
E-mail: lusia.peps@gmail.com

Елена Михайловна Рекалова, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией, лаборатория клинической иммунологии, Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины, ул. Н. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03680
E-mail: pulmonol@ifp.kiev.ua

УДК 616.12-008.331.1:616.233-002.2-007.271:616.151.5
DOI: 10.15587/2519-4798.2017.100358

АНАЛІЗ ЗМІН СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ

© С. О. Самойлова, О. М. Плєнова, Л. В. Шкала

Метою дослідження було встановити вплив ступеню важкості хронічного обструктивного захворювання легень на стан плазматичного гемостазу у хворих із поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та ХОЗЛ. В результаті роботи виявлено, що коморбідний перебіг ГХ та ХОЗЛ характеризується підвищенням активності згортуючої ланки системи гемостазу, вираженість якої асоціюється із ступенем важкості бронхообструкції

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, коагуляційний гемостаз, отрута змій

1. Вступ

Частота розповсюдження гіпертонічної хвороби (ГХ) у хворих на бронхо-легеневу патологію складає від 4 % до 27 %, а у старших вікових групах – 62 % [1]. Зростання числа хворих з поєднанням ГХ і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) зумовлено як підвищенням захворюваності на ці захворювання, так і збільшенням геріатричної популяції хворих, у яких дана патологія дуже поширена [2]. Частота артеріальної гіпертензії в комбінації з бронхіальною обструкцією наростає з віком [3].

ГХ погіршує перебіг ХОЗЛ, а хронічна гіпоксія та обструктивний синдром сприяють прогресуванню ішемічних проявів і артеріальної гіпертензії. Поєдна-

на патологія має несприятливий вплив на структурно-функціональні зміни серця. Також при поєднаній патології частіше реєструються суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли, відмічається більш рання тенденція до структурних змін правого шлуночка [4].

Ряд дослідників дотримується думки, що найбільш виражені порушення спостерігаються у хворих з обструктивним типом легеневих захворювань [5].

Аналіз досліджень, присвячених вивченню окремих показників згортання крові при ХОЗЛ, свідчить про неоднозначність отриманих результатів. Одні вчені вказують на підвищення коагуляційних властивостей крові [3], інші вважають, що згортан-

ня при ХОЗЛ знижене [6]. Таким чином, наявність супутньої легеневої патології може робити суттєвий внесок у формування загального гемостатичного потенціалу крові у хворих на ГХ.

2. Обґрунтування дослідження

Особлива увага до стану гемокоагуляції при захворюваннях легень обумовлена їх надзвичайною роллю у регуляції процесів тромбоутворення. Ще у 1887 році І. П. Павлов показав, що кров, проходячи через легені, змінює свої згортуючі властивості. Вважається, що це пов'язано із їх активною участю в процесах фібринолізу, руйнування фібриногену, синтезу природних антикоагулянтів, зокрема гепарину, в тучноклітинному апараті легень. Крім того, легені є своєрідним фільтром, який затримує тромбоцитарні агрегати при хронічних запаленнях [7].

Враховуючи, що в раніше проведених дослідженнях у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ показники гемокоагуляції виявились досить різноспрямованими [8, 9], було вирішено провести аналіз змін плазмового гемостазу у вказаній групі пацієнтів залежно від ступеня важкості ХОЗЛ.

3. Мета дослідження

Встановити вплив ступеню важкості ХОЗЛ на стан плазмового гемостазу у хворих із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ для удосконалення виявлення тромбофілічних змін у даної категорії пацієнтів.

4. Матеріали і методи

Дослідження виконувалось на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, що розташована на базі Київської клінічної лікарні № 2 на залізничному транспорті ПАТ «Укрзалізниця». У ході дослідження було обстежено 79 осіб: 15 практично здорових (контроль), та 64 хворих на ГХ II стадії з супутнім ХОЗЛ. Обстеження та лікування хворих на ГХ проводилося згідно Наказу № 384 від 24.05.2012 року МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів і стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» [10]. Критеріями діагностики ХОЗЛ були показники, затверджені Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на бронхіальну астму, ХОЗЛ, пневмонії, муковісцидоз» та № 270 від 16.04.2014 «Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України» № 555 від 27 червня 2013 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» [11].

Для вирішення питання про особливості змін гемокоагуляції у хворих із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ, залежно від ступеня важкості ХОЗЛ, пацієнтів було розподілено на 3 групи:

– група А– 11 пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ I ступеня важкості;

– група Б – 28 пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ II ступеня важкості;

– група В – 25 пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ III ступеня важкості.

Для верифікації гіпертонічної хвороби та визначення її стадії застосовували загальноклінічні методи обстеження: аналіз скарг, анамнестичне та фізикальне обстеження, ЕКГ, ехокардіографію, холтеровське моніторування АТ. Для встановлення діагнозу ХОЗЛ проводили аналіз скарг, фізикальне обстеження, рентгенографію ОГК, визначення функції зовнішнього дихання.

Визначення показників плазмового гемостазу здійснювали шляхом проведення спеціальних лабораторних досліджень [12]: активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПТЧ), тромбіновий час (ТЧ), фібриноген (ФГ), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК). Крім того проводились високоспецифічні тести з отрутами змії [13]: анцистроновий тест (АЦТ) з отрутою змії роду *Agkistrodon* (Щитомордник), лебетоксовий тест (ЛБТ) з отрутою гюрзи звичайної (*Vipera lebetina*) та ехітоксовий тест (ЕХТ) з отрутою ефі багатолускової (*Echis multiscungatos*). При проведенні аналізів АЧТЧ, ФГ, АЦТ, ЛБТ, ЕХТ використовувались реагенти фірми Технологія-Стандарт, Росія. Для аналізів ТЧ, РФМК, ПТЧ – реагенти фірми Ренам, Росія. Дослідження виконувались на гемокоагулометрі Amelung KC 1A (Германія).

Статистична обробка даних здійснена з використанням методів варіаційної статистики, реалізованих в програмі Statistica 7.0 (USA, StatSoft). Достовірність відмінностей середніх значень показників оцінювали за критерієм Манна-Уїтні. Достовірними вважались відмінності при $P < 0,05$.

5. Результати дослідження

При дослідженні показників коагуляційного потенціалу у пацієнтів з поєднаною патологією було з'ясовано, що незалежно від ступеня важкості ХОЗЛ, показник АЧТЧ практично не відрізнявся між виділеними групами (табл. 1), проте у пацієнтів з ХОЗЛ I ступеня важкості його значення були максимально наближеними до контрольної групи. Натомість при II та III ступені важкості він на 8 % та 9 %, відповідно, виявився вищим за контроль $p < 0,001$ (рис. 1).

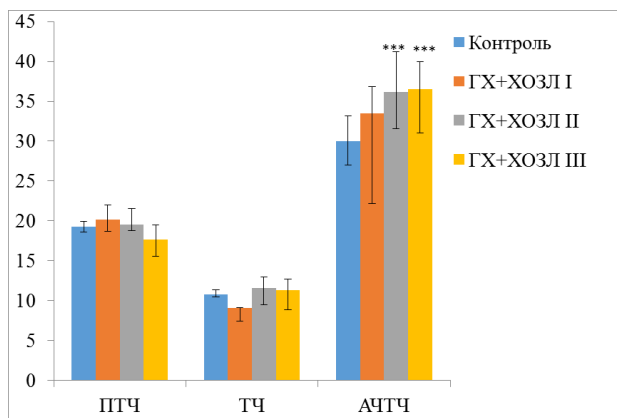
Найбільш суттєві зміни були виявлені з боку ПТЧ, який у групі пацієнтів з ХОЗЛ III ступеня був на 12,3 % та 9 %, відповідно, вкороченим у порівнянні із пацієнтами з I та II ступенем ХОЗЛ ($p < 0,05$) та на 10 % меншим за показники контрольної групи ($p > 0,05$). Це свідчить про активацію зовнішнього шляху згортання крові саме в цій групі пацієнтів, при практично незмінених даних ПТЧ при I та II ступені ХОЗЛ відносно контролю. Відповідні зміни спостерігались при аналізі значень МНВ, як стандартизованого показника, що відображає зовнішній шлях згортання крові та базується на даних ПТЧ (рис. 1).

Таблиця 1

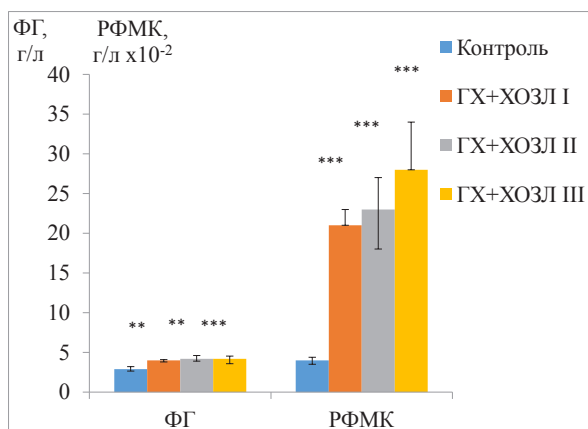
Показники коагуляційного потенціалу крові в групі хворих з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ, Ме (LQ-UQ).

Показник	Пацієнти з ГХ + +ХОЗЛ I ст. (Група А) n=11	Пацієнти з ГХ + +ХОЗЛ II ст. (Група Б) n=28	Пацієнти з ГХ + +ХОЗЛ III ст. (Група В) n=25	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
АЧТЧ, с	33,5 (30,2–44,8)	36,2 (31,2–40,8)	36,5 (33,0–42,0)	0,940	0,680	0,873
ПТЧ, с	20,2 (18,4–21,7)	19,55 (17,55–20,3)	17,7 (15,9–19,8)	0,259	0,020	0,026
МНО	1,26 (1,17–1,29)	1,02 (0,85–1,17)	0,83 (0,74–1,02)	0,026	0,004	0,002
ТЧ, с	9,1 (9,1–10,8)	11,6 (10,2–13,7)	11,3 (9,75–13,7)	0,167	0,818	0,135
ФГ, г/л	4,0 (3,9–4,2)	4,2 (3,8–4,5)	4,2 (3,9–4,83)	0,633	0,297	0,370
РФМК, г/л x 10 ⁻²	21,0 (19,0–21,0)	23,0 (19,0–28,0)	28,0 (22,0–28,0)	0,200	0,096	0,004

Примітка: P – достовірність змін за критерієм Mann-Whitney (U Test) у відношенні до стадії ХОЗЛ: P₁₋₂ – ступінь вірогідності різниць показників відносно груп А та Б; P₂₋₃ – ступінь вірогідності різниць показників відносно груп Б та В; P₁₋₃ – ступінь вірогідності різниць показників відносно груп А та В



а



б

Рис. 1. Показники коагуляційного потенціалу крові в групі хворих з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ: а – ПТЧ, ТЧ, АЧТЧ; б – ФГ, РФМК.

Примітка: * – достовірність змін за критерієм Mann-Whitney (U Test) у відношенні до контролю: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001

Активацію згортання крові у пацієнтів з ХОЗЛ III ступеня було підтверджено і при визначенні РФМК, при цьому його вміст у хворих групи В був на 33 % вищим за показники групи А (p<0,01) та статистично не відрізнявся від групи Б, хоча й перевищував їх на 20 % (p>0,05). Слід зазначити, що рівень РФМК був значно збільшеним щодо контролю у всіх трьох групах хворих – у 5,25, 5,75 та 7 разів, відповідно, при ХОЗЛ I, II та III ступеня (p<0,001 у всіх випадках). Враховуючи, що РФМК є одним з маркерів активації проміжних ланок тромбоутворення [13], можна констатувати, що у пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ, незалежно від ступеня важкості останнього,

відбувається активація процесів гемокоагуляції, зокрема, її заключного етапу – фібриноутворення, вираженість якої має залежність від ступеня ХОЗЛ.

У той же час вміст ФГ між групами не відрізнявся, але був достовірно вищим за контрольні значення. Як одне з можливих пояснень підвищеного вмісту ФГ у всіх підгрупах пацієнтів з ХОЗЛ слід розглядати наявність хронічного запального процесу [14]. Однак в даному випадку причиною гіперкоагуляції виступала не тільки гіперфібриногенемія, але й активація зовнішнього шляху згортання крові, що було показано вище. Вплив хронічного запалення лише поглиблював вказані зрушення.

З метою підтвердження характеру та спрямованості знайдених змін, було проведено дослідження процесів гемокоагуляції за допомогою високоспецифічних тестів з отрутами змії, які дозволяли більш чітко простежити етапність розвитку зрушень у загальному каскаді згортання крові. До обстеження було залучено всі три групи пацієнтів з поєднаною патологією ГХ та ХОЗЛ, сформовані залежно від стадії ХОЗЛ.

У дослідженнях, виконаних авторами раніше [8, 9], було показано, що у загальній групі пацієнтів з поєднанням ГХ та ХОЗЛ час ЛБТ подовжується відносно групи контролю. Однак при аналізі показника у підгрупах виявилось, що це подовження не є статистично значущим і характерне тільки для хворих з I та II ступенем важкості ХОЗЛ (рис. 2).

У пацієнтів із III ступенем ХОЗЛ відмічається достовірно вкорочення часу ЛБТ (табл. 2), як по відношенню до групи А (на 34,4 %, p<0,01), так і групи Б (на 20,5 %, p<0,001). Крім цього, час ЛБТ при ГХ з ХОЗЛ III ступеня важкості виявився вкороченим на 10,5 % і відносно групи контролю (p<0,001), що свід-

чило про активацію етапу протромбіназоутворення саме у даної категорії обстежуваних.

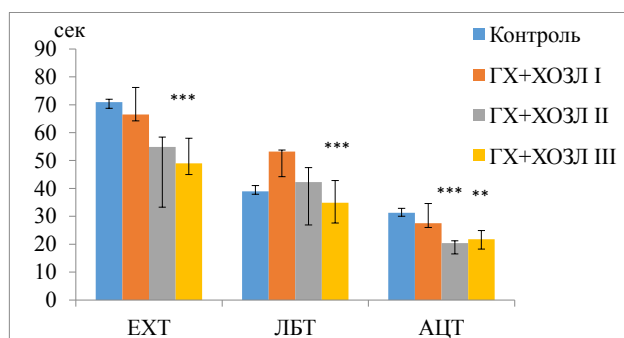


Рис. 2. Показники тестів з отрутами змій в групі пацієнтів з поєднаною патологією в залежності від стадії ХОЗЛ: * – достовірність змін за критерієм Mann-Whitney (U Test) у відношенні до контролю: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Слід зазначити, що у групі ГХ та ХОЗЛ III ступеня важкості вкороченим виявився і показник ЕХТ – на 26,3 % щодо пацієнтів з I ступенем важкості ХОЗЛ ($p < 0,001$) та на 17,4 % щодо хворих з II ступенем ($p < 0,01$), а також на 30,9 % відносно контрольних значень ($p < 0,001$). Враховуючи, що ЕХТ відображає процес активації II фактора згортання крові, можна припустити, що у пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ III ступеня важкості, на відміну від інших підгруп обстежуваних, спостерігається збільшення інтенсивності етапу тромбіноутворення.

Показники тестів з отрутами змій в групі хворих з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ, Ме (LQ-UQ).

Показник	Пацієнти з ГХ + ХОЗЛ I ст. (Група А) n=11	Пацієнти з ГХ + ХОЗЛ II ст. (Група Б) n=28	Пацієнти з ГХ + ХОЗЛ III ст. (Група В) n=25	$P_{1,2}$	$P_{2,3}$	$P_{1,3}$
	-1-	-2-	-3-			
ЛБТ, с	53,2 (52,6–62,2)	42,3 (37,15–57,7)	34,9 (27,0–42,2)	0,219	0,000	0,001
ЕХТ, с	66,5 (56,8–68,8)	54,9 (51,4–76,5)	49,0 (40,1–53,05)	0,861	0,000	0,002
АЦТ, с	27,5 (20,4–29,0)	20,4 (19,6–24,3)	21,8 (18,7–25,33)	0,145	0,802	0,135

Примітка: P – достовірність змін за критерієм Mann-Whitney (U Test) у відношенні до стадії ХОЗЛ: $P_{1,2}$ – ступінь вірогідності різниць показників відносно груп А та Б; $P_{2,3}$ – ступінь вірогідності різниць показників відносно груп Б та В; $P_{1,3}$ – ступінь вірогідності різниць показників відносно груп А та В

Час АЦТ суттєво не відрізнявся між групами пацієнтів та був вкороченим у всіх досліджуваних хворих відносно показників контролю, причому в групах Б та В – статистично значуще, що можна розглядати як прояв активації фібриноутворення у

всіх пацієнтів з поєднаною патологією, незалежно від ступеня важкості ХОЗЛ.

6. Обговорення результатів дослідження

Незважаючи на те, що поєднання ГХ та ХОЗЛ викликають велику зацікавленість як у науковців, так і у клініцистів, вивчення гемостатичних параметрів у таких пацієнтів обмежується, як правило, визначенням лише окремих показників, які не відображають загальної картини процесів гемокоагуляції. Дані за спрямованість змін системи гемостазу при цьому досить суперечливі. Аналізуючи результати дослідження, можна дійти висновку, що для коморбідного перебігу ГХ із ХОЗЛ притаманне підвищення активності згортуючої ланки системи гемокоагуляції. Зокрема, за наявності ХОЗЛ I ступеня важкості ці відхилення незначні, при ХОЗЛ II ступеня важкості спостерігається ізольоване посилення фібриноутворення, але найбільшої виразності вказані зміни набувають при ХОЗЛ III ступеня важкості, для якого характерна активація всіх трьох етапів згортання – протромбіназо-, тромбіно- та фібриноутворення. Це дозволяє констатувати наявність зв'язку між ступенем вираженості змін згортуючої ланки гемостазу та ступенем важкості супутнього ХОЗЛ у хворих на ГХ та пояснює збільшення частоти тромбоемболічних ускладнень при важкому перебігу ХОЗЛ [14].

7. Висновки

1. Коморбідний перебіг ГХ та ХОЗЛ характеризується підвищенням активності згортуючої ланки системи гемостазу, вираженість якої асоціюється із ступенем важкості бронхообструкції.

Таблиця 2

якої асоціюється із ступенем важкості бронхообструкції.

2. Гіперфібриногенемія та значне збільшення вмісту РФМК, які спостерігаються у всіх підгрупах пацієнтів із ГХ та ХОЗЛ, при ХОЗЛ III ступеня важкості супроводжуються активацією зовнішнього шляху згортання крові та поєднуються із прискоренням процесів протромбіназо-, тромбіно- та фібриноутворення за даними специфічних тестів з отрутами змій.

3. При виборі тактики ведення хворих із ГХ у поєднанні із ХОЗЛ III ступеня важкості слід враховувати суттєве підвищення тромбогенного потенціалу крові у цієї категорії пацієнтів, що робить її потенційно небезпечною з точки зору розвитку тромбоемболічних ускладнень. Дана категорія пацієнтів вимагає ретельного лабораторного контролю з метою вирішення питання про необхідність додаткової антитромботичної корекції.

Література

1. Пастухова, М. В. Статистичний огляд і шляхи прогресування ХОЗЛ в Україні [Текст] / М. В. Пастухова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2015. – № 1. – С. 136–137.

2. Коротченко, О. В. Сучасні міжнародні рекомендації щодо діагностики хронічного обструктивного захворювання легень згідно із Глобальною ініціативою з діагностики та лікування ХОЗЛ (GOLD) 2011 з доповненнями GOLD 2012 [Текст] / О. В. Коротченко // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 2. – С. 5–9.
3. Ступницька, Г. Я. Стан системи гемостазу при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному з ожирінням [Текст] / Г. Я. Ступницька // Кровообіг та гемостаз. – 2014. – № 1-2. – С. 119–122.
4. Распутіна, Л. В. Особливості клінічного перебігу гіпертонічної хвороби у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень [Текст] / Л. В. Распутіна // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2010. – Т. 10, № 2. – С. 96–99.
5. Медведев, И. Н. Агрегационные свойства форменных элементов крови и сосудистый контроль над ними у больных артериальной гипертонией с дислипидемией [Текст] / И. Н. Медведев, И. А. Скорятина // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 18–22.
6. Roka-Moya, Y. M. Novel aspects of platelet aggregation [Text] / Y. M. Roka-Moya, V. L. Bilous, D. D. Zhernossekov, T. V. Grinenko // Biopolymers and Cell. – 2014. – Vol. 30, Issue 1. – P. 10–15. doi: 10.7124/bc.000874
7. Ikeda, N. Effects of Submaximal Exercise on Blood Rheology and Sympathetic Nerve Activity [Text] / N. Ikeda, T. Yasu, K. Tsuboi, Y. Sugawara, N. Kubo, T. Umemoto et. al. // Circulation Journal. – 2010. – Vol. 74, Issue 4. – P. 730–734. doi: 10.1253/circj.cj-09-0758
8. Самойлова, С. О. Визначення активності факторів зсідання крові у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ХОЗЛ за допомогою високоспецифічних тестів з отрутами змій [Текст] / С. О. Самойлова, О. М. Пленова // ScienceRise: Medical Science. – 2016. – № 6 (2). – С. 4–9. doi: 10.15587/2519-4798.2016.72549
9. Самойлова, С. О. Вплив супутнього хронічного обструктивного захворювання легень на процеси згортання крові у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії [Текст] / С. О. Самойлова // Сімейна медицина. – 2016. – № 4 (66). – С. 146–149.
10. Наказ «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів і стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» [Текст]. – МОЗ України, 2012. – № 384.
11. Наказ «Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України» [Текст]. – МОЗ України, 2014. – № 270.
12. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза [Текст] / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
13. Кравченко, Н. К. Системний підхід до вивчення білок-білкових взаємодій при порушеннях гемостазу [Текст]: монографія / Н. К. Кравченко, Т. Б. Вовк, Н. Г. Ракша, О. М. Савчук, Л. І. Остапченко. – К.: ТОВ «НВП «Інтерсервіс», 2015. – 194 с.
14. Kim, V. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / V. Kim, N. Goel, J. Gangar, H. Zhao, D. Ciccolella, E. Silverman et. al. // Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation. – 2014. – Vol. 1, Issue 2. – P. 239–249. doi: 10.15326/jcopdf.1.2.2014.0133

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, член-кореспондент НАМН України, професор Нетяженко В. З.
Дата надходження рукопису 31.03.2017*

Світлана Олегівна Самойлова, асистент, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: svitlana.samoilova@gmail.com

Ольга Миколаївна Пленова, кандидат медичних наук, доцент, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: oplenova@yahoo.com

Любов Володимирівна Шкала, доктор медичних наук, професор, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: lyubov.shkala@mail.ru