# Нарушения газообмена при хронической обструктивной болезни легких

Авдеев С.Н.

Xроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции. Ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1–3]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10, 1% (11, 8% у мужчин и 8, 5% у женщин) [4].

ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в настоящее время, летальность от ХОБЛ занимает 4–е место среди всех причин смерти в общей популяции [5]. Более того, летальность от ХОБЛ постоянно растет [6]. Согласно прогнозам экспертов ВОЗ, к 2020 г. ХОБЛ выйдет на 3–е место среди всех причин летальности и на 1–е – среди всех причин инвалидности у взрослых [6]. Очень высока летальность больных ХОБЛ при развитии обострений заболевания [7].

Одним из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ является хроническая дыхательная недостаточность (ХДН). ХДН занимает ведущее место среди всех причин смерти больных ХОБЛ. По данным нескольких крупных проспективных исследований, в которых проводилось длительное наблюдение за больными ХОБЛ, именно ХДН опережала все другие причины смерти больных тяжелой ХОБЛ [8–10]. Главными маркерами ХДН являются гипоксемия (снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови РаО2 < 60 мм рт. ст.) и гиперкапния (повышение парциального напряжения углекислоты в артериальной крови РаО2 ≥ 45 мм рт. ст.). Считают, что среди причин нарушений газообмена, таких как гиповентиляция, диффузионный блок, шунтирование, нарушение вентиляционно–перфузионных (VА/Q) отношений, нарушение VА/Q оказывает наибольшее воздействие на газообмен [11]. Применение методик, позволяющих измерить распределение VА/Q отношений и оценить вклад в газообмен различных легочных и внелегочных факторов, имело большое значение при определении механизмов нарушения газообменной функции [12, 13].

Механизмы гипоксемии при ХОБЛ

Нарушение VА/Q отношений оказывает наибольшее воздействие на артериальную оксигенацию, тогда как истинный шунт или ограничения диффузии кислорода не играют существенной роли в развитии артериальной гипоксемии у больных с ХОБЛ [14]. В здоровом легком вентиляция и перфузия альвеол уравновешены. Отношение VА/Q в нормальных легких колеблется в пределах от 0, 6 до 3, 0, и среднее значение общего VА/Q отношения составляет 0, 8 [15]. При заболеваниях легких значения отношения VА/Q могут колебаться от 0 (перфузируемые, но невентилируемые альвеолы, или шунт) до бесконечности (вентилируемые, но неперфузируемые альвеолы, или «мертвое пространство»). Неравномерность VА/Q отношений может увеличиваться с возрастом, при изменении позиции тела, объема легких, а также при заболеваниях дыхательных путей, альвеол или интерстициальной ткани легких [11].

В изучении проблем дисперсии вентиляции и перфузии большую роль сыграл математический анализ данных, полученных с помощью метода элиминации множественных инертных газов (МЭМИГ) (multiple inert gas elimination technique (MIGET)), впервые предложенный Wagner и соавт. [12, 13]. MIGET является в настоящее время наиболее совершенным и точным методом оценки VА/Q распределений [16]. Во время выполнения MIGET в вену больного вводится смесь 6 инертных газов, растворенных в 5–процентной декстрозе. Газы имеют различную растворимость: от очень низкой до очень высокой. Количественная оценка легочной элиминации этих газов определяется распределением вентиляции и перфузии. Использование математических инверсионных технологий дает возможность оценить VА/Q отношения (рис. 1) [16].

Хотя общепризнано, что основным функциональным механизмом нарушения газообмена является VА/Q дисбаланс, исследования с помощью МЭМИГ выявляют значительные различия в паттернах этого дисбаланса у пациентов с ХОБЛ [17]. Степень тяжести VА/Q дисбаланса существенно различается у больных с ХОБЛ и изменяется во времени в зависимости от стадии заболевания и клинического состояния пациента.

У больных ХОБЛ Wagner и соавт. выделили 3 типа нарушений VА/Q отношений [14]. Наиболее часто встречается тип нарушений, при котором VА/Q дисбаланс обусловлен наличием участков легочной ткани с высоким VА/Q отношением (H–тип) (рис. 2) [14]. В данном случае альвеолы легких вентилируются при недостатке перфузии. Эти участки входят в объем так называемого «физиологического мертвого пространства» (VD). Для эффективной вентиляции важна не столько сама величина VD, сколько отношение объема «мертвого пространства» к дыхательному объему (VT). Увеличение VD/VT означает, что организм в большей мере расходует энергию «вхолостую» и в меньшей – на альвеолярную вентиляцию [17]. В качестве компенсаторной реакции происходит увеличение минутной вентиляции сначала за счет повышения VT (если это возможно), а затем за счет увеличения частоты дыхания [11]. Гипоксемия при этом, как правило, не развивается, однако значительно возрастают энергетические затраты на дыхание. Таким образом, вентиляция «мертвого пространства» непосредственно не влияет на оксигенацию крови и поэтому не ведет к гипоксемии, но может значительно увеличивать частоту дыхания.

Причиной снижения перфузии у пациентов с H–типом нарушений может быть сужение просвета или повреждение кровеносных сосудов легких. Исследование Bignon подтверждает это: у пациентов, умерших от ХОБЛ, доля случаев с тромбозом кровеносных сосудов легких достигала 80% [18]. Редукция кровеносных сосудов у пациентов с центрилобулярной или панлобулярной эмфиземой является хорошо известным фактом [19], а эмфизематозные повреждения по данным компьютерной томографии у больных с ХОБЛ – достаточно частая находка [20]. Помимо сужения просвета и редукции кровеносных сосудов потеря эластической отдачи и вазоконстрикция также могут ухудшать перфузию легочной ткани [21].

Другой тип нарушений (L–тип) характеризуется наличием участков легочной ткани с низким отношением VА/Q (рис. 2) [14]. В этом случае в легких формируются зоны, где есть кровоток, но практически нет вентиляции, а следовательно, и газообмена. Притекающая в эти зоны венозная кровь оттекает от нее неартериализованной. Смешиваясь с кровью, оттекающей от вентилируемых участков, она создает так называемое «венозное примешивание» к артериальной крови и является причиной гипоксемии. При компенсаторном усилении вентиляции тех участков, где происходит газообмен, возможно усиление элиминации СО2, однако дополнительного роста насыщения гемоглобина кислородом не происходит в связи с тем, что кривые диссоциации одного и другого газов имеют различную форму [11]. Таким образом, артериальная гипоксемия возникает при недостаточной вентиляции нормально перфузируемых альвеол.

Одной из причин снижения вентиляции легких у пациентов с L–типом может быть обструкция бронхиального дерева [17]. Сужение просвета дыхательных путей при ХОБЛ может быть обусловлено многими факторами: гиперплазией слизистой, гиперсекрецией слизи, мышечной гипертрофией, гиперреактивностью гладких мышц и потерей эластичности легочной ткани. Помимо бронхиальной обструкции структурные изменения паренхимы легких также могут снижать легочную вентиляцию.

Третий тип (HL–тип) – смешанный, при этом нарушена как вентиляция, так и перфузия (рис. 2). Частота встречаемости типов H, L и HL, по данным Marthan и соавт., составляет 50%, 21% и 29% соответственно [22]. У пациентов с ХОБЛ с первым типом нарушений (H–типом) гипоксемия в покое является менее выраженной по сравнению с пациентами, у которых отмечаются L– и HL–типы (63±10 мм рт. ст., 57±10 мм рт. ст. и 52±8 мм рт. ст. соответственно), но в этой группе вентиляция наименее эффективна.

Wagner и соавт. выявили, что первый тип нарушений VА/Q отношений встречается преимущественно у больных с ХОБЛ «эмфизематозного типа», тогда как для пациентов «бронхитического типа» не характерен какой–нибудь определенный тип нарушений VА/Q отношений [14]. В работе Marthan и соавт. связь между типом VА/Q нарушений и клинической картиной не была столь очевидной (40% пациентов с «эмфизематозным типом» имели H–тип и 60% – HL–тип; среди пациентов с «бронхитическим типом» имели H–тип 52%, L–тип – 27, 5% и HL–тип – 20, 5%) [22].

Процент больных со значимым шунтом (более 5%) в этих исследованиях был незначительным. Однако при наличии заболеваний печени (например, при циррозе печени) или сердечно–сосудистых заболеваний частота встречаемости шунта у пациентов с ХОБЛ в стадии ремиссии может значительно возрастать [17]. Вторичная легочная гипертензия может приводить к открытию овального окна с шунтированием крови справа налево [23].

Кроме того, было показано, что тяжесть VА/Q неравномерности у больных с ХОБЛ не зависит от тяжести бронхиальной обструкции. Даже у пациентов с умеренной бронхиальной обструкцией нарушение VА/Q отношений может быть резко выраженным [24]. Однако неравномерность отношения VА/Q у этих пациентов, как правило, менее выражена по сравнению с пациентами с тяжелым течением заболевания [14]. Таким образом, выраженность VА/Q дисбаланса усиливается по мере прогрессирования заболевания, и увеличение VА/Q неравномерности, возможно, отражает прогрессирующее во времени изменение легочной структуры.

Роль нарушения диффузии (т. е. истинной разницы в структурных единицах легких между альвеолярным (РАО2) и конечно–капиллярным РО2) в снижении РаО2 и повышении разницы Р[А–а]О2 очень трудно исследовать «прямыми» методами [11]. У пациентов с ХОБЛ дефекты диффузии распространены неравномерно и наиболее выражены в регионах с низкими VА/Q отношениями, являющимися следствиями локального снижения вентиляции или локального увеличения кровотока, ассоциированного с уменьшением транзиторного капиллярного времени. Величина диффузионного коэффициента КСО у пациентов ХОБЛ отражает общую площадь газообмена (и, таким образом, является диагностическим признаком эмфиземы) и не доказывает наличие диффузионного дефекта [25]. Использование MIGET показало, что диффузионные нарушения не характерны для пациентов с ХОБЛ, и наличие гипоксемии практически полностью может быть объяснено VА/Q дисбалансом [26]. Даже у пациентов с преобладанием эмфиземы относительная перфузия регионов с низкими диффузионно–перфузионными (D/Q) отношениями не превышала 0, 1% от сердечного выброса.

Еще одной причиной уменьшения РаО2 может быть снижение РАО2 вследствие повышения РАСО2 и РаСО2. Такие изменения наблюдаются при альвеолярной гиповентиляции, хотя при этом возможно некоторое повышение общей вентиляции (рис. 3 и 4) [17].

Механизмы гиперкапнии при ХОБЛ

Повышение РаСО2 происходит обычно после выраженного снижения ОФВ1 (до 1 л и ниже), однако у некоторых больных значения РаСО2 остаются в пределах нормальных значений даже при очень низких показателях ОФВ1. У пациентов с хроническим повышением РаСО2 из–за увеличения концентрации бикарбонатов крови ацидемии не наблюдается, рН обычно – около 7, 40 или даже имеется тенденция к алкалозу, особенно если пациенты принимают диуретики или глюкокортикостероиды. Поэтому значение рН во время обострения ХОБЛ и ОДН может отражать недавнее повышение РаСО2 и являться фактором неблагоприятного прогноза у больных [27].

Величина РаСО2 зависит от метаболических и, главным образом, от респираторных факторов:

РаСО2 = K × VCO2/VE (1 − VD/VT),

где K – коэффициент, VCO2 – продукция углекислоты, VE – минутная вентиляция, VD/VT – отношение «мертвого пространства» к дыхательному объему.

Продукция углекислоты у больных ХОБЛ обычно в пределах нормальных величин или даже уменьшена [28]. Следует учитывать определенные ситуации, в которых повышается VCO2: лихорадка (повышение температуры на каждый градус ведет к повышению VCO2 на 9–14%), судороги, конвульсии, ажитация (основным механизмом повышения VCO2 здесь является усиление мышечной активности), чрезмерное парентеральное питание, особенно с высоким содержанием углеводородов [29].

Минутная вентиляция у больных ХОБЛ обычно не снижена, поэтому основной причиной повышения РаСО2 является увеличение соотношения VD/VT. Физиологическое «мертвое пространство» зависит от массы тела больного, дыхательного объема, конечно–экспираторного объема легких, величины инспираторного потока, локальной вентиляции, выраженности VА/Q дисбаланса, транспорта и диффузии газов. Увеличение альвеолярного «мертвого пространства» наблюдается при снижении перфузии легких, причинами которой могут быть окклюзия легочных сосудов (тромбоэмболия), шок и гиповолемия.

У здоровых людей VD/VT составляет около 0, 3–0, 35, у больных с ХОБЛ в стабильном состоянии это соотношение достигает 0, 6, а у больных с ОДН – до 0, 75–0, 8 [30]. Соотношения между VD/VT и РаСО2 не являются линейными: при неизменном уровне вентиляции и VCO2 увеличение VD/VT на 5% ведет к росту РаСО2 на 2, 5 мм рт. ст. при VD/VT = 0, 3 и на 25, 9 мм рт. ст. при VD/VT = 0, 75 [28].

Механизмы хронической гиперкапнии у больных ХОБЛ изучены недостаточно. Отмечена слабая зависимость между уровнем РаСО2 и выраженностью бронхиальной обструкции, оцениваемой по показателям ОФВ1 и жизненной емкости легких (ЖЕЛ) [31]. Высокая корреляционная связь отмечена между РаСО2 и показателями дыхательного объема (VT) и силы инспираторных мышц [32], т. е. у больных ХОБЛ основными факторами, детерминирующими уровень РаСО2, являются слабость дыхательной мускулатуры и частое поверхностное дыхание. Показатели VT и силы инспираторных мышц в исследовании Gorini и соавт. были способны объяснить до 70% всех вариаций РаСО2 [32]. Кроме того, Begin и Grassino показали, что у больных ХОБЛ с гиперкапнией инспираторная нагрузка на аппарат дыхания больше, чем у больных ХОБЛ с нормокапнией [31].

В исследовании Haluszka и соавт. у больных ХОБЛ была выявлена значительная корреляционная взаимосвязь между уровнем РаСО2 и уровнем «внутреннего» положительного давления в конце выдоха (intrinsic positive end–expiratory pressure или PEEPi) (r = 0, 6) [33]. Так как PEEPi является инспираторной пороговой нагрузкой (threshold load), которая увеличивает эластическую работу дыхания, то данная взаимосвязь между РаСО2 и PEEPi подтверждает положение о роли инспираторной нагрузки в генезе гиперкапнии у больных ХОБЛ. Согласно теории Begin и Grassino, хроническая альвеолярная гиповентиляция у больных является мудрой стратегией организма, направленной на борьбу с высокой механической нагрузкой на аппарат дыхания [34].

Исследования, в которых изучалась роль активности дыхательного центра в механизме развития гиперкапнии при ХОБЛ, не показали взаимосвязи между РаСО2 и показателями респираторного драйва (индекс Р0.1), кроме того, респираторный ответ на СО2 у больных с гиперкапнией и нормокапнией достоверно не различался [35, 36]. В исследовании Topeli и соавт. больные ХОБЛ с повышенными и нормальными уровнями РаСО2 различались между собой по индексу произвольной активации диафрагмы (94, 5±0, 7% против 88, 5±1, 9% соответственно) и вариабельности данного индекса (3, 4±0, 3% против 6, 1±0, 9% соответственно) [36]. То есть больные ХОБЛ с гиперкапнией во время максимального произвольного усилия достигали почти полной активации их диафрагмы. Примечательно, что в данном исследовании была выявлена сильная корреляция (r2=0, 69) между максимальным индексом произвольной активации диафрагмы и индексом инспираторной нагрузки на аппарат дыхания. Это позволяет предположить, что для гиперкапнического больного ХОБЛ более полная активация диафрагмы является протективной реакцией организма в ответ на высокую инспираторную нагрузку [36].

У ряда больных ХОБЛ повышение РаСО2 наблюдается только во время физической нагрузки, даже в тех случаях, когда в покое гиперкапнии нет [38, 39]. В данной ситуации в основе нагрузочной гиперкапнии лежит не снижение минутной вентиляции, не повышение продукции СО2, а увеличение соотношения «мертвого пространства» к дыхательному объему (VD/VT). В исследовании O’Donnell и соавт. повышение РаСО2 во время нагрузки хорошо коррелировало с повышением конечно–экспираторного легочного объема [37], т.е. ограничение нарастания VT, связанное с динамической легочной гиперинфляцией, приводит к относительно малому VT для данного уровня нагрузки, а следовательно, к повышению VD/VT и РаСО2.

Большое влияние на РаСО2 оказывает масса тела, причем отмечена связь как с повышением веса [31], что отражает дополнительную нагрузку массы на аппарат дыхания, так и со снижением веса [32], что связано с отрицательным влиянием недостаточного питания на силу дыхательной мускулатуры [39]. Другими факторами, предрасполагающими к стабильной гиперкапнии, являются избыточное потребление алкоголя, конституционный храп (без синдрома апноэ сна) и малые размеры верхних дыхательных путей [40].

Заключение

Объяснение механизмов гипоксемии и гиперкапнии помогает улучшить эффективность терапии ХДН у больных ХОБЛ. Бронходилататоры и противовоспалительные препараты могут улучшить соотношения VА/Q вследствие уменьшения бронхиальной обструкции и динамической гиперинфляции легких. Уменьшение нагрузки на аппарат дыхания путем снижения резистентности дыхательных путей или проведения респираторной поддержки оказывает существенный благоприятный эффект на газообмен.

Списоклитературы

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 2011. www.goldcopd.org.

2. 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. Vol. 23. Р. 932–946.

3. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: a growing but neglected global epidemic // PLoS Med. 2007. Vol. 4. Р. 112.

4. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population–based prevalence study // Lancet. 2007. Vol. 370. Р. 741–50.

5. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000 // MMWR Surveill Summ. 2002. Vol. 51. Р. 1–16.

6. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // Lancet. 1997. Vol. 349. Р1498–1504.

7. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1–year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // JAMA. 1995. Vol. 274. Р. 1852–1857.

8. Garcia–Aymerich J., Farrero E., Felez M.A., Izquierdo J., Marrades R.M., Anto J.M. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study // Thorax. 2003. Vol. 58. Р. 100–105.

9. Waterhouse J.C., Fishwick D., Anderson J.A., Claverley P.M.A., Burge P.S. What caused death in the inhaled steroids in obstructive lung disease in Europe (ISOLDE) study? // Eur Respir J. 1999. Vol. 14. Suppl. 30. 387 s.

10. Martinez F.J., Foster G., Curtis J.L. et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction // Am J Respir Crit Care Med. 2006. Vol. 173. Р. 1326–1334.

11. West J.B. Pulmonary Pathophysiology – The Essentials, 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. Р. 1–224.

12. Wagner P.D., Saltzman H.A., West J.B. Measurement of continuous distributions of ventilation perfusion ratios: theory // J AppI Physiol. 1974. Vol. 36. Р. 588–599.

13. Wagner P.D., Naumann P.F., Laravuso R.B. Simultaneous measurement of eight foreign gases in blood by gas chromatography // Appl Physiol. 1974. Vol. 36.Р. 600–605.

14. Wagner P.D., Dantzker D.R., Dueck R., Clausen J.L., West J.B. Ventilation–perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease // J Clin Invest. 1977. Vol. 59. Р. 203–216.

15. West J.B. State of the art: Ventilation–perfusion relationships // Am Rev Respir Dis. 1977. Vol. 116. Р. 919–943.

16. Rodriguez–Roisin R., Wagner P.D. Clinical relevance of ventilation–perfusion inequality determined by inert gas elimination // Eur Respir J. 1989. Vol. 3. Р. 469–482.

17. Guénard H., Castaign Y., Mélot C., Naeije R. Gas exchange during acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: Derenne J.P., Whitelaw W.A., Smilowski T.S. eds. Acute Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. New York, Marcel Dekker, 1996. P. 227–266.

18. Bignon J., Pariente R., Brouet G. Frequences autopsiques des thromboembolies pulmonaires au stade des broncho–pneumopathies obstructives // Bull Physiopath Resp. 1970. Vol. 6. Р. 405–424.

19. Изаксон Э. О патолого–анатомических измененiях легочных сосудов при эмфизематозном процессе в легких: Диссертацiя на степень доктора медицины. СПб., 1870.

20. Makita H., Nasuhara Y., Nagai K. et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2007. Vol. 62. Р. 932–937.

21. Hales C.A., Ahluwalia B., Kazemi H. Strength of pulmonary vascular response to regional alveolar hypoxia // J Appl Physiol. 1975. Vol. 38. Р. 1083–1087.

22. Marthan R., Castaing Y., Manier G., Guenard H. Gas exchange alteration in patient with chronic obstructive lung disease // Chest. 1985. Vol. 87. Р. 470–475.

23. Daly J.D. Veno–arterial shunting in obstructive pulmonary disease // N Engl J Med. 1968. Vol. 278. Р. 952–953.

24. Agusti A.G.N., Barbera J.A. Chronic pulmonary diseases: chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis // Thorax. 1994. Vol. 49. Р. 924–932.

25. McLean A., Warren P.M., Gillooly M., MacNee W., Lamb D. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer // Thorax. 1992. Vol. 47. Р. 144–149.

26. Yamaguchi K., Mori M., Kawai A., Takasugi T., Oyamada Y., Koda E. Inhomogeneities of ventilation and the diffusing capacity to perfusion in various chronic lung diseases // Am J Respir Crit Care Med. 1997. Vol. 156. Р. 86–93.

27. Jeffrey A.A., Warren P.M., Flenley D.C. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors and use of guidelines for management // Thorax. 1992. Vol. 47. Р. 34–40.

28. Derenne J.P., Fleury B., Pariente R. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease // Amer Rev Respir Dis. 1988. Vol. 138. Р. 1006–1033.

29. Vassilakopoulos T., Zakynthinos S., Roussos C. Respiratory muscles and weaning failure // Eur Respir J. 1996. Vol. 9. Р. 2383–2400.

30. Aubier M., Dombert M.C. Acute exacerbation of chronic airflow obstruction. In: Pathophysiologic foundations of critical care. Pinsky M.R., Dhainaut J.F.A. (Eds). Williams & Wilkins, 1991. Р. 427–445.

31. Begin P., Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease // Am Rev Respir Dis. 1991. Vol. 143. Р. 905–912.

32. Gorini M., Misuri G., Corrado A., Duranti R., Iandelli I., De Paola E., Scano G. Breathing pattern and carbon dioxide retention in severe chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 1996. Vol. 51. Р. 677–683.

33. Haluszka J., Chartrand D.A., Grassino E., Milic–Emili J. Intrinsic PEEP and arterial PCO2 in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease // Amer Rev Respir Dis. 1990. Vol. 141. Р. 1194–1197.

34. Begin P., Grassino A. Chronic alveolar hypoventilation helps to maintain the inspiratory muscle effort of COPD patients within sustainable limits // Chest. 2000. Vol. 117 (suppl.1). Р. 271–273.

35. Montes de Oca M., Celli B.R. Mouth occlusion pressure, CO2 response and hypercapnia in severe chronic obstructive pulmonary disease // Eur Respir J. 1998. Vol. 12. Р. 666–671.

36. Topeli A., Laghi F., Tobin M.J. The voluntary drive to breathe is not decreased in hypercapnic patients with severe COPD // Eur Respir J. 2001. Vol. 18. Р. 53–60.

37. O’Donnell D.E., D’Arsigny C., Fitzpatrick M., Webb K.A. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation // Am J Respir Crit Care Med. 2002. Vol. 166. Р. 663–668.

38. Diaz O., Villafranca C., Ghezzo H. et al. Breathing pattern and gas exchange at peak exercise in COPD patients with and without tidal flow limitation at rest // Eur Respir J. 2001. Vol. 17. Р. 1120–1127.

39. Rochester D.F., Braun N.M.T. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease // Am Rev Respir Dis. 1985. Vol. 132. Р. 42–47.

40. Chan C.S., Bye P.T.P., Woolcock A.J., Sullivan C.E. Eucapnia and hypercapnia in patients with chronic airflow limitation // Am Rev Respir Dis. 1990. Vol. 141. Р. 861–865.