

Световната експанзия на ХОББ. Дефиниции и понятия*

Доц. Коста Костов, г.м., FCCP

Клиника по белодробни болести, Военномедицинска академия

Дефиниция и понятия

В древността болестта е била наричана „катар“ (catarrh).

Терминът **хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)** е въведен в началото на 60-те години на миналия век от *W. A. Brisco*, за да подчертае факта, че в болестта са въвлечени не само дихателните пътища, но така също белодробната циркулация и белодробния паренхим.⁸ Това става чрез преодоляване на различията в *британската* (назоваваща болестта *хроничен бронхит*) и *американската* (назоваваща болестта *емфизем*) терминология, признавайки еднаквото номенклатурно значение на двете понятия, отнасящи се за една и съща болестна единица. За съжаление обаче много лекари все още продължават да си служат със старата терминология и обозначават болестта като *хронична бронхиална обструкция*, *хронична обструктивна болест на дихателните пътища* и др., което внася объркване и проблеми в комуникациите пациент-личен лекар-пулмолог.

Особени заслуги за разбиране на процесите при *емфизем* има *R. V. Christie*, който в своя публикация (1944 г.) разисква не само клиничните симптоми, но и патофизиологичните промени (промяна в белодробния еластичитет, обструкция на дихателните пътища), като въвежда и понятието *патологично мъртво пространство*.¹⁰ През 1947 г. *R. Tiffeneau* въвежда в клиничната практика FEV_1 и определя неговото информативно значение.²⁶ През 1954 г. *J. V. Nickam et al.* с хелиев метод определят дефектите в интрапулмоналния газов обмен и измерват *функционалния остатъчен капацитет*.¹³ През 1956 г. *A. A. Liebow* описва патологичните промени при *емфизем*, фокусирайки вниманието предимно върху съдовите промени.¹⁷ През 60-те години

на миналия век *J. C. Hogg et al.* определят *малките дихателни пътища* като мястото на обструкцията при пушачи с ХОББ и описват как тези промени довеждат до клинична изява на болестта.¹⁴

В началото на същото десетилетие *N. G. M. Orie* дава ход на т.н. „*холандска хипотеза*“ за значението на вродената бронхиална хиперреактивност и атопия (интринзич фактори) за възникване на ХОББ и бронхиална астма, която се противопоставя на т.н. „*британска хипотеза*“, определяща водещо значение за обструкцията на дихателните пътища на *екстринзич фактори* (рецидивиращи бронхиални инфекции и тютюнопушене).²⁰ В 1963 г. *C. B. Laurell* и *S. E. Eriksson* описват ролята на α_1 -антитрипсиновия дефицит за развитието на емфизем в някои фамилии, а през 1967 г. *P. T. Macklem* и *J. Mead* разделят *съпротивлението* на дихателните пътища на централна и периферна компонента с помощта на катетър.^{16, 18} В същата година *N. V. Pride et al.* описват гетерминантите на *максималния експираторен дебит*.²¹

През 70-те *P. Bolduc* и *L. Reid* описват *микроскопската анатомия* при ХОББ, а *G.W. Silvers et al.* и *R. S. Mitchell et al.* доказват ранния колапс на периферните дихателни пътища при експирация и дефинират понятието *trapped air*.^{7, 23} През 1999 г. *S. I. Rennard* описва хроничната инфламация и възстановителните процеси при боледуващите и повдига хипотезата за възможността тези процеси да бъдат усилены чрез външни агенти.²² През 2004 г. *J. C. Hogg et al.* дават подробно описание на интимната природа на обструкцията в *малките дихателни пътища* при ХОББ, а *N. Y. Thorevska* и *C. A. Manthous* го-развиха познанията ни за динамичната хиперинфлация.^{15, 25} *Макроскопските патологични про-*

* В книжарници „Хеликон“ и Университетските книжарници в цялата страна все още можете да намерите книгата на доц. Коста Костов „ХОББ. Има ли такава болест“

мени при емфизем са описани през 50-те години на миналия век от J. Gough и A. G. Heppleston.^{11, 12}

Съвременното название на болестта – ХОББ, се отнася за особена комбинация от респираторни болести, включващи белодробен емфизем и хроничен обструктивен бронхит, които почти винаги съществуват едновременно в различни степени на проява. Според някои автори в това понятие влизат дори бронхиалната астма и астматичният бронхит, но това не е общоприето становище. ХОББ е синоним на въведени в практиката понятия като хронична обструкция на дихателните пътища или хронично ограничение на въздушния поток. Според най-съвременните концепции, болестта е хроничен възпалителен процес, в основата на който стои продуцията на протеолитични ензими и токсични кислородни радикали, индуцирана от тютюневия дим и други инхалаторни дразнителни. В основата на възпалителния процес стоят предимно неутрофили (неутрофилен възпалителен процес), поддържани от макрофаги, епителни клетки и CD8+ Т-лимфоцити. Тази цитологична характеристика отличава ХОББ от астма, при която основните инфламаторни популации са CD4+ Т-лимфоцити и еозинофили. Още няма отговор на въпроса защо само 15–20% от пушачите развиват клинично значима ХОББ. Вероятно това се дължи на участие на други неизвестни, вродени или придобити, фактори в патогенезата на болестта. Типичните симптоми и признаци на болестта се развиват късно в еволюцията на процеса, след дълъг латентен период (~35 г.) и когато се появят оплакванията или рентгенологичните промени, тогава заболяването е в напреднал стадий, най-малко в умерено-тежка степен. Само една обикновена спирометрия е достатъчна, за да открие сред асимптомните пушачи тези, които са в началната фаза на ХОББ. Болестта може да се счита за заболяване на пушачите, което има фамилна предиспозиция и се усложнява с възрастта.

ХОББ има една типична физиологична характеристика и тя е ограничението в експираторния въздушен поток, дължащо се на обструкция на дихателните пътища. Това ограничение в експираторния въздушен поток е прогресивно, може да бъде придружено от бронхиална хиперреактивност и може да показва частична реверзибилност под въздействие на някои медикаменти. В понятието ХОББ са се „прегърнали“ основно две патологични единици – емфизем и хроничен бронхит и същите могат да бъдат представени заедно (най-често) или отделно в зависимост от всеки отделен слу-

чай и стадий на болестта. По-ясно казано, ХОББ може да възникне от хроничен бронхит, протичащ с хиперсекреция на мукус и/или от емфизем, характеризиращ се с деструкция на алвеоларните прегради. Тук е моментът да споменем, че не всеки случай на хроничен бронхит протича с бронхиална обструкция, още повече, че диагнозата се поставя не по спирометрични, а по анамнестични данни (продуктивна кашлица през повечето дни на най-малко три месеца в две последователни години). Що се отнася до емфизема, всяка клинична дефиниция трябва да съдържа симптома *задух при усилие*, макар това да е неспецифичен симптом.

Няма универсална и общоприета дефиниция на ХОББ или на острата екзацербация на болестта, защото експертите употребяват известните диагностични критерии в различни вариации. Въпреки това повечето от известните ни дефиниции ползват едни и същи ключови елементи.

Според приетия от *Европейското респираторно дружество (ERS)* консенсус, ХОББ се дефинира като *болест, характеризираща се с редуция на максималния експираторен поток и забавено изпразване на белите дробове, като посочените параметри не търпят съществени промени в продължение на месеци, а ограничението във въздушния поток е с бавна прогресия и показва минимална реверзибилност след приложение на бронходилататори. Болестта представя различни комбинации на белодробен емфизем и хроничен бронхит.* ХОББ изключва бронхиектазии, които са локализиран процес, въпреки че може да бъде част от крайната фаза в развитието на дифузните бронхиектазии. Дефиницията изключва и други обструктивни състояния, като обструкция на ГДП, саркоидоза, кистична фиброза и облитериращ бронхиолит. Доколкото при ХОББ се наблюдават и случаи с повишена бронхиална реактивност, се счита, че *бронхиалната астма и астматичният бронхит* също могат да предшестват появата на ХОББ, но са клинични единици, отделни от ХОББ. В клиничната практика съществува разграничаване между *хроничен бронхит* и астма (табл. 1) като отделни бо-

1.	Различна етиология
2.	Различна прогноза
3.	Различна по клетъчен тип възпалителна реакция
4.	Различна терапия
5.	Различен отговор на терапията

Табл. 1. Причини за диференциране на ХОББ и бронхиална астма

лестни единици, но това при някои пациенти е много трудно, поради съществуване на взаимно преплитачи се клинични компоненти, т. е. някаква част от всяко едно от двете състояния може да присъства в един и същи пациент. В практиката „чисти“ случаи на хроничен бронхит и белодробен емфизем се срещат изключително рядко и представляват по-скоро изключения, отколкото правило. Именно тези клинични затруднения дадоха живот на понятието ХОББ и направиха необходимо въвеждането му в клиничната практика.

Според **Немското пулмологично общество** (*Deutsche Gesellschaft für Pneumologie*) ХОББ е: *хронична белодробна болест с прогресираща и след приложение на бронходилататори и/или глюкокортикоиди непълно реверзибилна обструкция на дихателните пътища на основата на хроничен бронхит и/или белодробен емфизем. Главните симптоми са кашлица, хрипки, задух, в началото само при физически усилия. Бронхиалната астма няма отношение към дефиницията на ХОББ.*

Публикуваните стандарти на **Американското торакално общество (ATS)** определят ХОББ като *комплексна болест, характеризираща се с обструкция на дихателния поток, дължаща се на хроничен бронхит и/или белодробен емфизем, която има бавна прогресия, може да се придружава от бронхиална хиперреактивност и може да бъде частично реверзибилна (<15%), за разлика от по-високата (>15%) реверзибилност, характерна за бронхиалната астма. Може да има свръхраздуване на белия дроб с повишен остатъчен обем, повишен ТБК и редуциране на дифузионния капацитет. Напреднало увреждане на белия дроб може да се развие преди още пациентът да съобщи някакви оплаквания, като задух при усилия.*

Британската торакална асоциация (BTS) дефинира ХОББ като *състояние, характеризиращо се с обструкция на дихателния поток (ФЕО₁ <80% от предвидената стойност и ФЕО₁/ФВК <70%), което е бавно прогресиращо и не се променя съществено спонтанно или в отговор на терапията.*

Според най-новите постановки на **Глобалната инициатива за ХОББ, 2001 г. (т. нар. GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)**, представена от СЗО и Националния здравен институт на САЩ, ХОББ е *болестно състояние, характеризиращо се с ограничаване на въздушния дебит, което не е напълно обратимо. Ограничаването на въздушния дебит обикновено*

е едновременно и прогресиращо, и свързано с патологичен възпалителен процес на белия дроб под въздействието на вредни частици и газове.

Както се вижда, тази дефиниция не използва термини като *хроничен бронхит* (т.е. не се асоциира непременно с кашлица, хрипки, а акцентира върху ограничението на въздушния дебит) и *емфизем* (термин от патологията) и изключва *бронхиалната астма*, която е обратимо ограничение на въздушния поток с възпаление на дихателните пътища, различно от това при ХОББ. Освен това, тази дефиниция изключва слабо реверзибилната обструкция на въздушния поток (<15%), дължаща се на други белодробни болести, протичащи с обструкция – *бронхиектазии*, *кистична фиброза* или *бронхиална астма* (>15%), освен ако тези болести не съществуват едновременно с ХОББ.

През 2004 г. бяха публикувани съвместни стандарти за диагноза и лечение на ХОББ на **Американското торакално общество (ATS)** и **Европейското респираторно гружение (ERS)**, в които ХОББ е дефинирана като *предотвратимо и лечимо болестно състояние, характеризиращо се с обструкция на въздушния поток, която не е напълно реверзибилна. Обструкцията на въздушния поток е обикновено прогресивна и асоциирана с абнормен възпалителен отговор от страна на белите дробове към вредни частици или газове, най-често произхождащи от цигарения дим. Въпреки че ХОББ засяга белите дробове, тя предизвиква значителни последиствия от системен характер. Както се вижда от сравнението с досега публикуваните дефиниции, в тази има еволюция и три съществени промени: 1) че ХОББ е „предотвратимо и лечимо болестно състояние“; 2) че „предизвиква значителни последиствия от системен характер“; 3) най-честата причина за възпалителните промени в белите дробове е цигареният дим.⁹*

Белодробният емфизем е патологоанатомична диагноза и се дефинира като *анормално постоянно разширение на въздухоносните структури дистално от терминалните бронхиоли, придружено от деструкция на техните стени без видима фиброза, но със загуба на еластичитет и с последващо развитие на обструкция на периферните дихателни пътища. Когато разпространението на промените е ограничено в респираторните бронхиоли, емфиземът се нарича *центриацинарен*, а когато засяга и дисталните въздушни пространства, носи названието *панацинарен*. Хистологични проучвания показват, че двете форми често се съчетават*

при един и същ болен. За болестта е характерен задух при физически усилия и нарушен дифузионен капацитет. Тези патологични промени се дължат отчасти на необратими промени в еластичност – характерен протеин, участващ в поддържането на еластичността на алвеолите. Загубата на еластин предизвиква колапс и стеснение на бронхиолите, което предизвиква ограничение на въздушния поток – основен патологичен механизъм на ХОББ.

Хроничният обикновен (симплекс) бронхит се дефинира като *хронична продуктивна кашлица през повечето дни на най-малко три месеца в две последователни години у пациент, при която е изключена друга причина за кашлицата*. Той е следствие на хиперплазия на мукусните жлези на бронхиалната лигавица с последваща свръхсекреция на мукус и не е свързан непременно с БО, поради което има добра прогноза.

Според публикуваните препоръки и практически насоки на канадските лекари за лечение на хроничния бронхит,⁴ обикновеният (симплекс) бронхит е определен като по-лека клинична форма на умерения и тежък хроничен бронхит и има следните характеристики:

- (а) засяга всяка възраст,
- (b) над 4 екзацербации в година,
- (c) леко до средно-тежко увредена белодробна функция (ФЕО₁ >50% от предвидената стойност).

Хроничният обструктивен бронхит се дефинира с *кашлица и отделяне на храчки през повечето дни на най-малко три месеца в най-малко две последователни години, при липса на други специфични причини (астма, бронхиектазии, кистична фиброза и др.)*. Други симптоми са свиркащите хрипове и задухът. Протича с обструкция на периферните (малки) дихателни пътища поради подлежащ възпалителен процес (*бронхиолит*), водещ до ремоделирането им. Обструкцията на дихателните пътища не показва съществени промени след инхалаторен бронходилататор. Заболяването протича с продуктивна кашлица и се различава от астматичния бронхит по липсата на реверзибилност при инхалация на бронходилататор. При липса на други причини за кашлицата повишеното отделяне на храчки (мукусна хиперсекреция) се дължи на хиперплазия на мукусните (чашковидни) клетки, хипертрофия на мукусните жлези, възпалителни промени в дихателните пътища и чести бактериални инфекции. В напредналите фази се развива епителна плоскоклетъчна

метаплазия. Хроничният обструктивен бронхит, заедно с емфизема, са органична съставна част на ХОББ. При чистия хроничен обструктивен бронхит и чистата ХОББ (без емфизем) дифузионният капацитет е нормален или близко до нормата.

Според публикуваните препоръки и практически насоки на канадските лекари за лечение на хроничен бронхит,⁴ **хроничният бронхит** има три форми: *обикновеният бронхит* е определен като по-лека клинична форма на умерения и *тежкия хроничен бронхит* (усложнен хроничен бронхит). Усложненият хроничен бронхит има следните характеристики:

- (а) засяга пациенти над 60-годишна възраст,
- (b) над 4 екзацербации годишно,
- (c) леко до средно тежко увредена функция (ФЕО₁ >50% от предвидената стойност),
- (d) коморбидни състояния: застойна сърдечна недостатъчност, захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, хронична чернодробна недостатъчност и други хронични болести.

Астматичният бронхит протича с продуктивна кашлица, задух при усилие и бронхиална обструкция, но тези симптоми, имат значителна обратимост след самостоятелното или комбинирано приложение на инхалаторни бета-агонисти, антихолинергици, метилксантини или кортикостероиди. При тази неприемана от всички автори болестна единица липсва изявена пристъпност на симптоматиката във варианта, характерен за болните с астма.

Пациентите получават рязко ограничение на дихателния поток и засилване на обструкцията при епизоди на остър бронхит (остри респираторни инфекции). След време тези пациенти също развиват прогресивна бронхиална обструкция, чиято реверзибилност постепенно се снижава. Както и при ХОББ, бронхиалната хиперреактивност се дължи на хроничен възпалителен процес на бронхите, предизвикан от различни дразнителни фактори, между които и тютюневия дим. Тази хиперреактивност търпи значително обратно развитие след спиране на тютюнопушенето, отстраняване на другите инхалаторни дразнителни фактори и използването на бронходилататор.

Постоянното лечение с бронходилататори или инхалаторни кортикостероиди в ранните стадии може да предотврати развитието на тежка неревързибилна обструкция в крайната фаза на ХОББ. В напредналите стадии ХОББ и астматичният бронхит стават неразличими

един от груп.

Еозинофилният бронхит е понятие, което все повече се налага в последните няколко години в клиничната практика на пулмолозите. Протича с хронична кашлица, без бронхиалната хиперреактивност и функционални белодробни промени, което означава, че при болните не се регистрира вариабилна бронхиална обструкция, подобно на тази при астма. Свързва се с активното участие на мастоцити и еозинофили в патологичния процес и за разлика от астмата с нормални нива на съдовия ендотелен растежен фактор (*vascular endothelial growth factor*) в храчките на болните.

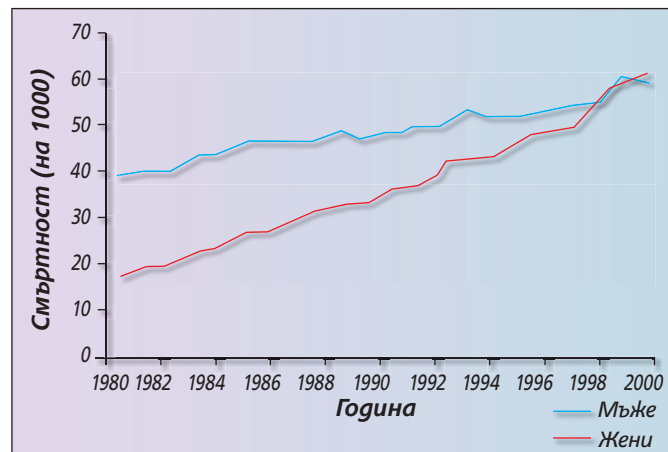
Бронхиалната астма понастоящем се разглежда като болест, различна от ХОББ (табл. 1), въпреки че при някои пациенти с ХОББ е налице значима реверзибилност на БО, а при част от пациентите с БА се развива необратима БО, неразличима от тази при ХОББ (като форма на ХОББ). Някои пациенти могат да имат едновременно БА и ХОББ в рамките на т.нар. припокриващ синдром (*overlap syndrome*). Най-често това са дългогодишни пушачи с предшестваща БА или пациенти с ХБ, които поради различни причини развиват по-късна БХР, подобна на тази при БА или астматичен бронхит. Засега все още не е доказана валидността на т. нар. *холандска хипотеза*, според която атопията при пушачи е предразполагащ фактор за развитие на ХОББ.

Основната причина за развитие на ХОББ е ТТП, въпреки че не всички пушачи развиват клинично значима ХОББ. В САЩ 80-85% от болните с ХОББ са пушачи. Все още не е доказано дали наличието на атопия при пушачи води до предразположение към развитие на ХОББ. Пушачите, заболели от ХОББ, се различават от останалите пушачи по своята патологична чувствителност към цигарения дим.

Световната експанзия на ХОББ

ХОББ е най-разпространената респираторна болест в света въобще и в около 50% от случаите диагнозата остава неразпозната и болните неадекватно лекувани.

■ В *развитите страни* ХОББ се диагностицира при 4% от мъжете и 2% от жените над 45-годишна възраст и според *J. K. Stoller* броят на болните от ХОББ в целия свят през 2000 г. е бил 52 милиона, а по данни на СЗО този брой е около 600 милиона души.²⁴ Според данни от друго проучване на СЗО и Световната банка за заболеваемостта от ХОББ през 1990 г. за целия



Фиг. 1. Смъртност поради ХОББ в САЩ за периода 1980–2000 г.

По данни на Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ* 2002a; 51:1–16.

свят е оценена на 9.3/1000 за мъжете и 7.3/1000 за жените от всички възрасти. По данни, взети от монографията на *J. Bourbeau et al.*, касаещи проучване на СЗО и Световната банка за ХОББ, болестта се среща сред населението на целия свят при 9 до 34 на 1000 мъже и при 7 до 33 на 1000 жени (в Китай тези цифри достигат 25/1000).⁶ Според *A. Anzueto* смъртността от ХОББ е нараснала със 70% и е **шестата по значение причина за смърт в целия свят и единствена сред водещите причини за смърт** (заедно със сърдечно-съдови болести и злокачествени болести), **която продължава да нараства**.³ По данни на *J. K. Stoller* ХОББ е отговорна за 2.74 милиона починали през 2000 г.²⁴ Тенденцията сочи нарастване на смъртността в следващите 20 години и удвояването ѝ до 2030 г. Болестта е втората по честота неинфекциозна болест, причиняваща смърт в света. Заболеваемостта и смъртността от ХОББ продължават да се увеличават, а заболяването води до загуба на работоспособност и нарушено качество на живот със сериозни социални и финансови щети. През 2020 г. ХОББ ще бъде на трета позиция по смъртност в света и на пета по значимост сред всички болести, има и по-смели прогнози, които определят на ХОББ и лидерска позиция в третото десетилетие на века.

■ Данните от **Европа** сочат честота между 80–100 на 1000 в зони с висока честота на ТТП, като близо 75% от болните с ХОББ са недиагностицирани. Честотата и тежестта на болестта нарастват с възрастта. Болестта е по-честа сред по-бедните социални слоеве и в зони с повишено замърсяване на атмосферата. Около 6% от смъртните случаи при мъже и 4% при жени се дължат на ХОББ. В Европа ХОББ за-

ема **четвърто място** сред водещите причини за смърт, а заедно с БА и ПН представлява трета по честота причина за смърт.

■ В **България** регистрираната смъртност е 9/100 000 за жените и 32/100 000 за мъжете при общо 3280 смъртни случая годишно. В последните 30 години не са настъпили съществени промени в разпространението на ХОББ. Според публикувани данни за разпространението на болестта в България от П. Добрев, през 1996 г. броят на болните с ХОББ у нас е бил над 37 000, цифра, която е далеч от сегашната действителност.²

■ Болестта е отговорна за 10% от трудозагубите и за над 15 000 смъртни случая годишно във **Великобритания**, където е *третата* по честота причина за смърт при смъртност 200–300/100 000 население между 45–64 г. и е единствената причина за смърт (както и в САЩ), чиято честота продължава да нараства. В Обединеното кралство база-данните на общопрактикуващите лекари показват нарастване на болестността с 25% при мъжете и с 69% при жените в периода 1990-1997 година. Според P. J. Barnes във Великобритания ХОББ засяга 4% от мъжете и 2% от жените над 45 г. Възраст и болничната смъртност от ХОББ е почти 15%, която е по-висока от тази на миокардния инфаркт.⁵

■ По данни на T. Welte в Германия ХОББ заема първото място по брой на отсъствията от работа по здравословни причини и като най-честа причина за пенсиониране по болест!²⁷

■ Според различни проучвания в САЩ, ХОББ засяга между 4% и 14% от белите мъже и 1% до 8% от белите жени (между 16.4 и 24 милиона души от двата пола). Установено е, че 24% от мъжете и 20% от жените от кавказката раса в САЩ страдат от ХПК, а на ~70% от възрастното население с нарушени белодробни функционални показатели никога не е поставяна каквато и да е диагноза. Липсват сериозни доказателства за по-висока устойчивост на жените към ХОББ. Разликите между двата пола отразяват по-скоро разлики в разпространението на тютюнопушенето сред тях. В последните години в САЩ болестта представлява **четвърта** по значение причина за смърт (фиг. 1), отговаряща за над 100 000 починали годишно, като повече от половината пациенти умират в рамките на 10 години след поставяне на диагнозата. В САЩ ХОББ е най-честата причина за хоспитализации при по-възрастните в последните години и единствената от значимите причини за смърт, при която показателят за

смъртност нараства и се е удвоил сред жените в последните 20 години. През 2020 г. ХОББ ще бъде на трета позиция по смъртност в САЩ. По данни на A. Anzueto болните от ХОББ в САЩ са около 30 милиона и в последните 15 години броят им е нараснал с 42%.³ Болните от ХОББ имат средно по три ЕЦБ на болестта за една година. Разходите за лечение на болните с ХОББ непрекъснато растат и в САЩ те са \$30.4 милиона през 1995 г. В момента ХОББ води до по-високи разходи от тези при БА.

Обобщение

ХОББ е световен проблем с нарастващо значение. Заболеваемостта и смъртността от ХОББ са по-чести сред бялата раса и при мъжкия пол. Болестта нараства с възрастта и около 15-20% от пушачите заболяват от ХОББ на 60–70-годишна възраст. Близко 70% от болните с белодробен карцином имат ХОББ.

Литература

1. Костов К. ХОББ. Има ли такава болест. Монография. Издателство „АНКОС“, 2004 г.
 2. Добрев П. Лечение на белодробните болести. Монография, 1999; 184–227.
 3. Anzueto A. Contemporary Diagnosis and Management of Bronchitis. Second edition, 1999.
 4. Balter MS, Hyland RH, Low DE, et al. Recommendations on the management of chronic bronchitis: a practical guide for Canadian physicians. *Can Med Assoc J*, 1994; 151:5–23.
 5. Barnes P, Godfrey S. Chronic obstructive pulmonary disease. Second edition. Martin Dunitz Ltd 2000.
 6. Bourbeau J, Nault D, Borycki E. Comprehensive management of chronic obstructive pulmonary disease. BC Decker Inc 2002
 7. Bolduc P., L. Reid. Mitotic index of the bronchial and alveolar lining of the normal rat lung. *Am Rev Respir Dis*, 1976; 114: 1121–1128 (Medline).
 8. Briscoe W.A., E.S. Nash. The slow space in chronic obstructive pulmonary diseases. *Ann NY Acad Sci*, 1965; 121: 706–722 (Medline).
 9. Celli B., W. MacNee, and committee members. Standards for diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*, 2004; 23:932–946
 10. Christie R.V. Emphysema of the lungs (Part I). *BMJ*, 1944; 1: 105–108.
 11. Gough J. The pathological diagnosis of emphysema. *Proc R Soc Med*, 1952; 45:576–577.
 12. Heppleston A.G. The pathological anatomy of simple pneumoconiosis in coal workers. *J Pathol Bacteriol*, 1953; 66:253–246 (Medline).
 13. Hickam J.B., E. Blair, R. Frayser. An open-circuit helium method for measuring functional residual capacity and defective intrapulmonary gas mixing. *J Clin Invest*, 1954; 33:1277–1286 (Medline).
 14. Hogg J. C., P. T. Macklem, W.M. Thurlbeck. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*, 1968; 278:1355–1360 (Medline).
 15. Hogg J. C., F. Chu, S. Utokaparch, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N*
- Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.