

Опарин А.Г., Опарин А.А., Титкова А.В.

ДИНАМИКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Резюме. Целью работы было изучение динамики клинических проявлений, функции внешнего дыхания и системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с учетом качества жизни (КЖ) пациентов на фоне комбинации стандартной терапии с пантопразолом. Обследовано 106 больных ХОБЛ, среди которых у 62 пациентов была диагностирована сопутствующая ГЭРБ. Было выявлено, что назначение пантопразола (40 мг/сутки) пациентам ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ в течение 6 недель приводит не только к более быстрому регрессу клинико-эндоскопических проявлений ГЭРБ, повышению КЖ пациентов, но и положительно влияет на клинико-функциональные показатели респираторной системы и с большей степенью достоверности стабилизирует иммуновоспалительный дисбаланс.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, качество жизни, интерлейкин, С-реактивный белок.

Oparin A.G., Oparin A.A., Titkova A.V.

DYNAMICS OF CLINICAL AND FUNCTIONAL MANIFESTATIONS IMMUNOLOGICAL PROCESSES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE DURING TREATMENT

Summary. The aim of the present study was to access the dynamics of clinical manifestations, function of external breathing and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with gastroesophageal reflux disease (GERD) taking into account the patients' quality of life (QL) during standard therapy with the inclusion of pantoprazole. The study involved 106 COPD patients, among them GERD was diagnosed in 62 patients. It was proved that the addition of pantoprazole (40 mg a day) to COPD patients' therapy during 6 weeks leads to regression of clinical and endoscopy displays of GERD, increases the patients' QL, positively influences on the clinical and functional respiratory indexes, more likely stabilizes the immunoinflammatory disbalance.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, gastroesophageal reflux disease, quality of life, interleukin, C-reactive protein.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодня является одной из ведущих причин заболеваемости, временной и стойкой утраты трудоспособности, нанося обществу значительную экономическую и социальную проблему, которая не имеет тенденции к улучшению [1, 3, 5, 7]. Одной из причин такого неуклонного роста больных ХОБЛ во всем мире является то, что многие патогенетические механизмы остаются далеко не раскрытыми, а предложенные стандартные схемы ее лечения часто не дают должного эффекта [2, 6, 10].

Особенно остро эта проблема возникает в случаях появления у этих больных ХОБЛ сопутствующих заболеваний и прежде всего гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [4, 10, 11]. Поскольку в случаях, когда ХОБЛ сопутствует ГЭРБ, у больных усугубляется респираторная симптоматика, зачастую расцениваемая как прогрессирование ХОБЛ и вынуждающая к усилению терапии бронхолитиками и назначению глюкокортикостероидов. Применение последних еще больше усугубляет проявления рефлюкса, тем самым дополнительно создавая условия для формирования коморбидного течения ХОБЛ и ГЭРБ [8, 9]. В то же время, многие патогенетические механизмы формирования этой сочетанной взаимосвязи остаются до конца не раскрытыми, а негативное влияние отдельных лекарственных средств, используемых при лечении ХОБЛ, особенно на ранних стадиях формирования ГЭРБ, часто

не учитываются, как и их влияние на состояние иммуновоспалительной системы у больных с этой сочетанной патологией [2, 4].

Поэтому мы поставили перед собой **цель** – изучить динамику клинических проявлений, функции внешнего дыхания и системного воспаления у больных ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ с учетом качества жизни (КЖ) пациентов на фоне комбинации стандартной бронхолитической терапии с пантопразолом.

Материалы и методы исследования. В исследование включили 106 больных ХОБЛ I-III стадии (67 (63,2%) мужчин и 39 (36,8%) женщин) в возрасте от 30 до 72 лет (средний возраст $56,7 \pm 4,43$ лет), которые подписали информированное согласие на участие в этом исследовании.

Диагноз ХОБЛ верифицировали с учетом критериев Global initiative for Obstructive Lung Diseases (2011) и согласно приказу МЗ № 128 от 19.03.07. Диагноз сопутствующей ГЭРБ устанавливали с учетом Монреальского консенсуса (2006), Гштадтского руководства по стратегии лечения ГЭРБ. Оценку функции внешнего дыхания оценивали по данным спирографии, которую проводили на аппарате «Спиросвит-3000» (Япония). При проведении спирографии выполняли фармакологическую пробу с ингаляцией бронхолитика короткого действия (фенотерол (Беротек) 100мкг).

Оценку КЖ проводили, используя унифицированный опросник SF-36, который включал оценку шкалы физическое здоровье: физическое функционирование (PF), ролевое физическое функционирование (RP), боль (BP), общее здоровье (GH), а также шкалы психического здоровья: шкалы жизнеспособности (VT), социальное функционирование (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE), психическое здоровье (MH). Показатели каждой шкалы варьировали от 0 до 100 баллов, где 100 баллов - уровень полного здоровья. Параллельно оценку КЖ проводили по опроснику COPD Assessment Test (САТ-тест), разработанному британскими учеными специально для больных ХОБЛ. Для выявления пищеводных проявлений, а также для диагностики сопутствующей формы ГЭРБ проводили фиброэзофагогастродуоденоскопию с использованием видеоэндоскопа «Olimpus» (Япония) или (при наличии противопоказаний) рентгеноскопию желудочно-кишечного тракта с бариевой взвесью. Больных с сопутствующей патологией других органов и систем в группу наблюдений не включали.

Системное воспаление оценивали по уровню цитокинов и С-реактивного белка (СРБ). Уровень интерлейкинов (ИЛ) 4 и 6 в сыворотке крови определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «ВекторБест», г. Новосибирск, Россия. Уровень СРБ определяли в сыворотке крови методом латекс-агглютинации с помощью набора реактивов НПЛ «Гранум», Украина.

После обследования эти больные были распределены на две группы. В первую (основную) группу были включены 62 пациента, страдающих ХОБЛ I стадии – у 5 (8%) больных, II – у 39 (62,9%) больных, III – у 18 (29,1%) больных с наличием у них сопутствующей неэрозивной формы ГЭРБ. Среди них было 26 (41,9%) женщин и 36 (58%) мужчин. Средний возраст больных составил ($59,7 \pm 4,56$) лет. Во вторую группу (сравнения) вошли 44 пациента с изолированной ХОБЛ I-III стадии (I стадии – у 3 (7,5%) больных, II – у 28 (70%) больных, III – у 9 (22,5%) больных). В эту группу вошли 13 (29,5%) женщин и 31 (70,5%) мужчины, средний возраст которых $53,8 \pm 4,92$ лет был практически таким же ($p > 0,05$), как и в основной группе больных.

Среди основной группы больных ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ 30 пациентов (группа 1а) получали стандартную терапию (β_2 -агонисты короткого и длительного действия, М-холинолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и дополнительно ингибитор протонной помпы (ИПП) – пантопразол по 40мг в сутки в течение 6 недель). Остальные 32 больных этой основной группы (группа 1б) находились только на стандартной схеме бронхолитической терапии (β_2 -агонисты короткого и длительного действия, М-холинолитики, иГКС). Среди больных ХОБЛ без сочетанной патологии (группы сравнения) 44 пациента получали, как и больные 1б группы, только базисную бронхолитическую терапию (β_2 -агонисты короткого и длительного действия, М-холинолитики, иГКС).

Контрольную группу составили 25 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту.

Полученные данные исследований обработаны методом вариационной статистики с использованием статистической программы Statistica 6.0. Для оценки связи между показателями использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона (R). Статистическая нулевая гипотеза о соответствии данных нормальному закону проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка, который применяется при исходно неизвестном среднем значении и среднем квадратическом отклонении. Для оценки различий в группах применялись критерии Манна-Уитни и хи-квадрат. В качестве порогового уровня статистической значимости p (вероятности ошибочно отклонить нулевую гипотезу) было принято значение 0,05. Полученные результаты интерпретировались следующим образом. Если $p > 0,05$, то нулевая гипотеза об отсутствии различий групп по изучаемому признаку не отклоняется. Если $p < 0,05$, то нулевая гипотеза отклоняется, и принимается альтернативная гипотеза о существовании различий групп по изучаемому признаку.

Результаты исследования. При исследовании нами установлено, что у больных ХОБЛ как с сочетанной ГЭРБ, так и без сопутствующей патологии в процессе лечения произошли существенные положительные сдвиги в спектре изучаемых показателей, но этот терапевтический эффект от проведенного курса терапии был неоднозначным.

Проведенное лечение привело к статистически значимой регрессии клинических проявлений основного заболевания у пациентов с изолированной ХОБЛ: уменьшение частоты встречаемости одышки (с $97,8 \pm 2,1\%$ до $53,0 \pm 2,3\%$) ($p < 0,05$), кашля (с $94,1 \pm 2,3\%$ до $30,8 \pm 2,2\%$). Напротив, в группе больных с сочетанной патологией наблюдалось не столь значимое уменьшение частоты встречаемости одышки (с $98,9 \pm 0,9\%$ до $68 \pm 2,6\%$), кашля (с $95,5 \pm 1,3\%$ до $58,4 \pm 2,1\%$) ($p < 0,05$). Причем у пациентов с сочетанной патологией, которые получали антирефлюксную терапию (группа 1а), отмечено более значимое уменьшение клинических проявлений основного заболевания: уменьшение частоты встречаемости одышки (с $98,7 \pm 0,7\%$ до $53 \pm 1,7\%$), кашля (с $95,5 \pm 0,5\%$ до $34,2 \pm 1,3\%$), изжоги (с $98,2 \pm 0,6\%$ до $9,4 \pm 2,2\%$), дисфагии, особенно после приема пищи (с $92,4 \pm 1,1\%$ до $12,2 \pm 2,5\%$), жжения языка (с $54,3 \pm 2,3\%$ до $14,8 \pm 2,8\%$), охриплости голоса (с $57 \pm 1,8\%$ до $29,4 \pm 2,4\%$) и першения в горле (с $63 \pm 1,6\%$ до $28,5 \pm 2,6\%$) ($p < 0,05$). Напротив, в группе больных, получавших только базисное лечение (группа 1б), наблюдалось не столь значимое уменьшение частоты встречаемости одышки (с $98,8 \pm 0,9\%$ до $71 \pm 1,3\%$), кашля (с $95 \pm 0,8\%$ до $62,2 \pm 1,7\%$), изжоги (с $95,6 \pm 0,9\%$ до $26,5 \pm 2,4\%$), дисфагии, особенно после приема пищи (с $90,6 \pm 1,3\%$ до $30,5 \pm 2,2\%$), жжения языка (с $51,6 \pm 1,7\%$ до $29,7 \pm 1,9\%$), охриплости голоса (с $54 \pm 1,3\%$ до $36,4 \pm 2,1\%$) и першения в горле (с $60,5 \pm 1,3\%$ до $38,3 \pm 2,5\%$) ($p < 0,05$).

Наряду с этими клиническими проявлениями заболевания у больных обеих групп по сравнению с показателями до лечения отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) повышение всех показателей КЖ согласно опросника SF-36 после лечения (табл. 1). Однако у пациентов группы 1а, принимающих ИПП, повышение уровня этих показателей было более выраженным и достигло показателей группы сравнения (пациентов с изолированной ХОБЛ) ($p < 0,001$). При этом увеличение показателей качества жизни у пациентов 1а группы коррелировало с регрессом клинических проявлений ($R_{PF} = -0,65$; $R_{RP} = -0,59$; $R_{BP} = -0,68$; $R_{GH} = -0,74$; $R_{RA} = -0,58$; $R_{SF} = -0,63$; $R_{RE} = -0,75$; $R_{MH} = -0,59$, $p < 0,05$ во всех случаях).

Таблица 1

Динамика показателей качества жизни на фоне лечения

Показатель	1 группа (n=62)				2 группа (n=44)		Контроль (n=25)
	Группа 1а (n=30)		Группа 1б (n=32)		До лечения	После лечения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
Физическое функционирование (PF)	$50,6 \pm 3,7$ **	$74,3 \pm 2,6$ ***	$53,6 \pm 3,4$ *	$67,2 \pm 2,4$	$55,6 \pm 3,8$ *	$78,3 \pm 2,6$ ***	$84,5 \pm 4,0$

Роловое физическое функционирование (RP)	36,4±3,5 **	67,9±2,2 ***	38,6±3,2* *	57,1±2,2	49,3±2,9*	68,2±2,4 ***	72,4±3,4
Боль (BP)	39,8±3,7 **	68,3±2,3 ***	39,1±3,9* *	60,6±2,3	51,8±3,3*	70,4±2,7 ***	76,9±3,8
Общее здоровье (GH)	29,6±4,6 **	68,4±2,1 ***	30,9±4,8* *	60,9±1,9	41,3±2,1*	68,1±1,3 ***	75,2±4,5
Жизненная активность (RA)	34,2±3,5 **	68,3±2,9 ***	37,5±3,8* *	60,1±2,8	47,9±3,5*	71,8±3,6 ***	80,5±3,4
Социальное функционирование (SF)	41,5±3,2 **	79,8±2,2 ***	43,7±3,8* *	71,3±2,5	55,5±4,4*	78,1±3,2 ***	82,3±4,5
Роловое эмоциональное функционирование (RE)	29,5±2,3 **	74,5±2,4 ***	28,4±2,8* *	67,6±2,2	44,3±3,6*	75,2±3,1 ***	79,4±3,5
Психическое здоровье (MH)	59,4±4,6 **	77,6±2,5 ***	57,7±4,1* *	70,2±2,6	69,9±3,1*	79,8±2,4 ***	84,2±3,2

Примечание: * - показатели имеют статистически значимые различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц ($p_1 < 0,01$); ** - показатели имеют статистически значимые различия со значениями в группе практически здоровых лиц и пациентов с изолированной ХОБЛ ($p_2 < 0,05$); *** - показатели имеют статистически значимые различия со значениями в группе 1б после лечения ($p_3 < 0,05$).

Такая же оценка КЖ у пациентов была получена по результатам анализа показателей САТ-теста, который показал, что у больных 1а группы суммарная оценка влияния ХОБЛ на КЖ больного снизилась с 34,5±2,3 баллов до 24,5±1,6 баллов, в то время как в группе больных 1б было зафиксировано не столь значимое снижение суммарного показателя с 32,7±2,1 баллов до 28,2±1,9 баллов и при сравнении оставалось статистически значимо выше ($p < 0,01$), чем в группе больных ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ, получавших пантопразол.

Параллельно у пациентов с изолированной ХОБЛ было отмечено значительное увеличение средних показателей ОФВ1 с 64,2±2,34% до 79,3±2,25% после лечения ($p < 0,05$). Увеличились также показатели ЖЕЛ с 77,9±2,29% до 87,3±2,43%, ФЖЕЛ с 75,8±2,73% до 80,4±2,78%, индекса Тиффно с 69,8±2,47% до 80,6±2,35% ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с сочетанной патологией. Причем проведенное комплексное лечение привело к увеличению основных показателей функции внешнего дыхания, таких как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекс Тиффно и ОФВ1 у пациентов, получивших антирефлюксное лечение (группа 1а), которые практически достигли показателей пациентов с изолированной ХОБЛ ($p > 0,05$). У пациентов, принимающих антирефлюксную терапию, отмечено статистически значимое увеличение ($p < 0,05$) средних показателей ОФВ1 с 56,9±2,72% до 75,3±2,65%, по сравнению с пациентами, принимающими только базисную терапию ХОБЛ с 56,2±2,71% до 68,2±2,47%. В группе 1а также увеличились показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекса Тиффно, МОС 25, МОС 50 ($p < 0,05$) после комплексного лечения, которые не только приблизились к показателям у группы сравнения (больных ХОБЛ без сочетанной патологии) после лечения ($p > 0,05$), но и составили статистически значимую разницу с аналогичными показателями после лечения у больных группы 1б ($p < 0,05$).

Что касается уровня маркеров системного воспаления, то у пациентов ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ, которые дополнительно к стандартной схеме лечения получали пантопразол (группа 1а), уровень СРБ снизился до нормы группы контроля, уровень провоспалительного ИЛ-6 снизился с 14,2±0,97 до 4,8±0,59 пг/мл, уровень противовоспалительного ИЛ-4

также снизился с $3,7 \pm 0,28$ до $2,1 \pm 0,11$ пг/мл, ($p < 0,01$). В то же время в группе больных 1б (пациенты с сочетанной патологией, которые получали только базисную терапию) уровни СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-4 также имели тенденцию к снижению, но оставались выше нормы ($p < 0,05$). При сравнении показателей маркеров иммуновоспаления у пациентов группы 1а и 1б были выявлены различия в их уровнях после лечения ($p < 0,01$). При сопоставлении показателей СРБ, ИЛ-6, ИЛ-4 после лечения у пациентов группы 1а и 2 группы сравнения различий выявлено не было ($p > 0,05$) (таблица 2).

При этом уменьшение содержания в сыворотке крови изучаемых маркеров иммуновоспаления коррелировало с регрессом клинических проявлений в группе пациентов, получающих ИПП ($R_{ил-6} = 0,72$; $R_{ил-4} = 0,53$; $R_{СРБ} = 0,78$). Также была установлена обратная корреляционная зависимость между повышением показателей функции внешнего дыхания и снижением уровня ИЛ-6, ИЛ-4, СРБ ($R_{ил-6} = -0,83$; $R_{ил-4} = -0,64$; $R_{СРБ} = -0,72$) у пациентов 1а группы.

Таблица 2

Динамика показателей спирографии и уровней ИЛ-4, ИЛ-6, СРБ на фоне лечения

Показатель	1 группа (n=62)				2 группа (n=44)		Контроль (n=25)
	Группа 1а (n=30)		Группа 1б (n=32)		До лечения	После лечения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ОФВ1, %	$56,9 \pm 2,72$ **	$75,3 \pm 2,65$ ***	$56,2 \pm 2,71$ **	$68,2 \pm 2,47$	$64,2 \pm 2,34^*$	$79,3 \pm 2,25$ ***	$96,2 \pm 2,42$
ЖЕЛ, %	$70,9 \pm 2,65$ **	$84,6 \pm 2,26$ ***	$69,8 \pm 3,65$ **	$77,5 \pm 2,28$	$77,9 \pm 2,29^*$	$87,3 \pm 2,43$ ***	$98,6 \pm 2,54$
ФЖЕЛ, %	$68,4 \pm 2,17$ **	$79,3 \pm 2,37$ ***	$70,9 \pm 3,95$ **	$72,6 \pm 3,03$	$75,9 \pm 2,73^*$	$80,4 \pm 2,78$ ***	$96,7 \pm 3,68$
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	$58,2 \pm 2,28$ **	$78,8 \pm 2,17$ ***	$57,6 \pm 2,68$ **	$71,8 \pm 2,97$	$69,8 \pm 2,47^*$	$80,6 \pm 2,35$ ***	$98,8 \pm 1,98$
МОС 25, л/с	$33,8 \pm 1,22$ **	$63,8 \pm 1,93$ ***	$33,9 \pm 2,13$ **	$58,1 \pm 1,14$	$44,5 \pm 2,22^*$	$64,4 \pm 1,72$ ***	$77,3 \pm 2,67$
МОС 50, л/с	$32,2 \pm 1,27$ **	$60,3 \pm 1,15$ ***	$32,1 \pm 1,15$ **	$55,4 \pm 1,62$	$38,8 \pm 1,09^*$	$62,4 \pm 2,23$ ***	$68,8 \pm 3,14$
ИЛ-6, пг/мл	$14,2 \pm 0,97$ **	$4,8 \pm 0,59$ ***	$13,9 \pm 0,81$ **	$6,5 \pm 0,42$	$6,9 \pm 0,83^*$	$4,7 \pm 0,61$ ***	$4,6 \pm 0,74$
ИЛ-4, пг/мл	$3,7 \pm 0,28^*$ *	$2,1 \pm 0,11$ ***	$3,6 \pm 0,11$ **	$2,6 \pm 0,12$	$2,7 \pm 0,32^*$	$1,98 \pm 0,25$ ***	$1,9 \pm 0,22$
СРБ, г/л	$3,8 \pm 0,24^*$ *	Отрицат.	$3,8 \pm 0,21$ **	$2,1 \pm 0,24$	$0,9 \pm 0,18^*$	Отрицат.	Отрицат.

Примечание: * - показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц ($p_1 < 0,05$); ** - показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц и пациентов с изолированной ХОБЛ ($p_2 < 0,05$); *** - показатели имеют достоверные различия со значениями в группе 1б после лечения ($p_3 < 0,05$).

Таким образом, назначение ИПП (пантопразол 40мг/сутки) пациентам ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ приводит не только к более быстрому регрессу клинико-эндоскопических проявлений ГЭРБ, повышению КЖ пациентов, но и положительно влияет на клинико-функциональные показатели респираторной системы и стабилизирует иммуновоспалительный дисбаланс.

Выводы.

1. При обследовании больных ХОБЛ, особенно в случаях частых обострений заболевания и его отягощенного течения, необходимо проводить дополнительные исследования для выявления у них сопутствующей ГЭРБ.

2. Наличие тесной корреляционной связи между показателями функции внешнего дыхания и глубиной иммуновоспалительных процессов является наглядным подтверждением тому, что нарушения в активации иммуновоспалительной системы у больных ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ являются общим патогенетическим фактором формирования сочетанной патологии.
3. Включение ИПП в стандартную бронхолитическую схему лечения больных ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ клинически оправдано и патогенетически обосновано.

Литература:

1. Авдеев С.Н. Могут ли современные лекарственные средства модифицировать течение хронической обструктивной болезни легких? / С.Н. Авдеев // Тер. Архив. – 2008. - № 8. – С. 80-86.
2. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. - № 2. – С. 104-116.
3. Буторов С.И. Обострение хроническое обструктивной болезни легких: современные подходы к терапии / С.И. Буторов // Curierul medical. – 2009. - № 1 (307). – С. 7-12.
4. Лешко О.И. Особенности иммунореабилитационного влияния рекомбинантного пробиотика в комплексном восстановительном лечении больных ХОЗЛ / О.И. Лешко, Н.В. Вантюх, Л.А. Сафронова // Укр. Тер. Архив. – 2012. - № 3-4. – С. 86-92.
5. Фещенко Ю.И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема / Ю.И. Фещенко // Укр. пульмон. журнал. – 2011. - № 2. – С.6.
6. Цой А.Н. Надежды и ожидания от современной фармакотерапии больных хронической обструктивной болезнью легких: исследование UPLIFT / А.Н. Цой // Пульмонология. – 2009. - № 1. – С. 102-110.
7. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. Состояние проблемы / А.Г. Чучалин // Респираторная медицина; Руководство: В 3 т. – М.: Геатар-Медиа, 2007. – Т. 1. – 800 с.
8. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2007. - №2. – С. 5-9.
9. Beghé V. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD / V. Beghé, A. Verduri, M. Roca // Eur Respir J. – 2013. -№ 41. – P. 993-995.
10. Chapman K.R. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease / R.R. Chapman, D.M. Mannino, I.B. Sariano [et al.] // Eur.Respir. J. - 2006. – Vol. 27. – P. 188-207.
11. Klaus F. COPD and Comorbidity / F. Klaus, J. A. Wedzicha, F.M. Wouters // European Respiratory Society Monograph. – 2013. - Vol. 59. - P. 222.
12. Leidy N.K. Evolving concepts in the measurement of treatment effects / N.K. Leidy // Proc. of the Am. Thor. Soc. – 2006. - № 3. – P. 212-217.