

© САВЕЛИХИНА И.А., ОСТРОВСКИЙ Н.Н., 2013

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ III СТАДИИ В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РОФЛУМИЛАСТА

САВЕЛИХИНА И.А., ОСТРОВСКИЙ Н.Н.

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина,
кафедра фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных болезней

Резюме. Представлены особенности нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) III стадии, которые в составе базовой терапии получали препарат рофлумиласт. Обследован 151 больной ХОБЛ III стадии. Верификацию диагноза и его формулировку проводили по материалам приказа МОЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Пульмонология». Обследование проведено до начала и на 30, 90 и 180 день лечения с использованием общепринятых схем терапии в сочетании с препаратом рофлумиласт.

Анализ результатов показал, что наибольшая эффективность отмечается у пациентов с включением в комплексную терапию препарата рофлумиласт продолжительностью 180 дней, так как именно в этот период максимально увеличиваются показатели ФВД.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, рофлумиласт, функция внешнего дыхания.

Abstract. The peculiarities of the disturbances of external respiratory function (ERF) in patients with the third stage of COPD, who received roflumilast are presented. We examined 151 patients with the third stage of COPD. Verification of the diagnosis and its formulation were performed on the basis of the order of the Ukrainian Ministry of Health №128 dated 19.03.2007 «On the approval of clinical protocols of medical care provision in the specialty «Pulmonology». The examination was performed prior to and on the 30th, 90th and 180th days of standard treatment combined with roflumilast.

The analysis of aggregate results showed that the highest efficacy was observed in patients who took roflumilast during 180 days, for in this very period external respiratory function parameters maximally increase.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, roflumilast, external respiratory function.

Постановка проблемы. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и в XXI веке остается одной из основных глобальных проблем здравоохранения, приводящих к высоким показателям инвалидизации и смертности [1]. Учитывая огромные масштабы проблемы и высокую частоту неблагоприятных

осложнений патологии, в настоящее время ведущие мировые эксперты прилагают максимальные усилия, направленные на профилактику и оптимизацию лечения данного заболевания. К сожалению, существует недостаточное количество фундаментальных знаний о клеточных, молекулярных и генетических причинах заболевания, но современная концепция патогенеза ХОБЛ рассматривает ее как хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формиро-

Адрес для корреспонденции: 76018, Украина, г. Ивано-Франковск., ул. Галицкая 93., кв 18. E-mail: iryna.savelikhina@gmail.com – Савелихина Ирина Александровна.

ванием эмфиземы, результатом которого является бронхиальная обструкция [1, 2, 3]. ХОБЛ обусловлена долговременным вдыханием вредных газов и частиц, таких как сигаретный дым, а также хроническими воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей и легочной паренхимы, риск ХОБЛ увеличивается во время обострений [4].

ХОБЛ в первую очередь характеризуется наличием ограничения скорости воздушного потока в результате воспаления и ремоделирования дыхательных путей и часто ассоциируется с разрушением паренхимы легких и развитием эмфиземы. Все шире признается, что ХОБЛ выходит за пределы легких и что многие пациенты имеют несколько системных проявлений, которые могут дополнительно ухудшить функциональные возможности и качество жизни [5]. Кроме того, все чаще ХОБЛ связана с рядом других заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, диабет и метаболический синдром. Системные эффекты и сопутствующие заболевания у пациентов с ХОБЛ увеличивают как риск госпитализации и смертности так и затраты на их лечение [5]. ХОБЛ наряду с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом входит в группу ведущих хронических заболеваний, на их долю приходится более 30% среди всех других форм патологии человека [6].

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении ХОБЛ, от нее страдает больше 10% мирового населения в возрасте старше 40 лет. Бремя болезни особенно высоко в развивающихся странах [4]. По прогнозу ВОЗ на период до 2020 г. ХОБЛ станет не только одной из самых распространенных болезней человека, но войдет в число лидирующих причин смертельных исходов. В то же время ожидается снижение уровня летальности от инфаркта миокарда, онкологических заболеваний, туберкулеза [5, 6].

Эксперты ВОЗ подсчитали, что сегодня умеренно-тяжелую ХОБЛ имеют 80 млн людей [7]. Каждый час от ХОБЛ умирает более 250 людей – то есть каждые 15 секунд где-то на Земле от ХОБЛ умирает человек

[7]. Согласно эпидемиологическим данным, до 15% взрослого населения стран Европы и Северной Америки страдает ХОБЛ. В структуре смертности от различных причин данная патология занимает 4-е место. Согласно прогнозам экспертов ВОЗ к 2020 г. по распространенности ХОБЛ переместится с 12-го места на 5-е, а к 2030 г. уровень смертности по причине ХОБЛ возрастет вдвое [8, 9]. По данным ВОЗ, в 2002 г. в Европе от ХОБЛ умерло 260 тыс. человек. Эта патология стала причиной 2,7% всех смертей, хотя, как считают специалисты, смертность от ХОБЛ явно недооценивается. В России в 2004 г. от ХОБЛ умерло 37806 человек [10]. Эксперты ВОЗ отмечают, что за последние 30 лет уровень смертности от ХОБЛ в мире вырос на 163% [9]. Так, это заболевание встречается в 4-6% взрослого населения Европы. Причем количество больных в Великобритании составляет около 3 млн чел., в Германии - 2,7 млн, в Италии и Франции - по 2,6 млн и в Испании - 1,8 млн [11].

В Украине данной патологии принадлежит первенство среди болезней органов дыхания. По данным «Европейской белой книги легких» (2003), Украина находится в числе стран с наиболее высоким уровнем смертности по причине осложнений ХОБЛ [12]. По данным официальной статистики, в Украине заболеваемость ХОБЛ в 10 раз выше, чем при бронхиальной астме. В процентном отношении ХОБЛ (62,4%) намного опережает другие респираторные заболевания по продолжительности периодов нетрудоспособности в структуре бронхолегочной патологии (для сравнения бронхиальная астма - 21,4%, пневмония - 7,6%) [11, 13, 14, 15].

Соответственно, растет и смертность от ХОБЛ (41,2 на 100000 населения), что в 3,2 раза превышает этот показатель при пневмонии (12,8) и в 34 раза (1,2) при бронхиальной астме [11, 13]. Показатели смертности и инвалидности стремительно растут, прежде всего, среди мужчин в трудоспособном возрасте [10, 11, 13]. Установлено, что пациенты с ХОБЛ переносят от одного до четырех и более обострений заболевания в течение года [13]. Как показали недавно

проведенные исследования, именно частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические затраты [14].

ХОБЛ стала значительным бременем для бюджетов органов здравоохранения. Так, в США только прямые затраты на лечение больных с данной патологией в 2002 году составили более 18 миллиардов долларов, а общие расходы, связанные с этим заболеванием, - более 32 миллиардов [1, 4]. В европейских странах около 74% всех расходов, связанных с ХОБЛ, приходится на потерю трудоспособности пациентов и менее 20% - это прямые затраты на их лечение (около 12% на амбулаторный этап, и 7% - на стационарный) [11, 13].

Для ХОБЛ характерно бессимптомное или малосимптомное начало заболевания с последующим прогрессирующим увеличением тяжести состояния, а также неуклонно нарастающее снижение функции внешнего дыхания (ФВД), и это наиболее специфический и прогностический признак заболевания. К сожалению, часто эта патология диагностируется на поздних стадиях, когда самые современные лечебные программы не позволяют замедлить неуклонное прогрессирование болезни. Важную роль в патогенезе ХОБЛ играет воспаление. Несмотря на сложность и многогранность воспаления при ХОБЛ, в нем все же присутствуют ключевые звенья. Одним из них является фосфодиэстераза (ФДЭ) IV типа - фермент, который регулирует метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в провоспалительных и иммунных клетках, а также катализирует переход цАМФ в его неактивную форму - АМФ. Ингибиторы ФДЭ-4 тормозят разрушение цАМФ и способствуют поддержанию высоких внутриклеточных уровней цАМФ, снижают активность провоспалительных функций клеток [7, 16, 17]. Поэтому создание препарата ингибитора ФДЭ-4-рофлумиласта стало уверенным шагом в борьбе с воспалением при ХОБЛ.

Установлено, что ФДЭ-4 экспрессируется всеми ключевыми клетками воспа-

ления (нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами, эозинофилами), а также гладкомышечными и эпителиальными клетками дыхательных путей, гладкими мышцами и эндотелием сосудов, фибробластами и нервными клетками. Это предопределяет многофакторный механизм действия ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта [7, 16, 17]. Рофлумиласт не предоставляет прямого бронходилатационного эффекта, однако за счет мощного противовоспалительного действия он улучшает функцию внешнего дыхания [7, 16, 17].

Эффективность и безопасность рофлумиласта уже сегодня подтверждена результатами ряда масштабных исследований. В двух 12-месячных плацебо-контролируемых исследованиях приняли участие 3 тыс. пациентов с тяжелым и очень тяжелым течением ХОБЛ (Calverley PMA et al., 2009). Объединенный анализ этих исследований показал, что добавление рофлумиласта к β_2 -агонистам длительного действия в этой категории больных обеспечило достоверное снижение частоты обострений по сравнению с монотерапией бронходилататорами (на 21%) [16]. Еще 2 многоцентровых плацебо-контролируемых двойных слепых 6-месячных исследования III фазы с участием более 1600 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ были посвящены изучению эффективности рофлумиласта в комбинации с сальметеролом и тиотропиумом [16, 17].

Эти клинические исследования доказали, что рофлумиласт обеспечивает существенное и статистически достоверное улучшение показателей функции легких у больных ХОБЛ, которые уже получают базовую терапию бронходилататорами длительного действия (Fabbri LM et al., 2009). Кроме того, как показывает анализ полученных результатов, добавление рофлумиласта к базовой терапии тиотропиумом сопровождалось снижением частоты средне тяжелых обострений на 23%, а при его комбинации с сальметеролом этот показатель составил 37%. В 4-недельном перекрестном исследовании (DC Grootendorst et al., 2007) рофлумиласт обеспечивал су-

щественное сокращение общего количества клеток в индуцированной мокроте больных ХОБЛ - на 34% по сравнению с плацебо ($p=0,0023$), в том числе нейтрофилов на 35,5% ($p=0,0017$) и эозинофилов на 50% ($p=0,0005$). Кроме того, у пациентов группы рофлумапта отмечено достоверное снижение уровней маркеров воспаления в мокроте - ИЛ-8, нейтрофильной эластазы, эозинофильного катионного белка, $\alpha 2$ -макроглобулина [16, 17].

Уже через несколько месяцев после появления на мировом фармацевтическом рынке рофлумапта был включен в международное руководство Глобальной инициативы по борьбе с ХОБЛ (GOLD, 2011), что подчеркивает уникальную значимость этого препарата. Это первый и пока единственный противовоспалительный препарат в арсенале врачей, специально разработанный для лечения ХОБЛ.

Как уже сказано выше, ХОБЛ – мультифакторное заболевание, в патогенезе которого ключевое значение имеет воспаление и нарушение функции внешнего дыхания (ФВД). Наиболее показательным современным методом диагностики патологии легких является спирометрическое исследование функции внешнего дыхания. Без проведения спирометрии невозможно говорить о диагностике и адекватном лечении ХОБЛ.

Спирометрия (основной метод функциональной диагностики при бронхообструктивных заболеваниях) позволяет получить данные, достаточные для оценки обструктивных, рестриктивных или смешанных нарушений внешнего дыхания, выявить признаки гиперинфляции легких [18].

Целью исследования было изучение особенности нарушений ФВД у пациентов с ХОБЛ III стадии в процессе комплексного лечения с использованием рофлумапта.

Методы

Обследован 151 пациент ХОБЛ III стадии. Верификацию диагноза и его формулировку проводили по материалам приказа МОЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. «Об утверждении клинических протоко-

лов оказания медицинской помощи по специальности «Пульмонология» [14]. Клиническое обследование и исследования ФВД проведено 151 пациенту до начала и на 30, 90 и 180 день лечения с использованием общепринятых схем терапии в сочетании с препаратом рофлумапта.

Для изучения эффективности использования предложенных нами программ лечения ХОБЛ III стадии все обследованные были разделены на группы в зависимости от назначенного им лечения. I группа - 85 пациентов, которые получали традиционную базисную терапию без использования рофлумапта. II группа - 66 пациентов, которым в составе базисной терапии назначали препарат рофлумапта делилась на: II-а подгруппа - 31 пациент, которому в составе базисной терапии назначали препарат рофлумапта 500 мкг 1 таблетка 1 раз в сутки курсом 30 дней. II-б подгруппу - 24 пациента, в составе базисной терапии получали препарат рофлумапта 500 мкг 1 таблетка 1 раз в сутки курсом 90 дней, II-в подгруппу - 11 пациентов, в составе базисной терапии получали препарат рофлумапта 500 мкг 1 таблетка 1 раз в сутки курсом 180 дней. Обследовано также 15 практически здоровых лиц (ПЗЛ). Базисная терапия включала: М-холинолитики длительного действия, $\beta 2$ -агонисты короткого действия ингаляционные и системные глюкокортикостероиды.

Результаты и обсуждение

Диагностическим критерием ХОБЛ III стадии является уменьшение $30\% < \text{ОФВ1} < 50\%$ от должных в сочетании с $\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} < 70\%$ и улучшение ОФВ1 не более, чем на 12% от должного после пробы с бронхолитиком, что указывает на неполную обратимость бронхообструкции. ФВД оценивали 151 пациенту путем проведения спирографии, которая осуществлялась с помощью аппарата «Spirocom» (г. Харьков, Украина).

Исследования показали, что до лечения показатели ФВД составляли: ФЖЕЛ, % - $72,69 \pm 3,77$, ОФВ1, % - $38,11 \pm 3,43$, МСВ25%

- $36,21 \pm 3,18$, МСВ50% - $32,62 \pm 2,21$, МСВ75% - $34,41 \pm 3,70$, ОФВ1/ФЖЕЛ,% - $52,42 \pm 3,54$. В процессе проведения исследований у пациентов I группы мы констатировали незначительное улучшение показателей ФВД на 30-й день лечения. Нами не отмечено положительной динамики показателей ФВД на 90-й и 180 день лечения, которые оказались не достоверными, что подробно представлено в таблице 1.

Оценивая данные спирограммы, мы зафиксировали ряд благоприятных изменений, в частности увеличение показателей ОФВ1 - в 1,2 раза ($p1 > 0,01$) у лиц II-а подгруппы исследования (табл. 2) и в 1,18 раза у больных II-б подгруппы исследования ($p1 > 0,01$) по сравнению с исходными данными до начала лечения (табл. 2), хотя данный параметр был - в 2,07 раза и - в 2,12 раза ($p2 > 0,01$) ниже значений в группе контроля. Кроме этого показатель МШВ25 вырос - в 1,08 раза у пациентов II-а подгруппы исследования и в 1,22 раза у лиц II-б подгруппы исследования ($p1 > 0,05$), что было в 1,9 и в 1,7 раза ниже в соответствующих группах исследования ($p2 > 0,05$) от значений в группе контроля (табл. 2). МШВ50 увеличился - в 1,2 раза и в 1,4 раза в обследованных II-а и II-б подгрупп исследования ($p1 > 0,05$). Показатель МШВ75 увеличился в 1,4 раза у больных II-а подгруппы исследования (табл. 2) и в 1,4 раза у лиц II-б подгруппы исследования ($p1 > 0,05$), по сравнению с аналогичными данными до начала лечения пациентов с ХОБЛ III стадии (табл. 2).

Показатель ФЖЕЛ стал больше в 1,10 раза у больных II-а подгруппы исследования и в 1,04 раза у лиц II-б подгруппы исследования ($p1 > 0,05$), по сравнению с аналогичными данными до начала лечения пациентов, но все же остался в -1,33 раза и - в 1,36 ниже по сравнению с ПЗЛ.

ОФВ1/ФЖЕЛ на момент завершения терапии вырос в 1,09 раза по сравнению с данными до лечения ($p1 > 0,05$) при использовании рофлумиласта курсом 30 суток в лечении пациентов ХОБЛ III стадии (табл. 2).

Добавление к базисной терапии препарата рофлумиласт курсом 90 суток привело к лучшей динамике данного показателя, а

именно увеличение в 1,12 раза по сравнению с данными до лечения ($p1 > 0,05$) (табл. 2).

Проведя анализ данных спирографии, мы зафиксировали положительные сдвиги при использовании препарата рофлумиласт курсом 180 суток при лечении ХОБЛ III стадии. Хотим отметить, что выявленные изменения на время повторного обследования имели более благоприятную динамику, по сравнению с таковой в первой группе исследования, так с использованными схемами медикаментозной коррекции II-а и II-б подгруппах исследования. Пролонгированный прием препарата рофлумиласт на фоне базисной терапии привел к увеличению, по сравнению с данными до проведения лечения, показателей ОФВ1 - в 1,28 раза ($p1 > 0,01$), МШВ25 - в 1,28 раза ($p1 > 0,05$), МШВ50 - в 1,52 раза ($p1 > 0,05$), МШВ75 - в 1,43 раза ($p1 > 0,05$) и ОФВ1/ФЖЕЛ - в 1,19 раза ($p1 > 0,05$) по сравнению с данными до проведения лечения, ФЖЕЛ - в 1,07 раза ($p1 > 0,05$).

Но данные параметры оставались ниже значений чем в группе контроля. Нами зафиксировано увеличение показателей ОФВ1 - в 1,28 раза ($p1 > 0,01$), МШВ25 - в 1,24 раза ($p1 > 0,05$), МШВ50 - в 1,5 раза ($p1 > 0,05$), МШВ75 - в 1,3 раза ($p1 > 0,05$), ФЖЕЛ - в 1,05 раза ($p1 > 0,05$), ОФВ1/ФЖЕЛ - в 1,21 раза по сравнению с данными первой группы исследования, где не использовался препарат рофлумиласт (табл. 2).

Следовательно, такое выраженное влияние примененного препарата рофлумиласт, как компонента базисного лечения на восстановление и стабилизацию функции внешнего дыхания при ХОБЛ III стадии, по нашему мнению, объясняется характерным для выбранного нами препарата механизмом действия, направленным на главные звенья воспалительного процесса при ХОБЛ, что стало шагом вперед на пути к усовершенствованию лечения этого заболевания.

Заключение

1. Для фазы ремиссии ХОБЛ III стадии характерно снижение функции внеш-

Таблица 1

Показатели функции внешнего дыхания (%) у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких III стадии в процессе лечения с использованием рофлумапта курсом 30, 90 и 180 суток, (M ± m)

Показатели спирометрии	ПЗО, n=15	Больные П-а подгруппы исследования, n=31		p1	p2	Больные П-б подгруппы исследования, n=24		p1	p2	Больные П-в подгруппы исследования, n=11		p1	p2
		До лечения	После лечения			До лечения	После лечения			До лечения	После лечения		
ФЖЭЛ, %	102,27±0,25	68,27±3,02	74,96±3,41	<0,05	<0,05	72,19±3,33	75,02±4,71	<0,05	<0,05	69,76±3,22	75,06±3,14	<0,05	<0,05
ОФВ ₁ , %	97,39±0,22	39,12±2,59	47,01±2,06	<0,05	<0,05	38,85±4,04	45,89±3,43	<0,05	<0,05	37,25±3,09	47,68±3,76	<0,05	<0,05
МОС ₂₅ , %	77,12±4,81	37,42±3,52	40,42±3,29	<0,05	<0,05	36,93±3,82	45,25±3,68	<0,05	<0,05	37,71±2,02	48,46±3,09	<0,05	<0,05
МОС ₅₀ , %	63,52±2,68	34,28±2,15	43,19±2,62	<0,05	<0,05	33,72±2,57	48,02±2,24	<0,05	<0,05	34,38±3,15	52,31±3,12	<0,05	<0,05
МОС ₇₅ , %	56,94±3,48	35,84±2,68	49,24±2,75	<0,05	<0,05	36,87±3,02	51,41±3,25	<0,05	<0,05	37,24±3,34	53,28±3,81	<0,05	<0,05
ОФВ ₁ /ФЖЭЛ, %	95,22±1,22	57,30±2,32	62,71±2,69	<0,05	<0,05	54,57±2,09	61,17±2,09	<0,05	<0,05	53,39±2,31	63,52±3,72	<0,05	<0,05

Примечания: p1 - достоверность разницы параметров между показателями до лечения и после проведенного лечения; p2 - достоверность разницы параметров между группами исследования и контролем.

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания (%) у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких III стадии I группы исследования (без использования рофлумапта) (M ± m)

Показатели спирометрии	ПЗО, n=15	I группа исследования, n=85											
		До лечения	30-ый день лечения	p1	p2	90-ый день лечения	p1	p2	180-ый день лечения	p1	p2		
ФЖЭЛ, %	102,27±0,25	72,69±3,77	73,16±3,57	<0,05	<0,05	70,12±3,36	>0,05	<0,05	71,24±3,52	>0,05	<0,05		
ОФВ ₁ , %	97,39±0,22	38,11±3,43	39,04±3,03	<0,05	<0,05	37,45±3,09	>0,05	<0,05	37,32±3,26	>0,05	<0,05		
МОС ₂₅ , %	77,12±4,81	36,21±3,18	36,91±3,97	<0,05	<0,05	35,91±2,88	<0,05	<0,05	36,18±3,12	<0,05	<0,05		
МОС ₅₀ , %	63,52±2,68	32,62±2,21	33,22±3,11	<0,05	<0,05	32,88±2,91	<0,05	<0,05	33,87±2,01	<0,05	<0,05		
МОС ₇₅ , %	56,94±3,48	34,41±3,70	34,91±2,56	<0,05	<0,05	34,61±3,91	<0,05	<0,05	34,05±3,27	<0,05	<0,05		
ОФВ ₁ /ФЖЭЛ, %	95,22±1,22	52,42±3,54	52,64±3,14	<0,05	<0,05	53,40±3,71	>0,05	>0,05	52,38±3,38	>0,05	>0,05		

Примечания: p1 - достоверность разницы параметров между показателями до лечения и после проведенного лечения; p2 - достоверность разницы параметров между группами исследования и контролем.

него дыхания (снижение ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ).

2. Пролонгация приема больными ХОБЛ III стадии рофлумиласта в составе базовой терапии до 90 дней по сравнению с 30-дневным курсом характеризуется более значимым улучшением показателей ФВД.

3. Лечение препаратом рофлумиласт, который включен в состав базисной терапии ХОБЛ, привел к наиболее видимому улучшению показателей ФВД именно в той группе пациентов, которые принимали его 180 дней, по сравнению с 30- и 90-дневным сроком лечения, а особенно по сравнению с группой пациентов, которым рофлумиласт не включили в состав базисной терапии.

Литература

1. Barnes, P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. J Barnes., B.R Celli // *ERJ*.-2009. - Vol. 33. -P. 1165-1185.
2. Авдеев, С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С.Н. Авдеев // *Пульмонология*. - 2009. - № 1. - С. 90-101.
3. Кубышева, Н.И. Растворимые антигены ICAM-1 и ICAM-3 при хронической обструктивной болезни легких / Н. И. Кубышева [с соавт.] // *Иммунология*. - 2009. - №5 - С. 55-57.
4. Kazuhiro, Ito. COPD as a Disease of Accelerated Lung Aging // *FR*, Ito Kazuhiro., Peter J. Barnes // *Chest*. - 2009. - Vol 135, No. 1.
5. Barnes, P.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effects beyond the Lungs / P.J. Barnes // *PLoS Med* 7(3): e1000220. doi:10.1371/journal.pmed.1000220.
6. Чучалин, А.Г. Хроническое обструктивное заболевание легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // *Здоров'я України*.-2009.-№15-16. - С.37.
7. Рофлумиласт может кардинально изменить подход к лечению пациентов с ХОБЛ / Ф. Мартинез [и др.] По материалам 19-го Конгресса ERS, 13 сентября, г. Вена, Австрия // *Здоров'я України*.-2009.-№18. - С.12-13.
8. Современные режимы антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей / Зайцев А.А. [и др.] // *Леч. врач*. - 2011. - № 9. <http://www.lvrach.ru/2011/09/7312597>.
9. Butorac-Petanjek, B. Antibiotic therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / B. Butorac-Petanjek [et al.] // *Chemother*. - 2010, 22 (5): 291-297.
10. Фещенко, Ю.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения хронического обструктивного заболевания легких [Материалы IV съезда фтизиатров и пульмонологов Украины, Киев 20-22 октября 2008 г.] / Ю.И. Фещенко // *Укр. пульмон. журн*. - 2008. - № 2. Приложение. - С.7-1.
11. Фещенко, Ю.И. Ведущие специалисты проанализировали текущее состояние проблемы ХОБЛ в Украине и наметили пути ее решения / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина // *Здоровье Украины* – декабрь 2010 - № 24 (253) - С. 31 - 33.
12. Перцева, Т.А. Мышечная дисфункция при ХОБЛ: переоценка проблемы, новые возможности терапии / Т.А. Перцева // *Здоров'я України*.-2009. - №3/1. - С.17.
13. Фещенко, Ю.И. Контроль над ХОЗЛ - возможен ли он сегодня? Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, Т.А. Перцева // *Здоровье Украины* - декабрь 2010 - № 1 (13) - С. 10-11.
14. Фещенко, Ю.И. ХОБЛ в Украине: проблемы и пути их решения // Ю.И. Фещенко // *Здоровье Украины*.-2009. - № 9/1. - С. 3-4.
15. Зыков, К.А., Кларитромицин в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких / К.А. Зыков, А.В. Аверьянов // *Здоров'я України*.-2008. - № 16/1. - С. 29-30.
16. Рофлумиласт достоверно снижает частоту обострений ХОЗЛ: данные анализа исследований // *Здоров'я України*. - 2010. - №20 (249). - С.27.
17. Яшина, Л.А. Рофлумиласт: терапия ХОЗЛ на максимальной глубине / Яшина Л.А., Дзюблик А.Я., Перцева Т.А. // *Здоров'я України*.-2011.-№2. (14). - С.12-13.
18. Полянская, М.А. Спирометрия в вопросах и ответах / М.А. Полянская // *Здоров'я України*.-2009.-№2/1. - С.38-39.
19. Приказ МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Пульмонология».

Поступила 07.03.2013 г.

Принята в печать 05.09.2013 г.

Сведения об авторах:

Савелихина И.А. - магистр медицины кафедры фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных болезней ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»;
Островский Н.Н. - профессор, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных болезней ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет».