

А. І. Ячник, А. С. Свінціцький, С. В. Шупер

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ: ПАРАЛЕЛІ І ПЕРЕХРЕСТЯ КОМОРБІДНОСТІ

ДУ «Національний Інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України»
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

ХРОНИЧЕСКОЕ ОБСТРУКТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: ПАРАЛЛЕЛИ И ПЕРЕКРЕСТКИ КОМОРБИДНОСТИ

А. И. Ячник, А. С. Свинцицкий, С. В. Шупер

Резюме

Проблема коморбидности двух наиболее распространенных в Украине заболеваний — хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) — является одной из важнейших в клинической медицине.

В статье представлен анализ сведений современной литературы о коморбидности ХОЗЛ и ИБС. Детально рассмотрены вопросы распространенности, особенностей течения ИБС у больных ХОЗЛ, нарушений геометрии сердца. Выделены как общие клинические черты, которые хорошо изучены, так и клинические и патогенетические особенности, которые до сих пор изучены недостаточно — состояние иммунной системы, некоторых цитокинов, эйкозаноидов и их влияние на макро- и микроциркуляцию при сочетанном течении ХОЗЛ и ИБС. На основании решения выделенных проблем в изучении ассоциации ХОЗЛ и ИБС будут определены направления их рациональной коррекции.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, коморбидность

Укр. пульмонолог. журнал. 2014, № 3, С. 38–42.

Ячник Анатолій Іванович

ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології
ім. Ф.Г.Яновського НАМН України»

Головний науковий співробітник

Д. мед. н., професор

10, вул. М. Амосова, Київ, 03680, Україна

Тел./факс: 38044-275-70-85, yachnik@ifp.kiev.ua

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CORONARY ARTERY DISEASE: PARALLELS AND CROSSROADS OF COMORBIDITY

A. I. Yachnyk, A.S. Svintsitsky, S. V. Shuper

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and coronary artery disease (CAD) comorbidity is one of the most challenging problems of clinical medicine.

The article reviews current literature data regarding COPD and CAD comorbidity. The prevalence, clinical features of CAD in COPD patients and heart chambers geometry disturbances are described in details. Basic well-studied clinical features, as well as symptoms and pathogenesis peculiarities, described less thoroughly, such as immunity condition, certain cytokines and eicosanoids metabolism, influencing macro- and microcirculation in COPD and CAD, are presented. Highlighted scientific topics of research regarding COPD and CAD comorbidity would determine reasonable approaches to the management of these conditions.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, comorbidity.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 3:38–42.

Anatolii I. Yachnyk

SO "National institute of phthiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine"

Chief research assistant

Doctor of medicine, professor

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine

Tel./fax: 38044-275-70-85, yachnik@ifp.kiev.ua

Проблема коморбідності двох найбільш розповсюджених в Україні та світі захворювань — хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) — є однією із найбільш важливих у внутрішній медицині [10, 28, 5]. Спільні фактори ризику для двох хвороб — куріння тютюну, стреси, створюють передумови до їх поєданого перебігу. Постаріння населення, шкідливі звички, гіподинамія, нераціональне харчування, погіршення екологічної ситуації вносять свій несприятливий внесок до сполучення ХОЗЛ та ІХС. Співіснування декількох хвороб змінює перебіг кожної з них, сприяє більш ранньому формуванню ускладнень і створює труднощі для терапії. Ось чому останнім часом у міжнародних консенсусах та вітчизняному протоколі щодо ХОЗЛ враховується і лікування супутніх захворювань та станів [22].

Чисельність хворих із ХОЗЛ невинно зростає. У осіб старше 40 років розповсюдженість ХОЗЛ складає 10,1 %. Саме ХОЗЛ є найчастішою причиною звертань до лікарів, викликів «швидкої допомоги», госпіталізацій. ХОЗЛ на даному етапі займає 4-е місце серед усіх причин смерті, що складає 4 % у загальній структурі. До 2020 року очікується значимість ХОЗЛ як причини смерті в світі, що стоятиме на третьому місці [22, 37, 33].

На сучасному етапі ХОЗЛ розглядають як захворювання дихальних шляхів і легень із системними наслідками [2, 40]. До

основних системних проявів ХОЗЛ відносять гіпотрофію та дисфункцію скелетних м'язів [14], остеопороз, анемію, серцево-судинні ускладнення, депресію тощо.

Серед провідних, але не завжди розпізнаних причин смерті хворих на ХОЗЛ, є ІХС і серцева недостатність (СН). За даними масштабних популяційних досліджень ризик смерті від серцево-судинних захворювань у хворих на ХОЗЛ підвищений у 2–3 рази і складає приблизно 50 % від загальної кількості смертельних випадків [11]. У пацієнтів із ХОЗЛ частота госпіталізацій з приводу серцево-судинних захворювань вища, ніж з приводу тільки ХОЗЛ. При цьому найбільш частими причинами госпіталізації є серцева СН та ІХС [3]. Зниження ОФВ₁ на кожні 10 % супроводжувало зростання серцево-судинної летальності на 28 %, а ризик нефатальних форм ІХС — на 20 %.

Незважаючи на поліпшення діагностики захворювання, розробку сучасних схем і методів лікування, ефективність терапії ХОЗЛ у хворих залишається достатньо низькою. Найчастішою причиною цього є коморбідність ХОЗЛ із ІХС, яка зустрічається у 57,5 % хворих [9] і сприяє формуванню синдрому взаємного обтяження та „порочного“ кола, до якого приєднуються інші патогенетичні механізми, що погіршують перебіг ХОЗЛ [27, 28], та негативно впливають на ефективність базисного лікування хвороби. Численними дослідженнями були вивчені деякі механізми асоціації ХОЗЛ і ІХС, проте, значна кількість механізмів їх поєднання до теперішнього часу залишаються вивченими недостатньо.

Відмова від паління при ХОЗЛ дозволяє гальмувати прогресування захворювання та зменшити ступінь проявів його симптомів. Дослідження Lung Health Study III продемонструвало, що у більшості хворих, які кинули палити або палили періодично, смертність від усіх причин знизилась порівняно із курцями на 45 % та 30 % відповідно, частота кардіальної смерті — на 65 % і 54 % відповідно [18]. Навпаки, продовження паління було 3-м за значимістю предиктором смерті після ІХС, ХОЗЛ. Епідеміологічні дослідження показали, що не тільки активне, але і пасивне паління, підвищує ризик розвитку коронарної хвороби серця. Сигаретний дим негативно впливає на ангіогенез ендотелію артерій при ХОЗЛ, що приводить до ушкодження клітин та розвитку кардіальної патології, схильності до атерогенних та тромботичних ускладнень [16]. Інший фактор ризику ХОЗЛ — атмосферне забруднення поллютантами — суттєво впливає на розвиток кардіальних подій: впродовж періодів підвищеної забрудненості повітря поллютантами у пацієнтів із ХОЗЛ зростає рівень смертності від серцевих захворювань [6, 49].

Клінічні прояви ХОЗЛ описані за двома основними фенотипами — емфізематозним (із переважанням задишки) та бронхітичним (із переважанням кашлю та продукції мокротиння). Проте, у повсякденній практиці чітко розмежування фенотипів провести достатньо важко. Зниження ОФВ₁ є характерним при ХОЗЛ внаслідок місцевого та системного запалення і фактором ризику захворюваності та смертності від серцево-судинної патології незалежно від статусу паління. Показник ОФВ₁ є одним із ключових орієнтирів для вибору не тільки клінічної групи згідно із рекомендаціями GOLD-2013 і обсягу лікування, але і прогностично несприятливим фактором підвищення ризику смерті.

Тісний взаємозв'язок загострення ХОЗЛ із ІХС, зважаючи на їх розповсюдженість, дозволяє спроектувати коморбідність ХОЗЛ та ІХС у фокус ретельної уваги [34]. У пацієнтів із ХОЗЛ спостерігається сприйняття нападів задишки при ІХС під прояви ХОЗЛ, пізніше звертання за медичною допомогою у разі гострих коронарних подій, підвищена частота інфаркту міокарду (ІМ) порівняно із середньою в популяції. У хворих із поєднанням ІМ та ХОЗЛ, частіше, ніж без ХОЗЛ, виникають ускладнення ІМ у вигляді порушень ритму та провідності [11, 36]. Проте, рутинні клінічні характеристики перебігу ХОЗЛ за умови його поєднання із ІХС достатньо часто залишаються поза увагою дослідників.

Найбільш часто в полі зору є структурно-функціональні зміни міокарду, що виявляються завдяки сучасним методам дослідження (доплерехокардіоскопія) [29, 4]. У пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ІХС виявлені структурно-функціональні порушення серцево-судинної системи характеризуються поряд із виразною легеневою гіпертензією малого кола та діастолічною дисфункцією правого шлуночка (ПШ) і розвитком гіпертрофії, діастолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ), яка реєструвалася у 98,2 % досліджених пацієнтів і передувала систолічній, більш значущим збільшенням систолічного тиску в легеневій артерії порівняно з хворими тільки на ХОЗЛ [8, 38]. Вже при середній тяжкості ХОЗЛ була наявною легенева гіпертензія, частота виявлення якої зростала із тяжкістю захворювання поряд із збільшенням загального легеневого опору. Наявність сполучення ХОЗЛ із ІХС обумовлювало і зміни геометрії ЛШ у 24 % мінливість товщини задньої стінки ЛШ, переважання концентричної та ексцентричної гіпертрофії ЛШ. Поєднання змін морфології і функції ЛШ сприяло виник-

ненню СН і обтяженню клінічного перебігу такої коморбідності порівняно з тими, що виникали при ХОЗЛ [17]. Всі ці зміни формувалися на тлі системного запалення та активації багатьох нейрогуморальних систем.

Більш інформативною характеристикою ХОЗЛ, яка суттєво впливає на якість життя та прогноз пацієнтів, є частота загострень [35, 40, 50]. Існує думка, що частота загострень обумовлена індивідуальними особливостями та схильністю до загострень у таких пацієнтів. При цьому у дослідженні ECLIPSE відзначено, що у 23 % пацієнтів не спостерігалось загострень протягом останніх 3 років, в той же час у 12 % хворих за той же період було більше 2 загострень [23]. Системне запалення при ХОЗЛ та при ІХС можуть сформувати підвищений потенціал для ускладнень обох захворювань. Ось чому існує нагальна потреба ретельного вивчення патогенетичних характеристик не тільки загострення ХОЗЛ, але і його стабільного періоду для визначення прогностичних факторів ризику загострення ХОЗЛ у пацієнтів за умови його асоціації з ІХС.

Атеросклеротичний процес, наслідком якого є ІХС, супроводжується порушенням синтезу ейкозаноїдів як показників активації клітин ендотелію при поєднаному перебігу ХОЗЛ і ІХС. Ейкозаноїди, зокрема, лейкотрієн В₄, який є продуктом перетворення арахідонової кислоти, продукується нейтрофілами. Рекрутовані до місця запалення нейтрофіли — основні клітини запалення при ХОЗЛ, а також епітеліальні клітини бронхів продукують інтерлейкін (ІЛ)-8, який сам є хемоатрактантом для нейтрофілів. Лейкотрієн В₄ є також хеміатрактантом для нейтрофілів, сприяє фіксації на ендотелії імунних комплексів. Залучення їх до судинного русла може посилювати системне запалення. При цьому у крові у десятки разів підвищується вміст С-реактивного білку, фібриногену, протромбіну, що додатково моделює гіперкоагуляцію та є несприятливим предиктором ускладнень як при ХОЗЛ, так і при ІХС [20]. Процес завершення запалення здійснюється за допомогою медіаторів стадії завершення запального процесу, зокрема, ліпоксинів (ліпоксину А₅). Навіть у стабільний період ХОЗЛ при його поєднанні з ІХС у формі дифузного кардіосклерозу підвищення рівня ліпоксину А₅ поєднувалось із зниженням толерантності до фізичного навантаження у хворих та свідчило про збереження активного та інтенсивного персистуючого запалення у досліджених осіб. В той же час ліпоксин А₅ має здатність гальмувати міграцію нейтрофілів шляхом пригнічення їх хемотактичної активності, тобто — інгібувати процеси нейтрофільного запалення [15]. Лейкотрієни є бронхо- та вазоконстрикторами, які можуть провокувати порушення руху клітин крові по мікросудинах — тромбоцитів та еритроцитів і приводити до мікроциркуляторних порушень при обох захворюваннях — ХОЗЛ та ІХС. Сучасні препарати для корекції вмісту цистеїнілових лейкотрієнів є не зовсім прийнятними для впливу на лейкотрієн В₄. Ось чому омега-3 поліненасичені жирні кислоти, які є матеріалом для синтезу ейкозаноїдів, що володіють позитивним профілем біологічної дії, можуть бути використаними при лікуванні поєднання ХОЗЛ і ІХС для зменшення виразності системного запалення.

Відомо, що при системному запаленні при ХОЗЛ багато прозапальних та протизапальних медіаторів (цитокінів), які підтримують системне запалення, секретують активовані імуннокомпетентні клітини. Дослідження стану імунної системи при кожному із захворювань — при ХОЗЛ та при ІХС продемонструвало наявність вторинного імунodefіцитного стану, проте, особливості вмісту імуннокомпетентних клітин та їх спів-

відношення, функціональна активність при поєднанні ХОЗЛ та ІХС залишаються з'ясованими недостатньо.

Ключовими цитокинами при поєднанні ХОЗЛ та ІХС визначені інтерлейкіни (ІЛ)-8 та ІЛ-6 [26].

Підвищена продукція деяких із них, наприклад, інтерлейкіну (ІЛ)-6 у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, поєданого з ІХС, може приводити до гіперкоагуляції та тромбозів, що поряд із підсиленням запалення за рахунок рекрутменту лейкоцитів у периферичне мікроциркуляторне русло, сприятиме розриву атеросклеротичної бляшки та гострим коронарним подіям. У пацієнтів із ХОЗЛ дослідження агрегаційної активності тромбоцитів продемонструвало на ранніх етапах гальмування формування тромбоцитарного тромбу, а посилення проявів ХОЗЛ із підвищенням інтенсивності задишки та погіршенням показників функції зовнішнього дихання супроводжувалося збільшенням агрегаційної здатності тромбоцитів. Базисне лікування ХОЗЛ не впливало на активність та морфологічні характеристики тромбоцитів [16]. Це створювало підстави для розвитку мікро-, а потім — і макрореологічних порушень та для розвитку ускладнень не тільки при ХОЗЛ, але і при ІХС. Проте, як показали дослідження ХОЗЛ, мікрореологічні порушення реалізуються не тільки за участю тромбоцитів.

У пацієнтів із ХОЗЛ було показано змінення цитоархітекони клітинних мембран на прикладі мембран еритроцитів і продемонстроване зменшення дифузії речовин крізь мембрану, зменшення здатності мембран до розриву за рахунок зсувів кількості деяких фосфоліпідів та ліпідів у мембранах внаслідок негативного впливу професійних факторів [24]. Активація лімфоцитів при запаленні внаслідок ХОЗЛ та ІХС супроводжується появою в крові та інших середовищах організму хворих диференцированих молекул, які включені до глобальної імунологічної сітки і є білковими комунікаторами на поверхні клітин. Внаслідок цього доступність мембран еритроцитів для токсичних речовин, підвищення їх жорсткості при ХОЗЛ зменшувало їх здатність до реформованості, сприяло утворенню «монетних стовпчиків» у мікросудинах [7] та збільшувало ризик появи ускладнень з боку ІХС.

Проте, стан спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, її зв'язок із вмістом ейкозаноїдів, зокрема, тромбоксану, показниками морфології та функції еритроцитів у мікросудинах у пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ІХС потребує вивчення з метою проведення раціональної корекції.

Зміни функції ендотелію за рахунок дії на нього прозапальних медіаторів також можуть приводити до гемореологічних розладів. Активованій ендотелій судин у пацієнтів із ХОЗЛ може самостійно ставати важливим джерелом синтезу різних цитокінів, молекул адгезії із прозапальними властивостями.

При цьому необхідним є комплексне вивчення стану мікроциркуляторного русла, факторів, що на нього впливають, для розуміння зв'язку між ними у пацієнтів із такою коморбідністю.

Відомо, що навіть незначне збільшення швидкості кровотоку, пов'язане із життєдіяльністю організму, приводить до змін гемореологічних умов у судинах, збільшенню напруги зсуву поміж шарами крові, перерозподілу клітин крові в судинному руслі. Тромбоцити, що займають крайове положення у судині, активуються, підвищується можливість їх адгезії до судинної стінки. При збереженій функції ендотелію у відповідь на гемодинамічні зміни ендотеліоцитами посилюється синтез оксиду азоту (NO) і простагліцину, що приводить до розширення судин. Внаслідок порушення функції ендотелію при поєднанні ХОЗЛ і

ІХС, продукція факторів релаксації наслідків гемодинамічної реакції не відбувається, активовані тромбоцити звільнюють біологічно активні речовини (в тому числі тромбоксани), які потенціюють ризик внутрішньосудинного тромбоутворення. Вивчення продукції тромбоксанів, стану агрегаційної здатності тромбоцитів і мікрореології при поєданому перебігу ХОЗЛ та ІХС допоможе визначити особливості порушень мікроциркуляції та спрямувати терапевтичні зусилля на їх поліпшення.

Ендотелій-залежний та ендотелій-незалежний стан великих судин та їх взаємозв'язок із факторами, що впливають на формування порушення функції ендотелію у пацієнтів із ХОЗЛ, поєданим з ІХС, є недостатньо визначеними. Однією із важливих функцій ендотелію є синтез ним NO. Надлишкова секреція прозапальних цитокінів при ХОЗЛ та ІХС стимулює створення індуцибельної NO-синтази, яка, з свою чергу, є джерелом синтезу молекул NO із деструктивним потенціалом, підвищенню сумарної концентрації метаболітів NO, тобто сприяє виникненню нітрозивного стресу [13]. З одного боку, виразність останнього зростає із підвищенням стадії ХОЗЛ. З другого боку, ушкодження ендотелію при ІХС може знижувати NO-продукуючу функцію ендотелію. Розвиток хронічної серцевої недостатності пов'язаний саме із недостатністю продукції NO. Проте, стан оксид-азот-продукуючої функції ендотелію у пацієнтів із ХОЗЛ, поєданим з ІХС, потребує вивчення для визначення напрямів ефективного лікувального впливу.

Асоціація ХОЗЛ та ІХС значно підсилює виразність системного запалення за рахунок активації нейтрофілів, які стимулюють продукцію матриксних металопротеїназ. Останні відіграють одну із важливих ролей у розвитку ускладнень — емфізема легень за рахунок стимуляції руйнування колагену легеневої тканини [41], але можуть бути і незалежними факторами виникнення ІХС. Вміст цих ензимів в сироватці крові при поєднанні ХОЗЛ та ІХС був суттєво вищим, ніж тільки при ХОЗЛ та збільшувався залежно від стадії хвороби. Визначення функціональної активності фагоцитуючих клітин та її корекція сприятиме зменшенню ризику прогресування хвороби

Внаслідок активації клітин (системне запалення, гіпоксія) змінюється їх генетичний склад. У пацієнтів із бронхіальною астмою були продемонстровані цитогенетичні порушення, тяжкість яких зростала із тяжкістю захворювання [25, 39]. Цитогенетичний статус клітин при ХОЗЛ, поєданому з ІХС, може бути маркером активності системного запалення для пошуку ефективних напрямів діагностики та прогнозу ризику загострення і для підвищення ефективності лікування.

Провідним при ХОЗЛ є місцеве запалення [1], проте, залишається невизначеним стан показників місцевого запалення, таких як вміст основних цитокінів, стан оксидантно-антиоксидантного статусу у пацієнтів із асоційованим перебігом ХОЗЛ та ІХС.

Таким чином, розуміння загальних механізмів розвитку і прогресування ХОЗЛ і ІХС є своєчасним і важливим як для діагностики такого сполучення, так і для розробки нових підходів до лікування.

Серед лікувальних заходів у пацієнтів із ХОЗЛ та ІХС найважливішим є використання базисних засобів, проте, у значній частині хворих вони не давали очікуваного ефекту [32, 10]. Із засобів додаткового впливу розглядалися антиоксиданти — кверцетин, аскорбінова кислота, препарати плейотропного ефекту — тіоктова кислота, тіотріазолін, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, лікарські засоби, що поліпшують стан мікроциркуляції [16], статини. Важливе значення приділяється

донаторам оксиду азоту — препаратам L-аргініну [30] за рахунок антигіпоксичної, мембраностабілізуючої, цитопротекторної, антиоксидантної, дезінтоксикаційної дії, зниження активності і адгезії лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічення синтезу протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, запобігання, таким чином, утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, інгібіції синтезу ендотеліну-1 [13], який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладеньком'язових клітин судинної стінки, стимулювання діяльності підгрудинної залози, що продукує Т-клітини.

Найбільш загрозованим станом для пацієнта із ХОЗЛ є загострення хвороби. Воно суттєво погіршує бронхіальну прохідність, підвищує швидкість формування ускладнень. Тому розробка методів прогнозування загострення для його своє-

часного попередження є важливим завданням сучасного ведення хворого із ХОЗЛ. На підставі визначених патогенетичних механізмів асоційованого перебігу ХОЗЛ та ІХС розробка прогностичних маркерів загострення ХОЗЛ, поєданого з ІХС, дозволить прогнозувати розвиток загострення та розробити заходи профілактики.

Таким чином, у факторах ризику, клінічних проявах ХОЗЛ та ІХС є спільні риси, а у патогенетичних механізмах — не тільки спільні, але і дискусійні моменти, що обумовлюють спрямування досліджень при поєднанні ХОЗЛ та ІХС. Ретельне їх вивчення сприятиме розробці напрямів корекції, прогнозування і профілактики розвитку загострень ХОЗЛ, поєданого з ІХС, що є вельми актуальним для підвищення ефективності лікування та якості життя хворих.

ЛІТЕРАТУРА

- Актуальные проблемы лечения больных ХОЗЛ [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, А. Я. Дзюблик [и др.] // *Здоров'я України*. — 2011. — № 2 (14). — С. 10–11.
- Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание [Текст] / С. Н. Авдеев // *Пульмонология*. — 2007. — № 2. — С. 104–112.
- Авдеев, С. Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // *Пульмонология*. — 2008. — № 1. — С. 5–13.
- Алиева, К. М. Ремоделирование и диастолическая функция правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста [Текст] / К. М. Алиева, М. И. Ибрагимова, К. А. Масуев // *Пульмонология*. — 2007. — № 5. — С. 80–83.
- Архипов, В. В. Хроническая обструктивная болезнь легких: фармако-экономические аспекты [Текст] / В. В. Архипов // *Пульмонология*. — 2010. — № 4. — С. 99.
- Васильева, О. С. Хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные факторы [Текст] / О. С. Васильева // *Пульмонология*. — 2007. — № 6. — С. 5–11.
- Гаврисюк, В. К. Нарушения сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой [Текст] / В. К. Гаврисюк // *Укр. пульмон. журнал*. — 2000. — № 2 (додаток). — С. 31–32.
- Горелик, Л. П. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких при сочетании с ишемической болезнью сердца [Текст] / Л. П. Горелик, Е. Н. Калманова, З. Р. Айсанов [и др.] // *Пульмонология*. — 2010. — № 1. — С. 100–105.
- Кароли, Н. А. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н. А. Кароли, Е. Е. Орлова, А. В. Марков, А. П. Ребров // *Терапевт. архив*. — 2008. — № 3. — С. 20–23.
- Кузубова, Н. А. Влияние ингаляционной глюкокортикостероидной терапии на эндотелиальную функцию и состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н. А. Кузубова, В. Е. Перлей, А. Ю. Гичкин [и др.] // *Пульмонология*. — 2007. — № 5. — С. 84–87.
- Мостовий, Ю. М. Хронічне обструктивне захворювання легень і хронічні серцево-судинні захворювання. Фокус на антитромбоцитарну терапію [Текст] / Ю. М. Мостовий, Л. В. Распутіна // *Сімейна медицина*. — 2011. — № 1. — С. 41–45.
- Нитрозивный стресс и растворимые дифференцировочные молекулы при обострении хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Л. Б. Постникова, Н. И. Кубышева, М. В. Болдина [и др.] // *Пульмонология*. — 2012. — № 1. — С. 35–39.
- Особенности содержания эндотелина-1 и эндобронхиальной концентрации метаболитов оксида азота при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Л. Б. Постникова, Н. И. Кубышева, Р. З. Миндубаев [и др.] // *Пульмонология*. — 2010. — № 2. — С. 108–112.
- Перцева, Т. А. Противовоспалительная терапия при ХОБЛ: возможные пути оптимизации / Т. А. Перцева // *Здоров'я України*. — 2008. — № 16(1). — С. 44–45.
- Перцева, Т. А. Выраженность системных воспалительных реакций у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Т. А. Перцева, Н. А. Санина // *Пульмонология*. — 2013. — № 1. — С. 38–41.
- Привалова, Е. В. Тромбоцитарная дисфункция у длительно курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е. В. Привалова, Т. В. Вавилова, Н. А. Кузубова // *Пульмонология*. — 2010. — № 2. — С. 40–45.
- Рябова, А. Ю. Особенности ремоделирования сердца при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А. Ю. Рябова, М. М. Кириллов // *Пульмонология*. — 2010. — № 6. — С. 78–82.
- Сахарова, Г. М. Табакокурение как фактор риска болезней человека [Текст] / Г. М. Сахарова, С. Н. Антонов, С. А. Андреева // В кн.: Чучалин А. Г. (ред.). *Респираторная медицина*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. — Т. 2. — 771 с.
- Современные возможности мониторинга и подбора антиагрегантной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е. В. Привалова, Н. А. Кузубова, Т. В. Вавилова [и др.] // *Пульмонология*. — 2011. — № 3. — С. 59–63.
- Титов, В. Н. Дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот как основа патогенеза атеросклероза [Текст] / В. Н. Титов, В. В. Кухарчук // *Международный медицинский журн.* — 2001. — № 2. — С. 19–27.
- Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А. В. Аверьянов, А. Г. Чучалин, А. Э. Поливанова [и др.] // *Терапевт. архив*. — 2009. — № 3. — С. 9–15.
- Фещенко, Ю. И. Глобальная стратегия диагностики, лечения, профилактики ХОЗЛ: что нового в 2013 году? [Текст] / Ю. И. Фещенко // *Здоров'я України*. — 2013. — № 17 (318). — С. 45–46.

REFERENCES

- Feshchenko Yul, Yashina LA, Dzyublyk AY. Aktualnyye problemy lecheniya bolnykh KHOZL (Actual problems of treatment of patients with COPD). *Zdorovya Ukrainy*. 2011;No 2(14):10–11.
- Avdeyev SN. Khronicheskaya obstruktiivnaya bolezнь legkikh kak sistemnoye zabolevaniye (Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease). *Pulmonologiya*. 2007;No 2:104–112.
- Avdeyev SN, Baymakanova GE. KHOBL i serdechnyye zabolevaniya: mekhanizmy asotsiatsii (COPD and cardiovascular disease: mechanisms of association). *Pulmonologiya*. 2008;No 1:5–13.
- Aliyeva KM, Ibragimova MI, Masuyev KA. Remodelirovaniye i diagnosticheskaya funktsiya pravogo zheludochka u bolnykh khronicheskoy obstruktiivnoy boleznyu legkikh pozhilogo i starcheskogo vozrasta (Remodeling and diastolic right ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease in elderly). *Pulmonologiya*. 2007;No 5:80–83.
- Arkhipov VV. Khronicheskaya obstruktiivnaya bolezнь legkikh: farmako-ekonomicheskiye aspekty (Chronic obstructive pulmonary disease: pharmacological and economic aspects). *Pulmonologiya*. 2010;No 4:99.
- Vasilyeva OS. Khronicheskaya obstruktiivnaya bolezнь legkikh i professionalnyye faktory (Chronic obstructive pulmonary disease and occupational). *Pulmonologiya*. 2007;No 6:5–11.
- Gavrysyuk VK. Narusheniya serdechno-sosudistoy sistemy u bolnykh bronkhialnoy astmoy (Disorders of the cardiovascular system in patients with bronchial asthma). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2000;No 2(application):31–32.
- Gorelik LP, Kalmanova EN, Aysanov ZR, et al. Funktsionalno-strukturnyye izmeneniya serdtsa pri khronicheskoy obstruktiivnoy bolezni legkikh pri sochetanii s ishemicheskoy boleznyu serdtsa (Functional-structural changes of the heart in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary artery disease). *Pulmonologiya*. 2010;No 1:100–105.
- Karoli NA, Orlova EE, Markov AV, Rebrov AP. Komorbidnost pri khronicheskoy obstruktiivnoy bolezni legkikh (Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Terapevt. arkhiv*. 2008;No 3:20–23.
- Kuzubova NA, Perley VE, Gichkin AY, et al. Vliyaniye ingalyatsionnoy glyukokortikosteroidnoy terapii na endotelialnyuyu funktsiyu i sostoyaniye legochno-serdechnoy gemodinamiki u bolnykh khronicheskoy obstruktiivnoy boleznyu legkikh (Effect of inhaled glucocorticosteroid therapy on endothelial function and the state of cardiopulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Pulmonologiya*. 2007;No 5:84–87.
- Mostovyy YuM, Rasputina LV. Khronichesk obstruktiivne zakhvoryuvannya legen i khronichni sersevo-sudynni zakhvoryuvannya. Fokus na antytrombotsitarnu terapiyu (Chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart disease. Focus on antiplatelet therapy). *Simeyna medyt-sina*. 2011;No 1:41–45.
- Postnikova LB, Kubysheva NI, Boldina MV, et al. Nitrozivnyy stress i rastvorimyye differentsirovchyye molekuly pri obostrenii khronicheskoy obstruktiivnoy bolezni legkikh (Nitrosive stress and soluble differentiation molecules during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease). *Pulmonologiya*. 2012;No 1:35–39.
- Postnikova LB, Kubysheva NI, Mindubayev RZ, et al. Osobennosti soderzhaniya endotelina-1 i endobronkhialnoy kontsentratsii metabolitov oksida azota pri khronicheskoy obstruktiivnoy bolezni legkikh (Features of the content of endothelin-1 and endobronchial concentrations of nitric oxide metabolites in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Pulmonologiya*. 2010;No 2:108–112.
- Pertseva TA. Protivovospalitel'naya terapiya pri KHOBL: vozmozhnyye puti optimizatsii (Anti-inflammatory therapy in COPD: possible ways of optimizing). *Zdorovya Ukrainy*. 2008;No 16(1):44–45.
- Pertseva TA, Sanina NA. Vyrashchenost sistemnykh vospalitelnykh reaktsiy u bolnykh khronicheskoy obstruktiivnoy boleznyu legkikh (Severity of the systemic inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Pulmonologiya*. 2013;No 1:38–41.
- Privalova EV, Vavilova TV, Kuzubova NA. Trombotsitarnaya disfunktsiya u dlitelno kuruyashchikh patsiyentov s khronicheskoy obstruktiivnoy boleznyu legkikh (Platelet dysfunction in long-term smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Pulmonologiya*. 2010;No 2:40–45.
- Ryabova AY, Kirillov MM. Osobennosti remodelirovaniya serdtsa pri bronkhialnoy astme i khronicheskoy obstruktiivnoy boleznyu legkikh (Features of cardiac remodeling in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease). *Pulmonologiya*. 2010;No 6:78–82.
- Chuchalin AG, Sakharova GM, Antonov SN, Andreyeva SA. Respiratornaya meditsina. Tabakokureniye kak faktor riska bolezney cheloveka (Respiratory Medicine. Smoking of tobacco as a risk factor for human disease). Moscow: GEOTAR-Media, 2007;2:771 p.
- Privalova EV, Kuzubova NA, Vavilova TV, et al. Sovremennyye vozmozhnosti monitoringa i podbora antiagregatnoy terapii u bolnykh khronicheskoy obstruktiivnoy boleznyu legkikh (Modern monitoring and selection of antiplatelet therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Pulmonologiya*. 2011;No 3:59–63.

23. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца [Текст] / И. Л. Горелик, Е. Н. Калманова, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. — 2010. — № 1. — С. 100–105.
24. Храмов А. В. Белковый и липидный состав клеточных мембран эритроцитов у пациентов с профессиональным бронхитом [Текст] / А. В. Храмов, В. П. Иванов, О. Н. Бачинский // Пульмонология. — 2012. — № 1. — С. 75–77.
25. Чернюк Н. В. Интерлейкины та асоціації акроцентричних хромосом як імунитогенетичні параметри важкості перебігу бронхіальної астми [Текст] / Н. В. Чернюк // Укр. мед. альманах. — 2001. — Т. 4, № 1. — С. 179–182.
26. Черняев А. Л., Самсонова М. В. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза [Текст] / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова // Consilium Medicum Ukraina. — 2011. — № 5 (1). — С. 9–14.
27. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Ч. 1. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы [Текст] / А. Г. Чучалин // Рус. мед. журн. — 2008. — № 2. — С. 58–65.
28. Чучалин А. Г. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD) [Текст] / А. Г. Чучалин. — Москва: Атмосфера, 2007. — 782 с.
29. Шойхет Я. Н. Клинико-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии хронической сердечной недостаточности [Текст] // Я. Н. Шойхет, Е. Б. Клестер // Пульмонология. — 2008. — № 2. — С. 62–67.
30. Ячник А. И. Инфузионная терапия в профилактике и лечении системных проявлений ХОЗЛ [Текст] / А. И. Ячник Матер. симпозиуму «Неінтенсивна інфузійна терапія у фізіологічній пульмонології та інших галузях медицини», 27–28 вересня 2012, Донецьк // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2012. — № 3 (26). — С. 282–284.
31. Ameille J. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a poorly understood disease [Text] / J. Ameille // Rev. Mal. Respir. — 2006. — Vol. 23 (4). — P. 119–130.
32. Beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD [Text] // N. Hizawa, H. Makita, Y. Nasuhara [et al.] // Chest. — 2007. — Vol. 132 (5). — P. 1485–1492.
33. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections [Text] / D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 27 (2). — P. 397–412.
34. Chronic obstructive pulmonary disease — an independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease [Text] / K. R. Chapman, D. M. Mannino, J. B. Soriano [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 10. — P. 1006–1013.
35. Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Text] / E. S. Wan, D. L. DeMeo, C. P. Hersh [et al.] // Respir. Med. — 2011. — Vol. 105. — P. 588–594.
36. Donaldson, G. C. COPD exacerbations: 1. Epidemiology [Text] / G. C. Donaldson, J. A. Wedzicha // Thorax. — 2006. — Vol. 61 (2). — P. 164–168.
37. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. R. Chapman, D. M. Mannino, J. B. Soriano [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. Vol. 27. — P. 188–207.
38. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimula tor riociguat in pulmonary hypertension [Text] / F. Grimminger, G. Weimann, R. Frey [et al.] // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 33. — P. 785–792.
39. Genetic association analysis of COPD candidate genes with bronchodilator responsiveness [Text] / W. J. Kim, C. P. Hersh, D. L. DeMeo [et al.] // Respir. Med. — 2009. — Vol. 103 (4). — P. 552–557.
40. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / G. C. Donaldson, J. R. Hurst, C. J. Smith [et al.] // Chest. — 2010. — Vol. 137. — P. 1091–1097.
41. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications [Text] / S. Oikonomidi, K. Kostikas, I. Tsilioni [et al.] // Curr. Med. Chem. — 2009. — Vol. 16 (10). — P. 1214–1228.
42. McMahon, B. Lipoxins: endogenous regulators of inflammation [Text] / B. McMahon, C. Godson // Am. J. Physiol. — 2004. — Vol. 286. — P. 189–201.
43. Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. Garcia-Aymerich, A. Agusti, J. A. Barbera [et al.] // Arch. Bronconeumol. — 2009. — Vol. 45 (3). — P. 129–138.
44. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults [Text] / R. De Marco, S. Accordini, A. Marcon [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 183 (7). — P. 891–897.
45. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363. — P. 1128–1138.
46. Systemic and upper and lower airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. R. Hurst, W. R. Perrera, T. M. Wilkinson [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. — 2006. — Vol. 173. — P. 71–78.
47. Tashkin, D. P. Frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease — a distinct phenotype? [Text] / D. P. Tashkin // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363. — P. 1183–1184.
48. The of airflow limitation on the cause of death in patients of COPD [Text] / I. Alfageme, N. Reyes, M. Merino [et al.] // Chron. Respir. Dis. — 2010. — Vol. 7. — P. 135–145.
49. The Coexistence of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Prevalence and Risk Factors in Young, Middle-aged and Elderly People from the General Population [Text] / Journal pone // Roberto de Marco [et al.] — 2013. — May. P. 1371.
50. Tashkin, D. P. Methacholine reactivity patients changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group [Text] / D. P. Tashkin, et al // Am. J. Respir. Crit Care Med. — 1998. — Vol. 153. — P. 1802–1811.
20. Titov VN, Kukharncuk VV. Defitsit v kletkakh essentsialnykh poliyenovyykh zhirnyykh kislot kak osnova patogeneza ateroskleroza (The deficit of essential polyene fatty acids in the cells as a basis for the pathogenesis of atherosclerosis). *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2001;No 2:19–27.
21. Averyanov AV, Chuchalin AG, Polivanova AE, et al. Fenotypy bolnykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh (The phenotypes of patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Pulmonologiya*. 2009;No 3:9–15.
22. Feshchenko Yul. Globalnaya strategiya diagnostiki, lecheniya, profilaktiki KHOZL: chto novogo v 2013 godu (Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of COPD: what's new in 2013)? *Zdorovya Ukrainy*. 2013;No 17(318):45–46.
23. Gorelik LP, Kalmanova EN, Aysanov ZR, et al. Funktsionalno-strukturnyye izmeneniya serdtsa pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh pri sochetanii s ishemicheskoy boleznyu serdtsa (Functional-structural changes of the heart in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary artery disease). *Pulmonologiya*. 2010;No 1:100–105.
24. Khramtsov AV, Ivanov, VP, Bachinskiy ON. Belkovyy i lipidnyy sostav kletochnykh membran eritrotsitov u patsiyentov s professionalnym bronkhitom (Protein and lipid composition of cell membranes of red blood cells in patients with occupational bronchitis). *Pulmonologiya*. 2012;No 1:75–77.
25. Chernyuk NV. Interleykiny ta asotsiatsiyi akrotsentrynykh khromosom yak imunotsytogenetichni parametry vazhkosti perebigu bronkhialnoyi astmy (Interleukins and association as acrocentric chromosomes immunosytohetychni options severity of asthma). *Ukr. med. almanakh*. 2001;No 1(4):179–182.
26. Chernyayev AL, Samsonova MV. Vospaleniye pri khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh: molekulyarnyye osnovy patogeneza (Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: molecular basis of pathogenesis). *Consilium Medicum Ukraina*. 2011;No 5(1):9–14.
27. Chuchalin AG. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkikh i soputstvutushchiye zabolevaniya. Chast 1. KHOBL i porazheniya serdechno-sosudistoy sistemy (Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. Part 1. COPD and lesions of the cardiovascular system). *Rus. med. zhurn*. 2008;No 2:58–65.
28. Chuchalin AG, *Globalnaya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki KHOBL (GOLD)* (Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of COPD (GOLD)). Moscow: Atmosfera, 2007. 782 p.
29. Shoykhet YaN, Klester EB. Kliniko-funktsionalnyye narusheniya serdechno-sosudistoy sistemy u patsiyentov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh pri nalichii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti (Clinical and functional disorders of the cardiovascular system in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the presence of chronic heart failure). *Pulmonologiya*. 2008;No 2:62–67.
30. Yachnik AI. Infuzionnaya terapiya v profilaktike i lechenii sistemnykh proyavleniy KHOZL (Infusion therapy in the prevention and treatment of systemic manifestations of COPD). *Ukr. khimioterapevt. zhurn*. 2012;No 3(26):282–284.
31. Ameille J. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a poorly understood disease. *Rev. Mal. Respir*. 2006;23(4):119–130.
32. Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, et al. Beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest*. 2007;132(5):1485–1492.
33. Lopez D, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J*. 2006;27(2):397–412.
34. KMorimoto Nishiyama T, Furukawa Y, et al. Chronic obstructive pulmonary disease — an independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease. *Int. J. Cardiol*. 2009;10:1006–1013.
35. Wan ES, DeMeo DL, Hersh CP, et al. Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med*. 2011;105:588–594.
36. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations: 1. Epidemiology. *Thorax*. 2006;61(2):164–168.
37. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 2006;27:188–207.
38. Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimula tor riociguat in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J*. 2009;33:785–792.
39. Kim WJ, Hersh CP, DeMeo DL, et al. Genetic association analysis of COPD candidate genes with bronchodilator responsiveness. *Respir. Med*. 2009;103(4):552–557.
40. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2010;137:1091–1097.
41. Oikonomidi S, Kostikas K, Tsilioni I, et al. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications. *Curr. Med. Chem*. 2009;16(10):1214–1228.
42. McMahon B, Godson McMahon C, B. Lipoxins: endogenous regulators of inflammation. *Am. J. Physiol*. 2004;286:189–201.
43. Garcia-Aymerich J, Agusti A, Barbera JA, et al. Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol*. 2009;45(3):129–138.
44. De Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011;183(7):891–897.
45. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2010;363:1128–1138.
46. Hurst JR, Perrera WR, Wilkinson TM, et al. Systemic and upper and lower airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care*. 2006;173:71–78.
47. Tashkin DP. Frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease — a distinct phenotype? *N. Engl. J. Med*. 2010;363:1183–1184.
48. Alfageme I, Reyes N, Merino M, et al. The of airflow limitation on the cause of death in patients of COPD. *Chron. Respir. Dis*. 2010;7:135–145.
49. de Marco R, et al. The Coexistence of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Prevalence and Risk Factors in Young, Middle-aged and Elderly People from the General Population. *Journal pone*. 2013;1371.
50. Tashkin DP, et al. Methacholine reactivity patients changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am. J. Respir. Crit Care Med*. 1998;153:1802–1811.