

Н.В. ПОЛЯКОВА, А.В. БУДНЕВСКИЙ, С.А. КОЖЕВНИКОВА

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО, ЛАБОРАТОРНОГО, ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО, ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Статья посвящена вопросу сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сахарного диабета 2 типа (СД). Проведена оценка влияния СД на течение, клиничко-лабораторный, инструментальный, функциональный статус пациентов с ХОБЛ, качество жизни больных.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 2 типа

Полякова Наталья Викторовна – аспирант кафедры факультетской терапии. E-mail: n.poliakova2015@yandex.ru

Будневский Андрей Валериевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии. E-mail: budnev@list.ru

Кожевникова Светлана Алексеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ИДПО. E-mail: kozhevnikova_s_a@mail.ru

N.V. POLYAKOVA, A.V. BUDNEVSKIY, S.A. KOZHEVNIKOVA

Voronezh State Medical University

RESEARCH OF THE CLINICAL, LABORATORY, INSTRUMENTAL, FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The article is devoted to the problem of concurrent chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and diabetes mellitus type 2 (DM2). The assessment of DM2 influence on the current, clinical, laboratory, instrumental, functional status of patients with COPD, the life quality of patients is carried out.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, quality of life

Natal'ja Victorovna Polyakova – Postgraduate student, Intermediate Level Therapy Department. E-mail: n.poliakova2015@yandex.ru

Andrey Valerievich Budnevskiy – Doctor of Medicine, Professor, Head of Intermediate Level Therapy Department. E-mail: budnev@list.ru

Svetlana Alekseevna Kozhevnikova – Candidate of Medicine, Assistant of the Department of General Medicine Practice (Family Practice). E-mail: kozhevnikova_s_a@mail.ru

Основываясь на данных Всемирной организации здравоохранения, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) как одно из распространенных хронических неинфекционных заболеваний бронхолегочной системы занимает ведущее место среди причин летальности [5, 6].

В основном документе по менеджменту ХОБЛ – «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2016) огромная роль отводится сопутствующим заболеваниям, влияющим на увеличение тяжести течения основного заболевания,

на качество жизни (КЖ), характер прогрессирования и прогноз [2].

Сочетанию ХОБЛ и сахарного диабета (СД) 2 типа уделяется особое внимание, т.к. оба заболевания относятся ко второй половине жизни, и по данным ряда авторов, СД сочетается с ХОБЛ в 2,0-16,0% случаев [4, 6, 7].

Активно изучаются патогенетические механизмы, лежащие в основе высокой частоты сочетанного течения ХОБЛ и СД 2 типа. Среди потенциальных механизмов выделяют: хроническое системное воспаление, оксидативный стресс, хроническую гипергликемию [1, 3, 8].

С целью улучшения качества и повышения эффективности оказываемой медицинской помощи пациентам с ХОБЛ

и сопутствующим СД 2 типа необходимо более глубоко исследовать особенности сочетанного течения двух заболеваний с оценкой параметров как соматического статуса, так и КЖ больных.

Цель и задачи исследования: изучить особенности сочетанного течения ХОБЛ и СД 2 типа по параметрам клинического, лабораторного, инструментального, функционального статуса пациентов, проанализировать степень влияния сопутствующей патологии на течение ХОБЛ и КЖ больных.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 130 пациентов с ХОБЛ (GOLD 3), из них 66 мужчин и 64 женщины, средний возраст которых составил $48,02 \pm 0,36$ лет.

Диагноз ХОБЛ был выставлен на основе интегральной оценки симптомов, анамнеза, объективного статуса, данных спирометрии в соответствии с GOLD, пересмотр 2016.

Все пациенты были разделены на 2 группы: первая группа – 40 пациентов с ХОБЛ без СД, из них 19 мужчин, 21 женщина, средний возраст которых составил $48,42 \pm 0,69$ лет, вторая группа – 90 пациентов с ХОБЛ и СД, из них 47 мужчин, 43 женщины, средний возраст которых составил $47,83 \pm 0,43$ лет.

Исследуемые группы достоверно не различались по возрасту ($p > 0,05$), полу ($p > 0,05$), социально-демографическим показателям ($p > 0,05$) и, следовательно, использовались для сравнительной оценки.

Диагноз СД 2 типа устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ (1999-2013), клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-ой выпуск, 2015), на основании клинико-лабораторного обследования.

В исследование не включали пациентов моложе 40 и старше 60 лет, пациентов с бронхиальной астмой, хронической сердечной недостаточностью, легочным туберкулезом, бронхоэктатической болезнью, облитерирующим бронхолитом, заболеваниями опорно-двигательного аппарата с функциональными нарушениями.

На момент включения в исследование все пациенты получали стандартную терапию ХОБЛ и СД.

Комплексное обследование клинического, лабораторного, инструментального, функционального статуса пациентов включало:

оценку тяжести течения ХОБЛ по показателям «число обострений за последние 12 месяцев», «число вызовов бригад ско-

рой медицинской помощи (СМП) за последние 12 месяцев», «число госпитализаций за последние 12 месяцев»;

количественную оценку выраженности клинических симптомов ХОБЛ (одышка, кашель, мокрота) по результатам 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ);

качественную оценку выраженности клинической симптоматики ХОБЛ с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета – modified British Medical Research Council (mMRC);

оценку степени влияния симптомов ХОБЛ на состояние здоровья пациентов с помощью клинического опросника по ХОБЛ – Clinical Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Questionnaire (CCQ);

спирометрию по общепринятой методике с регистрацией петли «поток-объем» с оценкой форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ (% от должного), жизненной емкости легких – ЖЕЛ (% от должного), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ (% от должного), индекса Тиффно – ОФВ₁/ЖЕЛ (% от должного), пиковой объемной скорости – ПОС (% от должного), максимальной объемной скорости, измеренной после выдоха первых 75%, 50%, 25% ФЖЕЛ – МОС_{75,50,25} (% от должного), прироста ОФВ₁ после проведения бронхолитической пробы (мл);

оценку уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) с помощью биохимического анализ венозной крови по стандартной методике;

оценку активности системного воспалительного ответа – провоспалительные цитокины (интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α)) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10) с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) сыворотки крови с использованием наборов реактивов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» фирмы ВЕКТОР-БЕСТ (Россия);

оценку профиля адипоцитокинов – орексигенный гормон (лептин) и анорексигенный гормон (адипонектин) с помощью ИФА с использованием наборов реактивов «Leptin-Sensitive-ELISA», «Adiponectin ELISA» фирмы «Mediagnost GmbH» (Германия);

оценку толерантности к физическим нагрузкам (ФН) по результатам теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ);

оценку степени влияния ХОБЛ на КЖ пациентов с помощью теста оценки ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT);

оценку КЖ с помощью опросника The Short Form Medical Outcomes Study 36 (SF-36) с оценкой 8 параметров: физическая активность – ФА, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности – РФ, боль – Б, общее восприятие здоровья – ОЗ, жизнеспособность – ЖС, социальная активность – СА, роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности – РЭ, психическое здоровье – ПЗ;

оценку КЖ у больных респираторными заболеваниями с помощью респираторного опросника больницы Святого Георгия – Saint George Respiratory Questionnaire hospital (SGRQ).

Статистический анализ полученных данных выполнен на персональном компьютере с использованием программы Statgraphics Plus 5.1 Plus for Windows. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного метода Fisher. Сравнение количественных показателей проводили с помощью t-критерия Student или рангового метода Wilcoxon (для зависимых переменных) и U-теста Mann-Whitney (для независимых групп). Для сравнения нескольких независимых групп использовали тест Kruskal-Wallis, нескольких зависимых переменных – ранговый критерий Friedman. Для анализа связей (корреляций) между уровнем HbA1c сыворотки крови, показателями про-, противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокитов и показателями течения, клинической картины ХОБЛ, спирометрии, физической активности, КЖ пациентов применяли параметрический метод Pearson и непараметрический – Spearman.

Результаты и их обсуждение

Комплексное обследование клинического, лабораторного, инструментального, функционального статуса пациентов с ХОБЛ без СД и пациентов с ХОБЛ и СД выявило статистически значимые различия по исследуемым показателям.

Так, число обострений заболевания, вызовов бригад СМП и госпитализаций за последние 12 месяцев было достоверно выше у пациентов с ХОБЛ и СД в 1,5; 1,5 и 1,6 раз соответственно по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД и составило $3,04 \pm 0,09$; $2,52 \pm 0,08$; $2,06 \pm 0,07$ и $2,08 \pm 0,09$; $1,65 \pm 0,08$; $1,35 \pm 0,07$ раз в год соответ-

ственно ($F=35,13$; $p=0,0020$), ($F=77,13$; $p=0,0000$), ($F=54,97$; $p=0,0000$).

Выявлена большая выраженность основных клинических симптомов основного заболевания по ВАШ у пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД. Так, в группе пациентов с ХОБЛ и СД субъективная оценка степени выраженности одышки, кашля и мокроты была достоверно выше в 1,2; 1,2 и 1,7 раз соответственно по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД и составила $5,82 \pm 0,10$; $5,94 \pm 0,11$; $3,74 \pm 0,09$ и $4,72 \pm 0,10$; $5,07 \pm 0,11$; $2,17 \pm 0,22$ баллов соответственно ($F=89,09$; $p=0,0001$), ($F=101,45$; $p=0,0000$), ($F=81,11$; $p=0,0000$).

Оценка степени тяжести одышки и ее влияния на состояние здоровья пациентов позволила определить большую степень ограничения физической активности у пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД. По шкале mMRC у пациентов с ХОБЛ и СД выраженность одышки была достоверно выше на 0,90 баллов по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД и составила $2,95 \pm 0,07$ и $2,05 \pm 0,15$ баллов соответственно ($F=41,32$; $p=0,0000$).

По результатам опросника CCQ у пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД достоверно выше были все оцениваемые показатели: на 1,06 баллов «Общий показатель» ($F=128,01$; $p=0,0000$), на 1,25 баллов «Симптомы» ($F=35,27$; $p=0,0000$), на 1,25 баллов «Функциональный статус» ($F=54,72$; $p=0,0000$), на 1,36 баллов «Психический статус» ($F=112,46$; $p=0,0000$) (таблица 1).

Таблица 1
**Выраженность
клинических симптомов ХОБЛ**

Показатель, баллы	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
Общий показатель	$3,03 \pm 0,24$	$4,09 \pm 0,15^*$
Симптомы	$2,91 \pm 0,35$	$4,16 \pm 0,31^*$
Функциональный статус	$2,54 \pm 0,48$	$3,79 \pm 0,25^*$
Психический статус	$2,04 \pm 0,56$	$3,40 \pm 0,51^*$

Примечание: здесь и в последующих таблицах n – число пациентов, * – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными.

Выявлены достоверные различия показателей спирометрии: у пациентов с ХОБЛ и СД достоверно более выраженные нарушения бронхиальной проходимости по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД (таблица 2).

Спирометрия

Показатели	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
ФЖЕЛ, %	71,15±1,26	67,56±1,21*
	F=45,02; p=0,0000	
ЖЕЛ, %	70,54±1,49	61,59±1,32*
	F=110,36; p=0,0000	
ОФВ1, %	67,04±1,25	60,12±1,44*
	F=42,15; p=0,0000	
Индекс Тиффно, %	65,36±1,87	59,49±1,41*
	F=36,47; p=0,0001	
ПОС, %	59,74±1,02	51,51±1,69*
	F=89,47; p=0,0000	
МОС25, %	44,26±1,67	35,22±1,40*
	F=47,26; p=0,0000	
МОС50, %	41,25±1,97	32,66±1,09*
	F=101,55; p=0,0000	
МОС75, %	43,49±1,24	35,77±1,69*
	F=58,33; p=0,0000	
Прирост ОФВ1 после бронхолитической пробы, мл	69,47±2,01	60,94±1,74*
	F=54,28; p=0,0000	

Выявлены достоверные различия уровня HbA1c венозной крови у пациентов с ХОБЛ без СД и у пациентов с ХОБЛ и СД: $4,98 \pm 0,09$ и $7,50 \pm 0,07$ % соответственно, т.е. на 2,52 % ($F=681,05$; $p=0,0000$).

Выявлены достоверные различия показателей противовоспалительного профиля у пациентов с ХОБЛ без СД и у пациентов с ХОБЛ и СД: ИЛ-6 – в 1,4 раза, т.е. $9,15 \pm 0,17$ и $12,80 \pm 0,14$ пг/мл соответственно ($F=45,02$; $p=0,0000$), ИЛ-8 – в 1,6 раз, т.е. $8,70 \pm 0,16$ и $13,91 \pm 0,13$ пг/мл соответственно ($F=88,47$; $p=0,0000$) и ФНО- α – в 2,0 раза, т.е. $13,92 \pm 0,18$ и $28,46 \pm 0,16$ пг/мл соответственно ($F=47,11$; $p=0,0000$).

Выявлены достоверные различия показателей противовоспалительного профиля у пациентов с ХОБЛ без СД и у пациентов с ХОБЛ и СД: ИЛ-4 – $5,85 \pm 0,13$ и $4,01 \pm 0,09$ пг/мл соответственно, т.е. в 1,5 раза ($F=84,21$; $p=0,0000$), ИЛ-10 – $4,82 \pm 0,19$ и $1,55 \pm 0,06$ пг/мл соответственно, т.е. в 3,0 раза ($F=24,57$; $p=0,0000$).

Выявлены достоверные различия показателей профиля адипоцитокинов у пациентов с ХОБЛ без СД и у пациентов с ХОБЛ и СД: лептин – $10,02 \pm 1,2$ и $35,61 \pm 0,17$ нг/мл соответственно, т.е. в 3,6 раз ($F=35,14$; $p=0,0000$), адипонектин – $3,53 \pm 0,08$ и $1,67 \pm 0,06$ нг/мл соответственно, т.е. в 2,1 раза ($F=54,67$; $p=0,0002$).

Данные ТШХ продемонстрировали статистически значимо более низкую то-

лерантность к ФН у пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД. Результаты ТШХ у пациентов с ХОБЛ и СД были достоверно ниже по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД и составили $292,01 \pm 1,43$ и $340,95 \pm 2,67$ м соответственно, т.е. на 48,94 м ($F=67,23$; $p=0,0003$).

Оценка степени влияния ХОБЛ на КЖ пациентов позволила определить более выраженное влияние основного заболевания на повседневную деятельность пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

Результат САТ был достоверно выше на 6,38 балла в группе пациентов с ХОБЛ и СД и составил $27,16 \pm 0,31$ баллов, а в группе пациентов с ХОБЛ без СД – $20,78 \pm 1,01$ баллов ($F=68,62$; $p=0,0000$).

Сравнительная оценка показателей КЖ по результатам опросника SF-36 у пациентов с ХОБЛ без СД и пациентов с ХОБЛ и СД выявила достоверные различия по всем показателям. У пациентов с ХОБЛ и СД достоверно ниже были показатели физического и психосоциального статуса по сравнению с больными ХОБЛ без СД: на 11,29 баллов ФА ($F=54,17$; $p=0,0000$), на 13,27 баллов РФ ($F=110,67$; $p=0,0000$), на 16,26 баллов Б ($F=90,77$; $p=0,0001$), на 15,85 баллов ОЗ ($F=68,62$; $p=0,0000$), на 14,17 баллов ЖС ($F=53,61$; $p=0,0000$), на 13,29 баллов СА ($F=107,69$;

p=0,0000), на 15,27 баллов РЭ (F=15,47; p=0,0000), на 15,83 баллов ПЗ (F=61,11; p=0,0000) (таблица 3).

Таблица 3
КЖ по опроснику SF-36

Показатели, баллы	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
ФА	56,13±1,72	44,84±1,54*
РФ	76,28±1,58	63,01±1,48*
Б	78,40±1,09	62,14±1,51*
ОЗ	55,84±1,17	40,04±1,13*
ЖС	66,06±1,82	51,89±1,74*
СА	74,11±1,64	60,82±1,32*
РЭ	64,18±1,25	48,91±1,14*
ПЗ	58,14±1,77	42,31±1,36*

Сравнительная оценка параметров КЖ по результатам опросника SGRQ выявила статистически значимые различия между больными ХОБЛ без СД и больными ХОБЛ и СД. У пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с больными ХОБЛ без СД достоверно ниже были средние значения шкал: на 11,83 баллов «Симптомы» (F=21,06; p=0,0000), на 12,67 баллов «Активность» (F=65,55; p=0,0000), на 16,42 балла «Влияние заболевания» (F=21,07; p=0,0000), на 17,28 баллов «Общее КЖ» (F=44,13; p=0,0001) (таблица 4).

Таблица 4
КЖ по опроснику SGRQ

Показатель, баллы	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
Симптомы	72,18±0,44	84,01±0,25
Активность	68,27±0,84	80,94±0,46
Влияние заболевания	65,13±0,43	81,55±0,33
Общее КЖ	63,21±0,37	80,49±0,24

Сравнительный анализ показателей клинического, лабораторного, инструментального, функционального статуса пациентов с ХОБЛ и СД и пациентов с ХОБЛ без СД продемонстрировал следующие закономерности: для пациентов с ХОБЛ и СД характерно более тяжелое течение основного заболевания с частыми обострениями, вызовами бригады СМП, госпитализациями, выраженной клинической симптоматикой, нарушениями бронхиальной проходимости, повышенной активностью системного воспалительного ответа, низкой толерантностью к ФН, низкими значениями показателей КЖ.

Полученные данные подтвердились проведенным корреляционным анализом. У пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа на неблагоприятное, более тяжелое течение основного заболевания с выраженной клинической симптоматикой ХОБЛ и ее значительным влиянием на физическое и эмоциональное здоровье и самочувствие пациентов, выраженным влиянием заболевания на повседневную деятельность пациентов, низкими показателями спирометрии, толерантности к ФН влияют нарушение углеводного обмена (повышенный уровень HbA1c), активность системного воспалительного ответа (повышенный уровень провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и сниженный уровень противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-10), повышенный уровень оксигенного гормона – лептина, сниженный уровень анорексигенного гормона – адипонектина, что оказывает отрицательное влияние на общее состояние здоровья пациентов, ухудшая физическое, эмоциональное самочувствие, ограничивая физическую, повседневную активность, отражаясь на психосоциальной адаптации, эмоциональном фоне пациентов, приводя к ухудшению КЖ, физического и психосоциального статуса пациентов с ХОБЛ.

Заключение

У пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа тяжелее протекает основное заболевание с частыми обострениями, вызовами бригад СМП, госпитализациями, выраженной клинической симптоматикой, что, в свою очередь, ограничивает физическую активность, отрицательно влияя на физическое и эмоциональное самочувствие пациентов. У пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа отмечаются более низкие значения показателей спирометрии, повышенные показатели провоспалительного профиля, уровень лептина, сниженные показатели противовоспалительного профиля, уровень адипонектина, низкая переносимость ФН. Пациенты с ХОБЛ и СД 2 типа имеют достоверно более низкие значения показателей КЖ по шкалам опросника SF-36, опросника SGRQ. Нарушения углеводного обмена, повышенная активность системного воспалительного ответа, повышенный уровень оксигенного гормона – лептина, сниженный уровень анорексигенного гормона – адипонектина обуславливают тяжелое, неблагоприятное течение ХОБЛ с частыми обострениями, госпитализациями, выраженной клинической симптоматикой, низкими показателями спирометрии, низкой толерантностью к ФН, низким КЖ пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа.

Список литературы

1. Будневский А.В. и др. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. – № 9. – С. 16-21.
2. Будневский А.В. и др. Оптимизация амбулаторно-поликлинической помощи больным хронической обструктивной болезнью легких // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11. – № 2. – С. 464-468.
3. Верткин А.Л. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумастида // А.Л. Верткин, А.С. Скотников, О.М. Губжова. – Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 34-39.
4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2016) [Электронный ресурс]. – (<http://www.goldcopd.org>).
5. Кобылянский В.И. К диагностике нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета у больных хронической обструктивной болезнью легких / В.И. Кобылянский, Г.Ю. Бабаджанова // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 26-29.
6. Российское респираторное общество: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин и др. // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15-54.
7. Couillard A. Comorbidities in COPD: a new challenge in clinical practice / A. Couillard, D. Veale, J.F. Muir // Rev Pneumol Clin. – 2011. – Vol. 67. – № 3. – P. 143-53.
8. Diabetes among outpatients with COPD attending a university hospital / P. Rogliani [et al.] // Acta Diabetologica. – 2014. – Vol. 51. – № 6. – P. 933-40.