

Комплексное применение желтых скипидарных ванн и ингаляций бронхолитиков у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Н.С. АЙРАПЕТОВА¹, Е.Б. ПОЛИКАНОВА², О.В. КУЛИКОВА¹, О.В. НИТЧЕНКО¹, Л.А. СИЗЯКОВА¹, Н.А. ДЕРЕВНИНА¹

¹ФГБУ «РНЦ медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, ул. Новый Арбат, 32, Москва, Российская Федерация, 121099; ²ГАУЗ «Специализированная клиническая больница восстановительного лечения» Департамента здравоохранения Москвы, ул. Талалихина, 26 «А», Москва, Российская Федерация, 109316

The combined application of yellow turpentine bathtubs and bronchodilators inhalations for the treatment of the patients presenting with chronic obstructive pulmonary disease

N.S. AIRAPETOVA¹, E.B. POLIKANOVA², O.V. KULIKOVA¹, O.V. NITCHENKO¹, L.A. SIZYAKOVA¹, N.A. DEREVNINA¹

¹Federal state budgetary institution «Russian Research Centre for Medical Rehabilitation and Balneotherapy», Russian Ministry of Health, ul. Novy Arbat, 32, Moscow, Russian Federation, 121099; ²State autonomous health facility «Specialized Clinical Hospital for Rehabilitative Treatment». Moscow Health Department, ul. Talalikhina, 26 «A», Moscow, Russian Federation, 109316

В статье представлены результаты сравнительных клинико-функциональных исследований у 89 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких легкого и среднетяжелого течения, получавших желтые скипидарные ванны и небулайзерные ингаляции м-холиноблокатора — ипратропии бромида. Больным 1-й группы (29 человек) назначали желтые скипидарные ванны в комплексе с ингаляциями бронхолитика, 2-й группы (30 человек) — монотерапию желтыми скипидарными ваннами, 3-й (контрольной) группы (30 человек) — лечебную гимнастику, симптоматические лекарственные средства, аналогичные тем, которые принимали пациенты основных групп. Полученные данные свидетельствуют о преимуществе лечебного действия реабилитационного комплекса, выраженное противовоспалительное, иммунокорректирующее действие которого сопровождалось генерализованным повышением бронхиальной проходимости, снижением легочной гипертензии, повышением физической толерантности, что в итоге обеспечило наиболее высокие клинические результаты.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, медицинская реабилитация, желтые скипидарные ванны, небулайзерные ингаляции атривента.

This paper was designed to report the results of comparative clinical and functional studies involving 89 patients who presented with moderately severe chronic obstructive pulmonary disease and were given the combined treatment with yellow turpentine bathtubs and bronchodilators inhalations with the use of a nebulizer. The patients comprising group 1 ($n=29$) were treated with yellow turpentine bathtubs and bronchodilators inhalations, those making up group 2 ($n=30$) received monotherapy with yellow turpentine bathtubs alone, and the patients included in group 3 ($n=30$) served as controls treated with the use of therapeutic physical exercises and symptomatic medications analogous to those given to the patients of the two former groups. The results of the study give evidence of the advantages of the rehabilitative complex including yellow turpentine bathtubs and atrovent inhalations over two alternative therapeutic modalities attributable to its pronounced anti-inflammatory and immune-corrective activity that resulted in the generalized improvement of bronchial patency, reduction of lung hypertension, and enhancement of physical tolerance; taken together, these effects ensured the best clinical results.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, medical rehabilitation, yellow turpentine bathtubs, bronchodilators inhalations presenting with the use of a nebulize.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — чрезвычайно важная медико-социальная проблема медицины, лидирует по числу дней нетрудоспособности, инвалидности, наносит существенный экономический ущерб и является единственным заболеванием, при котором смертность продолжает расти [1—3]. В основе заболевания лежит сужение дыхательных путей в рамках воспалительного ответа на действие повреждающих агентов. Несмотря на проведение стандартной терапии, у зна-

чительного числа больных отмечается прогрессирующее патологическое процесса, развитие ослож-

Сведения об авторах:

Айрапетова Нина Степановна — д.м.н., проф., зав. отд. пульмонологии РНЦ МРК; e-mail: pulmo6977126@yandex.ru; Поликанова Елена Борисовна — к.м.н. зав. отд-нием водотеплолечения СКБВЛ; Куликова Ольга Валерьевна — к.м.н., с.н.с. отд. пульмонологии РНЦМРК; Нитченко Оксана Васильевна — к.м.н., врач соматического отделения реабилитационного комплекса РНЦМРК; Сизякова Лариса Александровна — к.м.н., зам. гл. врача по лечебной работе реабилитационного комплекса РНЦМРК; Деревнина Нина Алексеевна — к.м.н., с.н.с. иммунологической лаб. РНЦМРК

нений, а вынужденное длительное применение лекарственных препаратов приводит к формированию тахифилаксии, побочных реакций [4–6]. Для повышения клинической эффективности, замедления темпов прогрессивного течения заболевания, удлинения ремиссии, улучшения прогноза целесообразно дополнительное включение в традиционные схемы лечения больных ХОБЛ реабилитационных воздействий [7–9].

Представлялось обоснованным применение общих скипидарных ванн, действие которых опосредуется выраженным усилением микроциркуляции, периферической гемодинамики, обменных процессов, увеличением кислородного обеспечения тканей. В реализации лечебного действия водолечебного метода придается значение и бактерицидному действию фактора, способности улучшать дренажную функцию бронхов [10–12]. Согласно результатам ранее проведенных исследований, наиболее значимое влияние на деградацию нейтрофильного воспаления оказывают скипидарные ванны с желтым раствором [13].

Наряду с противовоспалительными средствами, препаратами первой линии при ХОБЛ являются бронхолитики, преимущественно антихолинергической направленности. Блокируя мускариновые рецепторы, они устраняют эффекты парасимпатикотонии на постсинаптические рецепторы гладкой мускулатуры и слизеобразующие элементы бронхов [14–16].

С учетом приведенных данных нами был разработан и применен лечебно-реабилитационный комплекс, включающий желтые скипидарные ванны и ингаляции м-холиноблокатора (ипратропии бромида — атровента).

Материал и методы

Клинические наблюдения проведены у 89 больных ХОБЛ, средний возраст которых составил $54,7 \pm 6,8$ года. Согласно принятым критериям, у всех больных установлена ХОБЛ легкого (31 человек) и среднетяжелого течения (58); вялотекущий воспалительный процесс выявлен у 34 пациентов, дыхательная недостаточность I и II степени — у 42,4 и 16,1% соответственно.

С целью контроля эффективности лечебно-реабилитационных воздействий назначали специальные методы исследования. Диагностика текущего воспалительного процесса базировалась на анализе клинической картины заболевания и результатов лабораторных тестов: морфологического состава периферической крови, биохимических эквивалентов воспаления (СРБ, фибриногена, церулоплазмينا, серомукоида), проводимых по стандартным методикам. При изучении системы иммунитета определяли содержание Т- и В-лимфоцитов, субпопуляционный состав тимоцитов и их функциональную активность с помощью реакции бластной трансфор-

мации лимфоцитов под влиянием фитогемагглютина. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов классов G, A, M регистрировали методом простой радиальной иммунодиффузии; для выявления циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) использовали тест, основанный на осаждении ЦИК полиэтиленгликолем. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) осуществляли методом спирометрии с регистрацией кривой поток—объем форсированного выдоха на спироанализаторе Fukuda. Оценку легочной гемодинамики и фазовой структуры систолы правого желудочка проводили с помощью реопульмонографии на электрокардиографе 6-НЕК-3 (Германия) с присоединением реографической приставки 4-РГ-1А. Для определения физической работоспособности назначали велоэргометрию (ВЭМ) на велоэргометре Simens Elema. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Различия между средними величинами определяли по критерию Стьюдента и считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Скипидарные ванны проводили в ванной установке объемом 200 л, с начальным количеством желтого раствора 20 мл на 200 л пресной воды и увеличением на 5 мл при каждой последующей процедуре, доводя количество раствора до 65–70 мл. Процедуры назначали ежедневно (5 раз в неделю) при температуре воды 38–39 °С, экспозиции 10–15 мин; на курс 10–12 ванн.

Ингаляции атровента осуществляли с помощью небулайзера PARY BOY («KRAFT»): в камеру небулайзера наливали 2–3 мл физиологического раствора и добавляли 1 мл (250 мкг) стандартизированного раствора ипратропии бромида («Boehringer Ingelheim»). Ингаляции длительностью 8–10 мин назначали 2 раза в день с интервалом 5–6 ч; на курс 30–36 процедур.

При комплексном применении метода сначала проводили ингаляции бронхолитика, а через 30–60 мин — скипидарные ванны.

Результаты и обсуждение

Основными клиническими проявлениями у больных ХОБЛ были кашель, выделение слизистой или слизисто-гнойной мокроты, одышка разной степени выраженности, симптомы интоксикации. Вялотекущий воспалительный процесс в бронхолегочной системе выявлен в 23,6% случаев. У большинства пациентов (до 75,3% — по разным параметрам) наблюдалось уменьшение количественного содержания и функциональной активности клеточных и повышение гуморальных факторов системного иммунитета. Нарушения ФВД у обследованных лиц заключались в развитии бронхиальной обструкции, снижении жизненной емкости легких. Гемоди-

намические сдвиги в системе малого круга кровообращения (спазм артериолярных сосудов, венозный застой) сопровождались снижением контрактильной способности миокарда правого желудочка и формированием легочной гипертензии (21,3%). Толерантность к физической нагрузке в целом по группе была снижена, а выполнение работы осуществлялось с большими энергозатратами.

В соответствии с задачами исследования все пациенты были разделены на 3 группы. Больные 1-й группы (29 человек) получали желтые скипидарные ванны в комплексе с ингаляциями бронхолитика, 2-й группы (30 человек) — монотерапию желтыми скипидарными ваннами, 3-й группы (контрольной) (30 человек) — только лечебную гимнастику (ЛГ) и симптоматические лекарственные средства (отхаркивающие, бронхолитические, антисептические средства), сопоставимые с таковыми у больных основных групп. Необходимо указать, что больным с выраженными признаками воспаления водолечебные процедуры не назначали в связи с потенциальной угрозой провокации обострения.

Курсовое применение скипидарных ванн и ингаляций атровента (1-я группа) сопровождалось снижением исходного лейкоцитоза ($с\ 10,80\pm 0,53\ до\ 7,35\pm 0,49\cdot 10^9/л$; $p<0,001$), палочкоядерных гранулоцитов ($с\ 7,81\pm 0,74\ до\ 4,61\pm 0,52\%$; $p<0,01$), СОЭ ($с\ 19,10\pm 1,31\ до\ 12,37\pm 1,95\ мм/ч$; $p<0,01$), церулоплазмина ($с\ 417,3\pm 6,23\ до\ 357,2\pm 5,16\ мг/л$; $p<0,001$), СРБ ($с\ 1,48\pm 0,13\ до\ 0,44\pm 0,21\ усл.\ ед.$; $p<0,002$), сермукоида ($с\ 0,241\pm 0,014\ до\ 0,201\pm 0,005\ усл.\ ед.$; $p<0,02$), фибриногена ($с\ 5,47\pm 0,36\ до\ 3,83\pm 0,41\ г/л$; $p<0,02$). Полученная динамика наглядно свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии лечебного комплекса.

Вместе с тем у больных 1-й группы наблюдалось и улучшение деятельности системного иммунитета. Выявлено увеличение относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов $с\ 45,10\pm 0,76\ до\ 48,39\pm 0,80\%$ ($p<0,02$) и $с\ 781,40\pm 13,6\ до\ 873,67\pm 28,6\cdot 10^6/л$ ($p<0,01$), преимущественно за счет повышения Т-хелперов — $с\ 15,9\pm 1,32\ до\ 21,6\pm 1,06\%$ ($p<0,01$) и $с\ 182,4\pm 13,4\ до\ 269,1\pm 19,5\cdot 10^6/л$ ($p<0,02$), уменьшение уровня Т-супрессоров $с\ 24,6\pm 1,12\ до\ 19,2\pm 1,28\%$ ($p<0,02$) и $с\ 269,80\pm 15,8\ до\ 193,1\pm 20,6\cdot 10^6/л$ ($p<0,02$) и недифференцированных нулевых клеток (T_0) $с\ 73,0\pm 1,56\ до\ 68,1\pm 1,34\%$ ($p<0,05$) и $с\ 754,1\pm 24,6\ до\ 683,8\pm 16,4\cdot 10^6/л$ ($p<0,05$).

Повышение уровня тимоцитов и улучшение субпопуляционного соотношения клеточных факторов сопровождалось повышением митогенстимулированной ФГА пролиферации лимфоцитов $с\ 27\ 129,0\pm 2361\ до\ 46\ 953,0\pm 4992\ имп/мин$ ($p<0,02$) и индекса стимуляции $с\ 29,3\pm 2,90\ до\ 40,0\pm 2,24\ усл.\ ед.$ ($p<0,01$), что демонстрирует адекватную активность на провоцирующий стимул. Вместе с тем уменьшение содержания активированных лимфоцитов с

$2481,1\pm 136,7\ до\ 1892,3\pm 160,8\ имп/мин$ ($p<0,02$) можно объяснить уменьшением антигенной нагрузки, обусловленной редукцией воспаления.

Снижение напряженной деятельности гуморального звена иммунитета проявилось уменьшением повышенной концентрации В-лимфоцитов $с\ 29,00\pm 1,92\ до\ 20,46\pm 1,38\%$ ($p<0,01$) и $с\ 570,5\pm 23,2\ до\ 492,4\pm 9,35\cdot 10^6/л$ ($p<0,01$), IgG $с\ 15,29\pm 0,27\ до\ 11,65\pm 0,41\ г/л$ ($p<0,01$), IgA $с\ 2,75\pm 0,093\ до\ 2,08\pm 0,11\ г/л$ ($p<0,002$), IgM $с\ 2,69\pm 0,12\ до\ 2,21\pm 0,14\ г/л$ ($p<0,02$) и ЦИК $с\ 0,148\pm 0,009\ до\ 0,113\pm 0,012\ усл.\ ед.$ ($p<0,05$).

После монотерапии желтыми скипидарными ваннами (2-я группа) положительные сдвиги показателей морфологического состава периферической крови, биохимических показателей, количественного содержания и функциональной активности факторов клеточного и гуморального иммунитета были аналогичными как по направленности, так и по степени достоверной значимости с таковыми у больных 1-й группы. Это дает основание полагать, что благоприятные изменения иммунологических тестов и регресс воспаления у больных основных групп были инициированы преимущественно влиянием желтых скипидарных ванн.

В контрольной (3-й) группе после двухнедельного применения симптоматической лекарственной терапии и ЛГ отмечалось уменьшение лейкоцитоза и СОЭ ($p<0,05$), выявлена тенденция к снижению палочкоядерных нейтрофилов ($p>0,05$), абсолютного уровня В-лимфоцитов $с\ 641,3\pm 28,7\ до\ 539,0\pm 40,8\cdot 10^6/л$ ($p>0,05$) и иммуноглобулина А — $с\ 2,76\pm 0,16\ до\ 2,34\pm 0,14\ г/л$ ($p>0,05$).

Лечебно-реабилитационные мероприятия способствовали улучшению легочной кардиогемодинамики. После монотерапии желтыми скипидарными ваннами (2-я группа) отмечено увеличение средней скорости медленного изгнания (V_{cp}) $с\ 0,49\pm 0,021\ до\ 0,57\pm 0,018\ Ом/с$ ($p<0,01$), повышение систолического коэффициента (Ac/Ad) $с\ 1,43\pm 0,029\ до\ 1,54\pm 0,022\ отн.\ ед.$ ($p<0,01$), укорочение фазы медленного изгнания (ФМИ) $с\ 0,136\pm 0,0051\ до\ 0,119\pm 0,0044\ отн.\ ед.$ ($p<0,02$), что свидетельствовало об уменьшении спазма мелких и среднего калибра легочных сосудов и венозного застоя в системе малого круга кровообращения.

У больных 1-й группы, получавших комплексный метод, выраженное увеличение Ac/Ad ($p<0,002$), V_{cp} ($p<0,001$) наряду с укорочением ФМИ ($p<0,01$) привело к снижению легочной гипертензии (укорочение периода напряжения (Т) $с\ 0,143\pm 0,0051\ до\ 0,127\pm 0,0047\ с$ ($p<0,05$) за счет уменьшения продолжительности фазы изометрического сокращения (ИС) $с\ 0,069\pm 0,0043\ до\ 0,056\pm 0,0037\ с$ ($p<0,05$) — основного фактора формирования хронического легочного сердца. Благоприятные изменения фазовой структуры систолы правого желудочка (укорочение

T, ИС, ФМИ, удлинение фазы быстрого изгнания (ФБИ) с $0,064 \pm 0,0018$ до $0,069 \pm 0,0013$ отн. ед. ($p < 0,05$) позволили судить об усилении его сократительной функции. Подтверждением служило повышение ударного выброса правого желудочка (увеличение максимальной скорости быстрого изгнания (V_m) с $2,09 \pm 0,062$ до $2,31 \pm 0,063$ Ом/с ($p < 0,02$) и интенсивности пульсового кровенаполнения легких (увеличение реографического индекса — РИ с $1,94 \pm 0,056$ до $2,18 \pm 0,052$ Ом; $p < 0,01$).

После лекарственной терапии (3-я группа) наблюдалась тенденция к снижению легочного сосудистого сопротивления — увеличение V_{cp} ($p > 0,05$).

Перестройка деятельности исполнительных систем организма привела к улучшению функционального состояния аппарата внешнего дыхания. Курсовое применение лечебного комплекса (1-я группа) обусловило отчетливое повышение жизненной емкости легких с $76,2 \pm 2,40$ до $83,2 \pm 1,20\%$ ($p < 0,02$) и бронхиальной проходимости (увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) с $69,2 \pm 1,52$ до $74,4 \pm 1,37\%$ ($p < 0,02$); индекса Тиффно с $67,1 \pm 2,48$ до $75,3 \pm 1,81\%$ ($p < 0,02$) за счет уменьшения обструкции крупных (повышение $V_{пнк}$ с $71,9 \pm 2,12$ до $79,0 \pm 1,78\%$ ($p < 0,02$); V_{25} с $62,4 \pm 1,80$ до $69,5 \pm 1,61\%$ ($p < 0,01$) средних (увеличение V_{50} с $49,2 \pm 1,46$ до $55,9 \pm 1,73\%$; $p < 0,01$) и, что особенно ценно, мелких бронхов (повышение V_{75} с $42,6 \pm 1,58$ до $49,7 \pm 2,13\%$; $p < 0,02$). Важно подчеркнуть, что именно заинтересованность периферических бронхов определяет неуклонное прогрессирование заболевания и сложность терапии. Уменьшение исходного эритроцитоза у пациентов этой группы (с $5,19 \pm 0,071$ до $4,93 \pm 0,047 \cdot 10^{12}/л$; $p < 0,02$) явилось, по-видимому, следствием уменьшения гипоксемии и косвенно свидетельствовало об улучшении вентиляционно-перфузионных взаимоотношений.

Динамика спирометрических показателей у пациентов 2-й группы, получавших монофактор — желтые скипидарные ванны, по направленности была сопоставима с таковой в 1-й группе, однако уступала ей по степени выраженности позитивных изменений ($p < 0,05$). У лиц контрольной группы выявлена тенденция к уменьшению констрикции проксимальных дыхательных путей (увеличение V_{25} ; $p > 0,05$).

Реабилитационные воздействия способствовали повышению физической работоспособности больных ХОБЛ. Применение комплексного метода (1-я группа) обусловило увеличение аэробной мощности миокарда левого желудочка и сократительной его функции (рост мощности пороговой нагрузки с $90,6 \pm 0,58$ до $92,1 \pm 0,063$ Вт ($p < 0,02$) и двойного произведения с $234,7 \pm 3,47$ до $247,3 \pm 3,19$ усл. ед. ($p < 0,01$). Следствием явилось повышение миокардиального резерва (увеличение индекса производительности левого желудочка с $0,519 \pm 0,008$ до $0,547 \pm 0,007$ усл. ед. ($p < 0,01$). Экономизация энергозатрат, выявленная при выполнении субмаксимальной нагрузки (снижение ДП_{станд} с $186,1 \pm 2,86$ до $172,7 \pm 2,40$ усл. ед.; $p < 0,001$), убедительно свидетельствовала о тренирующем действии лечебного комплекса.

Курсовое применение желтых скипидарных ванн (2-я группа) оказало сравнительно менее выраженное влияние на параметры физической работоспособности пациентов с ХОБЛ ($p < 0,05$). В 3-й (контрольной) группе динамика ВЭМ-показателей была недостоверной ($p > 0,5$).

Наиболее высокая клиническая эффективность зарегистрирована у больных ХОБЛ, получавших комплексный метод, — 93,1%, менее значимая — монотерапию желтыми скипидарными ваннами — 80%. В контрольной группе положительные результаты составили 46,7%.

Результаты проведенных исследований позволяют отдать предпочтение комплексной технологии, которая оказала оптимальное лечебное действие на клиничко-функциональное состояние больных ХОБЛ. Мы полагаем, что это связано с выраженным противовоспалительным и иммунокорригирующим действием желтых скипидарных ванн и с отчетливым уменьшением бронхиальной обструкции, обусловленной ингаляциями м-холиноблокатора — ипратропии бромида.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования, написание текста: Н.А., Е.П.

Сбор и обработка материала: Е.П., О.Н., О.К., Л.С., Н.Д.

Статистическая обработка данных: Е.П.

Редактирование: Н.А.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). 2011.
2. Чучалин А.Г. *Хроническая обструктивная болезнь легких*. М.: Атмосфера; 2011.
3. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С. Диагностическое значение биомаркеров при обострении хронической обструктивной болезни легких *Пульмонология*. 2014;4:100-104.

4. Степанян И.Э. Влияние длительного применения тиотропия на функцию легких у больных хронической обструктивной болезнью легких: исследование UPLIFT. *Пульмонология*. 2008;6:90-94.
5. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. Чучалина А.Г. *Пульмонология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009:303-447.
6. Авдеев С.Н., Байкаманова Г.Е., Зубаирова П.А. Эффективность терапии карбонистеином при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2012;6:96-102.
7. Айрапетова Н.С., Уянаева М.А., Першин С.Б. Пути реализации лечебного действия газоздушных углекислых ванн и ингаляций лизоцима при комплексном их применении у больных хронической обструктивной болезнью легких *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2013;2:8-13.
8. Айрапетова Н.С., Нитченко О.В., Куликова О.В. и др. К вопросу о целесообразности включения общих ванн с биолонгом в лечебно-реабилитационный комплекс больных с обструктивными заболеваниями органов дыхания. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2014;4:7-13.
9. Айрапетова Н.С., Антонович И.В. Медицинская реабилитация в пульмонологии. *Агрокурорт*. 2013;1:6-9.
10. Залманов А.С. *Тайная мудрость человеческого организма*. М.: Медицина; 1966.
11. Алтымышев А. *Лекарственные богатства Киргизии*. Фрунзе: Кыргызстан; 1976;181-182.
12. Машковский М.Д. *Терпентинное масло очищенное. Лекарственные средства. Пособие для врачей*. М.: Новая волна; 2007:336.
13. Айрапетова Н.С., Поликанова Е.Б., Давыдова О.Б. и др. Применение скипидарных ванн в восстановительном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2007;4:17-22.
14. Черняк Б.А., Трофименко И.Н. Влияние терапии тиотропием на бронхиальную гиперреактивность и клинико-функциональные показатели у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2012;2:46-51.
15. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:97-105.
16. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093-1103.

Поступила 06.04.2015