

Камалова Л.М.<sup>1</sup>, Лисовская Т.В.<sup>2</sup>

## Хроническая обструктивная болезнь легких у больных с гастроинтестинальной патологией (обзор литературы)

1 - терапевтическое отделение №2 МАУ ГКБ №40, г. Екатеринбург; 2 - кафедра внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии, клинической фармакологии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава, г. Екатеринбург

*Lisovskaya T.V., Kamalova L.M*

### Chronic obstructive pulmonary disease in gastro-intestinal pathology patients (literature review)

#### Резюме

Представлен анализ литературных данных о взаимосвязи патологии органов пищеварения и дыхания. Приведены данные о влиянии гастроинтестинальной патологии, в том числе дисфункции энтероэндокринной системы, на особенности и тяжесть течения хронической обструктивной болезни легких.

**Ключевые слова:** обструктивный бронхит, апудоциты, серотонин, гастроинтестинальная патология.

#### Summary

The objective of this paper is to analyze recent studies on correlation between stomach pathology and respiratory apparatus. It presents gastro-intestinal pathology impact on characteristic and chronic obstructive pulmonary disease course weight and describes some digestive apparatus pathology concerned with para-endocrine system disfunction.

**Keywords:** obstructive bronchitis, apudocytes, serotonin, gastro-intestinal pathology

#### Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к разрешению [1-13]. По данным ряда выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет от 0,2% в Африке и до 26,1% в Европе [3,4,13-24].

Уточнение патогенетических механизмов прогрессирующего течения ХОБЛ у многих пациентов остается предметом многочисленных исследований [2,25,26].

В современной концепции хронической обструктивной болезни легких, разработанной экспертами ВОЗ (GOLD, 2006) подчеркивается, что тяжесть течения, исход ХОБЛ, а также эффективность лечебных и профилактических программ в значительной степени зависят от сопутствующих заболеваний, на фоне которых протекает хроническая обструктивная болезнь легких [25-28].

Функциональная взаимосвязь легких и органов пищеварения изучается не одно столетие. W.Osler в 1982 году положил начало этим исследованиям, описав приступы удушья у больных с патологией органов пищева-

рения. В последствии многими авторами данный факт объяснялся тесными анатомическими и функциональными связями, которые определяются эмбриональным родством (общее развитие из пищеварительной трубки зародыша), а также общностью кровоснабжения и иннервации [28]. С учетом концепции единого эмбриогенеза органов дыхания и пищеварения представляется правомерной гипотеза об общих патогенетических механизмах хронической обструктивной болезни легких и патологии гастроинтестинальной зоны.

Исследования, посвященные этой теме, можно разделить на две группы: клинические наблюдения, констатирующие частое сочетание язвенной болезни с патологическими изменениями легких [27-44]. И немногочисленные работы, направленные на выяснение механизмов дисфункции желудка при заболеваниях легких [34,35,44,45].

Большинство указанных выше исследователей едины во мнении, что частота данной ассоциации болезней выше (от 8,4% до 100%), чем распространенность язвенной болезни в общей популяции населения. [46]

Еще большую убежденность в этом высказывают некоторые авторы [И.В Козлова и Е.П Чумак, 2008], подчеркивая очевидную «взаимосвязь между выраженно-

стью поражения желудка и двенадцатиперстной кишки и тяжестью хронической обструктивной болезнью легких; а также тот факт, что эрозивно-язвенные поражения регистрируются достоверно чаще при нарастании дыхательной недостаточности» [35].

В то же время, другие авторы не установили повышенной частоты пептической язвы у больных эмфиземой легких [47].

Имеются и другие исследования, в которых установлено, что частота язвенного поражения слизистой гастроинтестинальной зоны обусловлена не только наличием прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, но и морфофункциональными особенностями слизистой оболочки желудка и тонкой кишки [35,38,39,42]. Вторая группа исследований представлена немногочисленными работами и направлена на выяснение механизмов дисфункции желудка при заболеваниях легких.

Патогенез эрозивно-язвенных и воспалительно-дистрофических изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке при заболеваниях бронхолегочной патологии имеет многофакторные механизмы. Большинство исследователей склонны считать причиной их развития гипоксию [26-30,33-39].

В какой-то степени гипоксией и следует объяснить неспецифические морфологические изменения гастроинтестинальной зоны у больных ХОБЛ. Различия в характере и тяжести изменений в этом случае следует связать со степенью выраженности и длительности существования дыхательной недостаточности и, как следствие - уровнем недостаточного насыщения крови кислородом. По мнению некоторых авторов - это и является главной причиной снижения сопротивляемости слизистой оболочки к кислотно-пептическому фактору [34,35,36]. Данная концепция подтверждена тем, что выраженность атрофического гастрита и эрозивно-язвенных поражений гастроинтестинальной зоны достоверно нарастает пропорционально тяжести течения хронической обструктивной болезни легких [30, 35,36,39-44,46].

Другие исследователи особое значение придают повышенной внутрисосудистой свертываемости крови больных ХОБЛ во время респираторной гипоксии. При этом, острое и подострое кислородное голодание изменяет ход процессов фосфорилирования с уменьшением количества макроэргов, что способствует расстройству кровообращения за счет эффектов катехоламинов. Имеет значение и повышение содержания молочной, пировиноградной кислот, лактата и пирувата, что приводит к развитию ацидоза [35,44,48]. В дальнейшем, ацидоз способствует агрегации тромбоцитов. [38]. Микроциркуляторное русло желудка в этой ситуации становится наиболее чувствительным к тромбообразованию, поскольку в этом органе вырабатывается ряд факторов, ответственных за коагуляцию и фибринолитическую активность протекающей по нему крови [48-52].

Крайне немногочисленны исследования, посвященные анализу сочетанной патологии органов дыхания с *Helicobacter pylori*- ассоциированных заболеваний

желудка. Было продемонстрировано наличие антител к *Helicobacter pylori* [Roussos A, et.al, 2005] у 77,8% больных ХОБЛ и у 54% в группе контроля, причем серопозитивность к *Helicobacter pylori* у больных ХОБЛ была ассоциирована с системной воспалительной реакцией [53,54]. Что подтверждается и другими исследователями, отмечающими, что пилорический геликобактер - инфекция, ассоциированная с выделением провоспалительных медиаторов [43,55-65].

Точные же механизмы, лежащие в основе воспаления при ХОБЛ на фоне *Helicobacter pylori* инфекции пока не ясны. Имеются доказательства связи между *Helicobacter pylori*-инфекцией и ХОБЛ, основывающиеся на серологических исследованиях «случай-контроль». *Helicobacter pylori* выявлен в слизистой оболочке желудка и бронхов в основном у пациентов мужского пола, более старшего возраста и низкого социально-экономического статуса [57].

Были исследованы взаимосвязи фактора риска развития ХОБЛ - курения с *Helicobacter pylori*- инфекцией. Хорошо известно, что употребление табака представляет основную причину ХОБЛ [2]. С другой стороны, данные о связи между *Helicobacter pylori*- инфекцией и курением, а значит, и ХОБЛ являются спорными, по мнению разных авторов [58,59].

Заслуживает внимания данные об идентичности цитокинов при обострении ХОБЛ и активации пилорической геликобактерной инфекцией. [60-63]. Недавние исследования показали, что цитокины идентичны и при обострении ХОБЛ и при активации *Helicobacter pylori*-инфекции [64]; тем более - в аспекте увеличения количества и других медиаторов воспаления (макрофагов, Т-лимфоцитов).

То есть, можно предположить, что *Helicobacter pylori* выделяет широкий спектр токсинов и других, биологически активных веществ, таких как уреазы, каталаза, различные фосфолипазы, фактор агрегации тромбоцитов, которые принимают участие в развитии воспаления не только в слизистой гастроинтестинальной зоны, но и в бронхах [43,46,53-55,60].

Вместе с тем, результаты проведенных исследований, касающихся сочетания патологии органов дыхания и пищеварения нельзя считать однозначными [57]. По данным части исследований [66] связь между *Helicobacter pylori* - инфекцией и развитием ХОБЛ отсутствует. Большой разброс данных, возможно, обусловлен включением в исследования пациентов без учета особенностей клинического течения, стадии воспаления в бронхиальном дереве.

Известно, что *Helicobacter pylori* - ассоциированная гастропатия способствует формированию желудочно-пищеводного рефлюкса с развитием воспалительных изменений в пищеводе и бронхах [67-72].

Доказательством влияния гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) на развитие воспалительных изменений бронхолегочной системы являются рентгенологические и морфологические данные при аспирации содержимого желудка у тяжелых больных [73,74].

Однако, ряд авторов считают, что влияние данных нарушений на течение ХОБЛ остается недоказанным [67, 68]. Тем более, что по данным некоторых авторов [75] купирование ГЭРБ не всегда профилактирует обострения ХОБЛ.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является наиболее изученной у больных с патологией легких. Так, по данным авторов [Rizvi N. et al., 2005] ГЭРБ у больных хронической обструктивной болезнью легких встречается достоверно чаще, чем в популяции: 25% и 9, 33% соответственно [76]. И наоборот, больные ГЭРБ чаще в три раза, чем в популяции, подвержены развитию ХОБЛ [76]. Тяжесть течения ХОБЛ также коррелирует с наличием и тяжестью ГЭРБ [76]. При этом, риск развития ХОБЛ при наличии ГЭРБ был выше у мужчин, даже некурящих, чем у женщин [77].

Учитывая большой разброс данных о сочетании изменений бронхолегочного аппарата и гастроинтестинальной зоны: от 8,4% - 100% дальнейшего изучения требует и взаимосвязь проградентного течения ХОБЛ с наличием и тяжестью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [72].

Клиническая картина гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных хронической обструктивной болезнью легких обычно бывает типичной и у некоторых больных (около 1/3) период обострения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни совпадает с обострением хронической обструктивной болезни легких [78-83]. Также установлено, что у пациентов, страдающих ХОБЛ и имеющих симптомы ГЭРБ, обострения бронхолегочного заболевания возникают чаще в два раза по сравнению с пациентами ХОБЛ без клиники ГЭРБ. При этом, следует подчеркнуть, что данное заключение сделано авторами при исследовании групп больных ХОБЛ с одинаковыми показателями ОФВ 1 сек. [82].

Выделить четыре основных механизма влияния гастроэзофагеального рефлюкса на бронхолегочную систему [84]:

- ваго-вагальный рефлюкс(эзофаготрахеобронхиальный рефлюкс с рецепторов слизистой оболочки дистального отдела пищевода);
- активация кашлевого центра с рецепторов слизистой оболочки дистального отдела пищевода;
- микроаспирация (при «проксимальном», высоком рефлюксе и нарушении тонуса верхнего пищеводного сфинктера);
- действие биологически активных веществ (БАВ) - провоспалительных цитокинов, токсинов пилорического геликобактера и желудочной мукозной микрофлоры.

Отмечено также, что снижение вентиляционной функции легких коррелирует с эпизодами продолжительных ночных рефлюксов [85].

Представляется логичным, что ХОБЛ и ГЭРБ оказывают взаимноеотягощающее влияние на течение друг друга [67, 69, 79]. С одной стороны, ГЭРБ может утяжелять состояние больных ХОБЛ или даже быть основной ее причиной [79]. С другой стороны, само по себе наличие ХОБЛ [33,34] и связанные с этим интенсивный ка-

шель, нарушение функции диафрагмы, прием бронходилататоров, способны вызывать развитие и прогрессирование ГЭРБ [25].

В случаях присоединения верхнего пищеводного рефлюкса из-за формирования недостаточности верхнего пищеводного сфинктера возможна аспирация рефлюксата, содержащего биологически активные вещества, протеолитические ферменты и провоспалительные цитокины, что в итоге повреждает слизистую оболочку дыхательных путей. Так, по данным анализа жидкости бронхоальвеолярного лаважа, выявлена корреляция между нейтрофильным воспалением бронхов, высоким уровнем интерлейкина-8 и выраженностью гастроэзофагеального рефлюкса [86].

По мнению других авторов [Gibson P.G. et al., 2003] ХОБЛ и ГЭРБ могут протекать независимо друг от друга, не оказывая существенного влияния [77]. Диагностика данных заболеваний проводилась семейными врачами в Великобритании с использованием базы данных семейных врачей Великобритании (General Practice Research Database (GPRD)). Популяция исследования была представлена примерно 3 млн. жителей страны, которые наблюдаются у семейных врачей. Убедительных доказательств связи между полом, возрастом, индексом массы тела, курением, наличием астмы и диагностикой ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ выявлено не было.

В последние годы появились работы, в которых подчеркивается роль гастроинтестинальной зоны, а именно, ее эндокринных клеток (апудоцитов) продуцирующих биогенные амины, не только на функцию пищеварительной трубки, но и на весь организм, в том числе, на органы дыхания [65, 87-97].

АПУД - система («Amine Precursore Uptake and Decarboxylation») system , совокупность клеток, обеспечивающих синтез, захват и декарбоксилирование предшественников аминов), по мнению авторов [98,99] рассматривается как единая система функционально однозначных клеток расположенных в различных органах, что и предполагает возможную общность патогенетических механизмов.

В дыхательной системе, как и в слизистой гастроинтестинальной зоны апудоциты появляются на самых разных стадиях эмбриогенеза, а продуцируемые ими гормоны принимают непосредственное участие в процессах цито-, гисто- органогенеза, регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток различных органов, изменяют многие звенья патогенеза заболеваний в эмбриональном и постэмбриональном периодах [87].

В легких и бронхиальном дереве апудоциты располагаются диффузно среди бронхиального эпителия в виде отдельных клеток и небольших скоплений - нейроэпителиальных телец, выделяющих серотонин и другие биологически активные вещества (БАВ). Вероятно, эти клетки участвуют в регионарной регуляции вентиляционно - перфузионного соотношения, действуют на гладкие мышцы бронхов и артериол, влияют на проницаемость альвеолярной ткани и участвуют в реакции легких на гипоксию [100]. Количество апудоцитов в нормальном

легком здорового человека невелико: на 1 тысячу эпителиальных клеток приходится 2-4 эндокринные клетки [99]. Максимальное количество апудоцитов определяется в субсегментарных бронхах [96-101]. В то же время отсутствуют работы о взаимосвязи АПУД - систем бронхолегочного аппарата и гастроинтестинальной зоны.

Апудоциты диффузно рассеяны как в слизистой бронхолегочного аппарата, так и гастроинтестинальной зоны. В настоящее время известно несколько десятков типов апудоцитов, продуцирующих более 60 регуляторных пептидов и биогенных аминов, в том числе Ес-клетки выделяющие серотонин [98,101].

Большая часть этих клеток располагается в пищеварительной системе и достаточно хорошо изучена при патологии органов пищеварения [87, 98]. Крайне мало данных по изучению морфометрических и функциональных показателей серотонинпродуцирующих клеток гастроинтестинальной зоны и бронхолегочного аппарата у больных ХОБЛ [101-103,92].

Среди гастроинтестинальных гормонов серотонин, который секретируется энтерохромаффинными клетками, следует считать одним из важных в патогенезе бронхолегочных заболеваний. Энтерохромаффинные клетки (синонимы: ЕС-клетки, клетки Кульчицкого) - парэндокринные клетки эпителиальной выстилки желудочно-кишечного тракта, производящие и депонирующие серотонин, составляют наиболее многочисленную популяцию энтероэндокринных клеток, простирающуюся от нижнего пищеводного сфинктера до ануса. Серотонин - биогенный амин, содержащийся также в тромбоцитах. Но от 80 до 95% серотонина в организме синтезируется и хранится в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта [90,93,98]. В организме постоянно циркулирует до 10 мг серотонина.

Серотонин образуется из триптофана в результате декарбоксилирования. В энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта значительная часть серотонина адсорбируется тромбоцитами и поступает в кровеносное русло. В то же время в больших количествах этот амин обнаружен и в других внутренних органах, в том числе в легких.

Исследования последних лет показали роль генетически обусловленных механизмов обмена серотонина, имеющего отношение к сложным сосудистым изменениям, связанных с различными формами легочной гипертензии [104-114].

Так, в исследованиях Н.А. Кузубовой, 2007г. выявлены генетические факторы, регулирующие транспорт и захват серотонина в развитии дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) и его транспортер (5-НТТ) играют критическую роль в возникновении гиперплазии легочных сосудов и ремоделировании легочного сосудистого русла [104]. Так, 5НТ производит двухфазный вазоактивный эффект. При малых концентрациях 5НТ действует непосредственно на конкретные 5НТ, особенно 5НТ2 - рецепторы, и происходит бронхоспазм. Полиморфизм гена является прогностически важным для развития легочной

гипертензии у пациентов с ХОБЛ и гипоксемией. Эти данные указывают на значимую роль серотонина в патогенетических механизмах заболеваний легких и требуют дальнейшего исследования.

Гормоны АПУД - системы являются пролиферотропными веществами, при этом часть из них функционирует как активаторы, часть - как ингибиторы клеточной пролиферации [98]. В зависимости от этиологических факторов одни и те же гормоны могут быть одновременно и активаторами, и ингибиторами деления клеток. Данный факт объясняет роль гиперсеротонинемии, в частности, в формировании воспаления слизистой оболочки бронхов [92,93,99,103].

Медиаторы воспаления действуют в основном на микроциркуляторное русло, изменяя сосудистый тонус. Универсальным показателем повреждения любой ткани является дегрануляция тучных клеток соединительной ткани, также являющихся мощными депо серотонина и гистамина, в связи с чем, относимых рядом авторов к апудоцитам [97,90].

Именно дегрануляция, повреждение тучных клеток, обуславливает выброс в кровь биологически активных веществ гистамина и серотонина. При этом, в организме имеется тонкий механизм перехода свободного, активно серотонина в связанный серотонин тромбоцитов, который служит своеобразной буферной системой. В норме при появлении в плазме излишков амина ненасыщенные тромбоциты связывают его.

Эффекты серотонина не столь однозначны и меняются в зависимости от количества. В обычных физиологических условиях серотонин является вазоконстриктором, вызывает пролонгированный спазм сосудов, повышает тонус сосудов. Рядом авторов отмечено, что при воспалительных процессах в легких высвобождаются полиморфно ядерные лейкоциты (макрофаги) и значительное количество простагландина Е, что рассматривается, как реакция на изменение уровня серотонинемии. В условиях воспалительного очага количество серотонина резко возрастает. Воспаление слизистой бронхов обуславливает ее отечность и поддержание бронхообструкции [2, 101-103]. Неспособность легких очистить кровь от серотонина и других биологически активных веществ, при их избыточном поступлении проявляется, в частности, в патофизиологических механизмах ТЭЛА, протекающей с бронхиолоспазмом, генерализованным артериолоспазма в малом и коллапсом артерий в большом круге кровообращения [90].

В высоких концентрациях серотонин является вазодилататором, расширяет сосуды, повышает проницаемость, причем повышение проницаемости в 100 раз более эффективно по сравнению с гистамином [96].

При нормальной синхронной работе все клетки АПУД-системы в организме постоянно поддерживают тот уровень концентрации гормонов, который обеспечивает процесс пролиферации и апоптоза в каждом конкретном органе, с учетом его морфологической и функциональной сущности.

В этой связи воспалительные процессы в легких,

а также явления бронхообструкции правомочно рассматривать как нарушение функции апудоцитов и обмена серотонина в целом [101-103]. Избыточная выработка биологически активных веществ гистамина и серотонина апудоцитами, может вызывать повреждающее действие на клетки слизистой оболочки дыхательных путей: развиваются дегенеративные и пролиферативные процессы, в частности, происходит гиперплазия бокаловидных клеток и деструкция реснитчатого эпителия. Все это приводит к бронхиальной гиперсекреции, сужению просвета бронхов, нарушению мукоцилиарного клиренса [115]. Учитывая морфофункциональное единство апудоцитов различных органов правомочно гипотеза о стимулировании бронхо- обструктивного синдрома и воспаления слизистой бронхов, дисфункцией не только апудоцитов бронхолегочного аппарата, но и энтероэндокринной системы [115].

## Выводы

Из вышеизложенного следует, что большой удельный вес патологии гастроинтестинальной зоны у боль-

ных ХОБЛ не является случайным, что обусловлено общностью эмбриогенеза органов дыхания и пищеварения. А также, возможным влиянием медиаторов воспаления слизистой гастроинтестинальной зоны при геликобактер - ассоциированной гастропатии, эзофаготрахеобронхиальном рефлюксе.

Дальнейшего изучения и подтверждения требуют данные о роле нарушения серотонинового обмена в развитии воспаления слизистой бронхиального дерева при энтероэндокринной дисфункции. ■

*Камалова Л.М., врач пульмонолог, заведующая терапевтическим отделением №2 МАУ ГКБ №40, г. Екатеринбург; Лисовская Т.В., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии, клинической фармакологии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Камалова Л.М., kamalova555@mail.ru, kamalowa@gkb40.ur.ru*

## Литература:

1. Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trend *Lancet* 2007; 370: 765-773.
2. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пер. с английского. М: Атмосфера: 2005; 96с.
3. Anzueto A.R. Clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: review of therapeutic interventions. *Am. J. Med* 2006; 119(suppl1):46-53.
4. Balanag V.M., Yunus F., Yang P.S., Iorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm. Pharmacol ther* 2006; 19(2): 139-147.
5. Bolcer D.S. Cough suppressant and pharmacologic prophylaxis therapy: ACCR evidencebased clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(suppl1): 238-249.
6. O'Birne P.M., Bisgaard H., Godart P.P. et al. Budesonide/formoterol combinations bath maintenance and relievor medication in asthma. *An. J. Respir. Crit. Care Med* 2005; 171: 129-136.
7. Scott S., Walker P., Calverley P.M.A. COPD: exacerbations: Prevention. *Thorax* 2006; 61: 440-447.
8. Soyseth V., Brekke P.N., Smith P., Omland K. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Respir. J.* 2007; 29: 279-283.
9. Soler-Catalina J.J., Martinez-Garcia M.A. Roman Saushez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(11): 925-931.
10. Stavem K., Aser E., Sandvik L. et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur. Respir. J.* 2005; 25(4): 618-625.
11. Stevenson N.J., Walker P.p., Costello R.W. et al. Lung mechanics and ayspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *An. J. Respir. Crit. Care Med* 2005; 172: 1510-1516.
12. Youns W.G., Chbeir E.A., Daher N.N. et al. Statins protect smokers from lung disease. *Chest* 2006; 139:180.
13. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B. et al. Epidemiology and cost chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir J* 2006; 27: 188-207.
14. Кароли Н.Ф., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемии чешская болезнь сердца. *Клин. мед.* 2005; 6: 72-76.
15. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir J* 2006; 28: 523-532.
16. Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R., et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-1881.
17. Buist A.S., Burnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of GOPD ( the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-750.
18. Buist A.S., Vollmer W.M., Sullivan S. et al. The Burden of Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design. *COPD* 2005; 2: 277-283.
19. Schirrhofer L., Lamprecht B., Vollmer W.M. et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Gest* 2007; 131: 29-36.
20. Hnizdo E., Glindmeyer H.W., Petsonk E.L. et al. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2006; 3: 95-100.
21. Mannino D.M., Buist A.S., Vollmer W.M. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007; 62: 237-241.
22. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B. et al. Epidemiology and cost chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir J* 2006; 27: 188-207.
23. Лещенко И.В., Баранова И.И., Яковлева Н.А., Лозовская М.В., Распространенность ХОБЛ среди работников металлургического производства. Пульмо-

- нология и аллергология 2004; 3: 51-52.
24. Синопальников А.И., Воробьев А.В. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких современное состояние актуальной проблемы. Пульмонология 2007; 6: 78-85.
  25. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Тер. архив 2008; 8: 45-50.
  26. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология 2007; 2: 5-9.
  27. Sin D.D., Anthoniesen N.R., Soriano J.B., Augusti A.G. Mortality in Chronic obstructive pulmonary disease: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245-1257.
  28. Шойхет Я.Н., Клестер Е.В. Патология пищеварительной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Тер. архив 2010; 2: 25-29.
  29. Бирг Н.А. Гастродуоденальные язвы в пульмонологии. Чебоксары: Изд-во Чувашского ун-та 2000; 186с.
  30. Ступин В.А., Смирнова Г.О., Силюянов С.В., Лучинкин И. Г., Никитенко А. Ю., Гребенкин А. А. Кровотечения из острой язвы и двенадцатиперстной кишки в хирургической практике. *Клин. геронт* 2006; 6:34 - 39.
  31. Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни. *Эксперимент и клин. гастроэнтерология* 2003; 6:5-9.
  32. Schneider C., Jick S.S., Bothner U., Meier C.R. Reflux disease; gastrointestinal ulcer or weight loss in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2010; 7(3): 172-8.
  33. Клейстер Е.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и сочетанная патология. *Проблемы клин. медицины* 2008; 2: 76-80.
  34. Чумак Е.П., Козлова И.В. Клинико-морфологические особенности гастродуоденальной зоны при хронической обструктивной болезни легких. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2006; 5(xvi): 41.
  35. Козлова И.В., Чумак Е.П. Поражение желудка и двенадцатиперстной кишки при хронической обструктивной болезни легких: механизмы развития, особенности клиники и диагностики. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2008; 11: 67-71.
  36. Спирина Л.Ю., Федорова Т.А., Патология желудочно-кишечного тракта у больных хронической обструктивной болезнью легких в различных возрастных группах. *Клин. геронт.* 2006; 9: 36-37.
  37. Кононов А.В. Язвенная болезнь - утрата нозологической монолитности. *Экспер. и клинич. гастроэнтерол.* 2004; 1А: 69-78.
  38. Свицицкий А.С., Соловьева Г.А. Эрозии желудка: вопросы патогенеза, клиника, диагностика, лечение. *Клиническая медицина* 2008; 86 (9): 18-24.
  39. Christensen S., Thomsen R.W., Sorensen H.T. Impact of Chronic obstructive pulmonary disease on outcome among patients with complicated peptic ulcer. *Chest* 2008; 133(6): 1360-6.
  40. Федорова Т.А., Спирина Л.Ю., Чернеховская Н.Е. и соавт. Состояние желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Клин. мед* 2003; 10: 31-33.
  41. Leontiadis, G.I., Sharma, V.K., Howden, C.W. Proton pump inhibitor treatment of or acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 25(1).
  42. Ступин В.А., Смирнова Г.О., Силюянов С.В. и соавт. Кровотечения из острой язвы и двенадцатиперстной кишки в хирургической практике. *Клин. геронт.* 2006; 6: 34-39.
  43. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний. *Клин. мед.* 2000; 78 (1): 56-58.
  44. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol.Rev.* 2004; 56:51-548.
  45. Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D. et al. Histiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2005; 26: 420-428.
  46. Черниковская Н.Е., Федорова Т.А., Андреева В.Г., Кириллов В.Г. Системная патология при хронической обструктивной болезни легких. М: Экономика и информатика; 2005; 192с.
  47. Лазебник Л.Б., Михайлова З.Ф. Хроническая обструктивная болезнь легких у пожилых. *Consilium medicum*: 2004; 6 (12): 899-903.
  48. Палеев Н.Р., Карандашов В.И., Жомов В.А., Петухов В.С., Зродников В.С., Островский Е.И. Реологические свойства крови у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Клин.мед.* 2002; 6: 25-27.
  49. Карпин В.А. Теоретическая схема патологического процесса частичный анализ хронического бронхита. *Клин. мед* 2005; 10: 71-74
  50. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3: 16-22.
  51. Цветкова О.А., Воронкова О.О. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2005; 3: 96-100.
  52. O'Donnell D.E., Parker C.M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: pathophysiology. *Thorax* 2006; 61: 354-361.
  53. Roussos A., Philippou N., Kriesepi V. et al. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 279-284.
  54. Roussos A., Philippou N., Gourgoulis KI: Helicobacter pylori infection and respiratory diseases: a review. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 5-8.
  55. Kanbay M, Gur G, Akcay S, Yilmaz U: Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *Respir Med* 2005; 99: 1213-1216.
  56. Gencer M, Ceylan E, Yildiz Zeyrek F, Aksoy N: Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its relation to pulmonary function tests. *Respiration*, epub ahead of print. DOI: 10.1159/000090158.
  57. Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002; 121: 121S-126S.
  58. Lu H, Yamaoka Y, Graham DY: Helicobacter pylori virulence factors: facts and fantasies. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:653-659.
  59. Parasher G, Eastwood GL: Smoking and peptic ulcer in the Helicobacter pylori era. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 843-853.
  60. Mehmet N, Refik M, Harputluoglu M, Ersoy Y, Aydin NE, Yildirim B: Serum and gastric fluid levels of cytokines and nitrates in gastric diseases infected with Helicobacter pylori. *New Microbiol* 2004; 27: 139-148.
  61. Cheng KS, Tang HL, Chou FT: Serum IL-8 as a possible marker for determining the status of Helicobacter pylori infection in patients with untreated and treated peptic ulcer. *Adv Ther* 2004; 21: 39-46.
  62. Aydin NE, Yildirim B: Serum and gastric fluid levels of cytokines and nitrates in gastric diseases infected with Helicobacter pylori. *New Microbiol* 2004; 27: 139-148.

63. Radosz-Komoniewska H, Bek T, Jozwiak J, Martirosian G: Pathogenicity of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 602-610.
64. Stemmler S, Arinir U, Klein W., et al: Association of interleukin-8 receptor alpha polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Genes Immun* 2005; 6: 225-230.
65. Усик С.Ф., Осадчук М.А., Калинин А.В. Клинико-эндоскопические и морфофункциональные показатели в оценке течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в различных возрастных группах. *РЖГГК*. 2006; 3: 17-22.
66. Tullerton D, Britton J.R., Lenis S.A., et al. *Helicobacter pylori* and lung function, asthma atopy and allergic disease population- based cross-sectional study in adults. *Int. J. Epidemiol* 2009; 38(2): 419-26.
67. Трухманов А.С., Воробьев Л.М., Бусарова Г.А. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких. *Пульмонология* 2002;4: 85-92.
68. Волкова Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современные взгляды на проблему. *Рус. мед. журнал* 2009; 2:119-222.
69. Маев И.В., Трухманов А.С. Неэрозивная рефлюксная болезнь. *РМЖ*. – 2005; 7: 15-19.
70. El-Serag H.B. Time trends of gastroesophageal reflux diseases: a system review. *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 17-26.
71. Luis A. et al. Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and COPD in UK Primary Care *Chest* 2008; 134 (Suppl 6):1123-30.
72. Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, Kinose D, Ogawa E, Hoshino Y, Niimi A. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax*. 2008; 63: 951-955.
73. Rantanen TK, Sihvo EI, Rd sd nen JV, Salo JA. Gastroesophageal reflux disease as a cause of death is increasing: analysis of fatal cases after medical and surgical treatment. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 246-53.
74. Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27: 449-464.
75. Gajanan C. Gauolc. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Annals of Thorac. Med*. 2009; 4(3): 115-123.
76. Rizvi N., Phulpoto M., Qayyum S., Muhammed S. Proportion of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Eur. Respir J* 2005; 26 (Suppl 49): 483.
77. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD001496.
78. Toma T., Spiro S., Makker H. esophageal reflux disease in patients with asthma and COPD attending chest clinic. *Eur.Respir.J* 1999; 14(30): 2576.
79. Todea D., Aresanu N., Boldeanu D.G gastroesophageal reflux in COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 28(Suppl 50): 1002.
80. Кириллов М.М., Кириллов С.М. Патология пищеварительной системы при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (общность и отличия). Саратов; М: Волга-XXI век; 2007.
81. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129: 80S-94.
82. Rascon-Aguilar IE., Pamer M., Wludyka P., et al. Role of gastro esophageal reflux symptoms in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2006; 130(4): 1096-1101.
83. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18: CD004823.
84. Canning BJ, Mazzone SB. Reflex mechanisms in gastro-esophageal reflux disease and asthma. *Am J Med* 2003;115:45S-8S.
85. Zanation AM, Senior BA. The relationship between extraesophageal reflux (EER) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Med Rev* 2005; 9: 453-8.
86. Sacco O., Fregonese B., Raynal M. et al. High IL-8 levels correlating with airway inflammations in children with respiratory symptoms and gastro-esophageal reflux. *Eur. Respir J* 2002; 20 (Suppl. 38): 2359-379.
87. Чернышова А.Л. Роль АПУД - системы в регуляции, пролиферации клеток эндометрия при гиперпластических процессах и раке. *Фундаментальные и прикладные проблемы современной медицины* 2000; 176-177.
88. Фролов Б.А. Физиология и патология нейроэндокринной регуляции. М.: Медицина 2006; 320с.
89. Родкина Р.А., Кветной И.М., Столярова Е.С. и соавт. Состояние апудоцитов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. *Акушерство и гинекология* 2006; 6: 57-59.
90. Зильбер Э.К. Неотложная пульмонология. М: «ГЭОТАР-медиа»: 2009; 264с.
91. Сироткин С.А., Прибылова С.А. Система дисфункции эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Биомед журнал* 2007; 5:41-48.
92. Смирнова М.А., Федоров В.Н., Мозжухина Л.И., Шубина Е.В. Особенности биоаминового статуса при бронхиальной астме у детей раннего и дошкольного возраста. *Педиатрическая фармакология: научно-практический журнал Союза педиатрии России* 2010; 5: 94-96.
93. Кветной И.М., Получаев В.В. Апудоциты и тучные клетки при хронических воспалительных заболеваниях легких. *Клинико-морфологические сопоставления. Терапевт. Архив* 2000; 2: 32-35.
94. Калинин А.В., Кветной И.М., Осадчук С.Ф., Усик С.Н. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2007; 3: 35-39
95. Киселева Р.Е., Кузьмичева Л.В. Содержание биогенных аминов в лимфоцитах при бронхиальной астме. *Клин.мед* 2004; 10: 34-37.
96. Наджимундинова Д.К. Состояние местной защиты легких при экспериментальном сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии* 2000; 325с.
97. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под редакцией Петрова С.В., Райхлина Н.Т. Казань. 2000; 325с.
98. Геренг Е.А., Суходоло И.В. Структурно-функциональная организация клеток диффузной эндокринной системы в дыхательных путях в норме и при патологии. *Бюллетень сибирской медицины* 2008; 1: 71-75.
99. Tatsuta M., Yamamura H., Ichii. *Am. Rev. Respir. Dis* 2005; 677-688.
100. Sewal C.H., Flagler N., Van den Heufel J. *Pharmacol*. 2005; 1: 77-85.
101. Андреев В.Г., Ефименко Н.А., Черниковская Н.Е. и соавт. Содержание серотонина в эндокринных клетках слизистой оболочки бронхов и желудка. *Воен.-мед. журнал* 2001; 11: 26-29.
102. Латфуллин И.А. Артемьева Е.Г. Реактивность бронхов и биоамины слизистой оболочки как критерий хронизации острого бронхита. *Тер.архив* 2002; 11: 77-79.

103. Серeda E.B., Лукина O.Ф., Селимзянова A.B. Механизмы бронхиальной обструкции и терапевтическая тактика при бронхитах у детей. Педиатрия 2008; 87(6): 146-149.
104. Кузубова H.A., Чухловин A.B., Морозова E.B., Тотолян Aрег A. Функциональные варианты генов MMP-1, MMP-3, ACE-1 и 5- HТТ при хронической обструктивной болезни легких. Молекулярная медицина 2009; 2: 12-16.
105. Eddahibi S., Chaouat A., Morrell N., et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation. 2003; 108:1839-1844.
106. Atkinson J., Senior R. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. Am. J. Respir. Coll. Mol. Biol. 2003; 28: 12—24.
107. Chilardi G., Biond, Caputo M. et al. A single nucleotide polymorphism in the MMP-3 promoter enhances breast cancer susceptibility. Clin. Cancer Res. 2002; 8: 3820—3823.
108. Marcos E., Fadel E., Sanchez O. et al. Serotonin-induced smooth muscle hyperplasia in various forms of human pulmonary hypertension. Circ. Res. 2004; 94(9):1263—1270.
109. Ni W., Watts S.W. 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system: focus on the serotonin transporter (SERT). Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2006; 33(7): 575-583
110. Nicod L.P., The endothelium and genetics in pulmonary arterial hypertension. Swiss. Med. Wkly. 2007; 137: 437-442.
111. Machado R. D., Koehler R., Glissmeyer E. et al. Genetic association of the serotonin transporter in pulmonary arterial hypertension. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173 (7): 793—797.
112. Dempsie Y., I. Morecroft., Welsh D. J., et al. Converging Evidence in Support of the Serotonin Hypothesis of Dexfenfluramine-Induced Pulmonary Hypertension With Novel Transgenic Mice. Circulation, June 3, 2008; 117(22): 2928 - 2937. L. I.
113. Guignabert C., Izikki M., Tu L. I., Li Z., et al. Transgenic Mice Overexpressing the 5-Hydroxytryptamine Transporter Gene in Smooth Muscle Develop Pulmonary Hypertension. Circ. Res., May 26, 2006; 98(10): 1323 - 1330.
114. Long L., Mac Lean M.R., Jeffery T.K., et al. Serotonin Increases Susceptibility to Pulmonary Hypertension in BMPR2-Deficient Mice. Circ. Res., March 31, 2006; 98(6): 818 - 827.
115. Геренг E.A., Суходоло И.В., Плешко P.И., и соавт. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и ХОБЛ. Пульмонология 2009; 4: 64-69.