

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ У ЛИЦ В ПЕРИОД СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Гилифанов Е.А.¹, Невзорова В.А.¹, Артюшкин С.А.², Тилик Т.В.³, Самойленко Е.В.⁴, Минакова Е.Ю.⁴, Ардеева Л.Б.¹, Павлуш Д.Г.¹, Бернатов Ю.М.¹

¹ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, e-mail: gilifanov@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург;

³ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, филиал, Владивосток;

⁴КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница № 1», Владивосток

В публикации рассматриваются вопросы терапии заболеваний гортани у лиц в период стабильного течения ХОБЛ 2–3 стадии и возможность изменения фенотипа основного заболевания на фоне этого лечения. Наиболее частыми причинами обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), приводящими к ее быстрому прогрессированию, значительному снижению качества жизни пациентов и увеличению преждевременной летальности, являются вирусные и бактериальные возбудители – флора верхних дыхательных путей (ВДП). Цель исследования – изучить функциональное состояние гортани в период стабильного течения ХОБЛ, а также влияние терапии заболеваний ВДП на течение основного заболевания. Методы исследования: осмотр гортани, непрямую ларингоскопию, видеофибrolарингоскопию, стробоскопию, акустический анализ голоса, забор материала для идентификации флоры и выявления ее чувствительности к антибиотикам. Для статистической оценки использовался метод Краскала – Уоллиса, с последующей оценкой U-критерием Манна – Уитни с поправкой Бонферрони, а также способ трансформации Z Фишера. Основную группу составили 35 пациентов (30 мужчин, 5 женщин) в возрасте от 51 до 65 лет. В контрольную группу вошли 37 лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Наиболее часто выделяются ассоциации *S. aureus* и *St. anhaemolyticus*, *St. aureus* и *St. viridans*, *S. aureus* и *St. pyogenes*. Частота выделения *St. pyogenes* и *C. albicans* при гиперпластических ларингитах была выше, чем при катаральных. Снижение случаев выделения *St. pyogenes* и *C. albicans* более чем в два раза, через три недели от начала лечения, является закономерным итогом местной и системной антибактериальной, противогрибковой терапии. В течение полугода после проведенного курса консервативного лечения хронических форм ларингита количество обострений в основной группе уменьшилось практически вдвое с $0,6 \pm 0,035$ до $0,3 \pm 0,021$ раз, оказавшись достоверно меньше контроля. Санация хронических источников инфекции явилась причиной уменьшения обострения ХОБЛ.

Ключевые слова: хронический ларингит, хроническая обструктивная болезнь легких.

FUNCTIONAL STATUS AND THERAPY OF CHRONIC DISEASES OF THE LARYNX IN PERSONS DURING THE PERIOD OF STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Gilifanov E.A.¹, Nevzorova V.A.¹, Artyshkin S.A.², Tilik T.V.³, Samoilenko E.V.⁴, Minakova E.Y.⁴, Ardeeva L.B.¹, Pavlush D.G.¹, Bernatov J.M.¹

¹GBOU VPO "Vladivostok State Medical University", Vladivostok, e-mail: gilifanov@mail.ru;

²GBOU VPO "SZGMU them I.I. Mechnikov", St. Petersburg;

³Military medical Academy named after S. M. Kirov" MO of the Russian Federation, Branch, Vladivostok;

⁴KGBUZ "Vladivostok Clinical Hospital № 1", Vladivostok

Functional status and therapy of chronic diseases of the larynx in persons during the period of stable chronic obstructive pulmonary disease. The most frequent causes of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are viral and bacterial flora of the upper respiratory tract (URT). The aim of the research was to study the functional state of the larynx during the period of stable course of COPD and the influence of therapy of URT disease in the underlying disease. Research methods: examination of the larynx, indirect laryngoscopy, videofilename, stroboscopy, acoustic analysis of voice, the fence material to identify flora and identify its sensitivity to antibiotics. For statistical evaluation we used a method of Kruskal – Wallis, followed by evaluation of U-criterion of Mann – Whitney. Among patients during stable course of COPD II and III stages with pathology of the larynx, there were formed two groups. The main group consisted of 35 patients aged 51 to 65 years. The control group consisted of 37 individuals matched for age and sex. The frequency of selection St.

roodee and *C. albicans* in hyperplastic laryngitis has been higher than in catarrhal. The decline in cases, highlight *St. roodee* and *C. albicans* more than twice, in three weeks from the start of treatment, is a natural result of antibacterial, antifungal therapy. In the six months after the course of conservative treatment of chronic forms of laryngitis, the number of exacerbations in the main group decreased almost by half from $0,6 \pm 0,035$ to $0,3 \pm 0,021$ time, being significantly less control. Rehabilitation of chronic sources of infection, as one of the predictors of an exacerbation was the reason for the decrease of aggravation of COPD.

Keywords: chronic laryngitis, chronic obstructive pulmonary disease.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном мире, приводящая к весьма существенному экономическому и социальному ущербу, уровень которого постоянно возрастает [1, 13]. Согласно GOLD-2011, выявление и устранение факторов риска является важным шагом в предотвращении и лечении ХОБЛ. Одной из причин, влияющих на частоту обострений, могут являться хронические очаги воспаления верхних дыхательных путей (ВДП) [4, 5]. Лечебная коррекция этих хронических очагов воспаления может положительно отразиться на течении основного заболевания, уменьшив количество эпизодов обострения ХОБЛ.

Целью исследования явилось изучение функционального состояния гортани у лиц в период стабильного течения хронической обструктивной болезни легких, а также влияния терапии заболеваний верхних дыхательных путей на течение основного заболевания.

Материалы и методы

Из числа пациентов в период стабильного течения ХОБЛ II и III стадии, имеющих патологию гортани, методом случайного распределения было сформировано две группы. Основную группу составили 35 пациентов (30 мужчин, 5 женщин) в возрасте от 51 до 65 лет (средний возраст составил $58,1 \pm 4,6$ лет). В контрольную группу вошли 37 лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Выявленные заболевания гортани представлены в таблице 1. Пациенты направлены из КГБУЗ «Владивостокский клиничко-диагностический центр» и обследованы добровольно (на основе подписанного ими информированного согласия) в ЛОР-отделении КГБУЗ «Владивостокской клинической больницы № 1». Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, протокол № 8 заседания Междисциплинарного комитета по этике, дата заседания комитета – 27.04.2015г.

Больным основной группы была проведена комплексная терапия хронических форм ларингита, пациенты контрольной группы лечения не получали. Количество обострений основного заболевания составило: в основной группе $0,6 \pm 0,035$, в контрольной $0,7 \pm 0,037$ раз в течение полугода ($P \geq 0,01$) и оценено в обеих группах через 6 месяцев после терапии хронических заболеваний ВДП. Комплексное лечение хронического ларингита включало в себя голосовой покой, фонопедические занятия, включавшие в себя рациональную психотерапию, коррекцию дыхания, закрепление навыков восстановления голоса, системную

антибактериальную терапию препаратом цедекс (цефтибутен) по 400 мг/сут. – 10 дней, являющегося цефалоспорином третьего поколения. В схему лечения также был включен эреспал (фенспирид) по 80 мг два раза в сутки в течение трех недель, обладающий противовоспалительной активностью и уменьшающий продукцию цитокинов и других биологически активных веществ, а также фузафунгин (коммерческое название – «Биопарокс» – препарат, использование которого в России запрещено с апреля 2016 г., работа выполнялась ранее 2013–2015 гг., когда препарат был разрешен и широко применялся в медицине) – бактериостатический полипептидный антибиотик широкого спектра действия, предназначенный для местного применения по две дозы 4 раза в день вдыханий через рот, в течение 7 дней. Местное лечение – в виде заливок в гортань персикового масла по 0,5 мл ежедневно № 10.

Методы исследования, помимо не прямой ларингоскопии, включали в себя осмотр гортани жестким ларингоскопом с углом обзора 70°, видеофибrolарингоскопию и стробоскопию на видеокомплексе «TelePac», компании KarlStorz (Германия). Оценка фибrolарингоскопической картины гортани проводилась согласно критериям, предложенным М.А. Рябовой и О.В. Немых [10]. Акустический анализ голоса изучался с помощью компьютерной программы SpectaPLUS с определением максимального время фонации (МВФ) [7]. Забор материала на исследование осуществлялся согласно методическим указаниям «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. МУ 4.2.2039-05», от 2006 года. Выделение чистой культуры проводилось согласно Приказу Минздрава СССР от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Результаты исследования считались значимыми в случае выявления потенциального патогена в титре не менее 10^5 КОЕ/мл. Исследование чувствительности к антибактериальным препаратам выполнялось согласно методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04», утвержденных главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004 года. Учитывая сложность взятия прицельных мазков из гортани, для микробиологического исследования использовалось приспособление, разработанное и примененное в клинике СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова [10].

Для статистической оценки использовался метод Краскала – Уоллиса, с последующей оценкой U-критерием Манна – Уитни с поправкой Бонферрони, а также способ трансформации Z Фишера. Достоверными считались различия при $P \leq 0,01$ (фактический P уровень с учетом поправок Бонферрони на общее число сравнений $P \leq 0,0001667$).

Результаты исследования

Проведенное обследование в группах с патологией гортани в период стабильного течения ХОБЛ выявило определенные закономерности. В обеих группах наиболее часто встречались хронические катаральные ларингиты, гиперпластических форм воспаления было практически в два раза меньше (таблица). В процентном отношении микробиота также наиболее часто выделялась при хронических гиперпластических ларингитах. В то же время необходимо отметить, что достоверных различий между группами по частоте встречаемости диагнозов и данным выделенной микробиоты не выявлено ($P \geq 0,01$). Встречаемость различных диагнозов в абсолютном отношении и в долях от величины групп, частота выделения значимых возбудителей и их процентное соотношение с выявленной патологией гортани у пациентов основной и контрольной групп указаны в таблице.

Частота выделения значимых возбудителей и их процентное соотношение с выявленной патологией гортани у пациентов основной и контрольной групп

Выделенный возбудитель/ Группа	Основная группа n=35		Контрольная группа n=37	
	Хронический катаральный ларингит n=23 0,66	Хронический гиперпластический ларингит n=12 0,34	Хронический катаральный ларингит n=26 0,70	Хронический гиперпластический ларингит n=11 0,30
<i>St. pyogenes</i>	78,2±2,6%	91,6±3,1%	73,5±2,2%	81,8±2,4%
<i>C. albicans</i>	17,4±0,8%	66,6±2,1%	23,5±1,1%	81,8±2,4%

Основными изменениями в гортани при фиброэндоскопическом исследовании были гиперемия, утолщение голосовых складок, слизистое отделяемое на их контактной поверхности, кровоизлияние на медиальной поверхности истинных голосовых складок (ИГС). Согласно критериям оценки, предложенным М.А. Рябовой и соавторами [10], трансформации в основной группе составили $3,3 \pm 0,29$ баллов, тогда как в контроле $3,5 \pm 0,31$ балла ($P \geq 0,01$). Наиболее значительно это проявлялось при гиперпластических формах воспаления гортани, при которых слизистая оболочка всех отделов диффузно гиперемирована, края ИГС в одних случаях неровные, в других закругленные или утолщенные, имелись участки неполного смыкания голосовых связок. В передней трети складок нередко встречались типичные «слизистые мостики» либо слизь располагалась диффузно во всех отделах гортани, у некоторых пациентов в процессе фонации участвовали ложные голосовые складки. Если стробоскопическая картина при катаральной форме

ларингита, как правило, представляла собой малую амплитуду колебаний истинных голосовых складок, то при гиперпластических формах более ярко выражена несимметричность фаз, малый симптом слизистой волны.

МВФ у пациентов основной группы составило $14,7 \pm 0,61$ секунды, в контроле – $12,6 \pm 0,52$ секунды ($P \geq 0,01$). В функциональном отношении собственно голосовая функция максимально нарушена именно у лиц с гиперпластическими формами воспаления. Осиплость, быстрая утомляемость голоса, ощущение саднения или першения в горле, желание прокашляться, выпить воды беспокоили пациентов многие годы и, по их мнению, имели прогрессирующую тенденцию, особенно в период обострения основного заболевания.

Выделенная из гортани микробиота представлена *St. sanguinis*, *K. pneumonia*, *E. faecalis*, однако значимыми возбудителями являлись *St. pyogenes* (таблица) и дрожжеподобные грибы *C. albicans* ($P \leq 0,01$). В обеих группах число выделенных возбудителей было соизмеримо между собой ($P \geq 0,01$). В процентном соотношении *St. pyogenes*, *C. albicans* выделялись чаще при гиперпластических формах воспаления гортани.

В период стабильного течения ХОБЛ клиническая картина кандидоза гортани представлена гиперемией слизистой оболочки гортани, с наличием «творожистых» налётов серого, серо-белого, жёлтого цвета разной толщины, располагавшиеся точечно или сливавшиеся в виде «островков». Подобные налеты могли одновременно находиться в различных отделах гортани, на голосовых складках, подскладочном пространстве, задней стенки гортаноглотки. У всех больных выявлена катарально-плёнчатая форма кандидоза гортани [3]. Специфических различий в жалобах больных между хроническим бактериальным или кандидозным ларингитом мы не обнаружили.

Курс консервативной терапии хронических форм ларингита в основной группе закономерно улучшил состояние пациентов. Уменьшилась гиперемия, количество слизистого отделяемого, кровоизлияния, улучшилась фонаторная функция и стробоскопическая картина. Трансформации в гортани составили $2,4 \pm 0,22$ баллов ($P \leq 0,01$), МВФ увеличилось до $19,2 \pm 0,8$ секунд по сравнению с контрольной группой ($P \leq 0,01$). Пациенты отмечали уменьшение осиплости голоса и его утомляемости, он стал более звучный, значительно уменьшилось першение и саднение. Исследование микробиоты через три недели от начала терапии показало снижение случаев выделения *St. pyogenes* и *C. albicans* более чем в два раза. Наибольшую динамику симптомов отметили лица с катаральной формой хронического ларингита.

Обсуждение

Согласно GOLD-2011 и мнению экспертов сопутствующие заболевания необходимо активно выявлять и проводить соответствующую терапию [11, 13]. Наиболее значимой

причиной развития ХОБЛ является табакокурение, однако настолько однозначного вывода в отношении формирования сопутствующей патологии ВДП мы сделать не можем. Немногочисленные публикации на эту тему имеют диаметрально противоположные мнения. Согласно исследованиям L. Svejić, в стадию стабильного течения ХОБЛ нарушена разделительная функция гортани, что проявляется попаданием рентгенконтрастного вещества в трахею. Как считает автор, этот механизм может быть ключевым в патогенезе обострения ХОБЛ, так как микрофлора верхних дыхательных путей является потенциальным «резервуаром» инфекции для нижних дыхательных путей [14]. Подобную позицию разделяет другой автор, считая, что основными источниками патогенной и условно-патогенной флоры являются верхние дыхательные пути и любое стрессовое воздействие может привести к ее активации, срыву компенсаторных механизмов и последующему обострению основного заболевания [11]. С этим мнением не могут согласиться другие исследователи, считая, что микроаспирация секрета ротоглотки – физиологический феномен, наблюдающийся практически у половины здоровых лиц, преимущественно во время сна. Вероятно, правы обе стороны дискуссии, так как только при условии системной воспалительной реакции в нижних дыхательных путях микрофлора аспирата может реализовать себя в качестве предиктора обострения ХОБЛ. Кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают элиминацию инфицированного секрета из нижних дыхательных путей и их стерильность у только здоровых лиц. Формирование хронического воспаления в гортани, особенно его гиперпластических форм, сложно представить без многолетнего воздействия токсических продуктов сгорания табака [12]. Однако, на наш взгляд, существует ряд других, не менее значимых условий трансформации слизистой оболочки гортани. К последним необходимо отнести раздражение и травматизацию ИГС перепадом давления в нижних дыхательных путях, возникающим при хроническом кашле [10], принимая во внимание, что на долю гортани приходится от 10 до 25 % сопротивления всех дыхательных путей [2]. Во-вторых, имеет место длительное обсеменение слизистой оболочки гортани патологическими микроорганизмами откашливаемой мокроты. В-третьих, нельзя исключать отрицательного влияния на состояние гортани ингаляционных глюкокортикостероидов (и ГКС) и симпатомиметиков, рекомендованных для терапии основного заболевания [11]. Функциональные нарушения, проявляющиеся снижением МВФ, связаны с неадекватным голосообразованием, причинами которого выступают снижение силы подсвязочного давления, связанного с основным заболеванием и неполным смыканием голосовой щели, что актуально для лиц с гиперпластическими формами хронического ларингита. Нервно-мышечные нарушения по причине миопатии или пареза аддукторов мышц голосовых связок

являются следствием уже упомянутого длительного использования и ГКС [8].

При хроническом воспалении слизистой оболочки гортани микрофлора в значительной степени трансформируется, при этом наиболее часто выделяются ассоциации *S. aureus* и *St. anhaemolyticus*, *St. aureus* и *St. viridans*, а также ассоциации *S. aureus* и *St. pyogenes*. Именно условно-патогенная и грамположительная микрофлора становится доминирующей, при этом многие специалисты сходятся во мнении об ассоциациях со *St. pyogenes* [9], что не противоречит данным наших исследований. Заслуживает внимания два момента. Во-первых, в основной и контрольной группе из 35 и 37 пациентов с хроническим воспалением гортани *St. pyogenes* выявлен у 29 и 28, соответственно (таблица). Во-вторых, частота выделения *St. pyogenes* при гиперпластических ларингитах ($91,6 \pm 3,1$ и $81,8 \pm 2,4$ %) выше, чем при катаральных ($78,2 \pm 2,6$ и $73,5 \pm 2,2$ %). Аналогичная картина прослеживается при анализе выделения из гортани *C. albicans*. Возможным объяснением этого феномена является формирование биопленок на поверхности слизистой оболочки гортани и, вероятно, с этим связанную сложность терапии, а также повышенную частоту рецидивов этой формы хронического ларингита. Однако эта идея носит гипотетический характер и требует проведения дальнейшего исследования.

Микозы представляют серьёзную проблему для современной медицины. Предрасположенность к их возникновению обусловлена иммунодефицитным состоянием [3, 6]. Существует мнение, подкрепленное несколькими мета-анализами, что добавление и ГКС к длительной монотерапии бронходилататорами уменьшает риск обострений основного заболевания, но увеличивает вероятность развития кандидоза глотки и полости рта в 3 раза [15]. Учитывая повышенную встречаемость *C. albicans* в гортани, нам представилось интересным установить связь между приемом и ГКС и присутствием *C. albicans*. Из 12 ($34,2 \pm 3,1$ %) пациентов основной группы, у которых из гортани была выделена *C. albicans*, только 2 пациента ($16,6 \pm 1,3$) получали и ГКС. В контроле из 15 ($40,5 \pm 3,9$ %) человек *C. albicans* обнаружена только у 3 ($20 \pm 1,86$ %), получавших и ГКС. Наши данные не позволяют проследить прямую связь между приемом и ГКС и присутствием *C. albicans* в микробиоте гортани у пациентов в период стабильного течения ХОБЛ.

Как известно, патоморфологическое воспаление при хроническом ларингите локализуется не только в поверхностных слоях эпителия, но и в подслизистых структурах, что особенно часто представлено при гиперпластических формах ларингита. Это ориентирует врача на проведение не только местной, но и системной антибактериальной терапии и позволяет в более ранние сроки получить функциональный результат лечения [10]. Кроме того, сложность фонаторной реабилитации напрямую связана с легочной гиперинфляцией, следствием чего является уплощением диафрагмы [13], что ведет к

слабости дыхательных мышц [15], которые в значительной степени определяют силу подголосового давления, а значит, и правильность голосообразования. Уже через неделю комплексной терапии хронического ларингита пациенты отмечали значительное уменьшение жалоб, улучшение фонаторной функции. Наиболее значимые функциональные результаты были получены у пациентов с катаральной формой хронического ларингита. Снижение случаев выделения *St. pyogenes* и *C. albicans* более чем в два раза, через три недели от начала лечения, является закономерным итогом местной и системной антибактериальной, противогрибковой терапии.

Сравнивая пациентов основных групп в течение полугода после проведенного курса консервативного лечения хронических форм ларингита, необходимо отметить, что количество обострений в основной группе уменьшилось практически вдвое с $0,6 \pm 0,035$ до $0,3 \pm 0,021$ раз, оказавшись достоверно меньше группы контроля ($P \leq 0,01$), где этот показатель не менялся, составив $0,75 \pm 0,037$ эпизодов за 6 месяцев. На наш взгляд, санация хронических источников инфекции ВДП, как одного из предикторов обострения ХОБЛ, явилась причиной уменьшения обострения основного заболевания.

Заключение

Наша работа показала, что в стадию стабильного течения хронической обструктивной болезни легких наиболее частой формой хронического воспаления в гортани является хронический катаральный ларингит, выявляемый у 70 % пациентов. На втором месте стоят гиперпластические формы. Хронические ларингиты ассоциированы как с *St. pyogenes* (бактериальная монофлора), так и дрожжеподобных грибов *C. albicans*.

Санация хронических источников воспаления верхних дыхательных путей уменьшает число обострений хронической обструктивной болезни легких.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Современные подходы к антибактериальной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких. // Пульмонология. – 2012. – № 3. – С. 109–114.
2. Александров А.Н., Шахназаров А.Э., Сопко О.Н. Расстройства дыхания во сне в практике врача-оториноларинголога // Вестн. оторинолар. – 2008. – № 4. – С. 81-84.
3. Блоцкий А.А., Карпищенко С.А. Грибковые заболевания ЛОР-органов. – Благовещенск; СПб.: Диалог, 2010. – 140 с.
4. Дженжера Г.Е., Овчинников А.Ю., Овчаренко С.И. Системная антибактериальная терапия в комплексном лечении больных с обострением бактериального риносинусита и

хронической обструктивной болезнью легких // Вестн. оторинолар. – 2009. – № 3. – С. 51–53.

5. Клинико-функциональная характеристика органов слуха и речи у пациентов со стабильным течением хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Гилицанов [и др.] // Тихоокеан. мед. журн. – 2014. – № 1. – С. 28-30.

6. Лопатин А.С., Овчинников А.Ю. Орофарингеальный кандидоз в практике врача-оториноларинголога // Вестн. оторинолар. – 2010. – № 6. – С. 26-29.

7. Махоткина Н.Н., Степанова Ю.Е. Нейромышечная электрофонопедическая стимуляция в лечении пациентов с нарушением голосовой функции: пособие для врачей. – СПб.: Диалог, 2010. – 72 с.

8. Осипенко Е.В. Противовоспалительная терапия в лечении больных хроническим ларингитом. // Вестн. оторинолар. – 2009. – № 4. – С. 63-65.

9. Пальчун В.Т., Лапченко А.С., Муратов Д.Л. Воспалительные заболевания гортани и их осложнения. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 176 с.

10. Рябова М.Е., Немых О.В. Хронический ларингит. Принципы патогенетического лечения. – СПб.: Диалог, 2010. – 140 с.

11. Шмелев Е.И., Нефедова М.Н., Куницына Ю.Л. Возможности ингаляционной антибактериальной терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких // Consilium Medicum. – 2005. – Т.7, № 10. – С. 863–866.

12. Elastic fibers in Reinke's edema / F.A. Sakae [et al]. // Ann OtolRhinolLaryngol. – 2010. – Vol. 119, № 9. – P. 609-614.

13. Lange P. Chronic obstructive pulmonary disease // UgeskrLaeger. – 2013. – Vol. 175, № 16. – P. 1105–1108.

14. Laryngeal penetration and aspiration in individuals with stable COPD/ L. Cvejic [et al] // Respirology. – 2011. – Vol. 110, № 16. – P.269-275.

15. Sobieraj D.M., White C.M., Coleman C.I. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // Clin. Ther. – 2008. – Vol. 30, № 5. – P. 1416-1425.