

Беккер К. Н., Мишланов В. Ю., Кошурникова Е. П., Каткова А. В.

УДК 616.24-007.272-036.12-06.616.1

DOI 10.25694/URMJ.2019.04.19

# Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием данных регионального электронного регистра больных

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера», г. Пермь

Bekker K. N., Mishlanov V. J., Koshurnikova E. P., Katkova A. V.

## Algorithm for optimization of dynamic observation of patients with combined course of COPD and cardiovascular diseases using the data of the regional electronic register of patients

### Резюме

С целью изучения особенностей клинического течения ХОБЛ с ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями и дополнения алгоритма динамического наблюдения пациентов, нами был составлен и проанализирован региональный регистр больных. В исследование были включены 999 пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ, среди них мужчин 718 и 281 женщин, средний возраст больных  $67 \pm 10$  лет; и отдельно выделена группа больных с хроническим бронхитом 1534 человек. В результате исследования мы выявили, что более чем половина пациентов с ХОБЛ и хроническим бронхитом имеют сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (51,4% и 52,5% соответственно) - ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, хроническую сердечную недостаточность или фибрилляцию предсердий. В клинической практике преобладают пациенты с выраженными симптомами и частыми обострениями ХОБЛ – фенотип D (63,1%) и именно среди данных больных преобладает кардиоваскулярная патология по сравнению с другими фенотипами. Нами предложен алгоритм ведения пациентов хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), дополненный мероприятиями ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Внедрение предлагаемых, по результатам проведенных исследований, рекомендаций, позволит улучшить результаты лечения.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, регистр больных, коморбидность, алгоритм

### Summary

In order to study the features of the clinical course of COPD with associated cardiovascular diseases and complement the algorithm of dynamic observation of patients, we have compiled and analyzed a regional register of patients. The study included 999 patients with a confirmed diagnosis of COPD, among them men 718 and 281 women, the average age of patients  $67 \pm 10$  years; and a separate group of patients with chronic bronchitis 1534 people. As a result of the study, we found that more than half of patients with COPD and chronic bronchitis have concomitant cardiovascular diseases (51.4% and 52.5%, respectively) - coronary heart disease, hypertension, chronic heart failure or atrial fibrillation. In clinical practice, patients with severe symptoms and frequent exacerbations of COPD – phenotype D (63.1%) predominate and it is among these patients that cardiovascular pathology prevails compared to other phenotypes. We propose an algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), supplemented by early diagnosis of cardiovascular diseases. The implementation of the proposed, according to the results of the studies, recommendations will improve the results of treatment.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, patient register, comorbidity, algorithm

### Введение

В современном обществе ХОБЛ наряду с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом составляют ведущую группу хронических

неинфекционных заболеваний, на их долю приходится более 30% от всех форм патологии человека [1, 2]. ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертонией в структуре общей заболеваемости населения экономически развитых

составляют около 28%, а ХОБЛ и ишемическая болезнь сердца встречаются у одного пациента в 10-62% случаев [3, 4, 5]. При сочетании ХОБЛ с группой сердечно-сосудистых заболеваний наблюдается наиболее неблагоприятный прогноз [6, 7]. Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, а сердечно-сосудистые заболевания – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность (СН) [8, 9]. Маркером будущего кардиоваскулярного риска может быть ОФВ1, прогрессирующее снижение данного показателя опосредует манифестацию внелегочных заболеваний, негативно отражаясь на величине общей и кардиоваскулярной смертности [10, 11].

Несомненно, важную роль в прогнозе для жизни пациента с ХОБЛ играет сопутствующая сердечно-сосудистая патология – ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. Больные, страдающие тяжелыми формами ХОБЛ, имеют высокий риск внезапной смерти, возникшей в результате нарушений ритма сердечных сокращений. Сердечно-сосудистые заболевания осложняют течение ХОБЛ, поэтому в клинической практике ведение таких больных требует особого подхода.

**Целью** нашего исследования явилось изучение особенностей клинического течения ХОБЛ с ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями и дополнение алгоритма динамического наблюдения пациентов на основе анализа данных регионального регистра больных.

## Материалы и методы

Объектами исследования стали данные специально разработанного электронного регионального регистра больных ХОБЛ. Регистр составлен на основе отчетов медицинских организаций Пермского края, а также данных интерактивного электронного опросника программы для ЭВМ «Электронная поликлиника», размещенной в сети интернет [12]. Электронный регистр включает: паспортную часть (ФИО/ Логин в программе «Электронная поликлиника», пол, возраст, рост, вес, ИМТ, диагноз, тяжесть течения заболевания, степень тяжести ДН, сопутствующие заболевания); клинические данные (одышка по шкале mMRC, количество обострений в год, приступы удушья днем в неделю, приступы удушья ночью в месяц, потребность в купировании одышки в неделю, тест 6-МХ); данные спирометрии; сведения о медикаментозной терапии. На основе данного регистра проводилось исследование особенностей клинического течения, взаимосвязи ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Всего было проанализировано 4228 клинических случаев из 44 медицинских организаций. Критерием исключения стали пациенты без спирометрического исследования, требующие дообследования – 1695 больных. При исследовании респираторной функции легких, диагноз ХОБЛ подтверждался, если по данным спирометрии постбронходилатационные значения ОФВ1/ФЖЕЛ<0,7. В качестве бронходилатационного препарата при проведении теста использовался бета2-агонист короткого дей-

ствия сальбутамол в дозе 400 мкг с измерением бронходилатационного ответа через 15 мин. В исследование были включены 999 пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ. Среди них мужчин 718 и 281 женщин. Средний возраст больных 67±10 лет. Отдельно выделена группа больных хроническим бронхитом (ХБ), продемонстрировавших отсутствие стойкой бронхиальной обструкции или критериев бронхиальной астмы (1534 пациента).

Мы проанализировали структуру сопутствующих заболеваний при ХОБЛ и изучили особенности сочетанного течения с сердечно-сосудистой патологией, как наиболее распространенной.

На основе клинической классификации, предложенной экспертами GOLD 2018, с учетом выраженности одышки по шкале mMRC и количеству обострений за год пациенты были распределены на фенотипы А, В, С, D. Пациенты имеют выраженные симптомы ХОБЛ, если суммарный балл по шкале одышки ≥2, о частых обострениях свидетельствуют ≥2-х госпитализаций ХОБЛ в год. Также пациенты были разделены на группы в зависимости от степени тяжести ХОБЛ в соответствие со значениями показателя ОФВ1: легкая (ОФВ1≥80%), средняя (50%≤ОФВ1<80%), тяжелая (30%≤ОФВ1<50%), крайне тяжелая (ОФВ1<30%). Среди больных с различными фенотипами и степенью тяжести ХОБЛ мы проанализировали частоту сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Проведен детальный анализ медицинской документации каждого из 1033 случаев смерти от болезней органов дыхания в 2017 году по данным РИАМС, включая 587 случаев смерти больных хроническим бронхитом, эмфиземой легких (J40-43) и ХОБЛ (J44).

Обработка результатов исследования и статистический анализ проводились с помощью программного обеспечения Statistica 13.0. Использованы методы анализа распределения клинических признаков. Результат, как правило, был выражен в относительных величинах (%). Для определения достоверности различий использован модуль программы Statistica – Difference tests: Difference between two proportions, two-sided method.

## Результаты и обсуждение

У больных ХОБЛ из сопутствующих заболеваний чаще других встречаются сердечно-сосудистые. Ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность или фибрилляция предсердий были диагностированы более чем у половины пациентов, имеющих бронхообструктивное заболевание (51,4%). Бронхиальная астма встречается примерно у 17%. Распространенность сахарного диабета 3,7%. Цереbroваскулярная болезнь и онкологические заболевания встречаются у 2 % пациентов. Бронхоэктатическая болезнь сопровождает бронхообструктивные заболевания в 1,7% случаев. Другие заболевания в структуре сопутствующих при ХОБЛ составляют менее 1% (Рис. 1).

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания часто сочетаются у одного пациента, влияя на течение и прогноз друг друга,

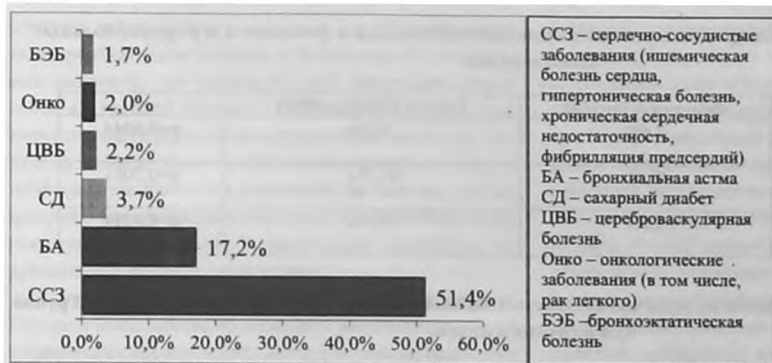


Рис. 1 Сопутствующие заболевания при ХОБЛ

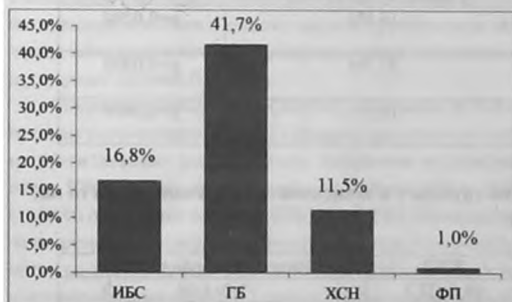


Рис. 2. Частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ.

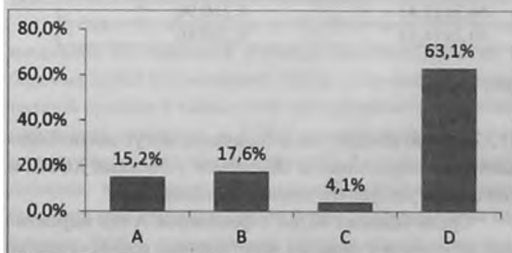


Рис. 3. Распределение больных ХОБЛ по фенотипам

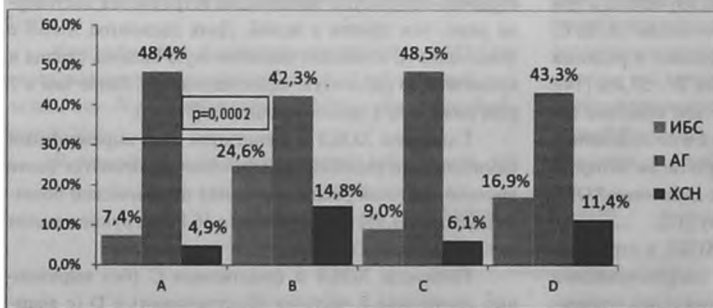


Рис. 4. Распределение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний по фенотипам среди больных ХОБЛ

что было продемонстрировано в исследовании Antonelli-Incalzi R. (1997), в котором при анализе группы пациентов с ХОБЛ из 270 человек установлены наиболее распространенные сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (28%), сахарный диабет (14%) и ишемическая болезнь сердца (10%) [13].

Изучив структуру сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний при ХОБЛ мы выявили, что лидирующую позицию занимает гипертоническая болезнь и встречается в 41,7% случаев. Доля ишемической болезни

сердца соответствует 16,8%. 11,5% больных ХОБЛ страдают хронической сердечной недостаточностью. Фибрилляция предсердий встречается у 1,0% пациентов (Рис. 2).

На основе клинической классификации с учетом выраженности одышки по шкале mMRC и количеству обострений за год больные были распределены на фенотипы: А, В, С, D (рис. 3). Установлено, что в клинической практике преобладают пациенты с выраженными симптомами и частыми обострениями – фенотип D (63,1%).

**Таб. 1. Распределение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в фенотипе А и в группе больных ХОБЛ в целом**

ССЗ	Фенотип А (n=122)	Группа ХОБЛ (n=999)	p
Ишемическая болезнь сердца	7,4%	16,8%	p=0,0044
Артериальная гипертензия	48,4%	41,7%	p=0,2061
Хроническая сердечная недостаточность	4,9%	11,5%	p=0,0210

**Таб. 2. Распределение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в фенотипе В больных ХОБЛ (Группа 1) и в группе в целом**

ССЗ	Фенотип В (n=142)	Группа ХОБЛ (n=999)	p
Ишемическая болезнь сердца	24,6%	16,8%	p=0,0204
Артериальная гипертензия	42,3%	41,7%	p=1,0000
Хроническая сердечная недостаточность	14,8%	11,5%	p=0,3099

**Таб. 3. Индекс коморбидности Чарлсона среди пациентов группы 1 в зависимости от степени тяжести по ОФВ1**

Степень тяжести ХОБЛ по ОФВ1	ОФВ1	ЖЕЛ	Индекс коморбидности
Легкая (ОФВ1≥80%) (n=70)	82,7±3,95	98,0±27,2	3,9±1,08 ☆
Средняя (80>ОФВ1≥50%) (n=452)	59,8±7,75	81,4±13,23	4,2±0,86 ☆
Тяжелая (50>ОФВ1≥30%) (n=341)	39,6±5,08	66,3±12,41	4,2±0,90
Крайне тяжелая (ОФВ1<30%) (n=95)	22,8±4,33	50,2±14,19	4,2±0,86

p=0,0091

Тенденция с преобладанием больных с выраженными симптомами и/или частыми обострениями среди всех фенотипов ХОБЛ характерна и для России в целом. По данным неинтервенционного многоцентрового исследования SUPPORT (2015), в котором приняли участие 3515 пациентов с ХОБЛ из 23 городов России, изучалось, в том числе, и распределение больных по фенотипам (А, В, С, D). Фенотип В (с выраженными симптомами и редкими обострениями) составил 39,4%, фенотип D – 57,3% [14]. Значительное преобладание в клинической практике пациентов с фенотипом D было отмечено и в исследовании, проведенном в Казани (2018), по результатам которого 82,4% госпитализированных больных с диагнозом ХОБЛ относились именно к данному фенотипу [15].

От общего количества больных ХОБЛ в структуре каждого фенотипа доля пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями оказалась примерно одинаковой (фенотип А – 52,5%; фенотип В – 55,6%; фенотип С – 54,5%; фенотип D – 53,7%), при этом в процентном соотношении ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность чаще по сравнению с другими фенотипами ассоциируются с фенотипом В (24,6% и 14,8% соответственно) у пациентов с выраженными симптомами ХОБЛ. В абсолютных значениях сердечно-сосудистая патология преобладает в фенотипе D с выраженными симптомами и частыми обострениями ХОБЛ, где 273 пациента (из 508) имеют одно или сочетание нескольких кардиоваскулярных заболеваний (рис.

4). Сердечно-сосудистые заболевания могут значительно влиять на выраженность симптомов у больных ХОБЛ, и тем самым усугублять течение заболевания.

Среди больных ХОБЛ с фенотипом А без выраженных симптомов с редкими обострениями сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания встречаются достоверно реже, чем в группе в целом. Доля пациентов ХОБЛ с фенотипом А, имеющих ишемическую болезнь сердца и хроническую сердечную недостаточность, более чем в 2 раза ниже, чем в группе сравнения (Таб. 1).

Пациенты ХОБЛ с фенотипом В с выраженными симптомами и редкими обострениями отличаются более высокой частотой распространения ишемической болезни сердца – 24,6% по сравнению с 16,8% в группе в целом (p=0,0204) (Таб. 2).

Пациенты ХОБЛ с фенотипами С (без выраженных симптомов с частыми обострениями) и D (с выраженными симптомами и частыми обострениями) имеют те же закономерности в распределении сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, что и в группе в целом. Около половины пациентов, 48,5% в фенотипе С и 43,3% в фенотипе D, имеют артериальную гипертензию. Каждый десятый пациент ХОБЛ с фенотипом С или D страдает хронической сердечной недостаточностью. На долю ишемической болезни сердца, в структуре сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ, приходится 9,0% в фенотипе С и 16,9% в фенотипе D. В связи с разным количеством пациентов, входящих

в группы наблюдения с фенотипами С и D, и многократным преобладанием больных с фенотипом D, достоверных различий, при сравнении двух фенотипов между собой и с группой больных ХОБЛ в целом по структуре сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, получено не было, однако в абсолютных значениях сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность) в фенотипе D значительно преобладает по сравнению с другими фенотипами.

Значимость коморбидности не вызывает сомнения. Однако в большинстве проведенных рандомизированных клинических исследований авторы включали пациентов с отдельной патологией, делая коморбидность критерием исключения, а вместе с тем это часто встречающееся явление, которое увеличивает тяжесть течения заболевания и ухудшает прогноз больных.

Индекс коморбидности Charlson у больных ХОБЛ в среднем соответствует  $4,0 \pm 1,11$  баллам, при этом прогноз на 10-ти летнюю выживаемость пациентов составляет около 50%. При изучении индекса коморбидности в зависимости от степени тяжести ХОБЛ по ОФВ1, были получены результаты свидетельствующие о том, что у пациентов со значениями  $ОФВ1 \geq 80\%$  индекс коморбидности достоверно ниже ( $p=0,091$ ), чем у больных со средней, тяжелой или крайне тяжелой степенью ХОБЛ (Таб. 3).

Кубажи К., Соловьева А. В., Ракита Д. Р. в сравнительном исследовании функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией пришли к выводу, что коморбидность сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ способствует более быстрому прогрессированию снижения функции внешнего дыхания, нарастанию бронхиальной обструкции, даже без учета проводимой терапии. А при одновременном сочетании ХОБЛ, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии данный феномен особенно выражен [16].

Среди больных с хроническим бронхитом (ХБ) частота выявления сердечно-сосудистых заболеваний оказалась еще более выраженной (52,5%), чем среди больных ХОБЛ.

В результате нашего исследования мы выявили, что

сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующими сопутствующими заболеваниями при ХОБЛ и ХБ, встречаются более чем у половины больных (51,4%). У пациентов с выраженными симптомами ХОБЛ (фенотипов В и D с тяжелыми проявлениями одышки) ассоциация с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью наблюдается чаще по сравнению с другими фенотипами. В связи с тем, что длительное течение хронического заболевания органов дыхания, наряду с формированием дыхательной «ловушки» (развитием центрилобулярной эмфиземы со сдавлением мелких дыхательных путей), неизбежно приводит и к поражению, как правых, так и левых отделов сердца - еще одним важным компонентом одышки у больных ХОБЛ, вероятно, является диастолическая дисфункция сердца.

С целью проверки этой гипотезы мы провели сравнительный анализ летальных исходов у больных ХОБЛ в Пермском крае. Было установлено, что среди 1033 больных умерших от болезни органов дыхания в 2017 году по данным РИАМС 587 были случаями смерти больных хроническим бронхитом, эмфиземой легких (J40-43) и ХОБЛ (J44). Детальный анализ медицинской документации каждого случая показал, что среди умерших не было случаев, зарегистрированных в регистре больных ХОБЛ (подтверждение диагноза спирометрически с выполнением бронходилатационного теста), вакцинированных против пневмококковой инфекции, а также получавших современные длительно действующие бронхолитические средства. Среди больных, умерших от пневмонии были больные хроническим бронхитом в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, имеющие течение заболевания с частыми обострениями и выраженными респираторными симптомами, причиной смерти которых стала сердечная или легочно-сердечная недостаточность.

Своевременная диагностика и оценка сердечной дисфункции, возможно, позволит скорректировать лечение после консультации кардиолога с учетом выявленных сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с выше сказанным, мы предлагаем изменить алгоритм ведения пациентов хроническим бронхитом и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с учетом клинического фенотипа и ассоциации с сопутствующими сердечно-

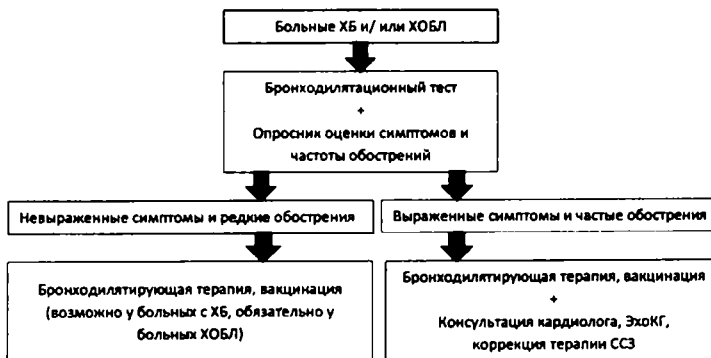


Рис. 5. Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием данных электронного регистра.

сосудистыми заболеваниями, путем: дополнения плана динамического наблюдения пульмонологом больных с выраженными симптомами и частыми обострениями и с выраженной одышкой без частых обострений ХОБЛ, проведения вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа. Необходимо включить следующие мероприятия ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний: консультацию кардиолога и эхокардиографию - с целью оценки диастолической функции миокарда, коррекции терапии с учетом выявленной кардиоваскулярной патологии (Рис. 5).

Таким образом, после реализации разработанных нами мероприятий по оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями ожидается рациональный выбор стартовой терапии ХОБЛ, с учетом выявленных клинических особенностей заболевания и в соответствии с требованиями современных национальных и международных рекомендаций, что позволит уменьшить затраты на ХОБЛ в системе оказания медицинской помощи населению.

## Выводы

1. Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующими сопутствующими заболеваниями при ХОБЛ и встречаются в 51,4% случаев.
2. В клинической практике преобладают пациенты с выраженными симптомами и частыми обострениями ХОБЛ – фенотип D (63,1%).
3. Сердечно-сосудистая патология (ишемическая

болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность) преобладает у больных ХОБЛ с выраженными симптомами фенотипов В и D по сравнению с другими фенотипами.

4. Нами предложен алгоритм ведения пациентов хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), дополненный мероприятиями ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Внедрение предлагаемых, по результатам проведенных исследований, рекомендаций, позволит улучшить результаты лечения хронической обструктивной болезни лёгких. ■

*Беккер Ксения Николаевна, ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера», Пермь, Мишланов Виталий Юрьевич, член-корр. РАН, профессор, докт. мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера», Пермь, Кошурникова Екатерина Петровна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера», г. Пермь, Каткова Анастасия Вениаминовна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера», Пермь, Автор, ответственный за переписку — Беккер Ксения Николаевна, 614000, Россия, Пермь, ул. КИМ 2, e-mail: ksenya51@mail.ru*

## Литература:

1. Чазова И. Е., Чучалин А. Г., Зыков К. А., Ратова Л. Г. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких // Системные гипертензии. – 2013. – Т. 10. – №1. – С. 5-34.
2. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.who.int](http://www.who.int) (дата обращения 9.10.2018).
3. Коррейя Л. Л., Лебедев Т. Ю., Ефремова О. А., Процаев К. И., Литовченко Е. С. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний // Серия Медицина. Фармация. – 2013. – № 4 (147). – Выпуск 21. – С. 12-17.
4. Хамаева А. А., Белялов Ф. И. и соавт. Эффективность ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией и коморбидной хронической обструктивной болезнью легких // Кардиология. – 2012. – №1. – С. 15-19.
5. Симонова Ж. Г., Тарловская Е. И., Тарловский А. К. Оценка безопасности применения кардиоселективного β-адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом / Российский кардиологический журнал. – 2003. – №5 (43). – С. 59-63.
6. Туев А. В., Мишланов В. Ю. Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система. – Пермь, 2008. – 64 с.
7. Bhatt S. P., Dransfield M. T. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease // Translational Research. – 2013. – V. 162 (4). – P. 237-251.
8. Sevenoaks M. J. Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity—a common inflammatory phenotype? / Sevenoaks M. J., Stockley R. A. // Respiratory Res. – 2006. – V. 2: 7. – P. 70.
9. Sin D. D., Anthonisen N. R., Soriano J. B., Agusti F. G. Mortality in COPD: Role of comorbidities // European Respiratory Journal. – 2006. – V. 28 (6). – P. 1245-1257.
10. Кубажки К., Соловьева А. В., Ракита Д. П. Сравнительное исследование функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией // Современные вопросы науки и образования. – 2012. – № 2. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.science-education/102-5880](http://www.science-education/102-5880) (дата обращения 20.11.2018)

11. Sin D. D. *Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease* / Sin D. D., Man S. F. // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - No. 11. - P. 1514-1519.
12. Мишланов Я. В., Мишланов В. Ю., Мишланова И. В., Мишланова С. Л. // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» №2012614202, дата регистрации 12.05.12.
13. Antonelli-Incalzi R., Fuso L., De Rosa M. et al. *Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease* // *European Respiratory Journal*. - 1997. - №10. - P. 2794-2800.
14. Архипов В. В., Архипова Д. Е., Стукалина Е. Ю., Лазарев А. А. *Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению* // *Практическая пульмонология*. - 2016. - №3. - С. 20-25.
15. Салахова И. Н., Вафина А. Р., Визель И. Ю., Визель А. А., Ильинский В. И., Шакирова Г. Р., Кудрявцева Э. З. *Перераспределение больных хронической обструктивной болезнью легких в соответствии с изменениями в классификации глобальной инициативы GOLD* // *Фарматека*. - 2018. - №8. - С. 66-71.
16. Кубажки К., Саловьева А. В., Рахита Д. Р. *Сравнительное исследование функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией* // *Современные вопросы науки и образования*. - 2012. - № 2. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.science-education/102-5880](http://www.science-education/102-5880) (дата обращения 20.11.2018).