

КОМОРБИДНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Н.Ю. Григорьева^{1,2}, М.Е. Королёва¹, Е.М. Яшина¹

Приволжский исследовательский медицинский университет, Минздрава России¹
Городская клиническая больница № 5, г. Нижний Новгород²

УДК 616.24-036.12

Ключевые слова: коморбидность, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелиальная дисфункция.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.Ю. Григорьева, М.Е. Королёва, Е.М. Яшина. Коморбидный статус пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 1, С. 824–829.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости коморбидной патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), проходивших стационарное лечение. Материал и методы: проведен ретроспективный анализ 688 «Медицинских карт стационарного больного» пациентов, находившихся на лечении в городской клинической больнице №5 города Нижний Новгород, из которых ХОБЛ выявлена у 142 (20,6%). В качестве основного заболевания ХОБЛ встречалась в 79,6%, в качестве сопутствующего заболевания – в 20,4% случаев. Из 142 историй болезни большинство пациентов составили мужчины – 58,5% (83 человека), средний возраст которых 67,8±12,4 года, имеющие многолетний стаж курения в анамнезе, и 41,5% (59 человек) женщины, средний возраст которых 73,9±11,8 года. Пациенты были разделены на 3 группы: моложе 50 лет – 4,9%, от 50–70 лет – 42,3%, старше 70 лет – 52,8%, в каждой группе определяли наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания. Для каждой возрастной группы ретроспективного исследования был рассчитан индекс коморбидности М. Charlson (1987). Результаты: В группе больных моложе

50 лет индекс коморбидности составил 2,8 балла, во второй группе от 50 до 70 лет – 4,7 балла, а в группе больных в возрасте старше 70 лет – 5,3 балла, что соответствует среднестатистической десятилетней выживаемости больных моложе 50 лет примерно 96%, больных 2 возрастной группы около 77% и больных в возрасте старше 70 лет – 53%. Наиболее часто у больных ХОБЛ встречались артериальная гипертензия (АГ) (85,9%), ишемическая болезнь сердца (64,8%) и цереброваскулярные заболевания (49,3%). Также встречались пациенты с болезнями желудочно-кишечного тракта – 35,2%, анемией – 29,6%, пневмонией – 27,5%, сахарным диабетом 2 типа и ожирением – 23,2%, бронхиальной астмой – 14,8%. Следует отметить, что дислипидемия встречалась у 90% больных. Заключение: Исходя из проведенного ретроспективного исследования, не вызывает сомнения, что АГ является одним из основных коморбидных состояний, ассоциированных с ХОБЛ. Выявленная закономерность развития АГ при ХОБЛ говорит о том, что частота данной сочетанной патологии будет увеличиваться у длительно болеющих пациентов, а также у пациентов пожилого возраста.

COMORBID STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N.Yu. Grigoryeva^{1,2}, M.E. Korolyova¹, E.M. Yashina¹

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation¹
City clinical hospital № 5, Nizhny Novgorod, Russia²

Key words: comorbidity, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction.

FOR REFERENCES. N.Yu. Grigoryeva, M.E. Korolyova, E.M. Yashina. Comorbidity status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 1, pp. 824–829.

Aim: to study the frequency of occurrence of comorbid pathology in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Material and methods. We conducted a retrospective analysis of 688 “inpatient medical records” of patients undergoing treatment from September 2016 to February 2017 in City Hospital No.5 of Nizhny Novgorod, of which 142 (20.6%) patients were diagnosed with COPD. As the main disease, COPD was found in 79.6% of cases, and as a concomitant disease in 20.4% of cases. Of 142 cases, the majority of patients were men – 58.5% (83 patients), whose mean age was 67.8±12.4 years and who had a long history of smoking. 41.5% (59 patients) were women, whose mean age was 73.9±11.8 years. The patients were subdivided into three groups in order to determine the most common comorbidity in each group: under 50 years old – 4.9%, from 50 to 70 – 42.3%, and 52.8% were over 70 years old. The Charlson comorbidity index (1987) was identified for each group. Results: In the group of patients under 50, the

comorbidity index was 2.8, in the second group from 50 to 70 years old the index made up 4.7, and in the third group of patients over 70 the index was 5.3. This corresponds to the average ten-year survival rate of 96% in patients under 50, 77% in patients from the second age group and 53% in patients over 70. The most common comorbidities in patients with COPD were arterial hypertension (85.9%), coronary heart disease (64.8%) and cerebrovascular disease (49.3%). Other common concomitant diseases were as follows: gastrointestinal diseases – 35.2%, anemia – 29.6%, pneumonia – 27.5%, type 2 diabetes mellitus and obesity – 23.2%, bronchial asthma – 14.8%. Dyslipidemia was noted to occur in 90% of patients. Conclusion: Based on a retrospective study, there is no doubt that hypertension is one of the main comorbid pathology associated with COPD. The revealed pattern of development of hypertension in COPD suggests that the frequency of this concomitant pathology will increase in chronically ill patients, as well as in middle-aged and elderly patients.

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа пациентов с сочетанной патологией. Исходя из данных Всемирной организации здравоохранения о неинфекционных заболеваниях XXI века, сердечно-сосудистая и бронхолегочная патология представляют одно из самых частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней [1, 2]. Частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляет 50,0% – 56,5%, в то время как в такой же возрастной группе пациентов, не страдающих ХОБЛ, ССЗ регистрируются в 25,6% случаев [3, 4]. Инициация этих коморбидных заболеваний зависит от ряда общих факторов риска, к которым можно отнести пожилой возраст, мужской пол, генетическую предрасположенность, неблагоприятные условия окружающей среды, курение, профессиональные вредности, алкоголизм, а также схожие патогенетические пути развития: системное воспаление, оксидативный стресс, гипоксию смешанного генеза [3, 5].

При оценке коморбидного статуса пациента остается актуальным расчет индекса коморбидности, предложенного M. Charlson еще в 1987 году, представляющий собой балльную систему (от 0 до 40) оценки наличия сопутствующих заболеваний для определения прогноза выживаемости (Таблица 1) [6]. Каждому сопутствующему заболеванию присваивается определенное количество баллов, которые суммируются, и к ним добавляются баллы за каждые 10 лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (по 1 баллу за каждые 10 лет).

Цель исследования

Изучить частоту встречаемости коморбидной патологии у больных ХОБЛ, прошедших стационарное лечение.

Материал и методы

Для получения объективных и статистически достоверных данных о частоте встречаемости коморбидной патологии у больных ХОБЛ в терапевтическом отделении многопрофильной больницы был проведен ретроспективный анализ 688 «Медицинских карт стационарного больного» пациентов, находившихся на лечении в городской клинической больнице № 5 города Нижний Новгород, из которых ХОБЛ выявлена у 142 (20,6%) пациентов. Диагноз ХОБЛ определяли в соответствии с признаками, изложенными в международной программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD, 2018, 2019). Степень тяжести ХОБЛ определяли в зависимости от уровня снижения показателя

Баллы	Заболевание
1 балл	Инфаркт миокарда
	Хроническая сердечная недостаточность
	Стенозирующий атеросклероз периферических артерий (включая аневризму аорты ≥ 6 см)
	Цереброваскулярные заболевания
	Деменция
	Аутоиммунные болезни соединительной ткани
	ХОБЛ, хронические болезни легких
	Язвенная болезнь желудка
	Заболевание печени без признаков портальной гипертензии, включая хронические гепатиты
	Сахарный диабет, без поражения «органов мишеней»
2 балла	Гемиплегия
	Хроническая болезнь почек 3-5 стадии
	Опухоли без метастазирования
	Лейкозы (острый и хронический)
	Лимфома
3 балла	Тяжелые заболевания печени
	(цирроз печени с портальной гипертензией и печеночной недостаточностью)
6 баллов	Солидные опухоли с метастазами
	СПИД (не ВИЧ позитивный статус)
Добавлять по 1 баллу за каждое десятилетие пациентам старше 40 лет	

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

Score	Condition
1	Myocardial infarction
	Chronic Cardiac Insufficiency
	Stenotic atherosclerosis of coronary arteries (including aortic aneurism ≥ 6 cm)
	Cerebrovascular diseases
	Dementia
	Autoimmune diseases of connective tissues
	COPD, chronic lung diseases
	Stomach ulcer
	Liver lesions without portal hypertension including chronic hepatitis
	Diabetes mellitus without target organ lesions
2	Hemiplegia
	Chronic kidney disease 3-5 degree
	Tumors without metastases
	Leukemias (acute and chronic)
	Lymphoma
3	Severe liver diseases
	(liver cirrhosis with portal hypertension and hepatic failure)
6	Solid tumors with metastases
	AIDS (non-HIV positive status)
1 weight is to be added for each ten years of life in patients over 40	

Note: COPD – chronic obstructive pulmonary disease, AIDS – acquired immunodeficiency syndrome, HIV – human immunodeficiency virus.

Таблица 1.
Индекс коморбидности
M. Charlson

Table 1.
Charlson Comorbidity
Index

Таблица 2.
Общая характеристика
больных ХОБЛ
(ретроспективный
анализ)

Характеристика	Количество, %
Пол	
Мужчины	83 (58,5%)
Женщины	59 (41,5%)
Средний возраст	
Мужчины	67 [45;74]
Женщины	73 [60;84]
Возрастные группы	
<50 лет	7 (4,9%)
50-70 лет	60 (42,3%)
>70 лет	75 (52,8%)
Курящие	
Да	95 (66,9%)
Нет	47 (33,1%)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Table 2.
General Characteristic
of COPD patients
(a retrospective analysis)

Variable	Number, %
Sex	
Males	83 (58.5%)
Females	59 (41.5%)
Mean age	
Males	67 [45;74]
Females	79 [60;82]
Age groups	
<50 y.o.	7 (4.9%)
50-70 y.o.	60 (42.3%)
>70 y.o.	75 (52.8%)
Smokers	
Yes	95 (66.9%)
No	47 (33.1%)

Note: COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Таблица 3.
Выживаемость
пациентов
по результатам
M. Charlson

Сумма баллов	Десятилетняя выживаемость, %
1	99
2	96
3	90
4	77
5	53
6	21

Table 3.
Patients survival
rate according
to Charlson score

Total Score	10-year survival, %
1	99
2	96
3	90
4	77
5	53
6	21

ОФВ1 к должной величине. В качестве основного заболевания ХОБЛ встречалась в 79,6%, в качестве сопутствующего заболевания – в 20,4% случаев. Общая характеристика пациентов с ХОБЛ, участвующих в ретроспективном исследовании, представлена в Таблице 2. Особо следует отметить, что 66,9% пациентов имели длительный стаж курения в анамнезе. У 33,1% пациентов указаний на

активное или пассивное курение в анамнезе отмечено не было. Из 142 историй болезни большинство пациентов составили мужчины – 58,5% (83 человека), средний возраст которых 67 [45;74] лет, имеющие многолетний стаж курения в анамнезе, и 41,5% (59 человек) женщины, средний возраст которых был 73 [60;84] года. Пациенты по возрастному показателю были разделены на 3 группы с целью определения в каждой из них наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний. Группу больных моложе 50 лет составляли 7 человек (4,9%), от 50 до 70 лет – 60 человек (42,3%), старше 70 лет – 75 человек (52,8%).

Также для каждой возрастной группы ретроспективного исследования был рассчитан индекс коморбидности M. Charlson (1987) (таблица 3).

В группе больных моложе 50 лет индекс составил – 2,8 балла, во второй группе от 50 до 70 лет – 4,7 балла, а в третьей группе больных в возрасте старше 70 лет – 5,3 балла, что соответствует среднестатистической десятилетней выживаемости больных моложе 50 лет примерно 96%, больных 2 возрастной группы около 77% и больных в возрасте старше 70 лет – 53%.

Статистический анализ результатов проводился с применением пакетов прикладных компьютерных программ IBM SPSS Statistics 24 («IBM»), STATISTICA 6.0 для Windows («StatSoft») и MicrosoftOffice Excel 2016 («Microsoft»). Характер нормальности распределения анализируемых признаков оценивался критерием Шапиро-Уилка. Распределения количественных данных, отличные от нормального, описывались с помощью медианы и межквартильного размаха в виде 25% и 75% перцентилей (Me [25p;75p]). Качественные данные обобщались путем вычисления доли наблюдений (в форме процентов) конкретной категории в исследуемой выборке и представлялись графически. Сравнение двух выборок при анализе переменных, измеряемых интервальными шкалами и имеющих близкое к нормальному распределению, осуществлялось с применением параметрического t-критерия Стьюдента для независимых групп. В случае неоднородности данных о достоверности межгрупповых различий судили по непараметрическому U-критерию МаннаУитни. Зависимые парные выборки сравнивали с помощью t-критерия для зависимых выборок, а также непараметрического критерия знаков Уилкоксона для зависимых выборок. Для сравнения двух выборок при анализе переменных, а также выявления взаимосвязей между качественными признаками строились таблицы сопряженности, наличие связи оценивалось с помощью непараметрического критерия независимости «хи-квадрат» Пирсона.

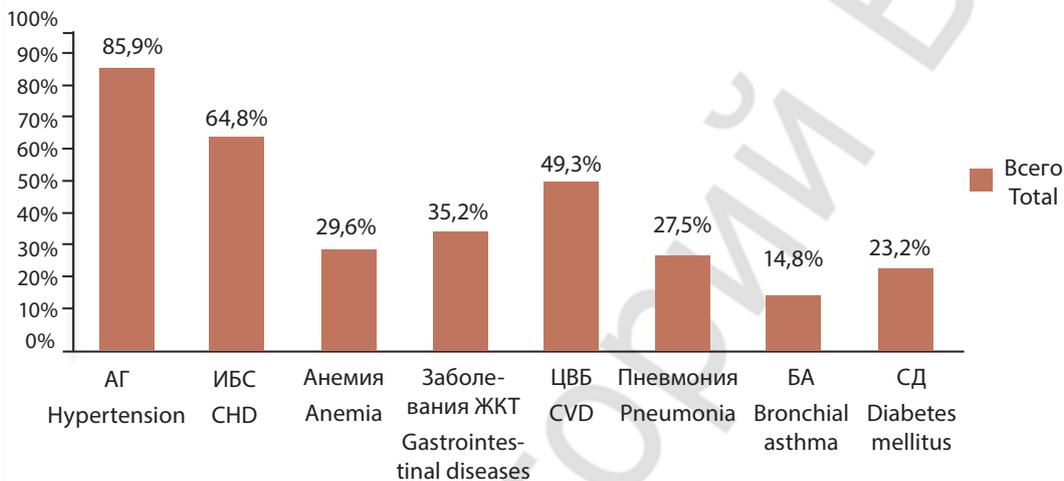
Результаты и обсуждение

В данном исследовании выявлены различные коморбидные состояния у пациентов ХОБЛ, такие как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет 2 типа, пневмония, бронхиальная астма, цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), анемия, ожирение и другие.

Наибольшую долю из сопутствующей патологии у больных ХОБЛ составили пациенты с АГ – 85,9%, ИБС – 64,8%, ЦВБ – 49,3%. Также часто встречались пациенты с другими заболеваниями: анемией – 29,6%, пневмонией – 27,5%, сахарным диабетом 2 типа (СД)

и ожирением – 23,2%, бронхиальной астмой (БА) – 14,8%, заболеваниями органов ЖКТ – 35,2% (Рисунок 1). Следует отметить, что дислипидемия встречалась у 90% больных.

В зависимости от пола частота сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ была следующей: у лиц мужского пола на первом месте встречалась АГ в 84,3%, на втором месте ИБС – 60,2% и на третьем месте ЦВБ – в 43,4% случаев. У женщин распределение оказалось таким же, и на первом месте была АГ в 88,1%, на втором – ИБС в 71,2% и на третьем – ЦВБ в 57,6% (Рисунок 2). Таким образом, достоверной разницы между мужчинами и женщинами не получено, что говорит о высокой частоте встречаемости вышеописанных

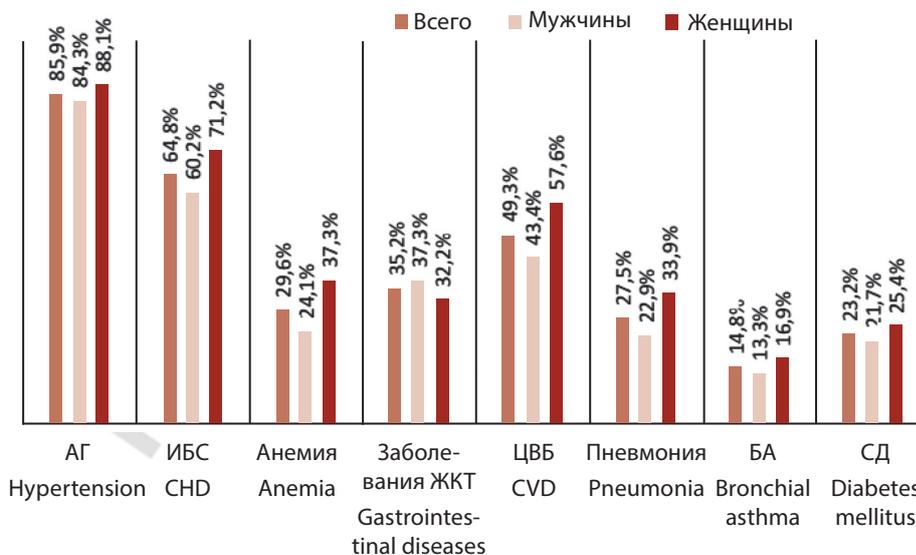


Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет.

Note: CHD – coronary heart disease, CVD – cerebrovascular disease.

Рисунок 1. Сопутствующая патология у больных ХОБЛ, проходивших стационарное лечение

Figure 1. Concomitant pathology in COPD in-patients



Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет.

Note: CHD – coronary heart disease, CVD – cerebrovascular disease.

Рисунок 2. Частота встречаемости различных сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ, проходивших стационарное лечение, в зависимости от пола

Figure 2. Incidence of various comorbidities in COPD in-patients according to sex

коморбидных заболеваний, как у мужчин, так и у женщин (хи-квадрат=0,91, хи-квадрат кр = 5,99 (df 1) при $p = 0,05$).

Все пациенты ретроспективного исследования были разделены на 3 группы по возрастному показателю с целью определения у каждой группы наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний. Так, в первой группе, возраст больных которой составил менее 50 лет, чаще всего встречались заболевания ЖКТ (2,1%), в одинаковом проценте случаев АГ, анемия и БА (1,4%), значительно реже СД (0,7%). В средней возрастной группе, возраст больных которой составил от 50 до 70 лет, самой распространенной сопутствующей патологией были АГ (34,5%), ИБС (20,4%), заболевания ЖКТ (13,4%). И в третьей группе – возраст больных старше 70 лет – самой распространенной коморбидной патологией с ХОБЛ выявлены АГ (50,0%), ИБС и ЦВБ (44,4%), анемия (21,8%) (Рисунок 3). Таким образом, достоверно чаще АГ встречалась у больных средней и старшей возрастных групп по сравнению с больными в возрасте младше 50 лет (хи-квадрат = 0,37, хи-квадрат кр = 5,99 (df 2) при $p = 0,05$).

Что касается частоты сопутствующей патологии в разных возрастных группах у мужчин и у женщин, то у мужчин в 1 возрастной категории чаще встречались: заболевания ЖКТ в 3,6%, на втором месте БА 2,4% и АГ в 1,2% случаев. У женщин в этой же возрастной группе самыми частыми коморбидными заболеваниями с ХОБЛ были анемия в 3,4%, АГ и СД в 1,7% случаев. Таким образом, достоверных различий между мужчинами и женщинами по частоте встречаемости АГ в группе моложе 50 лет выявлено не было

(хи-квадрат = 1,29, хи-квадрат кр = 5,99 (df 2) при $p = 0,05$).

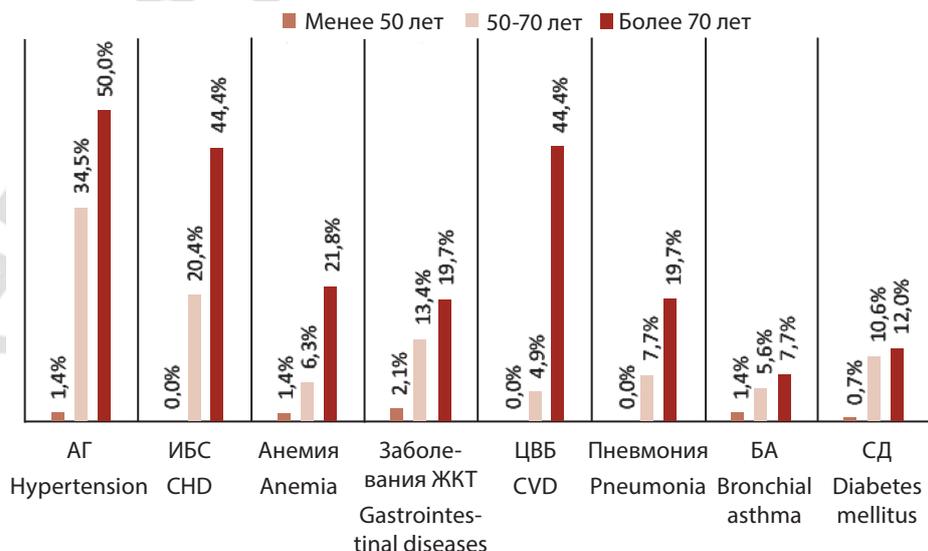
В возрасте от 50 до 70 лет, как у мужчин, так и у женщин чаще встречались АГ (у мужчин в 42,2%, у женщин в 23,7%), ИБС (у мужчин в 24,1%, у женщин в 15,3%), на третьем месте у мужчин заболевания ЖКТ (19,3%), а у женщин СД (6,8%). Что касается частоты встречаемости АГ в данной группе, то достоверно чаще она выявлялась у мужчин (хи-квадрат = 11,93, хи-квадрат кр = 5,99 (df 2) при $p = 0,05$).

И в третьей возрастной группе (больные старше 70 лет) самыми частыми заболеваниями при ХОБЛ в зависимости от половой принадлежности стали: АГ в 41,0% у мужчин и в 62,7% у женщин, ИБС и ЦВБ в 36,1% у мужчин и в 55,9% у женщин, анемия и заболевания ЖКТ в 14,5% у мужчин и анемия в 32,2% у женщин. Таким образом, АГ в данной возрастной группе достоверно чаще встречалась у женщин (хи-квадрат = 20,5, хи-квадрат кр = 5,02 (df 2) при $p = 0,05$).

Что касается курения в анамнезе, то выявилась следующая тенденция: из 142 историй болезни курение было у 95 человек в анамнезе, что составило 66,9%, 47 человек – некурящие (33,1%). В зависимости от возрастного диапазона курение достоверно чаще встречалось в возрасте моложе 50 лет и в средней возрастной группе (хиквадрат = 0,33, хи-квадрат кр = 5,99 (df 2) при $p = 0,05$). Следует отметить, что из 95 человек 81 были лица мужского пола, которые имели длительный стаж курения.

Выявленная нами высокая частота встречаемости АГ на фоне ХОБЛ говорит о существовании взаимосвязей между этими

Рисунок 3. Частота встречаемости различных сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ, проходивших стационарное лечение, в разных возрастных группах



Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет.

Note: CHD – coronary heart disease, CVD – cerebrovascular disease.

заболеваниями, имеющими общие звенья патогенеза, а не только связана с повышением качества диагностики обеих нозологий, что также подчеркивает необходимость тщательного изучения и индивидуального (с учетом степени тяжести каждого заболевания) подхода к терапии. Считается, что существует концепция того, что АГ и ХОБЛ являются частью старения, так как возраст ассоциируется с хроническим воспалением и оксидативным стрессом, а с другой стороны, наличие этих заболеваний активизирует эти процессы, следовательно, ускоряет старение. Поэтому выделение нами трех возрастных категорий было не случайным, что также подтверждает, что ССЗ, в частности АГ при ХОБЛ, с возрастом встречается чаще. Также считалось, что ХОБЛ чаще встречается у лиц мужского пола, однако, в настоящее время увеличилось число женщин, страдающих этим заболеванием. До конца точные механизмы не изучены, однако предполагается, что анатомическое строение легких, увеличение как активного, так и пассивного курения наносят больший вред сосудам, также не исключаются нарушения гормонального фона (эстрогенов) у курильщиц, что также увеличивает сердечно-сосудистые риски [3, 7]. Говоря о гендерных различиях в данном исследовании, лиц мужского пола, страдающих ХОБЛ, оказалось больше, чем лиц женского пола.

Относительно курения, как одного из главных факторов возникновения ХОБЛ, доказано, что именно курение сопряжено с 15-50% риском возникновения ХОБЛ [3]. По результатам нашего исследования, чаще всего курильщиками являются мужчины, относящиеся к первой и второй возрастным группам. Хорошо известно, что курение усиливает местное и системное воспаление и влияет тем самым на общие звенья патогенеза АГ

и ХОБЛ (активация симпатoadренальной системы, эндотелиальной дисфункции, стабилизация артериальной гипертензии, артериальная жесткость) и вследствие чего снижает эффективность лечения антигипертензивными препаратами и бронхолитической терапией.

Таким образом, выявленная в определенной степени закономерность развития АГ при ХОБЛ говорит о том, что частота данной сочетанной патологии будет увеличиваться у длительно болеющих пациентов (группы риска), а также у пациентов среднего и пожилого возраста. Исходя из проведенного ретроспективного исследования, не вызывает сомнения, что АГ является одним из основных коморбидных состояний, ассоциированных с ХОБЛ. Это подтверждает необходимость ранней диагностики ХОБЛ и активного внедрения эффективных схем лекарственных препаратов для лечения АГ на фоне ХОБЛ, так как с одной стороны, АГ ухудшает прогноз и увеличивает частоту госпитализаций у данной категории больных, а с другой стороны, по мере нарастания тяжести ХОБЛ увеличивается распространенность АГ и сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, по нашим данным частота встречаемости пациентов с ХОБЛ в терапевтическом отделении составила 20,6%. В исследовании 58,5% больных составили мужчины и 41,5% женщины, относящиеся ко второй и третьей возрастным группам. Все пациенты помимо ХОБЛ имели, как правило, одно или несколько сопутствующих заболеваний. По нашим данным, самой частой коморбидной патологией, встречающейся у больных ХОБЛ, находившихся на стационарном лечении, является АГ, которая по результатам проведенного нами ретроспективного исследования выявлена в 85,9% случаев.

REFERENCES

- Chazova I.E., Lazareva N.V., Oshchepkova E.V. Arterial'naya gipertoniya i hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih: klinicheskaya karakteristika i effektivnost' lecheniya (po dannym Nacional'nogo registra arterial'noj gipertonii) [Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national register of arterial hypertension)]. *Terapevticheskij arhiv*, 2019, no. 3, pp. 4-10. (in Russian).
- Mannino D.M., Higuchi K., Yu T.C. Economic burden of COPD in the presence of comorbidities. *Chest*, 2015, vol. 148, no. 1, pp. 138-150.
- Diagnostika i lechenie pacientov s hronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkih i arterial'noj gipertenziej [electronic resource]: nacional'nye klinicheskie rekomendacii Minzdrav RF; RNMOT [Diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive lung disease and arterial hypertension: national clinical guidelines recommendations]. M., 2017. 76 s. Available at: https://www.armos.com/public/uploads/RNMOT/clinical/2017/HOBL%20i%20AG%20Malyavin_250618.pdf. (accessed: 09.03.2018). (in Russian).
- Smiljic S., Radović D., Nestorović V., Milanović Z. Endothelins as mediators in the modulation of cardiac performance. *Praxis Med*, 2014, vol. 3, no. 4, pp. 79-84.
- Carev V.P., Sushkevich A.V. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih i pul'monnaya arterial'naya gipertenziya [Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary arterial hypertension]. *Medicinskij zhurnal*, 2017, no. 2, pp. 52-58. (in Russian).
- Charlson M.E., Sax F.L. The therapeutic efficacy of critical care units from two perspectives: a traditional cohort approach vs a new case-control methodology. *J Chronic Dis*, 1987, vol. 40, suppl 1, pp. 31-39.
- Kravchenko A.Ya., Bogdanova T.G. Osobennosti arterial'noj gipertenzii u zhenshin detородного vozrasta [Peculiarities of arterial hypertension in fertile women]. *Prob-lemny zhenskogo zdorov'ya*, 2011, vol. 6, no. 2, pp. 71-73. (in Russian).

Поступила 01.04.2020