

Г.Г. Прозорова, Ю.Р. Агапова, О.В. Фатеева, Л.В. Трибунцева
ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОСТИ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ФБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. терапевтических дисциплин ИДПО

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких имеет общие факторы риска и патогенетические механизмы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что лежит в основе коморбидности этих патологий, что обуславливает отсутствие контроля симптомов и частые обострения ХОБЛ. Выполнен анализ частоты встречаемости коморбидной патологии у пациентов с различной степенью тяжести хронической обструктивной болезни легких, рассчитан индекс коморбидности Чарлстона для определения возможностей контролируемого течения заболевания с использованием инструментов, рекомендованных российскими и международными рекомендациями. Показано, что не только степень спирометрических нарушений, но и высокий индекс коморбидности определяют клиническую симптоматику и частоту обострений заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, индекс коморбидности, контроль ХОБЛ.

Актуальность. Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в мировой популяции по данным исследования Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD) составляет 15,3%, и по данным ВОЗ является третьей причиной смертности после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и инсультов в мире [1, 2]. Эксперты WHO Global Health Estimates показали, что в 2020 г. при распределении стран по уровню дохода такая структура смертности преобладает в группе стран с доходом выше среднего, тогда как с низким доходом ХОБЛ стоит на 4 месте, а с высоким доходом - на 5. ХОБЛ развивается под влиянием длительного воздействия факторов риска, и прежде всего, курения, которое является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Патогенетические механизмы данных заболеваний имеют общие звенья – системное воспаление, оксидативный стресс, гипоксия тканей, эндотелиальная дисфункция, вторичная инсулинорезистентность, иммунодефицит, дисфункция скелетных мышц, изменение веса [3,4,5,6]. У пациентов с ХОБЛ присутствие нескольких сопутствующих заболеваний может влиять на течение заболевания и долгосрочные исходы [7, 8, 9]. Исследователями многократно доказано, что пациенты с ХОБЛ в 2,5 раза чаще бывают отягощены сопутствующими заболеваниями, в среднем имеют индекс коморбидности (ИК) от 4 до 6 единиц. Чаще всего это ИБС, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, рак легкого (РЛ) или рак других локализаций [3, 10, 11, 6]. Сердечно-сосудистые заболевания часто встречаются у больных ХОБЛ и обычно считаются самой важной сопутствующей патологией, а вероятность диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ более чем в два раза превышает таковую у лиц, не страдающих ХОБЛ [12,13]. В ходе исследований также была установлена обратная связь: ХОБЛ часто встречается у пациентов с различными формами сердечно-сосудистых заболеваний, что объясняется наличием единого важного клинического проявления – одышки. Так, при целенаправленном поиске коморбидных заболеваний у 19,2% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

наблюдается ограничение воздушного потока, у 35% пациентов, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности, была впервые обнаружена ХОБЛ [14,15]. Таким образом, исследование влияния различных заболеваний на течение ХОБЛ является актуальной задачей с точки зрения прогноза контроля заболевания и подбора персонализированных программ терапии коморбидных заболеваний как важнейших условий достижения контролируемого течения ХОБЛ.

Цель исследования - изучение влияния коморбидных заболеваний на контроль ХОБЛ разной степени тяжести.

Материал и методы исследования. В исследовании приняло участие 172 пациента с ХОБЛ. Уровень контроля оценивался по САТ-тесту и частоте и тяжести обострений в соответствии с Глобальной инициативой по хронической обструктивной болезни легких (ГОЛД) [9]. Пациентов включали в исследование при наличии письменного информированного согласия. Больные были распределены на подгруппы в зависимости от степени ограничения воздушного потока и наличия сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ), а именно ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ). Наличие неосложненных сопутствующих заболеваний фиксировали по медицинской документации, результатам консультаций и необходимых клинических и лабораторных дообследований, назначенных профильными специалистами. Индекс коморбидности Charlson определяли с помощью балльной системы оценки возраста и наличия сопутствующих заболеваний [16].

Полученные материалы обрабатывали с использованием методов вариационной статистики при помощи пакета прикладных программ Statistica, StatSoft. Определяли средние значения параметров в группе (M) и стандартные отклонения ($\pm\sigma$). Статистически значимый доверительный интервал принят более 95% вероятности различий.

Полученные результаты и их обсуждение. 172 пациента ХОБЛ, из них 133 мужчины и 39 женщин, средний возраст $60,8\pm 12,3$ лет, были разделены на подгруппы в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Индекс курения $29,2\pm 16,4$ пачек/лет, средняя частота документированных обострений $1,6\pm 0,7$ в год [17]. САТ-тест рассчитывали в каждой из подгрупп.

Распределение количества пациентов с определенными сопутствующими заболеваниями в группах в зависимости от пола и возраста содержат таблицы 1, 2 и 3 (пациенты с ИБС и ГБ и их сочетанием, соответственно).

Таблица 1 – Характеристика пациентов в зависимости от наличия ИБС

Показатели	Всего (n)	ИБС			Без ИБС		
		абс./%	Мужчин/ Женщин	Средний возраст (лет)	абс./%	Мужчин/ Женщин	Средний возраст (лет)
ХОБЛ 1	38	6/15,8	3/3	66,2 \pm 10,6	32/84,2	22/10	44,8 \pm 6,1
ХОБЛ 2	38	17/44,7	10/7	65,6 \pm 7,9	21/55,3	16/5	52,5 \pm 9,7
ХОБЛ 3	58	40/69,0	36/4	68,0 \pm 8,7	18/31,0	15/3	59,3 \pm 9,9
ХОБЛ 4	38	31/81,6	25/6	69,0 \pm 7,6	7/18,4	6/1	68,0 \pm 4,9
ИТОГО	172	94/54,6	74/20	67,8 \pm 8,3	78/45,4	59/19	52,3 \pm 11,0

Из данных таблицы 1 видно, что среди пациентов с ХОБЛ чуть больше половины страдали ИБС, причем наиболее часто данное сочетание было зарегистрировано при среднетяжелом и тяжелом течении ХОБЛ (41% всех больных) и не различалось по возрасту в подгруппах (около 67 лет), а процент мужчин с ИБС существенно не отличался от процента женщин (55,6% против 51,3%).

Таблица 2 – Характеристика пациентов в зависимости от наличия ГБ

Показатели	Всего (n)	ГБ			Без ГБ		
		абс./%	Мужчин/ Женщин	Средний возраст (лет)	абс./%	Мужчин/ Женщин	Средний возраст (лет)
ХОБЛ 1	38	13/34,2	5/8	54,6±11,3★	25/65,8	20/5	44,8±8,3
ХОБЛ 2	38	23/60,5	13/10	61,9±11,4★	15/39,5	13/2	52,9±8,1
ХОБЛ 3	58	42/72,4	36/6	67,0±9,1★	16/27,6	15/1	60,7±10,5
ХОБЛ 4	38	30/78,9	24/6	68,8±7,8	8/21,1	7/1	69,0±4,5
ИТОГО	172	108/62,8	78/30	64,9±10,5★	64/37,2	55/9	53,7±12,0

★- $p \leq 0,05$ достоверность различия между группами ХОБЛ с ГБ и ХОБЛ без ГБ в зависимости от возраста.

Среди пациентов старших возрастных групп частота встречаемости ГБ выше. Так, группа пациентов ХОБЛ с сопутствующей ГБ была в среднем на 11 лет старше пациентов без ГБ. Достоверно значимы различия у пациентов ХОБЛ первой-третьей групп, тогда как при ХОБЛ 4 группы не различались в возрастном аспекте. При этом максимальное количество пациентов с ХОБЛ в сочетании с ГБ в этой группе встречалось в 3,7 раза чаще. Гипертония чаще встречалась среди женщин (76,9% против 58,6% у мужчин).

Таблица 3 – Характеристика пациентов изучаемых групп в зависимости от наличия сочетания ИБС и ГБ

	Всего	ИБС и ГБ				Без ИБС и ГБ			
		абс./%	Средний возраст (лет)	САТ-тест	Частота обострений /год	абс./%	Средний возраст (лет)	САТ-тест	Частота обострений /год
ХОБЛ 1	38	5/13,2	65,2±11,5	8,1±2,1	0,8±0,17★	24/63,2	43,7±6,4	7,4±1,9	0,3±0,04★
ХОБЛ 2	38	12/31,6	68±7,0	18,5±1,2★	0,9±0,11★	10/26,3	49,5±6,1	14,0±1,7★	0,4±0,07★
ХОБЛ 3	58	30/51,7	69,6±8,3	21,2±1,9★	1,8±2,7★	6/10,3	56,5±13,0	16,5±0,5★	0,7±0,13★
ХОБЛ 4	38	26/68,4	69,0±8,0	24,8±1,6★	2,5±0,2★	3/7,9	68,7±2,5	18,3±1,0★	1,7±0,2★
ИТОГО	172	73/42,4	68,8±8,1	18,3±1,9★	1,6±3,0★	43/25,0	48,6±10,1	14,05±1,8★	0,75±2,7★

★- $p \leq 0,05$ достоверность различия между группами ХОБЛ с ГБ+ИБС и ХОБЛ без ГБ и ИБС в зависимости от показаний САТ-теста и числа обострений.

Данные таблицы таблицы 3 свидетельствуют, только у четверти пациентов с ХОБЛ не было сочетания ИБС с ГБ, у остальных 42,4% были оба заболевания, а у 32,6% либо одно, либо другое, контроль же заболевания у пациентов ХОБЛ в сочетании с ГБ и ИБС был достоверно меньше, чем у пациентов ХОБЛ без коморбидности при всех степенях тяжести функциональных нарушений. Эти достоверные изменения наблюдаются как в отношении показателей САТ-теста, так и частоты обострений.

Нами проанализированы и другие документированные сопутствующие заболевания у пациентов ХОБЛ разной степени тяжести.

Рисунок демонстрирует акцент превалирующего индекса коморбидности для каждой стадии. Чем тяжелее ХОБЛ, тем больше сочетанных патологий. Причем, начиная с третьей стадии ХОБЛ, практически не остается неотягощенных еще каким-либо заболеванием пациентов, а в четвертой стадии ХОБЛ все пациенты с ИК 1 переходят в ИК 2-6.

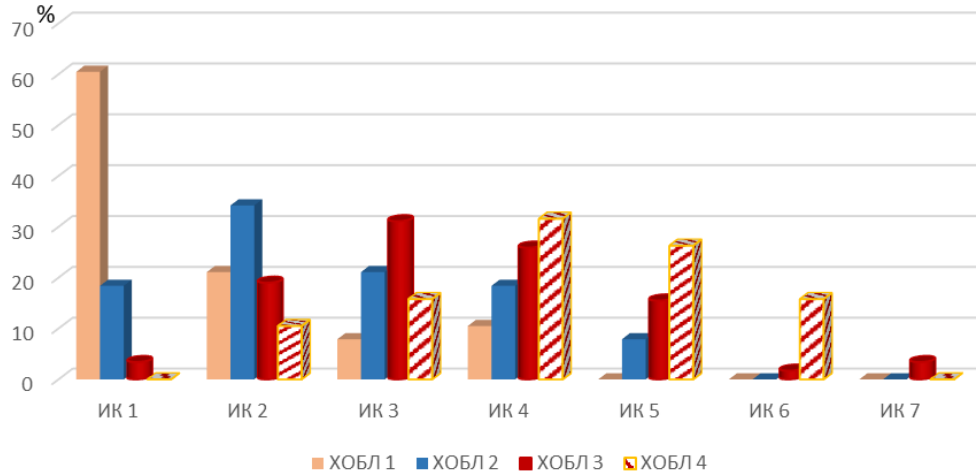


Рис. 1. Доля пациентов (%) с различным индексом коморбидности группах пациентов.

На первом этапе при анализе частоты встречаемости отдельных заболеваний и их сочетаний у пациентов с ХОБЛ мы зарегистрировали максимальные значения для ССЗ: ГБ (62,8%), ИБС (54,6%) и их сочетания (42,4%). Эти пациенты принадлежали старшей возрастной группе – более 60 лет (средний возраст 64,9 лет, 67,8 лет и 68,8 лет соответственно) и преимущественно поздних стадий ХОБЛ. Гипертония на 30% чаще встречается, а наличие ИБС от пола не зависело. Это подтверждает данные исследователей, ведь широко известно, что ССЗ являются наиболее частой сопутствующей патологией у пациентов с ХОБЛ [18]. Сочетание болезней характеризовало более старшую группу больных (в среднем на 20 лет больше) и нарастало на 18%, 20%, 17% от второй к четвертой стадии ХОБЛ. У лиц более старшего возраста при множественной коморбидности отмечается выраженное нарушение функции внешнего дыхания, клинических проявлений ХОБЛ, процессов ремоделирования сердца и диастолической дисфункции обоих желудочков. Это ведет к снижению переносимости физических нагрузок, гипоксемии, что соответствует уже имеющимся научным данным об отрицательном влиянии сопутствующих ССЗ на течение ХОБЛ [19, 20].

Индекс коморбидности, количественный объективный показатель, у наших пациентов возрастал при ухудшении функциональных нарушений и утяжелении ХОБЛ. Это свидетельствует о нарастающей чувствительности к гипоксии и гипоксемии пациентов с ХОБЛ по мере нарастающего системного воспаления, гиперкапнии, оксидативного стресса, повреждения сердечно-сосудистой системы атеросклеротическим процессом в сочетании с гипертонической ангиопатией, эндотелиальной дисфункцией и сердечной недостаточностью [20, 21]. Наиболее

наглядно влияние коморбидного фона на контроль ХОБЛ продемонстрировал анализ значений индекса коморбидности в зависимости от стадии ХОБЛ и значений САТ-теста и частоты обострений. Значения превалирующего ИК соответствовали степени ХОБЛ, с максимальным значением у пациентов ХОБЛ 4.

Нашими исследованиями подтверждено, что более половины пациентов ХОБЛ страдают ГБ и ИБС, ГБ присоединяется позднее, ГБ+ ИБС чаще встречается мужчин, только ГБ у женщин. Присоединение новых болезней однозначно ухудшает качество жизни, увеличивает частоту обострений ХОБЛ. При этом клинические проявления ХОБЛ могут оставаться не идентифицированными у коморбидных пациентов в связи со сходностью симптомов (одышка, кашель при сердечной недостаточности) и превалированием симптоматики сопутствующей патологии. В нашем исследовании более чем у трети пациентов сопутствующая патология была диагностирована в ходе исследования, а при анализе медицинской документации установлено, что ХОБЛ была диагностирована при госпитализации пациентов по поводу коморбидных заболеваний по экстренным показаниям у 26% больных. Этот опыт указывает на необходимость активного выявления, профилактирования и лечения не только ХОБЛ, но и сопутствующих болезней, оценивая потенциальный риск их влияния с использованием рекомендованных комплексных оценок. Все это в комплексе позволит продлить и сохранить жизнь коморбидному пациенту, используя мировой опыт исследователей и научно-практический подход, основанный на федеральных и международных рекомендациях.

Выводы. Большинство пациентов ХОБЛ имеют сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, так гипертоническая болезнь выявлена у 62,8%, ИБС у 54,6% и их сочетание у 42,4%, причем в группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ индекс коморбидности составляет 6-7 баллов.

Высокий индекс коморбидности негативно влияет на контроль ХОБЛ и может служить критерием оценки влияния сопутствующей патологии на уровень контроля ХОБЛ.

У больных ХОБЛ необходимо вести активный поиск сопутствующих заболеваний, особенно у пациентов с неконтролируемым течением.

Литература.

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.
2. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020.
3. Кубышева Н.И., Соодаева С.К., Постникова Л.Б., Кузьмина Е.И., Конторщикова К.Н., Климанов И.А. Исследование показателей оксидативного стресса у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 708–715. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-708-715
4. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33(5): 1165-85.
5. Cavallès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (130): 454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.

6. Ho T-W, Huang C-T, Ruan S-Y, Tsai Y-J, Lai F, Yu C-J (2017) Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease-The impact on mortality. PLoS ONE 12(4): e0175794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175794>
7. Федеральные клинические рекомендации “Хроническая обструктивная болезнь легких”. 2021г.
8. Mannino DM, et al. Epidemiology of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: clusters, phenotypes and outcomes. Eur Respir J 2008;32:962–969
9. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Обновление 2021 г. Доступно по ссылке: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/12/GOLD-2021-FINAL-ver1.2-03Dec20_WMV.pdf.
10. Ce braun Lipovec N, Beijers RJ. et al. The Prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease:a systematic review. COPD 2016; 13(3): 399–406.
11. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M. et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med 2015; 3(8): 631-9.
12. Vassaux C, et al. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities Eur Respir J 2008;32:1275–1282;
13. Hohlfield JM, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): A double-blind, randomised, crossover. Lancet Respir Med 2018; 6:368–378
14. Soriano JB, et al. COPD and myocardial infarction Chest. 2010;137: 333–340;
15. Iversen KK, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. J Intern Med 2008;264:361–369
16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987;40(5): 373–383.
17. Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В., др. Актуальность применения опросников для врачей и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с целью раннего выявления обострений (заключение совета экспертов приволжского, центрального и южного федеральных округов России). Вестник современной клинической медицины. 2017. Т. 10. № 5. С. 79-89
18. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В., Нуралиева Г.С., Байтемерова И.В. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2019; 29 (1): 35–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42
19. Прозорова Г.Г., Бурлачук В.Т., Трибунцева Л.В., др. Повышение качества диспансерного наблюдения пациентов с ХОБЛ на основе персонализированного фенотипического подхода. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2018. № 74. С. 66-70.
20. Будневский А.В., Прозорова Г.Г., Бурлачук В.Т., др. Возможности комбинированной терапии при тяжелой хронической обструктивной болезни легких. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2010. № 4. С. 34-38
21. Fabbri L M, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. Eur Respir J 2008; 31(1): 204-12.

Abstract.

G.G. Prozorova, Y.R. Agapova, O.V. Fateeva, L.V. Tribuntseva
INFLUENCE OF COMORBIDITY ON THE COURSE
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Voronezh State Medical University, Dep. of Therapeutic Disciplines of IDPO

Chronic obstructive pulmonary disease has common risk factors and pathogenetic mechanisms with cardiovascular diseases, which underlies the comorbidity of these pathologies, which causes the lack of symptom control and frequent exacerbations of COPD. The article analyzes the frequency of comorbid pathology in patients with varying degrees of severity of chronic obstructive pulmonary disease, the significance of multiple comorbidities based on the Charleston comorbidity index to determine the

possibilities of a controlled course of the disease using scientifically based tools recommended by Russian and international recommendations. It is shown that not only the degree of spirometric disorders, but also a high comorbidity index determine the clinical symptoms and the frequency of exacerbations of the disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, comorbidity index, COPD control.

References.

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.
2. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020.
3. Kubysheva N.I., Soodaeva S.K., Postnikova L.B., Kuzmina E.I., Kontorshchikova K.N., Klimanov I.A. Study of indicators of oxidative stress in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2019; 29 (6): 708–715. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-708-715
4. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33(5): 1165-85.
5. Cavaillès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (130): 454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
6. Ho T-W, Huang C-T, Ruan S-Y, Tsai Y-J, Lai F, Yu C-J (2017) Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease-The impact on mortality. *PLoS ONE* 12(4): e0175794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175794>
7. Federal clinical guidelines "Chronic obstructive pulmonary disease". 2021.
8. Mannino DM, et al. Epidemiology of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: clusters, phenotypes and outcomes. *Eur Respir J* 2008;32:962–969
9. Global Initiative on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2021 Available at the link: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/12/GOLD-2021-FINAL-ver1.2-03Dec20_WMV.pdf .
10. Ce braun Lipovec N, Beijers RJ. et al. The Prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease:a systematic review. *COPD* 2016; 13(3): 399-406.
11. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M. et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3(8): 631-9.
12. Vassaux C, et al. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities *Eur Respir J* 2008;32:1275–1282;
13. Hohlfeld JM, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): A double-blind, randomised, crossover. *Lancet Respir Med* 2018; 6:368–378
14. Soriano JB, et al. COPD and myocardial infarction *Chest*. 2010;137: 333–340;
15. Iversen KK, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008;264:361–369
16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40(5): 373-383.
17. Ovcharenko S.I., Wiesel A.A., Gamova I.V., etc. Relevance of the use of questionnaires for doctors and patients with chronic obstructive pulmonary disease for the purpose of early detection of exacerbations (conclusion of the Council of Experts of the Volga, central and southern Federal districts of Russia). *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2017. Vol. 10. No. 5. pp. 79-89
18. Gainitdinova V.V., Avdeev S.N., Neklyudova G.V., Nuralieva G.S., Baytemerova I.V. Influence of concomitant cardiovascular diseases on the course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2019; 29 (1): 35-42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42
19. Prozorova G.G., Burlachuk V.T., Tribuntseva L.V., etc. Improving the quality of dispensary follow-up of patients with COPD based on a personalized phenotypic approach. *Scientific and Medical*

Bulletin of the Central Chernozem region. 2018. No. 74. pp. 66-70.

20. Budnevsky A.V., Prozorova G.G., Burlachuk V.T., etc. The possibilities of combination therapy in severe chronic obstructive pulmonary disease. Atmosphere. Pulmonology and allergology. 2010. No. 4. pp. 34-38

21. Fabbri L M, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. Eur Respir J 2008; 31(1): 204-12.

Сведения об авторах: Прозорова Галина Гаральдовна д.м.н. доцент профессор ВГМУ им.Н.Н. Бурденко prozorovagg@gmail.com; Агапова Юлия Рефатовна к.м.н. - главный врач ГУЗ «Липецкая городская больница №4» Липецк-Мед». yuly_a@mail.ru; Трибунцева Людмила Васильевна к.м.н. доцент зав. кафедрой ВГМУ им.Н.Н. Бурденко tribunzewa@yandex.ru; Фатеева Оксана Валерьевна заместитель начальника управления Управление здравоохранения Липецкой области oksana0602@mail.ru