

mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. CD000503.

4. Evans N. Patent ductus arteriosus in the neonate. *Current Paediatrics.* 2005; Vol. 15, N 5. P. 381-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cupe.2005.06.002>

5. Hammerman C., Bin-Nun A., Markovitch E. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics.* 2011 Vol. 128, N 6. P. 1618-21. Epub 2011 Nov 7. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0359>

6. Knight D. B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol.* 2001. Vol. 6. P. 63-73. DOI: <https://doi.org/10.1053/siny.2000.0036>

7. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery / Rahbari N. N. et al. *Br. J. Surg.* 2011. Vol. 96. P. 331-341. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.6552>

8. Nankervis C. A., Martin E. M., Crane M. L. Implementation of a multidisciplinary guideline-driven approach to the care of the extremely premature infant improved hospital outcomes. *Acta Paediatr.* 2010. Vol. 99. P. 188-193. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01563.x>

9. Oncel M. Y., Yurttutan S., Degirmencioglu H. Intravenous paracetamol treatment in the management of

patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Division of Neonatology.* Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, Ankara, Turkey, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1159/000345337>

10. Perioperative Fluid Management Strategies in Major Surgery: A Stratified Meta-Analysis / Tomas C. et al. *Society of Critical Care Anesthesiologists.* 2012. P. 640-661.

DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318240d6eb>

11. Soni N. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP). Cassandra's view. *Anaesthesia.* 2011. Vol. 64. P. 235-238.

DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.05886_1.x

12. Surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm low birth weight infants / Mandhan P. et al. *Congenit Heart Dis.* 2011. Vol. 4, N 1. P. 34-37. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2008.00241.x>

13. Surkov D., Obolonskiy A., Kapustina O., Volkov D. Use of rectal ibuprofen for PDA closure in preterm neonates. *Pediatric Anesthesia and Critical Care Journal.* 2014. Vol.2, N 1. P. 11-16.

14. Tsai E. Withholding and withdrawing artificial nutrition and hydration. *Paediatr. Child. Health.* 2011. Vol. 16, N 4. P. 241-242.

DOI: <https://doi.org/10.1093/pch/16.4.241>

Стаття надійшла до редакції
18.02.2019



УДК 616.12-008.331.1:616.24-007.272-036-06

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.2.170128>

О.Л. Архіпкіна

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Харківський національний медичний університет
пр. Науки, 4, Харків, 61000, Україна
Kharkiv National Medical University
Nauka av., 4, Kharkov, 61000, Ukraine
e-mail: arkhipkina.o.l@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи.* 2019. Т. 24, № 2. С. 40-45

Cited: *Medicni perspektivi.* 2019;24(2):40-45

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба, поєднаний перебіг
Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь, сочетанное течение

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, combined course



Реферат. Особенности клинического течения хронического обструктивного заболевания легких у больных гипертонической болезнью. Архипкина О.Л. Сегодня проблему коморбидного течения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и гипертонической болезни (ГБ) рассматривают с позиции наличия общих факторов риска и патогенетических механизмов. Целью работы было изучение особенностей функционирования кардиореспираторной системы у больных с ХОЗЛ и ГБ и анализ основных факторов сердечно-сосудистого риска. Было обследовано 284 пациента с ХОЗЛ, которые были разделены на 2 группы: основная группа - 167 больных с ХОЗЛ и сопутствующей ГБ, группа сравнения - 117 больных ХОЗЛ с нормальными значениями артериального давления. Анализ клинической картины ХОЗЛ выявил, что у больных на фоне ГБ достоверно чаще наблюдаются обострения основного заболевания, наблюдается ухудшение клинических проявлений болезни, меняется фенотипическое распределение больных. У всех больных ХОЗЛ выявлена тенденция к повышению артериального давления, глюкозы крови и общего холестерина по сравнению с контролем с наивысшими значениями в основной группе. К тому же больные имели больший индекс массы тела и интенсивнее курили в группе с ГБ. Согласно данным ЕГК, у большинства больных ХОЗЛ наблюдалась тахикардия, нарушения ритма и проводимости, гипертрофия миокарда желудочков, что чаще имело место при наличии ГБ. Функция легких, кроме обструктивных изменений, характеризовалась еще и рестриктивными, что более выражено было при сочетанной патологии. Таким образом, при наличии ГБ клинические проявления ХОЗЛ менялись, демонстрируя влияние сосудистой патологии на респираторные нарушения этих больных. Выводы: Сочетанное течение ХОЗЛ с ГБ характеризовалось модификацией клинических проявлений заболевания, а ХОЗЛ ассоциировалось с увеличением сердечно-сосудистого риска обследованных пациентов.

Abstract. Peculiarities of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease in hypertensive patients. Arkhipkina O.L. Nowadays, the problem of comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and arterial hypertension (AH) is considered from the point of view of the presence of common risk factors and pathogenetic mechanisms. The aim of the study was to investigate cardiorespiratory system function in patients with COPD and AH and to analyze the main cardiovascular risk factors. 284 patients with COPD were divided into 2 groups: the main group - 167 patients with COPD and concomitant hypertension, the comparison group - 117 patients with COPD and normal blood pressure values. An analysis of the clinical picture of COPD revealed that patients with AH more often had exacerbation of underlying disease, more expressed clinical manifestations of the disease, differed in phenotypic distribution of patients. All patients with COPD showed a tendency to increase in arterial pressure, blood glucose level and total cholesterol compared with the control group with enhanced tendency in hypertensive patients. In addition, in hypertensive group the patients had a higher body mass index and smoked intensively. According to ECG data, the majority of patients with COPD experienced tachycardia, arrhythmia and conduction disturbances, hypertrophy of ventricles, which occurred more often in hypertensive patients. Pulmonary function was characterized both by obstructive and restrictive changes that were more expressed in the comorbidity. Thus, in the presence of AH the clinical manifestations of COPD varied, demonstrating the contribution of vascular pathology to the respiratory disorders in those patients. The combined course of COPD with AH is characterized by a modification of clinical manifestations of the disease and COPD was associated with increased cardiovascular risk in patients examined.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з найрозповсюдженіших патологій органів дихання з тенденцією до подальшого зростання захворюваності в осіб працездатного віку, характеризується хронічним прогресуючим перебігом та потребує довічного лікування. З огляду на те, що захворювання діагностується за допомогою спірометрії, складно оцінити справжню поширеність ХОЗЛ серед населення, а ранні прояви хвороби часто залишаються недооціненими клініцистами [9]. Однією з головних скарг хворих є задишка, яка нерідко розцінюється лікарями як прояв серцевої недостатності. Відомо, що коморбідність швидше правило для ХОЗЛ, оскільки 88% таких хворих мають не менш одного хронічного супутнього захворювання [2, 7] і провідне місце тут належить серцево-судинним захворюванням, які є основною причиною смертності як у всьому світі, так і в Україні зокрема (67,3%) [1].

Сьогодні проблему коморбідного перебігу ХОЗЛ та серцево-судинної патології обговорюють з точки зору формування при ХОЗЛ умов, що сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії. У структурі серцево-судинних захворювань гіпертонічна хвороба (ГХ) є ключовим фактором їх прогресування та ускладнення. ГХ не викликає діагностичних труднощів та піддається модифікації, проте кількість пацієнтів, які досягають цільових цифр артеріального тиску, незначна. З огляду на незадовільний рівень контролю артеріального тиску, більшість патологічних механізмів продовжує впливати на хворого. Крім того, ХОЗЛ та ГХ мають багато спільного: від факторів ризику до патогенетичних механізмів, які включають системне (low-grade) запалення, гіпоксію, оксидативний стрес, дисфункцію ендотелію. Передбачається, що лікування кожного захворювання окремо сприятиме покращенню перебігу

супутнього за рахунок впливу на спільні патогенетичні ланки та зниження навантаження на кардіореспіраторну систему в цілому. Однак не слід забувати про потенційно негативний вплив медикаментозного лікування обох захворювань на коморбідний клінічний перебіг кожного з них. Отже, для мінімізації несприятливого прогнозу для хворих з коморбідною патологією найважливішою є задача розпізнавання коморбідності, адекватного лікування обох захворювань та профілактики ускладнень. Отже, складним питанням для клініциста залишається ведення хворого з коморбідною патологією, особливо за умови залучення взаємопов'язаних систем.

Метою цієї роботи було вивчення особливостей функціонування кардіореспіраторної системи у хворих на ХОЗЛ з ГБ та аналіз основних факторів серцево-судинного ризику у цих хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До обстеження було залучено 284 дорослі пацієнти з ХОЗЛ, які були розподілені на дві групи залежно від наявності гіпертонічної хвороби. Основну групу склали 167 осіб з ХОЗЛ та супутньою ГХ II ст., а групу зіставлення – 117 хворих на ХОЗЛ з нормальним рівнем артеріального тиску. Усі обстежені мали підтверджений діагноз ХОЗЛ гр. В згідно з критеріями GOLD – Global Initiative for Obstructive Lung Disease (2015 р.) та наказом МОЗ України від 27.06.2013 № 555 і на момент залучення до дослідження перебували у фазі ремісії основного захворювання, тобто більше ніж 4 тижні після закінчення лікування попереднього загострення або 6 тижнів від початку попереднього загострення у випадку, коли лікування не проводилося. Діагноз ГХ I-II стадії 1-3 ступеня встановлювали після детального клініко-інструментального обстеження на підставі наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012. До дослідження не залучали хворих із супутніми захворюваннями органів дихання (бронхіальна астма, туберкульоз, пневмонія, рак та ін.), ГХ III ст., симптоматичну артеріальну гіпертензію, клінічно виражені форми ішемічної хвороби, структурні захворювання серця, декомпенсовану хронічну серцеву недостатність (більше СН ІА). Група контролю складена з 38 нормотензивних осіб без ознак бронхообструкції, які проходили щорічне медичне обстеження. Це дослідження виконано в клініці науково-дослідного інституту гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ. Комплексне дослідження хворих включало детальний збір скарг, анамнезу захворювання, зовнішнього огляду, виявлення факторів серцево-судинного ризику. Електрокардіографія в 12 стандартних

відведеннях проводилася на апараті Heart Mirror. Функцію зовнішнього дихання визначали за допомогою спірографічного комплексу СППРОКОМ. Статистичний аналіз результатів експериментальних досліджень проводили з використанням комп'ютерного пакету прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених усіх груп переважали чоловіки: 67,07% в основній групі та 74,36% у групі зіставлення (табл.). Середній вік хворих лише на ХОЗЛ становив $52,4 \pm 3,18$ року, а при поєднаній патології – $55,47 \pm 5,17$ року, групи контролю – $54,16 \pm 5,31$. Таким чином, популяція пацієнтів з ХОЗЛ представлена переважно чоловіками зрілого віку, що співпадає з традиційними уявленнями про це захворювання [5], а такі немодифіковані фактори, як вік та стать, на наявність гіпертонічної хвороби у хворих на ХОЗЛ суттєво не впливали.

Згідно з даними анамнезу, тривалість ХОЗЛ між клінічними групами не різнилася. У більшості хворих основної групи діагноз ГХ був встановлений одночасно (14,97%) або після верифікації ХОЗЛ (65,27 %) та лише в 19,76% передувало захворюванню дихальної системи. З огляду на те, що підґрунтя для незворотної обструкції ХОЗЛ формується протягом десятиріч, на повільний розвиток симптомів та недооцінку клінічної симптоматики лікарями, що часто є причиною гіподіагностики ХОЗЛ, можна сміливо стверджувати, що це захворювання маніфестує раніше за ГХ. Так, хворі всіх обстежених груп мали тривалий анамнез бронхолегеневих захворювань. Скарги на кашель та/або задишку були протягом $12,4 \pm 2,13$ року у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ та $13,87 \pm 3,5$ року у хворих з поєднаною патологією. Одним з факторів розвитку ХОЗЛ в обстежених осіб було забруднення повітря на робочому місці в минулому силіковмісним пилом. Середній стаж праці у шкідливих умовах хворих групи зіставлення становив $17,35 \pm 2,31$ року та $18,06 \pm 3,84$ року та статистично між групами не відрізнявся. Таким чином, аналіз анамнестичних даних хворих на ХОЗЛ суттєво не відрізнявся залежно від наявності ГХ. Аналіз частоти загострень виявив, що хворі з коморбідною патологією в середньому достовірно частіше мали загострення порівняно з ізольованим перебігом ХОЗЛ. Обтяжений сімейний анамнез щодо серцево-судинних захворювань (СС захворювання в сімейному анамнезі: до 55 років у чоловіків та до 65 років – у жінок) мали 68 (40,72%) хворих основної групи, в той час як у групі зіставлення лише чверть хворих – 31 (26,5%).

Клінічна характеристика обстежених хворих (M±m)

	Контрольна група (n=38)	Група зіставлення (n=117)	Основна група (n=167)
Чоловіки/жінки	29/11	87/30	112/55
Вік, років	54,16±5,31	52,4±3,18	55,47±5,17
Тривалість ХОЗЛ, років	-	5,3±2,4	7,1±3,4
Кількість загострень ХОЗЛ на рік	-	0,8±0,3	1,4±0,2**
Тривалість ГХ, років	-	-	3,8±1,6
Тривалість тютюнопаління, років	7,05±1,63	25,16±2,81*	23,5±2,51*
Індекс тютюнопаління, пачко/років	6,02±1,3	26,5 ± 2,4	33,1 ± 2,4***
ІМТ, кг/м ²	26,7±2,41	29,4±3,27	32,5±2,14*
САТ, мм рт. ст.	127,5±3,7	134,9±3,51*	147,23±5,14***
ДАТ, мм рт. ст.	82,6±4,7	86,3±2,16	93,85±1,36***
Глюкоза натщесерце, ммоль/л	4,5±0,2	5,7±0,8*	6,1±0,4*
ЗХ ммоль/л	4,8±0,9	6,2±1,2	6,1±1,4
ЧСС, уд/хв	74,2±3,5	84,4±3,6*	92,8±3,2***
ОФВ ₁ , %	102,7±1,54	73,3±2,7*	68,5±1,38***
ФЖЄЛ, %	101,5±2,37	59,28±3,48*	52,17±2,21***

Примітки: * - різниця достовірна з контрольною групою, p<0,05, ** - різниця достовірна між клінічними групами, p<0,05.

Також була проведена оцінка спільних факторів ризику для ХОЗЛ та ССЗ. Серед хворих лише на ХОЗЛ курцями на момент обстеження виявилось 43,59% хворих, а палили в минулому – 32,48%. В основній групі кількість осіб, що палили та палять, була статистично вищою (36,53% та 56,89% відповідно, p<0,05). Тривалість паління в обох групах хворих не мала достовірної відмінності, однак індекс тютюнопаління був достовірно вищим у групі, де поряд з ХОЗЛ була ГХ. Отже, саме інтенсивність паління була більш вираженою у хворих з поєднаною патологією та, вірогідно, асоціювалася з розвитком ГХ у цих хворих [6, 8].

Клінічні прояви ХОЗЛ у хворих групи зіставлення проявлялися типовими скаргами на постійний кашель у 79 (67,52%) осіб, з виділенням харкотиння – у 54 (46,15%), переважно вранці – у 68 (58,12%) та задишкою при фізичному навантаженні – 102 (87,18%). Найбільш типовими ознаками при поєднаному перебігу були кашель – у 118 (70,66%) обстежених, який мав непродуктивний характер – у 120 (71,86%) та турбував хворих протягом дня – 112 (67,07%), задишка – у 164 (98,2%).

Серед пацієнтів з ХОЗЛ було верифіковано декілька фенотипів ХОЗЛ: з домінуванням хронічного бронхіту, з домінуванням емфіземи та змішаним варіантом (тобто хворі, в яких чітко

визначити превалювання бронхітичного або емфізематозного варіанта не можливо). Так, серед хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ більшість мала бронхітичний варіант фенотипу (47,86%), а на частку емфізематозного та змішаного варіанту припало 28,21% та 23,93% відповідно. У групі, де ХОЗЛ поєднувалось з ГХ, ситуація була протилежною. Основна група була представлена переважно хворими з емфізематозним (36,53%) та змішаним варіантом (40,12%), а бронхітичний – спостерігався лише в 23,35% хворих.

Загальновідомо, що надлишкова маса тіла та ожиріння достовірно підвищують ризик серцево-судинних подій, навіть за відсутності гіпертензії чи метаболічних порушень [4]. ІМТ достовірно перевищував показники контрольної групи у хворих із супутньою ГХ, а в групі зіставлення не відрізнявся між групами. Проте серед хворих на ХОЗЛ ожиріння (ІМТ≥30 кг/м²) мали 30 (25,64%) осіб, а серед хворих з ГХ – 61 (36,53%). Хворих з недостатньою масою тіла не було виявлено в жодній групі. Китайськими вченими було проведено метааналіз [3], результати якого свідчать про негативний вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на перебіг ХОЗЛ у вигляді частих загострень та швидкого зниження значень ОФВ₁. До того ж, ожиріння per se асоціюється із задишкою, що погіршує клінічну картину таких хворих.

Вимірювання артеріального тиску виявило, що середні значення брахіального систолічного та діастолічного тиску в обстежених групи зіставлення знаходилися в межах встановленої норми, проте за загальноприйнятою градацією відповідали високому нормальному тиску, а значення систолічного тиску достовірно відрізнялося від контролю. У хворих з діагнозом ГБ та ХОЗЛ цифри артеріального тиску були відповідно найвищими. Усі хворі на ГХ отримували базисну гіпотензивну терапію, проте, на жаль, цільові цифри артеріального тиску були досягнуті лише в 58 (34,73%) хворих основної групи. Серед варіантів гіпертензії у 80 (73,4%) хворих основної групи переважав систоло-діастолічний варіант. Ізольований систолічний варіант мали 19 (17,43%), а діастолічний – 10 (9,17%).

За результатами лабораторно-інструментального дослідження встановлено, що у всіх пацієнтів з ХОЗЛ середні показники глюкози крові натще були достовірно вищі порівняно з групою контролю. Серед хворих групи зіставлення компенсований цукровий діабет II типу виявлено в 16,24% (19 хворих), а у хворих основної групи – 26,95% (45 хворих). Рівень загального холестерину перевищував допустимі значення у хворих обох клінічних груп, проте між групами спостереження статистично не відрізнявся. Слід зауважити, що серед хворих групи зіставлення ліпідознижувальне медикаментозне лікування отримували 63 (53,85%) хворих, а в основній групі – 147 (88,02%). З огляду на прийом гіполіпідемічних препаратів коректна оцінка ліпідного обміну не представляється можливою, проте сам факт вживання цієї групи препаратів серед половини хворих на ХОЗЛ та майже усіма хворими на ХОЗЛ з ГХ свідчить про високу активність атерогенезу в обстежених хворих на ХОЗЛ.

За даними електрокардіографічного дослідження синусовий ритм мали 109 (93,19%) хворих на ХОЗЛ та 124 (74,25%) хворих з поєднаним перебігом. Хворі обох клінічних груп мали схильність до тахікардії: ЧСС за одну хвилину у групі зіставлення становила $84,4 \pm 3,6$ та достовірно відрізнялась від основної групи $92,8 \pm 3,2$ ($p < 0,05$). Така тенденція може бути пояснена наявністю вентиляційних порушень з розвитком гіпоксії у хворих з ХОЗЛ та базисною терапією β -адреноміметиками, а особливо їх зловживанням хворими. Порушення серцевого ритму та провідності зафіксовано в 36 (30,77%) хворих групи зіставлення та в 79 (47,30%) хворих основної групи. ЕКГ ознаки гіпертрофії правого шлуночка виявлені у 18 (15,38%) хворих лише на ХОЗЛ, а при поєднаному перебігу – у 38 (22,75%). Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка

встановлена в 6 (5,13%) осіб групи зіставлення та в закономірно більшій частки хворих на ГХ – 98 (58,68%). Ознак пошкодження міокарда не було зафіксовано в жодного хворого.

Аналіз функціонального стану бронхолегеневої системи закономірно виявив обструктивні та рестриктивні зміни у хворих обох груп спостереження. При порівнянні ключових показників було виявлено, що ОФВ₁ та ФЖСЛ були найнижчими в основній групі, а відношення ОФВ₁ до ФЖСЛ втратило своє діагностичне значення. Більша вираженість рестриктивних змін може бути пояснена превалюванням емфізематозного фенотипу хворих в основній групі. З іншого боку, наростання ригідності легеневої тканини у хворих з патологією серцево-судинної системи можливе за рахунок інтерстиціального набряку легень. З огляду на те, що до дослідження не залучалися декомпенсовані хворі, такі прояви можуть бути наслідком минулих епізодів серцевої недостатності у хворих на ГБ. Крім того, лівошлуночкова недостатність здатна посилювати прояви бронхообструкції та, як наслідок, прискорювати перебудову бронхіального дерева за рахунок зовнішньої компресії, набухання слизової оболонки та гіперреактивності. Отже, наявність ГХ з розвитком серцевої недостатності обтяжує вентиляційні порушення ХОЗЛ.

Аналіз клінічної картини ХОЗЛ виявив, що у хворих на тлі ГХ достовірно частіше спостерігаються загострення основного захворювання, більш вираженим є класичні прояви хвороби, відрізняється фенотипічний розподіл хворих. У всіх хворих на ХОЗЛ виявлена тенденція до підвищення артеріального тиску, глюкози крові та загального холестерину порівняно з контролем, що найвираженіше представлено в групі з гіпертонічною хворобою. До того ж, хворі мали вищий індекс маси тіла та інтенсивніше палили за наявності ГХ. Згідно з даними ЕКГ, у більшості хворих на ХОЗЛ спостерігалася тахікардія, порушення ритму та провідності, гіпертрофія міокарда шлуночків, що частіше мало місце за наявності ГХ. Функція легень, окрім обструктивних змін, характеризувалася ще й рестриктивними, особливо при поєднаній патології. Таким чином, за наявності ГХ клінічні прояви ХОЗЛ змінювалися, що демонструє вплив судинної патології на респіраторні порушення цих хворих.

ПІДСУМОК

Поєднаний перебіг ХОЗЛ з ГХ характеризувався модифікацією клінічних проявів захворювання, а ХОЗЛ асоціювалось зі збільшенням серцево-судинного ризику в обстежених хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення у сучасних умовах. Київ: Гордон, 2016. 261 с.
2. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD / Westerik J. A. M. et al. *Respir Res.* 2017. P. 18-31. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0512-2>
3. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease A dose-response meta-analysis / Guo Y. et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, N 28. e4225. Published online 2016 Jul 18. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004225>
4. Changes in vasodilator reactivity and vasoconstrictor tone in metabolically healthy obesity and the metabolic syndrome / Iantorno M. et al. *Circulation*. 2015. Vol. 132. A18950 Abstract 18950.
5. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis / Adeloye D. et al. *J. Glob. Health*. 2015. Vol. 5, N 2. Abstract 020415. DOI: <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020415>
6. Leone A. Smoking and Hypertension. *J. Cardiol. Curr. Res.* 2015. Vol. 2, N 2. P. 00057. DOI: <https://doi.org/10.15406/jccr.2015.02.00057>
7. Negewo N. A., McDonald V. M., Gibson P. G. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Invest.* 2015. Vol. 53, N 6. P. 249-258. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2015.02.004>
8. The association between smoking and blood pressure in men: a cross-sectional study / Li G. et al. *BMC Public Health*. 2017. N 17. P. 797. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4802-x>
9. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Diab N. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2018. Vol. 198, N 9. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0621CI>

REFERENCES

1. Kovalenko VM. [Health and medical care and a model of improvement in modern conditions]. Kyiv, Hordon. 2016;261. Ukrainian.
2. Westerik JA, Metting EI, van Boven JF, Tiersma W, Kocks JW, Schermer TR. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respir Res.* 2017 Feb 6;18(1):31. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0512-2>
3. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, et al. The body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(28):e4225. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004225>
4. Iantorno M., Schinzari F., Mores N, et al. Changes in vasodilator reactivity and vasoconstrictor tone in metabolically healthy obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*. 2015;132:A18950.
5. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415. doi: <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020415>
6. Leone A. Smoking and Hypertension. *J. Cardiol. Curr. Res.* 2(2):00057. doi: <https://doi.org/10.15406/jccr.2015.02.00057>
7. Negewo NA, McDonald VM, Gibson PG. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Invest.* 2015;53(6):249-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2015.02.004>
8. Li G, Wang H, Wang K, Wang W, Dong F, Qian Y, et al. The association between smoking and blood pressure in men: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2017;17:797 doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4802-x>
9. Diab N, Gershon A, Sin DD, Tan WC, Bourbeau J, Boulet L-P, et al. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Nov;9:1-2. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0621CI>

Стаття надійшла до редакції
07.03.2019

