ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Салахова Ирина Николаевна

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1.29. Пульмонология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Визель Ирина Юрьевна

Казань - 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хронические обструктивные заболевания органов дыхания представляют собой серьёзную проблему для практического здравоохранения. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) в мире страдает 328 миллионов людей или 1% населения Земли [236]. Несмотря на принятие по инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рамочной конвенции по борьбе против табака и антитабачного закона в Российской Федерации (РФ), широкие образовательные программы для медицинских работников, появление на фармацевтическом рынке новых лекарственных препаратов, смертность при ХОБЛ продолжает увеличиваться [21]. Среди причин смерти в мире ХОБЛ занимает третье место. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 3,29 млн человек, что составляет 6% всех причин смерти в мире [235].

В России эпидемиологическим исследованием RESPECT, при активном спирометрическом скрининге среди населения в возрасте 25–70 лет, бронхообструктивный синдром был обнаружен у 15,7% мужчин и 4,1% женщин [33]. По данным эпидемиологического исследования, посвященного распространенности ХОБЛ в Самарской области (жители 30 лет и старше), распространенность ХОБЛ в общей выборке составила 14,5% (18,7% – у мужчин, 11,2% – у женщин) [16]. По результатам российского исследования, проведенного в Иркутской области, распространенность ХОБЛ у лиц старше 18 лет среди городского населения составила 3,1%, среди сельского – 6,6% [35]. Обострения являются неотъемлемой частью ХОБЛ и имеют большое значение при рассмотрении клинической картины заболевания. По данным российского исследования SUPPORT установлено наличие частых обострений у 56% пациентов с ХОБЛ, необходимость в госпитализации отмечена у 48% [9, 72]. Частота обострений заболевания также является важным параметром, который определяет темпы прогрессирования бронхиальной обструкции, качество жизни пациентов и

является независимым фактором риска смертности [14]. Экономическое бремя ХОБЛ в РФ (прямые затраты без учета затрат на медикаментозную терапию) составляет 61,6 млрд рублей. В структуре прямых затрат государства на лечение ХОБЛ в РФ 77% приходится на госпитализации, 22% – на амбулаторно-поликлиническое обслуживание, 2% – на скорую медицинскую помощь [3]. ХОБЛ часто диагностируется неправильно и длительно остается нераспознанной, так как на ранних стадиях заболевания пациенты могут и не предъявлять жалоб. Поэтому диагноз нередко выставляется уже на этапе среднетяжелых обструктивных нарушений [28]. В Республике Татарстан показатели заболеваемости ХОБЛ имеют тенденцию к росту: 2008 г. – 343,8; 2010 г.- 514,8; 2016 г. – 550,7 случаев на 100 тысяч взрослого населения. К 2017 году показатель смертности в Республике Татарстан (РТ) составил 21,5 на 100 тысяч населения и не снижался. Особенности эпидемиологии и фармакоэпидемиологии ХОБЛ в РТ отслеживались в течение ряда лет [40], проводилась оценка больных ХОБЛ в реальной клинической практике [30], многолетнее наблюдение за функциональным состоянием этих больных [7]. В последние годы начат анализ повторных госпитализаций ХОБЛ в РТ [15, 41].

Однако многофакторного анализа оказания специализированной медицинской помощи больным ХОБЛ в условиях меняющихся международных классификаций и федеральных клинических рекомендаций, с персональным обследованием пациентов, с оценкой уровня их терапевтического сотрудничества и уровня усталости за последние 10 лет не проводилось. Всё это делает актуальным изучение больных ХОБЛ для оценки реальной ситуации, выявления существующих проблем и поиска путей их устранения.

Степень разработанности темы

Анализ литературных данных показал, что, несмотря на большую распространённость ХОБЛ и очень большой объём публикаций и исследований по этой нозологии, понимание патогенеза ХОБЛ постоянно совершенствуется, что меняет подходы к диагностике и лечению [16, 130]. Существующие классификации

ХОБЛ не лишены противоречий, в частности между спирометрическим делением и классификацией ABCD [227]. Рекомендации экспертов по лечению ХОБЛ и Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) по ряду позиций не всегда совпадают [100]. Роль эозинофилов периферической крови у пациентов ХОБЛ в прогнозе обострений и исходов неоднозначна [1, 58]. Такой доступный для оценки признак, как синдром усталости, при ХОБЛ оценивался редко, хотя в Российским Респираторным обществом валидизирован вопросник Fatigue Assessment Scale (FAS), разработанный в Нидерландах [216].

Таким образом, научный и практический интерес представляет оценка состояния пациентов с ХОБЛ, обратившихся на третий уровень оказания медицинской помощи в условиях реальной клинической практики, и оценка факторов, влияющих на частоту обострений, уровень приверженности и выбор назначаемой терапии.

Цель исследования

Выявить особенности клинических проявлений и методов лечения хронической обструктивной болезни легких у пациентов, обратившихся на третий уровень оказания медицинской помощи в Республике Татарстан, оценить их связь с обострениями, синдромом усталости и приверженностью пациентов к врачебным назначениям для оптимизации оказания медицинской помощи в условиях реальной клинической практики.

Задачи исследования

1. Изучить клинические и функциональные параметры пациентов с ХОБЛ, обратившихся на третий уровень оказания медицинской помощи, а также структуру распределения пациентов в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями и меняющимися классификациями ХОБЛ глобальной инициативы GOLD.

2. Оценить взаимосвязь обострений ХОБЛ с клиническими, лабораторными и функциональными данными пациентов, а также приверженностью к назначаемой терапии.

3. Изучить частоту применения лекарственных препаратов различных групп у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести течения заболевания, частоты обострений и уровня терапевтического сотрудничества.

4. Оценить значимость эозинофилии периферической крови для клинических проявлений ХОБЛ, частоты обострений и выбора терапии, включая назначение ингаляционных глюкокортикостероидов.

5. Установить частоту синдрома усталости и оценить взаимосвязь с выраженностью симптомов ХОБЛ, тяжестью вентиляционных нарушений, частотой обострений/госпитализаций, сопутствующими заболеваниями и проводимой терапией.

Научная новизна исследования

Впервые в условиях отечественной реальной клинической практики проведено сопоставление разных способов стратификации тяжести течения ХОБЛ в соответствии с отечественными и международными рекомендательными документами. Установлена разнородность результатов, что делает рациональным их одновременное применение.

Впервые при ХОБЛ использован отечественный вопросник оценки приверженности пациентов врачебным назначениям, на основании применения которого установлена связь приверженности со степенью тяжести течения заболевания, частотой обострений, степенью функциональных нарушений, типом проводимой терапии. Впервые отмечено, что приверженность лечению при ХОБЛ связана с более тяжёлыми проявлениями заболевания.

Впервые в отечественной клинической практике для оценки состояния пациентов с ХОБЛ использован валидизированный Российским Респираторным обществом вопросник FAS, который позволил оценить и установить связь синдрома усталости с тяжестью течения заболевания, степенью

бронхообструктивного синдрома, частотой обострений и сопутствующими заболеваниями.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании выявлены объективные причины попадания пациентов с ХОБЛ на третий уровень оказания медицинской помощи. Выявлена важная особенность этих пациентов — выполнение назначений врача только при значимых для пациента более тяжёлых проявлениях болезни. Установлены причины низкого контроля над заболеванием, связанные с оказанием медицинской помощи — только ¾ врачей 1-го и 2-го уровня медицинской помощи обучали пациентов технике ингаляций, и только 12% контролировали технику на каждом визите.

В работе на достаточной популяции пациентов сопоставлены отечественный и международные способы стратификации пациентов с ХОБЛ по тяжести, и установлена взаимно дополняющая информация при одновременном применении COLD 1234 и COLD ABCD.

Работа показала информативность и практическую целесообразность двух вопросников, ранее не применявшихся при ХОБЛ, внедрение которых в практику повысит объективность оценки качества жизни этих пациентов и их приверженность к врачебным назначениям.

В работе проведена оценка значимости эозинофилии крови при ХОБЛ, как показателя, не зависящего от тяжести заболевания, но определяющего время и эффективность применения ингаляционных глюкокортикостероидов.

Проведённая работа подтвердила глобальную проблему в пульмонологии — избыточно частое применение бронхолитиков короткого действия, преодолеть которое пока не удалось ни в одной стране.

Методология и методы исследования

Методологический принцип работы основан на изучении работ российских и зарубежных авторов по теме исследования, проведении патентного поиска,

комплексном анализе современного состояния проблемы оказания помощи больным ХОБЛ. На основании это были определены цель и задачи исследования, выработаны критерии включения и исключения пациентов в исследование, определён необходимый объём наблюдений и набор методов исследования и инструментов для их осуществления. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский Государственный Медицинский Университет» МЗ РТ выписка из протокола заседания №2 от 26 февраля 2019 года.

Было проведено проспективное наблюдательное неинтервенционное исследование, объектом которого были пациенты с ХОБЛ, наблюдавшиеся в специализированных отделениях и центрах г. Казани. Предметом исследования были клинические, лабораторные и функциональные данные, а также результаты проведения опросов посредством шкалы modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC), опросника COPD Assessment Test (CAT), отечественного опросника приверженности терапии Фофановой Т.В. и шкала оценки усталости FAS. При анализе выделяли больных согласно классификациям GOLD 2007 и 2017 года, с наличием частых обострений, эозинофилии, хронической усталости. Статистический анализ данных проводился с использованием прикладной программы SPSS-27.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов с ХОБЛ, обратившихся в медицинские учреждения третьего уровня, преобладают пациенты с тяжёлым течением ХОБЛ, частыми обострениями, сниженным $ОФВ_1$, высокой частотой синдрома усталости. Проводимое лечение не полностью соответствует федеральным клиническим рекомендациям ввиду избыточного КДБА.

2. Существующие критерии GOLD 2007 и 2017 годов, разделяющие пациентов с ХОБЛ по степени тяжести, не равнозначны и дополняют друг друга. Целесообразно оценивать пациентов как по спирометрической, так и по клинической классификации одновременно.

3. Частые обострения ХОБЛ имеют значимую связь с выраженностью симптомов, согласно вопроснику CAT, с выраженностью одышки согласно вопроснику mMRC, с количеством жалоб, наличием усталости согласно вопроснику FAS и не связаны с индексом массы тела и эозинофилией.

4. Приверженность к лечению значимо выше у пациентов с более тяжёлым течением ХОБЛ и связана с обучением пациентов технике ингаляций и последующим контролем правильности использования средств доставки аэрозолей.

5. Усталость, выявленная по вопроснику FAS, является распространенным симптомом у пациентов с ХОБЛ старшего возраста с неблагоприятным течением и сопутствующими заболеваниями, и имеет связь с факторами, модифицирующими течение заболевания и влияющими на прогноз.

Степень достоверности и апробация диссертационной работы

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений как в целом, так и выделенных подгруппах, применением стандартизированных и валидизированных вопросников, использованием данных лабораторной диагностики и проведением спирометрии в соответствии с методическими рекомендациями Российского респираторного общества. Для оценки значимости полученных результатов использованы статистические методы, соответствующие распределениям выборок и задачам исследования.

Апробация работы проведена на предметной комиссии по терапевтическим дисциплинам и центральной проблемной комиссии Казанского государственного медицинского университета Минздрава России.

Результаты работы были доложены в рамках сессии молодых ученых на XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания г. Москва в 2018 году, на Всероссийском конгрессе клинической медицины с международным участием им. С.С. Зимницкого г. Казань в 2018 году, на XXIX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания г. Москва в 2019 году, на VII Международном молодежном научно-медицинском форуме «Белые цветы» г.

Казань в 2019 году и XXX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания г. Москва в 2020 году.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности паспорта научных специальностей ВАК (медицинские науки) в пунктах:

1. в п.4. Диагностика и клиника приобретенных болезней респираторной системы, с привлечением спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных.

2. в п.5. Изучение эффективности терапии болезней органов дыхания, совершенствование тактики и стратегии терапии болезней органов дыхания.

3. в п.10. Организация специализированной пульмонологической помощи населению.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования используются при проведении практических занятий и чтении лекций по ХОБЛ у обучающихся на кафедрах фтизиопульмонологии, внутренних болезней, госпитальной терапии, а также при проведении циклов последипломного образования по пульмонологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, а также в практической работе ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», ГАУЗ «Городская Клиническая Больница №16» г. Казани» (Городской пульмонологический центр) и АО «Городская клиническая больница №12» г. Казани.

Личный вклад автора

Совместно с научным руководителем доктором мед. наук Визель И.Ю. разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи, определены

методы их достижения. Автором самостоятельно был проведён анализ литературных данных, осуществлено обследование всех пациентов и сбор информации из медицинской документации, проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 23 научных работы, из них в 12 статей – в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, в том числе 2 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главой с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирован 28 таблицами и 12 рисунками. Список литературы включает в себя наименование 41 отечественных и 195 иностранных источников.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) распространённое, предотвратимое и курабельное заболевание, которое характеризуется постоянными респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, которые являются следствием поражения дыхательных путей и/или альвеол, вызванным значительным воздействием вредных частиц или газов [130]. Понятие ХОБЛ возникло в 60-е годы в англоязычной литературе [230]. Считается, что термин ХОБЛ был впервые использован William Alexander Briscoe (1918–1985) в 1965 году [67]. Данные по распространённости ХОБЛ широко варьируются, например, в Чили — 20%, а в Мексике — 6% [131]. Причинами вариабельности служат различия в образе жизни людей и их контакте с разнообразными повреждающими агентами, методами выявления и учёта заболевания. Распространенность ХОБЛ стадии GOLD II и выше среди лиц старше 40 лет составляла 10,1%; среди мужчин – 11,8%, а среди женщин – 8,5% [65]. Самый высокий уровень распространенности был в Северной и Южной Америке (13,3% в 1990 г. и 15,2% в 2010 г.) [78, 127], а самый низкий - в Юго-Восточной Азии (7,9% в 1990 г. и 9,7% в 2010 г.). Увеличение случаев ХОБЛ в период с 1990 по 2010 год было высоким в регионе Восточного Средиземноморья (118,7%) [68], за ним следовал Африканский регион (102,1%). В Европейском регионе зарегистрирован самый низкий рост (22,5%), что может отражать сокращение распространенности курения в Европе благодаря мерам общественного здравоохранения и законодательным нормам. Согласно Европейскому опросу о состоянии здоровья (EHIS), распространенность ХОБЛ в 2008 г. в 16 государствах-членах ЕС колебалась от 1,2% до 6,2% при средней распространенности в 3,1% [118]. Эксперты отметили, что ХОБЛ часто недооценивается, даже в странах с высоким уровнем дохода [127, 135]. Ранее сообщалось, что урбанизация представляет собой важный фактор развития ХОБЛ [184]. В 1990 году было около 120,9 миллионов случаев ХОБЛ среди городских жителей (распространенность 13,2%) и 106,3 миллионов случаев среди сельских жителей (8,8%). В 2010 году же было

зарегистрировано более 230 миллионов случаев ХОБЛ среди городских жителей (13,6%) и 153,7 миллиона случаев среди сельских жителей (9,7%). Общая распространенность среди мужчин в возрасте 30 лет и старше составила 14,3% (95% ДИ 13,3–15,3%) по сравнению с 7,6% (95% ДИ 7,0–8,2%) у женщин [127]. Экономический кризис в Греции привел к увеличению числа обострений на 11,5% и госпитализаций на 14,1% ежегодно [148]. Распространенность ХОБЛ в Китае в 2018 году варьировалась от 1,20% до 8,87% в разных провинциях. Она была выше среди мужчин (7,76%), больше в сельской местности (7,62%), чем в городской (6,09%). Доля пациентов с ХОБЛ, получавших амбулаторное лечение, составляла около 50%, а частота госпитализаций от 8,78% до 35,60% [101]. По данным других авторов, распространенность ХОБЛ в Китае составила 13,6%, при этом она существенно различалась в зависимости от географического региона, с самой высокой распространенностью на юго-западе Китая — 20,2% и самой низкой в центральном Китае —10,2% [77]. При опросе в Китае 96,4% пациентов с ХОБЛ не слышали о своем диагнозе, не посещали врача, даже если у них были симптомы заболевания, поскольку считали, что одышка возникает просто из-за старости [228]. В одной из последних работ распространенность ХОБЛ в Китае составила 9,0% среди лиц в возрасте 40–80 лет, была отмечена тенденция увеличению количества женщин, сельских пациентов, более молодых и некурящих пациентов [183].

Согласно опросу, проведенному в Азиатско-Тихоокеанском регионе, только у 37% пациентов диагноз ХОБЛ был подтверждён спирометрией [159]. При анализе южнокорейских данных функция внешнего дыхания (ФВД) была выполнена только у 36,8% пациентов, а при первичном обследовании была всего у 11,1% [145].

По статистике около 20% курящих людей во всем мире составляют женщины [75, 125]. Эти данные меняют общую статистику за счет увеличения распространенности ХОБЛ среди женщин и увеличения частоты смертей от ХОБЛ [154]. Анализ смертности за три периода времени (1959–1965, 1982–1988 и 2000–2010) показал, что риск смерти от курения сигарет среди женщин постоянно

увеличивался [42], а относительный риск смерти от ХОБЛ был почти одинаковым для мужчин и женщин [204]. Среди пациентов с тяжелой ХОБЛ младше 55 лет, включенных в другое исследование, женщины составили 66% [106]. Исследование Hardin и соавторов показало большую предрасположенность женщин к развитию ХОБЛ [203]. Результаты исследований показывают, что у женщин с тяжелой эмфиземой и тяжелой формой ХОБЛ с ранним дебютом, а также у женщин с IV степенью обструктивных нарушений частота эмфиземы была схожа с показателями мужчин, при этом индекс курения у них был ниже [200]. Однако, ХОБЛ по-прежнему считается заболеванием, которое в основном поражает мужчин, что способствует гиподиагностике ХОБЛ среди женщин [224].

По данным последнего метаанализа, более 12% населения мира страдали ХОБЛ, 44,16% пациентов имели ХОБЛ легкой степени, 44,22% - ХОБЛ средней степени тяжести, а остальные – тяжелую. Распространенность ХОБЛ варьируется от 8,8% в регионах Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана до 14,53% в Америке. Распространенность ХОБЛ в зависимости от пола составляет 15,7% у мужчин и 9,93% у женщин. Наиболее часто встречалась ХОБЛ - I стадии (7,06%), реже всего - стадии III и IV (1,61%). Распространенность ХОБЛ увеличивалась с 5,28% в группе младше 50 лет до 21,38% в группе людей старше 60 лет. Наименьшая распространенность обнаружена у никогда не куривших пациентов (7,20%), а самая высокая распространенность была у нынешних курильщиков (18,36%) [129, 229].

В популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России (General Assembly Meeting of the Global Alliance against Chronic Respiratory diseases - GARD), и включавшем 7164 пациента (средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а в общей популяции – 15,3% [79]. Исходя из экспертных оценок и результатов исследований в настоящее время в России доля населения со спирометрически подтвержденным диагнозом ХОБЛ составляет 15,3% всего населения страны. Этот результат более чем в 9,3 раза выше официальных статистических данных Минздрава РФ [43]. Кроме того, по данным Минздрава

России в 2014 г. зарегистрировано всего 768421 больных ХОБЛ (<1% от общей популяции взрослого населения), среди них стационарное лечение по поводу обострения ХОБЛ получили 31,9 % [4, 27].

В при активном спирометрическом скрининге RESPECT среди населения в возрасте 25-70 лет бронхообструктивный синдром был у 15,7% мужчин и 4,1% женщин. Распространенность ХОБЛ среди жителей Санкт-Петербурга в возрасте 35—70 лет составила 7,6% [33]. В другой работе была показана высокая распространенность ХОБЛ в Кировском и Красноглинском районах города Самара. В общей выборке ХОБЛ была выявлена у 14,49% из числа 2063 обследованных мужчин и женщин [36].

Таким образом, анализ литературы показал, что распространённость ХОБЛ в мире остаётся высокой, и основные эпидемиологические показатели остаются недооценёнными.

1.2. Летальность и бремя ХОБЛ для здравоохранения

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) составляет почти 6% всех случаев смерти в мире [35, 37, 157]. По данным ВОЗ, ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 3.29 млн человек [235]. Согласно исследованию глобального бремени болезней, ХОБЛ в период с 1990 по 2013 год достигла 8-го места [128], в 2013 года ХОБЛ заняла четвертое место, и на 6 декабря 2020 года ХОБЛ занимает третье место в мире среди всех причин смерти по данным ВОЗ [235].

Летальность от ХОБЛ значительно варьирует в зависимости от регионов: от 0,2 на 100 тыс. населения в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии, до 80 на 100 тыс. в Румынии. В 2015 году 3,2 миллиона человек умерло от ХОБЛ во всем мире, что на 11,6% больше по сравнению с 1990 годом. Снизился стандартизованный по возрасту коэффициент смертности на 41,9%. С 1990 по 2015 год распространенность ХОБЛ увеличилась на 44,2%, а стандартизованная по возрасту распространенность снизилась на 14,7% (с 13,5 до 15,9) [137].

ХОБЛ связана со значительным экономическим бременем, как с точки зрения прямых затрат на здравоохранение, так и косвенных затрат для общества [131, 211]. В США, например, прямые затраты на ХОБЛ составляли 32 миллиарда долларов, при этом расходы из-за потери рабочих дней составили еще 20,4 миллиарда долларов [107]. Госпитализаций в зависимости от степени тяжести болезни, связанные с ХОБЛ, происходили со средней годовой частотой от 0 до 0,57 у пациентов с умеренной ХОБЛ. Пациенты с тяжелой формой ХОБЛ имели от 0 до 0,44 средних госпитализаций в год, связанных с ХОБЛ, а пациенты с крайне тяжелой ХОБЛ госпитализировались чаще, от 0 до 0,88 раз в год [87, 89, 189]. Наибольшие показатели ежегодных госпитализаций в Испании, связанных с ХОБЛ, составили 1,78 среди пациентов, у которых возникли обострения, приведшие к госпитализации [81].

По данным отчета «Экономическое бремя респираторных заболеваний», представленного группой ведущих специалистов под руководством академика А.Г. Чучалина в 2013 году, объем затрат на лечение пациентов с ХОБЛ в России достиг 27 млрд руб., что на 434 млн рублей превышало показатель 2012 г. Затраты государства в связи с инвалидностью оказались на 30,3% выше, чем тот же показатель для пациентов с бронхиальной астмой (БА). С 2009 г. по 2013 г. частота вызовов скорой медицинской по мощи (СМП) пациентам с ХОБЛ возросла на 17%. В исследовании «Анализ стоимости ХОБЛ в Российской Федерации» за 2014 год, прямые затраты государства на терапию ХОБЛ даже без учета стоимости лекарственных препаратов в 2012 г. составили 61,6 млрд рублей [19]. Самая большая часть расходов (до 80%) приходится на стационарную помощь и <20% – на амбулаторную. Также установлено, что 73% расходов приходится на 10% больных с тяжелым течением заболевания, что связано с высокой частотой обострений [107]. Анализ реальной практики говорит о том, что в среднем затраты на пациентов с ХОБЛ в три раза выше, чем на одного пациента с БА [174]. Установлено, что все статистические показатели, характеризующие качество медицинской помощи больным болезнями органов дыхания, лучше в тех медицинских организациях, где имеются специалисты врачи-пульмонологи [17].

Таким образом, ХОБЛ создаёт серьёзную экономическую нагрузку на здравоохранение во всем мире, несмотря на постоянное совершенствование подходов к диагностике и лечению этого заболевания.

1.3. Клинические рекомендации и глобальная инициатива GOLD

Международная группа ученых «Глобальная инициатива по ХОБЛ» (GOLD) в 2001 году создала первый документ по диагностике, лечению и предотвращению ХОБЛ. Термин ХОБЛ был определен, как «болезненное состояние, характеризующееся ограничением воздушного потока, которое не обратимо полностью. Ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с аномальным воспалительным ответом лёгких на воздействие вредных частиц или газов». В это же время были предложены стадии ХОБЛ – 0 – риск, I – лёгкая, II – средняя и III – тяжёлая ХОБЛ, основанная на постбронходилатационных значениях объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$). Начиная с первой стадии обязательным критерием диагноза было наличие отношения $ОФВ_1$/форсированная жизненная емкость лёгких (ФЖЕЛ) <70% после пробы с бронхолитиком короткого действия [135]. В первом отчете GOLD (2001) было перечислено пять β_2-агонистов (в таблице «Обычно используемые составы бронходилатирующих препаратов»): короткого действия — фенотерол, альбутерол, тербуталин и длительного действия — формотерол и салметерол, а также два холинолитика короткого действия: ипратропия бромид и окситропия бромид [210].

GOLD претерпевала постоянные изменения. Вплоть до 2011 года классификация GOLD была основана только на спирометрии и слабым местом оставалось отсутствие клинической составляющей в формулировке диагноза [5, 6]. В 2011 году была обновлена система классификации ХОБЛ, которая основывалась как на симптомах самого заболевания, так и на возможном риске обострений в будущем. Появилась новая градация ХОБЛ по типам ABCD, согласно спирометрии по уровню $ОФВ_1$, частоте обострений и/или госпитализаций в течение года и выраженности клинических (согласно двум вопросникам CAT и mMRC) [133]. Классификация ABCD была создана эмпирически, на основании анализа

литературы и мнения экспертов, без четкой картины реализации этих рекомендаций в условия реальной практики врача [6]. Таблица, отражающая тактику лечения ХОБЛ, предусматривала терапию «первой линии, второй линии и альтернативную терапию» [133]. В 2014 году терапия разделилась на «рекомендуемую терапию первой линии, альтернативную терапию и другую возможную терапию», в списке препаратов появилась комбинация длительно действующих бронхолитиков двух классов. Одновременно начался пересмотр позиции назначения ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) в лечении стабильной ХОБЛ, что было связано с появлением публикаций о ряде нежелательных явлений, и, в частности, повышением риска развития пневмонии [11].

В 2017 году группы ABCD стали формировать на основе симптомов пациентов и их обострений в анамнезе; для каждой из групп от A до D предлагаются стратегии эскалации фармакологического лечения; в схему оценки лечения вводится понятие деэскалации терапии [136]. Функциональным диагностическим критерием ХОБЛ осталось отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ <70% после пробы с бронхолитиком, но снижение $ОФВ_1$ стало отдельным шагом в оценке степени вентиляционных нарушений, а деление на ABCD стало основываться только на частоте обострений/госпитализаций и выраженности клинических жалоб пациентов (по результатам опросников CAT и mMRC). В данной версии простой и доступной стала схема выбора препаратов для лечения стабильной ХОБЛ согласно распределению по группам ABCD [134]. Объем терапии перестал зависеть от степени выраженности обструкции (спирометрия была исключена из таблицы выбора терапии) [26]. Перечень бронхолитиков, разделенный на заголовки «короткого действия» и «длительного действия», расширился [210].

После 2003 года в GOLD было отмечено, что ИГКС менее эффективны в отдельности, чем в сочетании с КДБА, в улучшении функции легких и состояния здоровья у пациентов с обострениями и средней и крайне тяжелой ХОБЛ. Также было отмечено, что монотерапия ИГКС не влияет на долгосрочное снижение $ОФВ_1$ или смертность у пациентов с ХОБЛ [132]. После 2016 г. монотерапия ИГКС как

самостоятельная терапия больше не применялась [196]. Данные исследования DACCORD, проведённого в Германии, показали, что отмена ИГКС возможна без увеличения риска обострений у пациентов с ХОБЛ [136].

Версия GOLD 2021 года вводит концепцию «излечимых признаков», таких как частые обострения или периферическая эозинофилия, а классические фенотипы эмфиземы и хронического бронхита — как фенотипические излечимые признаки [130]. Другие «излечимые признаки» ХОБЛ могут включать легочную гипертензию, дыхательную недостаточность или хроническую бронхиальную инфекция [45, 58]. В редакции GOLD 2021 года прозвучала проблема COVID-19. Пациенты с ХОБЛ имели повышенный риск тяжелой пневмонии и неблагоприятных исходов при развитии COVID-19 [92, 130].

Отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных ХОБЛ основаны, прежде всего, на глобальной инициативе GOLD. Проект последних Российских клинических рекомендаций, представленный Российским Респираторным Обществом, не предусматривает деления пациентов на группы ABCD, но учитывает все основные предложения экспертов GOLD. Вопросники CAT и mMRC входят в структуру национальных клинических рекомендаций по лечению ХОБЛ [16].

Подгруппы ABCD согласно GOLD являются предметом различных исследований. В Португалии при сопоставлении степеней тяжести ХОБЛ по данным спирометрии от I до IV (9,9, 41,9, 35,0 и 13,2% соответственно) не совпадало с классификацией GOLD-2017 (23,1, 39,6, 2,3 и 35,0% от A до D) [70]. В Польше и Канаде смоделировали назначения лекарственной терапии 500 пациентам ХОБЛ на основании трех разных алгоритмов GOLD в редакции от 2007, 2011 и 2017 гг. По сравнению с рекомендациями GOLD-2007 частота использования бронхолитиков короткого действия при применении рекомендаций GOLD от 2011 года была почти в 8 раз меньше и более чем в 4 раза меньше в случае применения редакции GOLD-2017. В соответствии с алгоритмами GOLD-2011 и GOLD-2017 превалировало применение бронхолитиков длительного действия из групп β2-агонистов и мускариновых антагонистов [86].

В российском исследовании SUPPORT до 53% пациентов имели тяжелую или очень тяжелую ХОБЛ (III – IV стадии GOLD), 74,3% относились к группе GOLD D. Большая часть пациентов имели частые обострения, в то время как у 35,8% не было обострений и 12,9% имели перекрест астмы и ХОБЛ [72]. В исследовании POPE, проведенном в Центральной и Восточной Европе 57% пациентов имели GOLD D и 30,6% GOLD B [80], в то время как в Испании GOLD D и B были наиболее распространенными группами пациентов (64,2% и 19,1%) [124]. Это распределение пациентов существенно отличается от такового в других европейских странах [99], где пациенты из группы D составляли всего 43,2%, тогда как группы A и B встречались чаще по сравнению с данными России [72]. Большинство пациентов с GOLD D были классифицированы на основании только наличия обострений в анамнезе или в сочетании с низким уровнем $ОФВ_1$ [71], в отличие от данных исследования ECLIPSE, в котором только 9% пациентов были классифицированы как GOLD D только на основании обострений в анамнезе [74].

На сегодняшний день клинические рекомендации по ХОБЛ, одобренные Министерством Здравоохранения России, представляются наиболее сбалансированными и доступными как для врачей первичного звена, так и для специалистов в области респираторной медицины.

1.4. Современные подходы к терапии ХОБЛ

В соответствии с последними отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями и инициативами независимо от тяжести и типа течения ХОБЛ первое место в лекарственной терапии занимают бронхолитики длительного действия. Вопрос о включении ИГКС в терапию ХОБЛ рассматривается при повторных обострениях в течение года, в том числе требующих хотя бы одной госпитализации и назначения системных стероидов или антибиотиков [113, 197, 154]. Недавно проведённое большое наблюдательное фармако-эпидемиологическое исследование показало аналогичную эффективность двойной бронходилатации и ИГКС/ДДБА, но значительно более высокий риск пневмонии у пациентов второй группы [207]. ИГКС при ХОБЛ не показаны вновь выявленным

больным, больным с развитием нежелательных явлений на фоне ИГКС и тем, у кого не было обострений в анамнезе [16, 233]. На основании данных Шведского национального регистра дыхательных путей установили, что 9 из 10 пациентов с ХОБЛ принадлежали к GOLD группам А или В, в которых имело место чрезмерное назначение ИГКС. Каждому пятому пациенту в группе А и каждому третьему пациенту в группе В была назначена тройная терапия [52].

Результаты неинтервенционного обсервационного клинического исследования DACCORD в когорте пациентов с ХОБЛ из реальной клинической практики показали, что лучший эффект от лечения был у тех пациентов, которых переводили с одного бронхолитика на двойную бронходилатацию. Это преимущество было больше, чем среди тех, кому к ИГКС/ДДБА добавляли второй бронхолитик для получения тройной терапии [105]. В Великобритании было замечено, что начало лечения пациентов с ИГКС/ДДБА часто приводит к чрезмерному последующему назначению тройной терапии [218]. При анализе базы данных первичной медико-санитарной помощи Великобритании в период с 2000 до 2009 года число пациентов с ХОБЛ, получавших тройную терапию, увеличилось с 25% в 2004 году до 59% в 2009 году [222].

Об избыточном назначении ИГКС при ХОБЛ свидетельствуют результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования CLOUD — либо в режиме монотерапии, либо в составе фиксированной комбинации с ДДБА [38]. В Екатеринбурге при среднетяжелом течении заболевания ИГКС назначались в 19,6% случаев, а при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ — в 57,9% случаев, причем у больных с постбронходилататорным значением $ОФВ_1$<50% от должной величины более чем в 90% случаев — в составе тройной комбинации [20]. Необходимость ограничения ИГКС при ХОБЛ связана прежде всего с тем, что при их длительном применении развиваются нежелательные явления, в том числе серьезные [2].

Формируется пул исследований, доказывающих преимущества тройной терапии при ХОБЛ, в частности снижения смертности при использовании тройной терапии в сравнении с применением только бронхолитиков [144, 149]. В

крупнейшем исследовании у 10355 пациентов сравнили тройную терапию одним ингалятором и двойную терапию — ИГКС/ДДБА или двойную бронходилатацию [144]. Авторы отметили снижение на 42,1% риска общей смертности и снижение риска смерти от всех причин на 28,6% [194]. В исследовании пациентов из Восточной Азии с тяжелой/крайне тяжелой ХОБЛ, добавление будесонида/формотерола к тиотропию приводило к значимому улучшению $ОФВ_1$ и показателей качества жизни, а также снижению частоты обострений [108]. Объединенный анализ клинических исследований тройной терапии, проведенных у пациентов с тяжелой формой ХОБЛ с обострениями в анамнезе, показал тенденцию к снижению риска смерти при использовании тройной ингаляционной терапии по сравнению с лечением без ИКС [149]. Тройная терапия обеспечивает умеренную клиническую пользу только среди пациентов, получающих комбинацию ДДБА/ДДАХ, у которых все еще наблюдаются обострения ХОБЛ и имеют уровень эозинофилов в крови более 300 клеток в 1 мкл [223].

Согласно результатам российского исследования SUPPORT, большинство пациентов с ХОБЛ в реальной практике получали только короткодействующие бронходилататоры – 51% больных в группе GOLD B и 24% − в группе GOLD D [72]. В то же время лишь 12,8% пациентов из группы GOLD B получали бронходилататоры длительного действия в режиме монотерапии и 3,2 % − сочетание ДДАХ и ДДБА. С другой стороны, ИГКС назначались необоснованно часто: в группе GOLD B их получает каждый 3-й [1, 31].

Аналогичную проблему отмечали и в Великобритании, где в учреждениях первичной медико-санитарной помощи некоторые пациенты не получали лечение, несмотря на наличие симптомов, а ИГКС назначали независимо от степени ограничения воздушного потока, наличия астмы и обострений в анамнезе [160]. Четверть всех пролеченных пациентов с ХОБЛ получали тройную терапию, хотя тройная терапия рекомендуется при наиболее тяжелых формах ХОБЛ. Кроме того, существует проблема недооценки метода спирометрии [152]. В одной из недавних публикаций отмечено, что в реальной практике оценка спирометрических показателей происходила только у 8,6% пациентов с ХОБЛ [173].

Впервые концепция контроля ХОБЛ была представлена в обновленном руководстве GOLD-2019 в виде схемы под названием «Цикл управления заболеванием», который можно расценивать как шаг к внедрению понятия контроля ХОБЛ [131]. В руководстве GOLD-2019 также подчеркивается, что эффективное ведение пациентов со стабильной ХОБЛ базируется на регулярной индивидуальной оценке выраженности симптомов (одышки) и риска обострений. Для достижения и поддержания контроля ХОБЛ базисная медикаментозная терапия может увеличиваться, поддерживаться, уменьшаться в объеме (за счет отмены ИГКС) или меняться в связи со сменой ингалятора или препарата внутри одного класса [18]. Такой подход помогает регулировать лечение, избегая как недостаточного, так и чрезмерного медикаментозного воздействия [131, 205]. Возможность контролируемого течения ХОБЛ без увеличения объема фармакотерапии важна как с фармакоэкономической точки зрения, так и с точки зрения повышения комплаентности больного [18]. Важным новым положением в отношении выбора базисной терапии при последующем наблюдении за пациентом являются рекомендации GOLD-2019 о возможности смены ингаляционного устройства или молекулы внутри одного класса препаратов, что имеет существенное значение и для больного, и для врача. Простыми клиническими критериями контроля ХОБЛ в реальной клинической практике могут быть такие показатели, как потребность больного в ингаляциях КДБА, продолжительность физической активности в течение дня. Актуальным становится оценка контроля ХОБЛ у пациента для индивидуализации и оптимизации лечения, что является залогом улучшения качества жизни и прогноза для больного, а также снижения тяжелого бремени ХОБЛ для общества в целом [131]. В анализе популяции пациентов, включенных в исследование SPARK, показано, что пациенты с контролем ХОБЛ имели более низкий риск умеренных/тяжелых, а также всех обострений в течение 52 недель наблюдения, а неконтролируемые пациенты были подвержены высокому риску обострений [174].

Внедрение практики доказательной медицины в схемы лечения пациентов с ХОБЛ является сложной задачей для практикующие врачи из-за быстрого

обновления подходов, имеющих доказательную базу [138]. При всех достижениях клинических фармакологов, при постоянном совершенствовании алгоритмов ведения больных ХОБЛ серьезным барьером к достижению стабильности течения заболевания являются приверженность пациентов рекомендациям врача и правильность использования ингаляционного устройства [140]. Убеждения пациентов и опасения по поводу безопасности их лечения влияют на соблюдение ими режима лечения.

1.5. Вопросы приверженности при ХОБЛ

Соблюдение приема лекарственных препаратов являются растущей проблемой, настолько, что Всемирная организация здравоохранения определила ее как «новую фармакологическую проблему». Самым серьезным последствием несоблюдения режима терапии является повышенный риск неблагоприятного клинического исхода, связанный с ухудшением качества жизни пациентов и увеличением расходов на здравоохранение [90]. Около 40 лет назад Sackett и Haynes описали слово «комплаенс» как потенциально проблемное, поскольку по определению оно подразумевает односторонние отношения, когда пациент - пассивный получатель клинического назначения. В этих рамках пациенты могут: уступить мудрости врача («хороший пациент») или проигнорировать назначения врача («плохой пациент»). С другой стороны, термин «приверженность» предполагает более активное партнерство между врачом и пациентом и, как следствие, заменяет термин «комплаентность» в большинстве современных поведенческих, фармакологических и клинических исследований в США [198]. В Великобритании термины «конкордантность» (дословно согласие или соответствие) или «терапевтический альянс» получили более широкую поддержку [122]. Целенаправленное решение пациентов не начинать и не продолжать терапию описывают как преднамеренное несоблюдение режима лечения. С другой стороны, непреднамеренное несоблюдение режима лечения больше связано с неправильным пониманием того, что требуется от пациента, чрезмерно сложными схемами лечения или отсутствием распорядка или напоминаний, которые обеспечили бы

постоянство для регулярного приема лекарств. Непреднамеренное несоблюдение можно исправить с помощью просвещения пациентов. Преднамеренное несоблюдение режима лечения является более сложной задачей, поскольку требует доверия к лечащему врачу, а также многокомпонентных психо-поведенческих вмешательств, которые не всегда являются доступными [161]

Для оценки соблюдение медикаментозной терапии было предложено несколько методов, наиболее эффективными из которых оказались самоотчеты - простые краткие анкеты (например, тест Мориски Гринн и другие) [166].

В отличие от астмы доказательная база по приверженности к терапии у пациентов с ХОБЛ очень незначительна [190]. По данным исследований начала 2000-х годов приверженность лечению пациентов с ХОБЛ варьировалась от 70 до 90% в рамках нескольких клинических испытаний, однако в реальной клинической практике приверженность оказалась в пределах 10–40%, независимо от правильности использования ингаляционного устройства [163].

Австрийскими коллегами полное соблюдение ингаляционной терапии было замечено только у 33,6% пациентов с ХОБЛ. При этом соблюдение режима ингаляционной терапии было самым высоким у пациентов с IV классом спирометрических нарушений по классификации GOLD. Пациенты с низкой приверженностью, как правило, чаще имели риск обострения, ведущего к госпитализации [51]. Это соответствует предыдущим исследованиям, согласно которым у пациентов соблюдение режима лечения было лучше при более тяжелом течении болезни [66].

Проблема соблюдения режима лечения у пациентов с ХОБЛ сложна и многие факторы могут оказывать влияние: параметры, связанные с плохим соблюдением режима дозирования, побочные эффекты лекарств, сопутствующие заболевания, возраст и стоимость лекарственного препарата, восприятие самой болезни пациентом и социальные факторы [163].

Исследования N199 и N206 говорят о том, что 49,2% пациентов имеют низкую приверженность. Наличие среднего или высшего образования ассоциировалось с лучшей приверженностью по сравнению с его отсутствием.

Одномерный анализ показал, что значительную связь с низким уровнем приверженности к лечению имеют пол, страна, возраст, уровень образования, наличие сопутствующих заболеваний, тревожность, депрессия, оценка mMRC, количество обострений и последнее значение $ОФВ_1$ [49].

В наблюдательном перекрестном международном латиноамериканском исследовании LASSYC с участием 795 пациентов с ХОБЛ на основе анкеты MASS-8 показатели приверженности составили не более 54,1% [50, 195]. В исследовании Copenhagen General Population Study у пациентов, госпитализированных с тяжелым обострением ХОБЛ, хорошая приверженность к терапии была у 33,6% пациентов (33,2% мужчин, 34,4% женщин). При этом приверженность варьировалась от 29% до 56% в зависимости от стадии GOLD I–IV для комбинации фиксированных доз ИГКС/ДДБА, от 51% до 68% для ДДАХ и от 25% до 62% только для ДДБА [159]. Установлен факт снижения приверженности к лечению при наблюдении за пациентами. В когорте из 3268 пациентов с ХОБЛ в течение первого года приверженность снизилась до 40% для ДДАХ и до 29% для ДДБА. На втором году соблюдение режима снижалось до 33% для ДДАХ и до 24% для ДДБА [73].

В рамках итальянского исследования было обследовано 136 пациентов с ХОБЛ, где почти у половины пациентов (46,3%) наблюдалась неоптимальная приверженность к терапии. Основными факторами, отрицательно влиявшими на соблюдение режима лечения, были: женский пол, стаж курения (пачка / год), легкая стадия ХОБЛ с меньшим количеством симптомов и высокий уровень образования [97]. Также, в Италии было установлено, что больным с нетяжелым течением ХОБЛ назначенное лечение в 77,1% соответствовало глобальной инициативе GOLD, а при тяжелом течении – только в 46,7% [180]. В той же стране высокая степень обструкции, текущий или бывший статус курения были связаны с увеличением частоты соблюдения режима терапии. Кроме того, была обнаружена связь между плохой приверженностью к тройной терапии ХОБЛ и сердечной недостаточностью [48]. Этот результат может можно объяснить смешанным генезом одышки у пациентов, страдающих этими двумя состояниями.

На территории РФ не проводились обширные исследования по изучению приверженности пациентов с ХОБЛ к назначаемой терапии, все проведенные исследования, как правило, резко ограничены количеством включенных пациентов и, как правило, носили ретроспективный анализ. По данным исследователей из Тюменской области среди 212 пациентов с ХОБЛ число лиц неприверженных к назначениям составило 53,7%; а 17,9% получали терапию только в период обострения. Лишь 60 человек (28,3%) принимали постоянно базисную терапию и относились к льготной категории граждан. Отсутствие приверженности отмечалось как среди больных одним заболеванием (ХОБЛ), так и при наличии коморбидной патологии. Четкой зависимости от пола и возраста пациентов, не получавших терапию, в данном исследовании не было выявлено [34]. По данным других авторов, пациенты с ХОБЛ мужского пола имеющие менее выраженные обструктивные нарушения менее привержены к назначаемой терапии, хорошая приверженность наблюдалась лишь у 48,2% пациентов, недостаточно привержены были 14,3% и 37,5% не соблюдали режим терапии вовсе. Пациенты с худшими показателями спирометрии были более привержены назначениям [22].

Правильная техника ингаляции - еще один фактор, который имеет решающее значение для доставки лекарств в легкие и приверженности пациента к лечению. Частота критических ошибок увеличивается с возрастом и тяжестью заболевания [231]. Неправильная техника использования ингалятора связана с увеличением количества госпитализаций, неотложных обращений и медицинских вмешательств. У 1664 пациентов с ХОБЛ и астмой использующих дозирующие порошковые ингаляторы (ДПИ) и дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ) в домашних условиях, критические ошибки были замечены со всеми изученными ингаляторами [151]. Различные устройства связаны с различным уровнем критических ошибок. Простые в использовании устройства могут помочь снизить уровень ошибок; однако, независимо от устройства, важно правильное обучить пациента технике ингаляции и регулярно проверять технику ингаляции пациента на визите [150]. Пациенты с ХОБЛ имеют низкую приверженность к тройной терапии различными ингаляционными устройствами в реальной клинической

практике [162]. Участие фармацевтов в обучении пациентов использованию ингаляторов оказало положительное влияние на улучшение техники ингаляций среди пациентов и соблюдение режима ингаляций [142].

Анализ данных литературы показал, что соблюдение режима терапии при ХОБЛ является критическим вопросом, и его улучшение, безусловно, потребует времени и больших усилий, также очевидно, что повышение осведомленности о заболевании и улучшение сотрудничества между специалистами, терапевтами, медицинскими работниками и пациентами — это отправная точка данного вопроса. Исследования реальной клинической практики становятся все более важными в медицине, поскольку они предоставляют врачам и политикам реальную картину практического здравоохранения.

1.6. Роль клинических проявлений и обострений при ХОБЛ

Согласно рекомендациям экспертов GOLD, начиная с 2011 г. лечебная тактика при ХОБЛ определяется тяжестью обструктивных нарушений, выраженностью симптомов (значимостью их для пациента), частотой и тяжестью обострений. Проведенное межнациональное исследование продемонстрировало различия в понимании врачами первичного звена важности указанных отправных точек диагностики ХОБЛ [28]. Во многих странах наиболее значимым для диагностики ХОБЛ, а значит, в большей степени определяющим лечебную тактику, явилась верификация симптомов заболевания (одышки и кашля) при недостаточном объёме спирометрических исследований [188].

В настоящее время растет понимание ХОБЛ как заболевания с круглосуточным проявлением симптомов. Это подтвердило исследование ASSESS, по данным которого 90,5% пациентов отмечали респираторные симптомы в любое время суток, при том, что пациенты с ночными симптомами имели значительно более выраженную одышку, худшее качество жизни и с большей вероятностью имели утренние симптомы [171]. Доказано также, что утренние симптомы особенно значимы для трудоспособных пациентов с ХОБЛ. Они определяют их

дневное самочувствие, влияют на частоту применения препаратов по потребности и частоту обострений [147].

Ночные и ранние утренние симптомы нарушают качество жизни пациентов с ХОБЛ. Многие пациенты с ХОБЛ считают утро самой неприятной частью дня, когда они испытывают больше симптомов и ограничений физической активности, при этом наибольшее беспокойство вызывает кашель и выделение мокроты [91, 191]. Необходимость облегчения утренних симптомов ХОБЛ усиливается их связью с ухудшением состояния здоровья, сокращением повседневной активности и повышенным риском обострений [165]. Утренние симптомы присутствовали у 39,8–94,4% пациентов с ХОБЛ. У 37,0–90,6% всех пациентов с ХОБЛ наблюдалась связь между физической активностью и утренними симптомами. Исследователи рекомендуют врачам рассматривать утренние симптомы как одну из важных целей лечения и контроля пациентов с ХОБЛ [53].

Ночные симптомы и нарушение сна при ХОБЛ влияют на долгосрочные изменения функции легких, частоту обострений, риск сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивные функции, депрессию, качество жизни и повышение смертности [169, 165, 186].

В крупном исследовании, проведенном Kessler и соавторами, большинство пациентов с симптомами (62,7%) сообщали о своем восприятии вариабельности хотя бы одного из симптомов ХОБЛ. О суточной, еженедельной и сезонной вариабельности симптомов ХОБЛ сообщили 44,7%, 54,4% и 59,5% пациентов соответственно. Одышка чаще всего упоминалась как симптом, который проявлял изменчивость как на ежедневной, так и на еженедельной основе [209].

Среди пациентов, сообщивших о сезонной изменчивости симптомов ХОБЛ, 55,9% считали, что их симптоматическая нагрузка была наибольшей в зимние месяцы. Данное наблюдение согласуется с данными исследования TORCH, которое показало, что зима связана с повышенным риском обострений ХОБЛ [103, 201]. Даже пациенты с диагнозом ХОБЛ легкой степени сообщают о симптомах на протяжении всего дня (утро, 44,1%; днем, 43,1%; ночью, 46,7%). Исследование ASSESS выявило значимую взаимосвязь между увеличением степени тяжести

ХОБЛ и более высокой распространенностью симптомов в течение утра и в дневное время (p <0,05); однако для ночных симптомов такой тенденции не наблюдалось (p <0,01) [171, 219]. Суточные вариации симптомов ХОБЛ, описанные в исследовании ASSESS, согласуются с другими опубликованными исследованиями, в которых сообщалось о вариабельности симптомов ХОБЛ в различные периоды 24-часового дня [170]. Принимая во внимание растущее признание взглядов и предпочтений пациентов в отношении болезни, ее лечения и контроля важно выявлять и понимать различия между восприятием пациентами и врачами симптомов ХОБЛ.

В ходе трехлетнего наблюдательного исследования ECLIPSE с участием 2138 пациентов с ХОБЛ была не только подтверждена прямая корреляция между частотой обострений и тяжестью бронхообструкции, но и показана правомерность выделения фенотипа «ХОБЛ с частыми обострениями» [208]. Частота обострений в течение первого года возрастала от 0,85 на одного пациента в год при стадии II ХОБЛ до 1,34 при стадии III ХОБЛ и до 2,0 при стадии IV ХОБЛ. Даже при умеренно выраженном нарушении функции легких – II стадия ХОБЛ по классификации GOLD у значительной части больных (22%) уже имели место частые обострения (≥ 2 обострений в год). Частые обострения были отмечены у 33% пациентов со стадией III и у 47% со стадией IV ХОБЛ. Среди больных, перенесших ≥ 2 обострений в первый год, около 60% во второй год наблюдения также имели частые обострения. Из этих пациентов около 70% имели частые обострения в течение третьего года наблюдения. Лучшим предиктором развития обострений ХОБЛ независимо от стадии ХОБЛ оказалось их наличие в анамнезе [1].

Вариабельность частоты обострений ХОБЛ достаточно широка. Согласно результатам наблюдательного исследования DACCORD, у 26 % больных ХОБЛ как в анамнезе, так и через 1 год наблюдения на фоне базисной терапии отмечено ≥ 1 обострения, и только у 5 % выявлено ≥ 2 обострений [47]. По данным российского исследования SUPPORT установлено наличие частых обострений у 56 % пациентов с ХОБЛ, необходимость в госпитализации отмечена у 48 % [72]. Доказано, что

одним из ключевых, предрасполагающих к обострению факторов, является наличие обострений в анамнезе [208].

В условиях реальной клинической практики, где не всегда доступны методы функциональных исследований, клинические проявления ХОБЛ остаются важным признаком на этапе диагностики и назначения терапии.

1.7. Роль эозинофилов при ХОБЛ

По данным испанских исследователей при мониторировании 424 пациентов с ХОБЛ в течение 2 и более лет уровень эозинофилов крови 300 клеток в 1 мкл и более был от 12,3% до 15,8% [187]. Британские исследователи, анализируя результаты исследования ECLIPSE, отметили, что доля пациентов с ХОБЛ со стабильным уровнем эозинофилов в течение 3 лет и более не отличалась от таковой в аналогичной популяции здоровых людей, составляя 13,6%, а у 37,4% пациентов количество эозинофилов в периферической крови постоянно составляло менее 2% в течение 3 лет [114]. В другой британской когорте пациентов с ХОБЛ было отмечено повышение количества эозинофилов крови в сравнении с контрольной группой — 182,1 в 1 мкл против 196,6 в 1 мкл (разница в 8%) [95]. В США при анализе данных 3084 пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, 17% больных имели эозинофилию крови (≥300 клеток в 1 мкл) [140]. Китайские исследователи отмечали, что стабильная в течение года эозинофилия также составляла 17%, тогда как разовое повышение, выявленное во время госпитализации по поводу обострения ХОБЛ, достигало 37,5% [59]. В исследовании пациентов с ХОБЛ в трех других китайских центрах доля лиц с уровнем эозинофилов периферической крови более 300 клеток в 1 мкл составила 11,4% [215].

Международные эксперты в 2019 году опубликовали анализ двух больших когорт больных ХОБЛ из Великобритании и США (более 15 тыс. наблюдений). Авторы установили, что в обеих когортах только у 10% пациентов было 2 и более обострений в течение года и количество эозинофилов ≥300 клеток 1 мкл

одновременно, и отметили, что как эозинофилия, так и частота обострений должны приниматься во внимание при назначении лечения [219].

Значительную вариабельность количества эозинофилов крови отмечал в своем обзоре С.Н. Авдеев [233]. Анализ литературы показывает, что количество эозинофилов периферической крови трудно признать константой. В Нидерландах была проведена оценка стабильности эозинофилов между двумя последующими тяжелыми обострениями ХОБЛ, на основании принятых для назначения ИГКС пороговых уровней. Из пациентов, которые были «эозинофильными» при первом обострении ХОБЛ, в 34–45% случаев оставались «эозинофильными» при последующем обострении, в то время как 9–21% пациентов, не имевших эозинофилии при первом обострении, становились «эозинофильными» при последующем обострении [206].

Обзор литературных данных показал, что частота эозинофилии у пациентов со стабильной ХОБЛ равна или незначительно превышает таковую у здоровых, но при обострениях ХОБЛ этот показатель очень вариабелен и может достигать высоких значений, определяя дальнейшую тактику лечения. Оценить с высокой достоверностью прогностическую значимость эозинофилии достаточно трудно, поскольку выявление повышенного содержания эозинофилов крови может менять лечебную тактику и, соответственно, менять и прогноз. По данным испанских исследователей при мониторировании 424 пациентов с ХОБЛ в течение 2 и более лет частота обострений у пациентов с эозинофилией и без нее не различалась. Смертность от всех причин была существенно ниже у пациентов с высоким содержанием эозинофилов по сравнению с пациентами со значениями <300 клеток в 1 мкл (15,8% против 33,7%). Авторы пришли к выводу, что у пациентов с ХОБЛ эозинофилия в течение 2-х лет и более не являлась фактором риска обострений ХОБЛ, и даже сопровождались лучшей выживаемостью [187]. В недавно опубликованном проспективном многоцентровом обсервационном исследовании 388 пациентов (83,5% мужчин), госпитализированных в Греции по поводу обострений ХОБЛ, пациенты с более высоким уровнем эозинофилов в крови имели меньшую одышку (шкала Борга), более низкий уровень С-реактивного белка,

лучший уровень оксигенации и были выписаны раньше остальных, что дополнительно подтверждало возможность их использования в качестве прогностического биомаркёра [64]. Однако, по данным американских исследователей пациенты с обострениями ХОБЛ не имели различий в летальных исходах в течение года наблюдения ни в нескорректированном (24% против 21%;), ни в скорректированном анализе (отношение рисков 0,88, 95% ДИ, 0,73–1,06) роли эозинофилии крови [139].

В исследовании, проведённом в Китае, среди пациентов с ХОБЛ и эозинофилией (всего 11,4%) было больше мужчин, пациенты были старше, оценка по GOLD была более тяжелой, а процент нейтрофилов был ниже [215]. В другой публикации из Китая авторы отметили, что эозинофильное обострение ХОБЛ было связано с лучшей ранней клинической ремиссией. При стратификации по возрасту эти признаки были у пожилых пациентов, но не у пациентов среднего возраста [115]. Китайские исследователи в другой работе оценили роль эозинофилии, периостина, хрящевого гликопротеина YKL-40, и цитокина CXCL9 у пациентов с повторными обострениями и госпитализациями ХОБЛ. Самый высокий относительный уровень повторных госпитализаций наблюдался у пациентов с высоким уровнем эозинофилов ≥200 клеток в 1 мкл или 2% от общего количества лейкоцитов и низким уровнем CXCL9, у них был короче период до первой повторной госпитализации, связанной с ХОБЛ, и увеличением числа повторных госпитализаций в течение 12 месяцев, связанных с ХОБЛ. Авторы заключили, что высокие уровни эозинофилов и YKL-40 в крови, а также низкие уровни CXCL9 имеют прогностическую роль повторной госпитализации в течение 12 месяцев, связанной с ХОБЛ [143]. То есть данные о прогностическом значении эозинофилии при ХОБЛ были противоречивыми.

Можно встретить и отличные от ставших традиционными мнения. Авторы международной публикации 2018 года отмечали, что текущее использование ИГКС не было связано со снижением риска обострений ХОБЛ, госпитализаций или обращений за неотложной медицинской помощью, связанных с ХОБЛ, а также со смертностью от всех причин. Стратификация использования ИГКС по

абсолютному или относительному количеству эозинофилов также не привела к значительным различиям в риске обострений ХОБЛ, госпитализаций и обращений за неотложной помощью [60]. В отличие от этого, в другом клиническом исследовании было изучено влияние количества эозинофилов в крови с градацией от 100 до 500 клеток в 1 мкл на развитие ХОБЛ у 359456 взрослых корейцев без астмы в анамнезе. Риск развития обструктивного заболевания лёгких увеличивался от 1,07 до 1,72. В этом большом продольном когортном исследовании количество эозинофилов в крови было положительно связано с риском развития ХОБЛ у пожилых [57].

В недавно опубликованных результатах проведённого в Дании проспективного интервенционного исследования пациентов с ХОБЛ в течение 6 месяцев после резкой отмены ИГКС было показано, что 51 пациент (60%) возобновили лечение ИГКС, из них 34 пациента (68%) пережили обострение во время наблюдения. Однако, статистически значимых различий между двумя группами по возрасту, по исходному уровню $ОФВ_1$ или количеству эозинофилов не было. Авторы не смогли спрогнозировать ни по истории обострений, ни по количеству эозинофилов - кто сможет обойтись без ИГКС, а кто возобновит лечение ИГКС [234]. Не дала надежды и одна из последних публикаций из Испании. В проспективном обсервационном исследовании 615 пациентов (86,2% мужчины) не было установлено значимой связи между количеством эозинофилов в периферической крови, ни в стабильной фазе, ни в острой фазе с пребыванием в больнице, ни с повторной госпитализацией, ни с летальным исходом во время госпитализации, ни с потребностью в интенсивной терапии или частотой обострений [226].

Другое отклонение в количестве эозинофилов периферической крови — эозинопения — также была отмечена в ряде работ. При обследовании 920 пациентов госпитализированных с обострением ХОБЛ в Великобритании было установлено пять самых сильных предикторов смертности — усиление одышки согласно вопроснику по одышке MRC, эозинопения, консолидация, ацидемия и фибрилляция предсердий. Эозинопения в сочетании с повышением уровня С-

реактивного белка были маркёрами плохого прогноза течения ХОБЛ [214]. В Иране при сравнении пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, было установлено, что при эозинопении длительность госпитализаций была почти в 2 раза больше, в 3 раза чаще потребовалась искусственная вентиляция легких, а госпитальная летальность составила 37,5% против 7,6% без эозинопении. Авторы сочли эозинопению простым для измерения и недорогим биомаркером для прогнозирования течения обострений у пациентов с ХОБЛ [112]. В Великобритании был проведен анализ более 20 тысяч случаев с обострениями ХОБЛ и повторными госпитализациями. Более высокий уровень эозинофилов крови был связан со снижением риска госпитализации, увеличением периодов без обострения. Больший уровень эозинофилов крови (более 200 в 1 мкл) был связан с лучшими результатами для пациентов с обострениями ХОБЛ, получавших оральные кортикостероиды как амбулаторно, так и в стационаре. Эозинопения была признаком худшего исхода [56].

В Китае при исследовании 1566 пациентов с ХОБЛ было установлено, что значения эозинофилов в лейкоцитарной формуле менее 2% было сопряжено с развитием дыхательной недостаточности и пневмонии. При проведении анализа копия-пара (куривших и не куривших пациентов) у пациентов с курением в анамнезе неэозинофильное обострение ХОБЛ сопровождалось более длительным пребыванием в стационаре, более высокой дозировкой кортикостероидов, более высоким экономическим бременем госпитализации и более слабым ответом на терапию кортикостероидами по сравнению с эозинофильным обострением. Повышенный уровень эозинофилов был связан с лучшими краткосрочными результатами только у пациентов с курением в анамнезе [61]. В работе, проведённой в Бразилии, был установлен в три раза более высокий риск смерти у пациентов с ХОБЛ в течение 9 лет наблюдения, если доля эозинофилов в лейкоформуле была менее 2%, а их количество менее 150 клеток в 1 мкл [178]. В Польше на основании данных 275 пациентов с ХОБЛ показали, что эозинопения была связана с внутрибольничной смертью только тогда, когда она сосуществовала

с лимфоцитопенией и ростом отношения нейтрофилов к лимфоцитам (индекс Кребса) [111].

Обзор литературных данных показал, что повышение уровня эозинофилов может быть признаком частых обострений, но лучших исходов, чем эозинопения. Не исключено, что лучшие исходы связаны со своевременным назначением эффективной терапии. В Испании было проанализировано 57209 пациентов с ХОБЛ среди них количество обострений в году было выше у пациентов с самым низким и самым высоким уровнем эозинофилов по сравнению с промежуточными группами, но авторы не определили надежный порог эозинофилии в крови для определения повышенного риска обострений. Небольшая группа пациентов с наибольшей вариабельностью эозинофилов в крови чаще имела обострения [58]. Другие исследователи предполагают, что уровень эозинофилов может быть более полезной с клинической точки зрения показателем, чем традиционные фенотипы ХОБЛ и может помочь определить кандидатов на дополнительные методы лечения, нацеленные на эозинофильные воспалительные пути [118]. Периферическая эозинофилия также была включена в недавнее руководство Европейского респираторного общества (ERS) по отмене ИГКС [232]. Однако к 2020 году эксперты GOLD отмечали, что: «Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать использование эозинофилов крови для прогнозирования будущего риска обострений на индивидуальной основе у пациентов с ХОБЛ [210].

В последние годы, на основании накопленных данных клинических исследований и реальной клинической практики группа отечественных экспертов в 2016 году пришла к соглашению о том, что длительная терапия ИГКС показана пациентам с высоким риском обострений; с эозинофилией мокроты > 3 % и/или > 300 клеток в 1 мкл крови с учетом тяжести течения заболевания [31]. Другая группа экспертов рекомендовала ИГКС больным ХОБЛ с высоким уровнем эозинофилов в периферической крови (> 300 клеток в 1 мкл крови) при исключении других причин (гельминты, лямблии и т. п.) и с постбронходилатационным значением $ОФВ_1$ <50 % от должного [23].

Работы зарубежных авторов подтверждают такие положения. Группа исследователей из Кореи показала, что высокий уровень эозинофилов в крови и высокий уровень периостина в плазме были связаны с улучшением функции легких после 3-месячного лечения ИГКС/ДДБА [54]. Пациенты с эозинофилией имели более высокую частоту повторных госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в течение 1-го года наблюдения, и даже при многомерном анализе с поправкой на 12 переменных пациенты с эозинофилией продолжали демонстрировать более высокую частоту обострений [139]. Итальянские исследователи установили, что при тяжелых обострениях ХОБЛ, требующих госпитализации, эозинофилия крови позволяет выявить подгруппу субъектов, для которых характерна быстрая реакция на лечение с более коротким пребыванием в больнице и более низким потреблением системных кортикостероидов [62]. В другой международной работе было показано, что у пациентов с ХОБЛ и эозинофилией применение ИГКС снижало смертность от всех причин на 12–24% [60].

Один из авторитетных международных экспертов Питер Барнес отмечал, что повышенный уровень эозинофилов в крови и мокроте связан с более частыми обострениями и предсказывает хороший ответ на кортикостероиды. Механизм эозинофилии при ХОБЛ до конца неясен, поскольку, хотя и было обнаружено повышение уровня IL-5 в мокроте этих больных, анти-IL-5 терапия была неэффективна для предотвращения обострений [55]. Китайские исследователи провели анализ результатов 42 исследований, включающих выборку из 188 710 пациентов с ХОБЛ и установили, что соотношение частоты обострений ХОБЛ между лечением с ИГКС и без ИГКС было статистически значимым для пациентов с ХОБЛ с исходным количеством эозинофилов $\geq 2\%$ или ≥ 200 клеток в 1 мкл. Но они отметили, что особого внимания требует стабильность количества эозинофилов в периферической крови [183], что мы уже отмечали при анализе распространённости эозинофилии при ХОБЛ.

В последних качественных обзорах четко излагается позиция относительно целесообразности назначения тройной терапии пациентом с ХОБЛ, с продолжающимися обострениями на фоне проведения двойной бронходилатации

и эозинофилией крови. В одной из таких работ ежедневно измеряли эозинофилы в крови и назначали дозу стероида только в том случае, когда количество эозинофилов повышалось. Пациентам этой группы потребовалась более короткая продолжительность лечения без отрицательного влияния на результаты [76]. Тема эффективности тройной терапии при отсутствии эозинофилии была проанализирована в исследовании III фазы KRONOS при использовании будесонида/гликопиррония/формотерола фумарата. Было установлено, что у пациентов с ХОБЛ от умеренной до очень тяжелой без обратимости обструкции дыхательных путей и количестве эозинофилов периферической крови менее 300 клеток в 1 мкл тройная терапия значительно улучшала утренний уровень $ОФВ_1$ и значительно снижала частоту умеренных и тяжелых обострений, и авторы отметили что тройная терапия эффективна не только у пациентов с ХОБЛ с обратимой обструкцией или эозинофилией [109].

1.8. Синдром усталости при ХОБЛ

Пациенты с наличием хронических заболеваний часто предъявляют жалобы на наличие усталости. Это происходит и у пациентов с диагнозом ХОБЛ, которые помимо респираторных симптомов, ежедневно испытывают усталость, связанную с течением заболевания [121]. Распространенность усталости у пациентов с ХОБЛ намного выше, чем в общей популяции. Результаты Голландского многоцентрового обсервационного исследования FAntasTIGUE сообщают, что пациенты с ХОБЛ ощущают значительно большие функциональные ограничения из-за усталости, когнитивных, физических и психосоциальных функций по сравнению с контрольной группой здоровых пациентов [220]. Исследователи из Великобритании также показали, что ощущение усталости увеличивалось у больных ХОБЛ в сравнении с лицами того же возраста в контрольной группе, и сопровождалось большей выраженностью симптомов болезни как в стабильную фазу, так и во время обострения [95].

В исследовании пациентов со стабильной, умеренной и тяжелой ХОБЛ, было показано, что почти половина всех пациентов испытывала аномальную усталость:

23% слабую и 24% тяжелую утомляемость [93]. В поперечном исследовании, проведённом в Нидерландах, 48,5% пациентов с ХОБЛ имели сильную усталость и 26% имели легкую усталость, при этом утомляемость была значительно связана со степенью ограничения воздушного потока [121]. Симптом усталости наблюдался чаще среди пациентов, которые курили, и тех, кто имел меньший вес, более выраженную одышку и низкие функциональные показатели по данным спирометрии [119]. Результаты работы, проведенной в Швеции, говорят о том, что уровень физической активности ограничен при снижении функции лёгких менее 80% от должной, а факторы, связанные с низкой физической активностью, различны у больных с и без ХОБЛ. Они заключили, что наличие усталости и болезни сердца — важные факторы, которые следует оценивать при выявлении лиц для лёгочной реабилитации [180].

Усталость, связанная с ХОБЛ, в последние годы признается в качестве важной области для проведения исследований, так как оказывает значимое влияние на качество жизни. Эти ограничения вызывают тяжелую психическую нагрузку, которая зачастую делает усталость симптомом, с которым трудно справиться [156]. Для оценки усталости у пациентов с ХОБЛ используется различные шкалы: шкала степени утомляемости, Манчестерская шкала усталости при ХОБЛ, шкала усталости при ХОБЛ и астме и опросник CAT. Исследование OLIN COPD, проведенное в Швеции, показало, что оценка ≥2 баллов по одному из вопросов теста CAT, касающемуся энергии, может быть полезным средством для определения утомляемости в клинической практике. Усталость была связана с респираторными симптомами, тревогой/депрессией и ухудшением качества жизни человека при использовании клинических опросников [213].

Исследователи из Румынии отметили, что клинически значимая усталость также встречается при ХОБЛ и может быть связана с увеличением бремени этого заболевания. Усталость оценивали, как с помощью шкалы SF-36, так и посредством Functional Assessment of Chronic Illness Therapy scale for fatigue (FACIT-F) [146]. Более высокий уровень утомляемости связан с наличием одышки, употреблением табака и ухудшение легочной функции [126].

Рандомизированное контролируемое исследование по изучению влияния ингаляционных препаратов на утомляемость, тяжесть одышки и показатели респираторной функции у пациентов с ХОБЛ демонстрируют, что обучение использованию ингаляторов может снизить утомляемость, выраженность одышки и показатели респираторной функции у пациентов с ХОБЛ. После 4 недель обучения технике ингаляции средний балл опросника усталости при ХОБЛ и БА (CAFS) снизился до 35,32, средний балл тяжести одышки снизился до 4,76, а средние баллы тестов респираторной функции увеличились до $ОФВ_1$ 58,83%д, ФЖЕЛ до 59,04%д и $ОФВ_1$/ФЖЕЛ = 88,39% в группе исследуемых. Обучение медицинскими работниками каждого пациента, госпитализированного в клинику, технике ингаляции и регулярная проверка того, как пациенты используют ингаляционные препараты, может способствовать контролю над ХОБЛ, и, следовательно, улучшать качество жизни, включая влияние на усталость [176].

Данные литературы свидетельствуют о том, что респираторные симптомы регулярно оцениваются для мониторинга стабильности заболевания, а также как результат эффективности специфических фармакологических методов лечения ХОБЛ, но усталость, как показатель качества жизни, часто игнорируется в клинической практике и в рамках исследований.

Проведённый анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов показал значимость изучения популяции пациентов с ХОБЛ с точки зрения причин обострения, качества жизни (усталости) и приверженности лечению, что и стало предметом данного диссертационного исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Отбор пациентов

Для решения поставленных задач было обследовано 330 больных ХОБЛ, обратившихся к пульмонологу в период с 2017 по 2020 год включительно. Пациенты включались в исследование по мере их обращения. Диагноз ХОБЛ к моменту обследования был установлен в профильных пульмонологических учреждениях г. Казани, где и проводились сбор анамнеза, обследование и анализ проводимой терапии — ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16» г.Казани, ОАО «Городская клиническая больница № 12» г.Казани, ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Республике Татарстан» и ГАУЗ «Городская поликлиника №10 г. Казани» (Таблица №1). Из них 172 пациентов (52,1%) были обследованы в условиях стационара, 158 (47,9%) были обследованы в условиях поликлинического отделения.

Таблица 1 - Распределение пациентов по основным медицинскими организациям

МО	Число пациентов	%
ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»	208	63%
ГАУЗ «ГКБ №16»	103	31%
ОАО «ГКБ №12»	9	2,7%
ГАУЗ «Городская поликлиника №10»	7	2,1%
ФКУЗ «МСЧ МВД РФ по РТ»	3	0,9%

Критериями включения больных с диссертационное исследование были:

- установленный диагноз хронической обструктивной болезни легких, (подтверждённый спирометрически, где отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ <0,7 после проведения бронхолитической пробы)

- наличие стажа курения и/или подтверждённой профессиональной вредности в анамнезе.

Критериями исключения были следующие:

- отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ больше 0,7 после проведения бронхолитической пробы

- наличие любого другого сопутствующего легочного заболевания (бронхиальная астма, пневмония, интерстициальные заболевания лёгких, саркоидоз, поражения плевры, туберкулез)

- сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы (АСО)

- отсутствие стажа курения или профессиональной вредности.

Клинические характеристики пациентов были предметом изучения и приведены в первом разделе результатов исследований.

2.2. Методы исследований и сбора материала

Всем больным проводился сбор анамнеза с прицельной оценкой и детализацией жалоб, особенностей состояния, оценка применявшихся препаратов и средств их доставки, фиксировались результаты клинических, лабораторных исследований, статус курения и комплаентность. Блок-схема диссертационного исследования представлена на Рисунке 1.

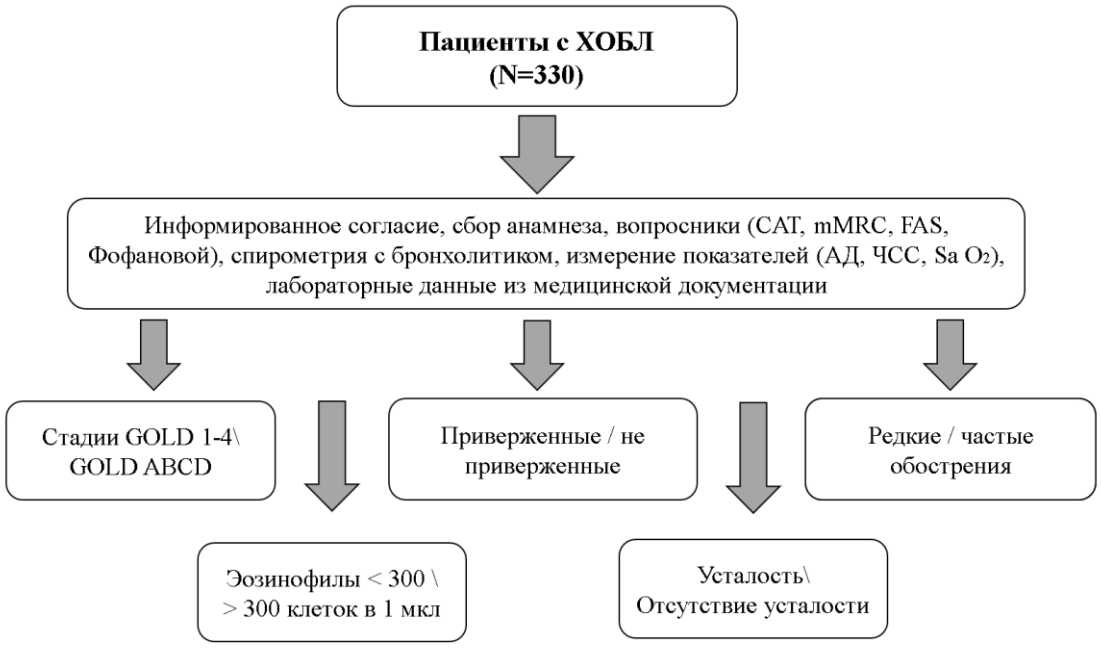

Рисунок 1 - Блок-схема диссертационного исследования

Физикальные методы исследования включали измерение массы тела, измерение роста, расчёт индекса массы тела. Индекс массы тела (ИМТ, BMI, body mass index, или индекс Кетле) по формуле $BMI = m/h^2$, где m — масса тела (кг); h – рост человека (м), возведенный в квадрат. Были использованы следующие критерии: 18,4 кг/м^2 и меньше — дефицит массы тела, 18,5–24,9 кг/м^2 — нормальный вес, 25–29,9 кг/м^2 — избыточная масса тела, 30 кг/м^2 и выше— ожирение.

Лабораторные методы исследования: процентное и абсолютное число эозинофилов крови, процент палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов крови, лимфоцитов и моноцитов были заимствованы из первичной документации пациента — медицинских карт амбулаторных или стационарных больных.

Инструментальные методы исследования включали измерение частоты сердечных сокращений по пульсу на лучевой артерии и измерение насыщения крови кислородом посредством пульсоксиметрии (Sa O_2). Всем пациентам производилась запись спирограммы в режимах спокойного дыхания и форсированного выдоха по стандартизированной методике (анализ кривой поток-объем форсированного выдоха) с использованием спирографов Spirobank и Spirobank-II (MIR, Италия, одобрен American Thoracal Society (ATS)), имеющих единую систему регистрации, единую программу интерпретации и общую базу данных WinspiroPro. Измерены в системе СИ и сопоставлены с должными величинами форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ л), объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1 л), отношение ОФВ1/ФЖЕЛ%, ёмкость вдоха (ЕВ л), пиковая скорость выдоха (ПСВ л/с).

Расчет эффекта бронхолитика (сальбутамол, фенотерол, ипратропий или фенотерол/ипратропий) проводили как по абсолютному приросту $ОФВ_1$ в миллилитрах, так и по приросту показателей в процентах от исходных значений и от должных величин. Положительным ответом считался прирост в 200 мл и не менее 12% от исходного [24].

Анкетирование пациентов проводилось с использованием оценочного теста CAT (COPD Assessment Test) [98], шкалы выраженности одышки mMRC (modified

Medical Research Council) [225], отечественного опросника приверженности терапии [29] и шкалы оценки усталости FAS [104].

Ключевым этапом было сравнение групп приверженных и не приверженных пациентов и поиск основных причин и факторов, влияющих на уровень приверженности пациентов к лечению.

2.3. Статистическая обработка

База данных пациентов с ХОБЛ создана при помощи программы SPSS-27. Работа с программой проводилась в соответствии с руководством А.Д. Наследова. Для оценки распределения значений применялись критерии Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, критерий Шапиро – Уилка, графическое сравнение нормального распределения с фактическим и оценка отклонения распределения от нормально по показателям асимметрии и эксцесса [13, 25].

Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), которые представляли в виде M (SD). Если количественные данные не подчиняются закону нормального распределения, для их описания применяли медиану (Me) и процентили. Рассчитывали 25-й (P25) и 75-й (P75) процентили, которые также называются квартилями (IQR, Q1 и Q3 соответственно). Для описания качественных данных использовали частоты и доли (в %), с которыми те или иные значения качественных признаков встречаются в выборке [13].

При сравнении средних значений параметрических величин производилась проверка равенства дисперсий (вариабельности) с помощью теста Ливиня, при сопоставимых дисперсиях ($p>0,05$) производился расчёт t-критерия Стьюдента, в случае различных дисперсий ($p <0,05$) рассчитывался t-критерий Уэлча с определением средних значений, стандартного отклонения и p-value [12]. При оценке непараметрических величин производился расчёт критерия Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса (если переменная имела более 2-х значений) с определением

медианы, минимальных и максимальных значений и интерквартильного размаха [32].

Сравнение двух независимых групп номинальных данных проводили с использованием критерия хи-квадрат (χ2) Пирсона [10, 32]. Если ожидаемое число наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы 2×2 окажется меньше 5, то применяли точный критерий Фишера. При количестве категорий более 2 у одного и/или обоих признаков применялся точный критерий Фишера (предполагаемое число наблюдений <5 в более чем 20% ячеек) и χ^2 Пирсона с последующим post-hoc анализом.

Для оценки вероятности событий рассчитывали коэффициент несогласия OR (Odds Ratio), именуемый также отношением шансов, отношением рисков или мерой несогласия для доверительного интервала (ДИ) в 95%. OR это отношение числа положительных результатов к числу отрицательных. Он рекомендован для описания результатов логистической регрессии и вычисляется на основании таблицы 2x2, в ячейках которой показано количество наблюдаемых и предсказанных значений для бинарных зависимых переменных:

$OR = (f_{11}*f_{22})/(f_{12}*f_{21})$

где f_{ij} представляет соответствующие частоты в таблице 2x2.

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями x и y, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона, который рассчитывается по следующей формуле:

$$r_{xy} = \frac{\sum(d_x \times d_y)}{\sqrt{(\sum d_x^2 \times \sum d_y^2)}}$$

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия, рассчитываемого по следующей формуле:

$$t_r = \frac{r_{xy}\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{xy}^2}}$$

Полученное значение t_r сравнивалось с критическим значением $t_{крит}$ при определенном уровне значимости и числе степеней свободы n-2. Если t_r превышал

$t_{крит}$, то делался вывод о значимости параметра. Значения коэффициента корреляции r_{xy} интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока (Таблица 2).

Таблица 2 – Шкала Чеддока

Значения коэффициента корреляции rxy	**Характеристика тесноты корреляционной связи**
менее 0,1	связь отсутствует
0,1-0,3	слабая
0,3-0,5	умеренная
0,5-0,7	заметная
0,7-0,9	высокая
0,9-0,99	весьма высокая

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для этого каждому из сравниваемых признаков был сопоставлен их порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию. Далее для каждой пары сопоставляемых значений была определена разность рангов (d). Коэффициент Спирмена рассчитывался по следующей формуле:

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия, рассчитываемого по следующей формуле:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делался вывод об отсутствии

статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционная связь считалась статистически значимой. Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировались также в соответствии со шкалой Чеддока [12].

Подготовка графиков и рисунков была выполнена посредством программ SPSS-18, SPSS-27 и Excel 2010 пакета Microsoft Office 2010.

Объем исследований, проведенных в диссертационной работе, приведен в Таблице 3.

Таблица 3 - Общее количество исследований в диссертационной работе (n=330)

Параметры	**Количество исследований**
Сбор анамнеза	330
Анализ медицинской документации	330
Осмотр и физикальное обследование	330
Измерение сатурации	330
Измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС)	330
Спирометрия	330
Заполнение опросника CAT	330
Заполнение опросника mMRC	330
Заполнение шкалы усталости FAS	273
Заполнения опросника приверженности к терапии	330

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общие клинические, функциональные и лабораторные характеристики пациентов, включенных в исследование

Среди обследованных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких мужчин было 327 или 99,1%, а женщин — 3 или 0,9%. Самому молодому пациенту на начало заболевания было 40 лет, возраст самого пожилого пациента составил 89 лет. Большинство пациентов были в группе от 60 до 69 лет, средний возраст составил 64,06 ±8,76 года (критерий Шапиро-Уилка 0,232, Z статистика Колмогорова-Смирнова 0,941, p>0,1) (Рисунок 2), то есть выборка не отличалась от нормального распределения). Пациентов в возрасте до 60 лет было 29,4 % (97), 60 лет и старше – 70,6% (223) (Таблица 4).

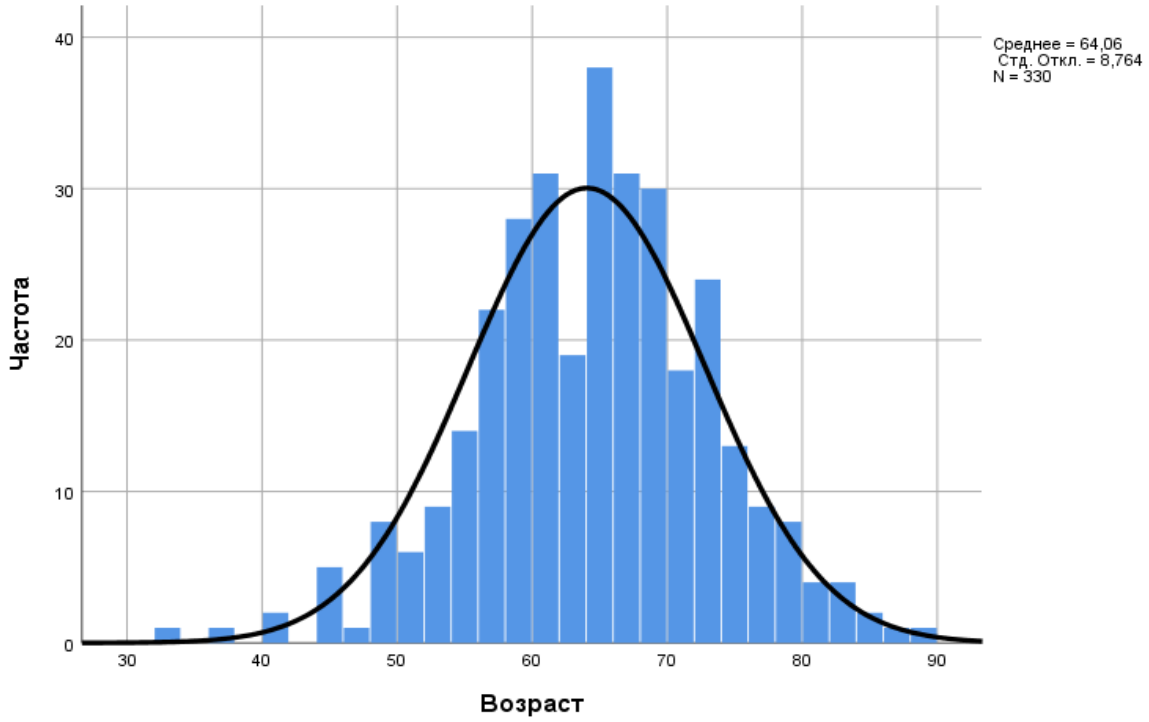

Рисунок 2 – Распределение больных ХОБЛ по возрасту (фактическое и кривая нормального распределения)

Таблица 4 – Распределение больных хронической обструктивной болезнью легких по полу и возрасту(N=330).

Параметры	**Количество пациентов**	**%**
Пол		
Мужчины	327	99,1%
Женщины	3	0,9%
Возраст		
40–49 лет	18	5,4%
50–59 лет	79	24,0%
60–69 лет	149	45,2%
70–79 лет	72	21,8%
80–89 лет	12	3,6%

Медиана индекса массы тела составила 24,85 кг\м^2, минимальное значение ИМТ – 12 кг\м^2, максимальное - 50,4 кг\м^2 [Q_1-Q_3: 22–28,32]. 22,1% пациентов имели ожирение, у 6,4% пациентов наблюдался дефицит массы тела, избыточную масса тела была у 88 пациентов (26.7%). Распределения пациентов в зависимости от массы тела по градациям ВОЗ (1995) отражает Таблица 5.

Таблица 5 – Распределение больных хронической обструктивной болезнью легких по значению индекса массы тела (N=330)

Градация ИМТ	**Значение**	**Количество пациентов**	**%**
Дефицит	Менее 18,5 кг/м^2	21	6,4%
Нормальный	18,5–24,99 кг/м^2	148	44,8%
Высокий (избыточная масса тела)	25–29,9 кг/м^2	88	26,7%
Высокий (ожирение)	30 кг/м^2 и более	73	22,1%

Наличие курения в анамнезе было подтверждено у 326 пациентов (98,8%), остальные 4 пациента имели установленную профессиональную вредность, продолжали курить на момент обследования 112 пациентов (33,9%). Наиболее часто курили обычные сигареты – 98,2%, 2 пациента – электронные сигареты. Медиана индекса курения составил 40,0 пачка\лет [Q_1-Q_3:30-50]. Индекс курения менее 20 пачка/лет встречался у 14,8% больных.

Медиана числа госпитализаций в течение последнего года составила 1 госпитализация в год [Q_1-Q_3:1-2], медиана числа обострений, потребовавших изменения терапии, за последний год составила 2 обострения [Q_1-Q_3:1-2]. У 30 пациентов (9,1%) не было ни одного обострения в течение года, 124 (37,6%) пациентов было одно в течение года, 53,3 % больных имели 2 и более обострений за последний год. У 72 пациентов (21,8 %) не было ни одной госпитализации за год.

При тщательном сборе анамнеза (Таблица 6), основными симптомами, помимо одышки, были: кашель (как сухой, так и отделением мокроты), данный симптом беспокоил пациентов в 90,6% случаев. Нарушения сна беспокоили пациентов почти в половине случаев 48,8% (Рисунок 3).

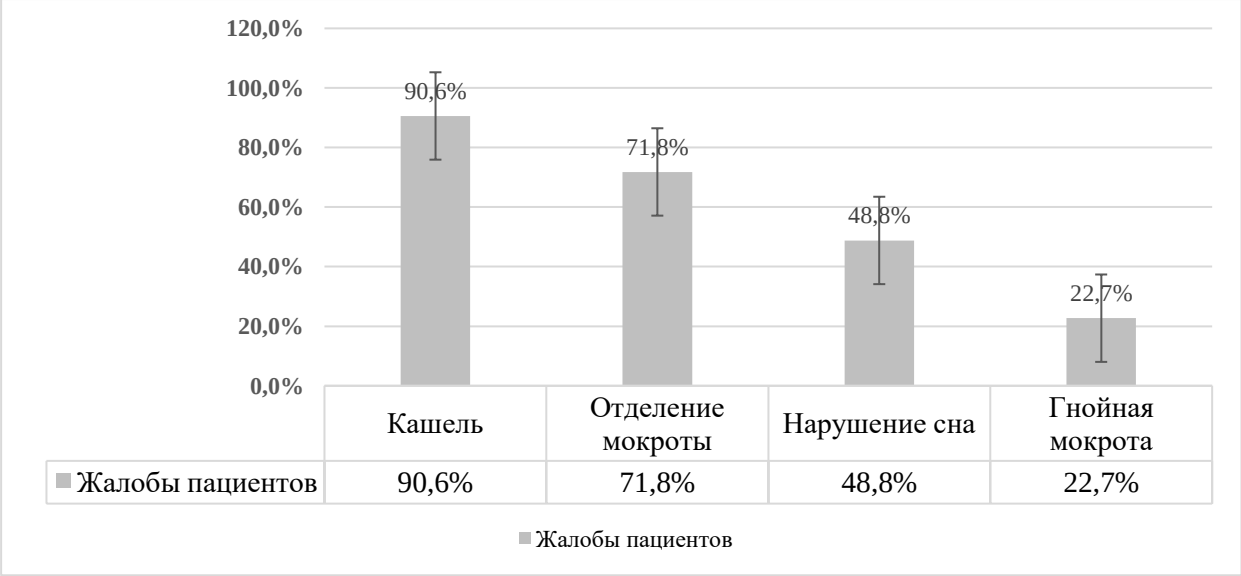

Рисунок 3 – Основные жалобы пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

При детальном анализе симптомов, 28,8% отметили, что регулярно применяют бронхолитик короткого действия в ночное время, 55,8% пациентов испытывают трудности с засыпанием и 57% пациентов говорят, о том, что, что беспокоят преждевременные пробуждения, связанные с проявлением симптомов ХОБЛ. Одышка было лидирующей жалобой в 82,4% случаев, примерно такое же число пациентов (86,7%) отмечали, что их заболевание нарушает их привычную дневную активность. При этом большая часть пациентов отмечала отсутствие зависимости времени суток от состояния своего здоровья и выраженностью симптомов (Таблица 6).

Таблица 6 – Детализация жалоб пациентов с ХОБЛ (N=330)

Параметры	**Частота в процентах**
Применение бронхолитика ночью	28,8%
Трудно засыпать иногда Трудно засыпать постоянно	55,8 % 8,8 %
Преждевременное пробуждение	57,0 %
Основная жалоба одышка	82,4 %
Нарушена дневная активность	86,7 %
Утренние симптомы нарушили дневную активность (всего) Немного Умеренно Сильно	 82,4 % 33,6 % 33,6 % 15,2 %
Лучше себя чувствует Утром Днём Вечером Ночью Нет различий	 5,8 % 40 % 6,7 % 5,2 % 42,4 %
Хуже себя чувствует Утром Днём Вечером Ночью Нет различий	 37,9 % 4,2 % 9,7 % 7,0 % 41,2 %

При анализе выраженности одышки согласно шкале mMRC, большая часть пациентов – 43% ответили, что одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояния около 100 метров или через несколько минут ходьбы по ровной местности. График распределения пациентов по шкале mMRC представлен на Рисунке 4.

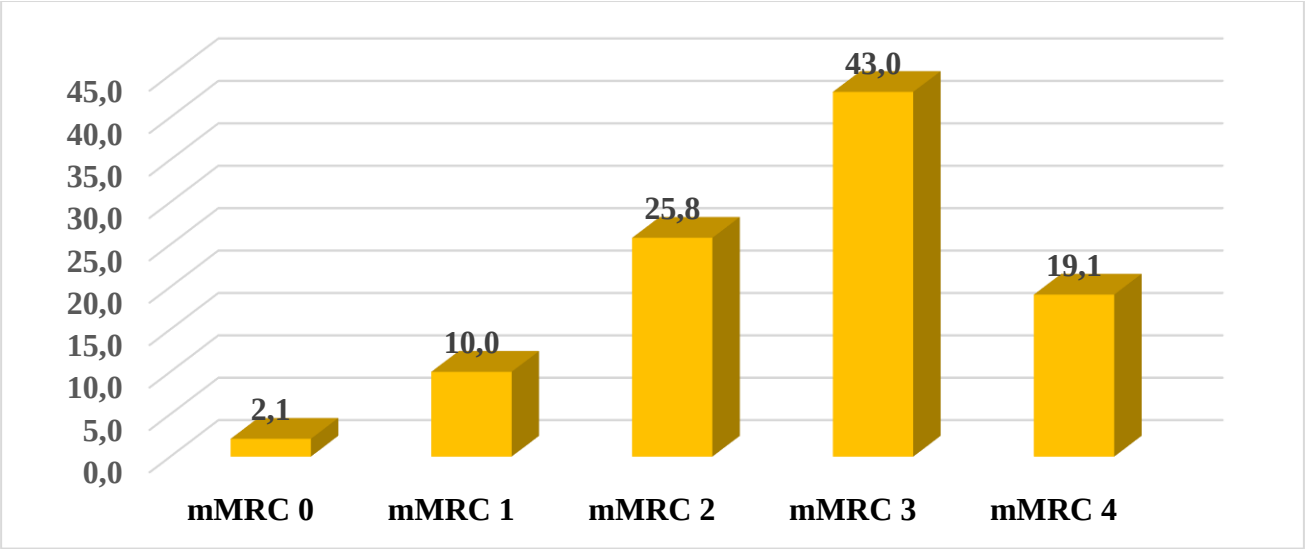

Рисунок 4 – Распределение пациентов по шкале mMRC (n=330)

Медиана суммы баллов по результатам ответов на вопросник CAT составила 19 баллов [IQR: 14–25], до 10 баллов по шкале набрали 14,2% пациентов, что соответствует незначительному влиянию ХОБЛ на жизнь пациента, чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь оказывало у 5,8%. Умеренное и сильное влияние наблюдалось у также у 40% в каждой группе пациентов. Подробный анализ ответов пациентов на вопросник CAT представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Детализация ответов пациентов на вопросник CAT (n=330)

1.	Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю
		5,5%	19,1%	24,5%	31,8%	14,5%	4,5%	
2.	У меня в легких совсем нет мокроты	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой
		17,3%	20%	29,4%	22,7%	9,1%	1,5%	

Продолжение Таблицы 7

3.	У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня сильное ощущение сдавления в грудной клетке
		30,6%	16,1%	23%	20,9%	8,5%	0,9%	
4.	Когда я иду в гору или поднимаюсь на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь на один лестничный пролет, у меня сильная одышка
		1,5%	3,9%	10,9%	26,4%	27,6%	29,7%	
5.	Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
		5,5%	15,8%	25,2%	22,4%	22,4%	8,8%	
6.	Несмотря на мое заболевание, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
		7%	14,5%	27,6%	21,5%	20,6%	8,8%	
7.	Я крепко сплю	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я очень плохо сплю
		20%	17,6%	19,4%	18,2%	17%	7,9%	
8.	У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии
		13%	18,5%	23,6%	26,1%	14,5%	4,2%	

Частота сопутствующих заболеваний у включённых в работу пациентов представлена в Таблице 8. Наиболее частой нозологией во всех группах больных была гипертоническая болезнь 64,8% (214 человек), за ней следовала ИБС – 33,9%

и хроническая сердечная недостаточность – 35,8%, сахарный диабет 2 типа был у 5,2% пациентов, включенных в исследование. Наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания наблюдалось у 78,2% пациентов.

Таблица 8 – Сопутствующие заболевания у больных ХОБЛ, включенных в исследование (n=330)

Заболевание	**Количество пациентов**	**%**
Ринит	10	3,0 %
Гипертоническая болезнь	214	64,8 %
ГЭРБ	44	13,6 %
Аденома предстательной железы	24	7,3 %
Ишемическая болезнь сердца	112	33,9 %
Хроническая сердечная недостаточность	118	35,8 %
Хроническая болезнь почек	10	3,0%
Сахарный диабет 1 типа 2 типа	 3 17	 0,9% 5,2%
Язвенная болезнь желудка и 12ПК	9	2,7%
Варикозная болезнь вен	4	1,2%
Наличие сопутствующих заболеваний	258	78,2 %

Медиана значений сатурации крови (SaO_2) составила 96%, минимальное значение составило 78%, дыхательная недостаточность I степени наблюдалась у 21,5%, дыхательная недостаточность II степени – 5 человек (2,1%). Медиана значений эозинофилов крови составила 1% / 99 клеток в 1 мкл, максимальное значение эозинофилов достигало 17%. Среднее значение процентного содержания лимфоцитов в общем анализе крови составило – 24,7±8,78%. В Таблице 9

представлены параметры общего анализа крови, частоты сердечных сокращений и показатели сатурации.

Таблица 9 – Параметры клинических показателей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (N=330)

Показатель	**Медиана**	**IQR**	**Min-max**
Сатурация	96	95 – 98	78 – 99
ЧСС в минуту	80	72 – 88	56 – 123
Эозинофилы %	1	0,4 – 2,2	0 – 17
Эозинофилы, кол-во клеток в 1 мкл	99	9 - 218	0–1200
П\я нейтрофилы, %	2	1 – 3	0 – 20
С\я нейтрофилы %	64	57 - 69	7 - 85
Моноциты %	7	5 – 9	1 - 29

В течение года предшествующего обследованию были вакцинированы от гриппа 35,5 % больных, наличие в анамнезе хотя бы одной пневмококковой вакцинации было отмечено лишь в 8,8% случаев.

При проведении спирометрии отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ было ниже 0,7 у всех пациентов, включённых в исследование. Среднее значение ФЖЕЛ составило 2,70 ± 0,89 л [95% ДИ: 2,61–2,8], среднее значение ёмкости вдоха было 75,6 ± 21,1% [95% ДИ: 73,3–77,8] (Критерий Колмогорова-Смирнова>0,05). Медиана значений ФЖЕЛ составила 71%, медиана значений ОФВ1 44%, минимальное значение составило 14%. Значение ОФВ1 ниже 50% наблюдалось у 62,1 % (205 пациентов). Медиана емкости вдоха составила 2,31л, максимальное значение – 5,09л. В Таблице 10 представлены значения показателей спирометрии.

Таблица 10 – Значения показателей спирометрии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (N=330)

Показатель	**Медиана**	**IQR**	**Min-max**
ФЖЕЛ, %	71	58 – 84	19 – 144
ОФВ1, л	1,3	0,94 – 1,77	0,38–4,0
ОФВ1, %	44	33 – 58	14 -109
Прирост ОФВ1, мл	100	0 – 210	0 -950
Прирост ОФВ1, %	5	0 -15	0 – 68
Емкость вдоха, л	2,31	1,8 – 2,95	0,48 -5,09

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению хронической обструктивной болезни легких и основываясь на данных спирометрии, пациенты были разделены по степени тяжести нарушения бронхиальной проходимости, в соответствии с критериями GOLD 2007. Большую группу пациентов составили больные с тяжелой и среднетяжелой степенью бронхиальной обструкции (43% и 32,4% соответственно), 19,1% имели крайне тяжелые нарушения и 5,5% имели нормальное значение ОФВ за 1 секунду. Данные представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Степень тяжести нарушений бронхиальной проходимости пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (N=330)

Тяжесть	**ОФВ1 % от должного**	**Количество пациентов**	**%**
Легкая	80% и более	18	5,5%
Среднетяжелая	50–79%	107	32,4%
Тяжелая	30–49%	142	43,0%
Крайне тяжелая	Ниже 30%	63	19,1%

При делении групп пациентов, были сопоставлены городские пациенты (жители г. Казани) и сельские жители. В Таблицу 12 были вынесены только статистически значимые показатели. Городские пациенты чаще относились к

GOLD 3–4 (имели тяжелые и крайне тяжелые вентиляционные нарушения), среди них преобладал тип D, у них чаще были обострения и госпитализации, выше была доля пациентов с эозинофилией, и они значимо чаще получали базисную терапию в виде ИГКС и бронхолитиков длительного действия.

Таблица 12 – Значимые параметры, отличающие городских и сельских пациентов с ХОБЛ (N1= 188; N2=122)

Параметры	**Республика**	**Город**	**Статистическая значимость**
GOLD1 GOLD2 GOLD3 GOLD4	14 (6,7%) 77 (37%) 80 (38,5%) 37 (17,8%)	4 (3,3%) 30 (24,6%) 62 (50,8%) 26 (21,3%)	χ^2=8,57; d.f.=3; p<0,01
GOLD A GOLD B GOLD C GOLD D	13 (6,3%) 33 (15,9%) 7 (3,4%) 155 (74,2%)	3 (2,5%) 10 (8,2%) 6 (4,9%) 103 (84,4%)	χ^2=7,19; d.f.=3; p=0,066
Менее 2 обострений и 1 госпитализации Более 2 обострений и/или 1 госпитализация	46 (22,1%) 162 (77,9%)	13 (10,7%) 109 (89,3%)	χ^2=6,88; d.f.=1; p<0,01
Эозинофилы Менее 300 клеток/мкл 300 и более клеток/мкл	 168 (89,4%) 22 (10,6%)	 97 (79,5%) 25 (20,5%)	χ^2=6,19; d.f.=1; p<0,05
Эозинофилы Менее 150 клеток/мкл 150 и более клеток/мкл	 71 (34,1%) 137 (65,9%)	 22 (18%) 100 (82%)	χ^2=9,85; d.f.=1; p<0,01
Не получали ИГКС Получали ИГКС	105 (50,5%) 103 (49,5%)	21 (17,2%) 101 (82,8%)	χ^2=36,1; d.f.=1; p<0,001
Не получали СКС Получали СКС	157 (75,5%) 51 (24,5%)	66 (54,1%) 56 (45,9%)	χ^2=16,1; d.f.=1; p<0,001
Не получали ИГКС/ДДБА Получали ИГКС/ДДБА	114 (54,8%) 94 (45,2%)	37 (30,3%) 85 (69,7%)	χ^2=18,6; d.f.=1; p<0,001

Продолжение Таблицы 12

Параметры	**Республика**	**Город**	**Статистическая значимость**
Не получали двойные БДД Получали двойные БДД	173 (83,2%) 35 (16,8%)	88 (72,1%) 34 (27,9%)	χ^2=5,68; d.f.=1; p<0,05
Не получали тройную терапию Получали тройную терапию	183 (88%) 25 (12%)	95 (77,9%) 27 (22,1%)	χ^2=5,92; d.f.=1; p<0,05

При делении пациентов по возрасту (в качестве критерия был выбран возраст 60 лет) обнаружена сопряженность с градацией ХОБЛ по типам ABCD, у пожилых чаще встречался тип D и реже тип A. Аналогичной сопряжённости со спирометрической градацией ХОБЛ не было. Пожилые пациенты чаще имели большой стаж курения (χ2=12,9; d.f.=1; p<0,0001), более высокие баллы вопросников mMRC и CAT (p<0,01 и p<0,0 соответственно), у них чаще встречался синдром усталости (χ2=4,72; d.f.=1; p<0,05) и им чаще были назначены ингаляционные (χ2=4,97; d.f.=1; p<0,05) и системные глюкокортикостероиды (χ2=5,95; d.f.=1; p<0,05). В Таблице 13 были сопоставлены параметры пациентов при делении их по возрасту до 60 лет и 60 лет и старше (критерий ВОЗ для пожилого возраста).

Таблица 13 –Параметры пациентов с ХОБЛ при делении их по критерию пожилого возраста до 60 лет и 60 лет и старше (N1= 97; N2= 233)

Параметры	**Возраст до 60 лет**	**Возраст 60 лет и старше**	**Статистическая значимость**
ИМТ Норма Избыточный	 47(48,5%) 50 (51,5%)	 125 (53,6%) 108 (46,4%)	χ^2=0,74; d.f.=1; p=0,39
Курение Менее 20 пачка/лет 20 пачка лет и более	 25 (25,8%) 72 (74,2%)	 24 (10,3%) 209 (89,7%)	χ^2=12,9; d.f.=1; p<0,0001

Продолжение Таблицы 13

Параметры	**Возраст до 60 лет**	**Возраст 60 лет и старше**	**Статистическая значимость**
$ОФВ_1$ Менее 50% 50% и более	 57 (58,8%) 40 (41,2%)	 148 (63,5%) 85 (36,5%)	χ^2=0,66; d.f.=1; p=0,42
GOLD1 GOLD2 GOLD3 GOLD4	8 (8,2%) 33(34,1%) 36 (37,1%) 20 (20,6%)	10 (4,2%) 74 (31,8%) 106 (45,5%) 43 (18,5%)	χ^2=3,36; d.f.=3; p=0,34
GOLD A GOLD B GOLD C GOLD D	10 (10,3%) 17 (17,5%) 2 (2,1%) 68 (70,1%)	6 (2,6%) 26 (11,2%) 11 (4,7%) 190 (81,5%)	χ^2=12,96; d.f.=3; p<0,01 P_{A-C}=0,031 P_{A-D}=0,011
CAT Менее 10 баллов 10 баллов и более	 16 (16,5%) 81 (83,5%)	 20 (8,6%) 213 (91,4%)	χ^2=4,41; d.f.=1; p<0,05
mMRC Менее 2-х баллов 2 балла и более	 19 (19,6%) 78 (80,4%)	 20 (8,6%) 213 (91,4%)	χ^2=7,96; d.f.=1; p<0,01
Усталости нет Усталость есть	38 (48,1%) 41 (51,9%)	66 (34%) 128 (66%)	χ^2=4,72; d.f.=1; p<0,05
Обострения Менее 2-х 2 и более	 51 (52,6%) 46 (47,4%)	 103 (44,2%) 130 (55,8%)	χ^2=1,93; d.f.=1; p=0,17
Менее 2 обострений и 1 госпитализации Более 2 обострений и/или 1 госпитализация	27 (27,8%) 70 (72,2%)	32 (13,7%) 201 (86,3%)	χ^2=9,28; d.f.=1; p=0,01
Эозинофилы Менее 300 клеток/мкл 300 и более клеток/мкл	 84 (86,6%) 13 (13,4%)	 199 (85,4%) 34 (14,6%)	χ^2=0,079; d.f.=1; p=0,78

Продолжение Таблицы 13

Параметры	**Возраст до 60 лет**	**Возраст 60 лет и старше**	**Статистическая значимость**
Эозинофилы Менее 150 клеток/мкл 150 и более клеток/мкл	26 (26,8%) 71 (73,2%)	67 (28,8%) 166 (71,2%)	χ^2=0,13; d.f.=1; p=0,72
Приверженность назначениям Не привержены Привержены	66 (68%) 31 (32%)	167 (71,7%) 66 (28,3%)	χ^2=0,44; d.f.=1; p=0,509
Не получали БКД Получали БКД	13 (13,4%) 84 (86,6%)	32 (13,7%) 201 (86,3%)	χ^2=0,006; d.f.=1; p=0,94
Не получали ИГКС Получали ИГКС	46 (47,4%) 51 (52,6%)	80 (34,3%) 153 (65,7%)	χ^2=4,97; d.f.=1; p<0,05
Не получали СКС Получали СКС	75 (77,3%) 22 (22,7%)	148 (63,5%) 85 (36,5%)	χ^2=5,95; d.f.=1; p<0,05
Не получали ИГКС/ДДБА Получали ИГКС/ДДБА	55 (56,7%) 42 (43,3%)	96 (41,2%) 137 (58,8%)	χ^2=6,63; d.f.=1; p<0,05
Не получали БДД (без ИГКС) Получали БДД (без ИГКС)	82 (84,5%) 15 (15,5%)	211 (90,6%) 22 (9,4%)	χ^2=2,49; d.f.=1; p=0,114
Не получали двойные БДД Получали двойные БДД	78 (80,4%) 19 (19,6%)	183 (78,5%) 50 (21,5%)	χ^2=0,15; d.f.=1; p=0,703
Не получали тройную терапию Получали тройную терапию	86 (88,7%) 11 (11,3%)	192 (82,4%) 41 (17,6%)	χ^2=2,02; d.f.=1; p=0,155

Аналогичное сравнение было проведено для пациентов с разным стажем курения. Только 7 пациентов (2,1%) имели стаж курения менее 10 пачка-лет и 14,8% — менее 20 пачка-лет. Значимое отличие пациентов со стажем курения 20 и более пачка-лет было установлено только по индексу массы тела — она была избыточной у 50,5%, против 32,7% у остальных (χ^2=5,35; d.f.=1; p <0,05). Все остальные параметры не различались.

3.2. Общая характеристика терапии, которую получали больные ХОБЛ

Анализ частоты применявшихся препаратов (по каждой из молекул и лекарственным комбинациям) дал следующий результат. На момент опроса и обследований 85,5% больных постоянно получали бронхолитки короткого действия (БКД) (52,5% – по льготному лекарственному обеспечению), в 74,5% – это была комбинация ипратропий/фенотерол. При суммации амбулаторного и стационарного этапов лечения в течение последнего года частота применения БКД составила 86,4%. Бронхолитики длительного действия без ИГКС получал только 37 (11,2%) пациентов. При детальном анализе по каждой молекуле установлено, что ДДАХ получали 26,7% больных (тиотропий – 21,7%, гликопирроний – 5,8%), ДДБА получали 59,7% (формотерол – 47,3%, сальметерол – 7,9%, индакатерол – 1,5%, олодатерол – 0,9%). Сочетание ИГКС/ДДБА получали 54,2% больных (45,8% – будесонид/ формотерол и 7,9% – флутиказон/ сальметерол и 0,6 % беклометазон/формотерол).

По торговым наименованиям: Форадил Комби – 28,2%, Симбикорт Турбухалер (будесонид/ формотерол) – 12,7%, Сальмекорт (салметерол/флутиказона пропионат) – 2,4%, Серетид (салметерол/флутиказона пропионат) – 4,5%, Салтиказон-Натив (салметерол/флутиказон) 1,2%. ИГКС без бронхолитиков никому назначены не были. В 45,8% случаев ИГКС/ДДБА получали по льготным рецептам, и только 5,8% покупали в аптеке. Назначение ИГКС имело сопряжённость с наличием эозинофилии крови — 300 и более клеток в мкл (χ2=5,632; d.f.=1; P <0,05) и сильную сопряжённость с наличием частых обострений ХОБЛ (χ2=17,645; d.f.=1; P <0,001).

Двойная бронходилатация длительного действия имела место у 18,8% (одновременно с ИГКС или без ИГКС): 4,5% – гликопирроний/индакатерол, 9,7% – тиотропий/формотерол, 1,5% – тиотропий/сальметерол, 0,9% – тиотропий/олодатерол и 1,8% – гликопирроний/формотерол, вилантерол/умеклидиний - 0,3%. Только 69 (20,9%) пациентов получали двойную бронходилатацию и не получал ИГКС. При суммации амбулаторного и стационарного этапов лечения частота применения ИГКС составила 61,8%. Среди 48 пациентов с эозинофилией периферической крови (300 клеток и более) 37 (77,1,6%) получали ИГКС, без эозинофилии – 167 (59,2%) больных, что указывало на то, что врачи учитывали этот фактор при назначении ИГКС. Назначение ИГКС имело сопряжённость с наличием эозинофилии крови — 300 и более клеток в мкл ($\chi2$=8,268; d.f.=1; P <0,01) и сильную сопряжённость с наличием частых обострений ХОБЛ ($\chi2$=18,717; d.f.=1; P <0,001).

Тройную терапию (два бронхолитика длительного действия и ИГКС) получали 52 (15,8%) больных. Наиболее часто среди комбинаций встречались: будесонид/формотерол/тиотропий – 12,1%, флутиказон/сальметерол/тиотропий - 1,8%, будесонид/формотерол/гликопирроний - 1,5%, беклометазон/формотерол/тиотропий - 0,3%.

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) на амбулаторном этапе получали только 4 (1,2%) пациента, тогда как на стационарном этапе – 64,5% (преднизолон – 55,8%, дексаметазон – 8,72%). Назначение системных ГКС не имело сопряженности с эозинофилией и частотой обострений ХОБЛ. Назначение тройной терапии не имело сопряженности с эозинофилией, но имело высокую сопряженность с частотой обострений ХОБЛ ($\chi2$=11,643; d.f.=1; P <0,01). Муколитики амбулаторно получали только 6,1% больных.

Чаще всего больные ХОБЛ получали ИГКС/ДДБА регулярно и короткодействующие β2-агонисты по потребности (32,4%). Остальные препараты применялись реже. Частота применения сочетаний препаратов разных типов отражена в Таблице 14.

Таблица 14 – Распределение частоты применения лекарственных препаратов у пациентов с ХОБЛ (N=330)

Препараты и их комбинации	**Количество пациентов**	**%**
БКД только	84	25,5
БКД+ДДБА	1	0,3
ДДБА только	1	0,3
БКД+ДДАХ	17	5,2
БКД+ДДАХ+ДДБА	9	2,7
БКД+ДДАХ+ДДБА+ИГКС	43	13,0
ДДАХ+ДДБА+ИГКС	12	3,6
ДДАХ только	7	2,1
БКД+ДДБА+ИГКС	107	32,4
ДДАХ+ДДБА	3	0,9
ДДБА+ИГКС	9	2,7
БКД + ИГКС	2	0,6
БКД+ДДАХ+ИГКС	1	0,3
БКД+ДДБА+ИГКС+Муколитик	8	2,4
БКД+ДДАХ+ДДБА+ИГКС+Муколитик	2	0,6
БКД+ДДАХ+Муколитик	2	0,6
БКД+ДДБА+Муколитик	1	0,3
БКД+муколитик	3	0,9
БКД+ИГКС+ДДБА+СГКС+Муколитик	1	0,3
не принимает ни один препарат	16	4,8
БКД + ГКС	1	0,3
Всего	330	100,0

Общее количество назначений препаратов различных групп, отсортированное по частоте, отражено на Рисунке 5.

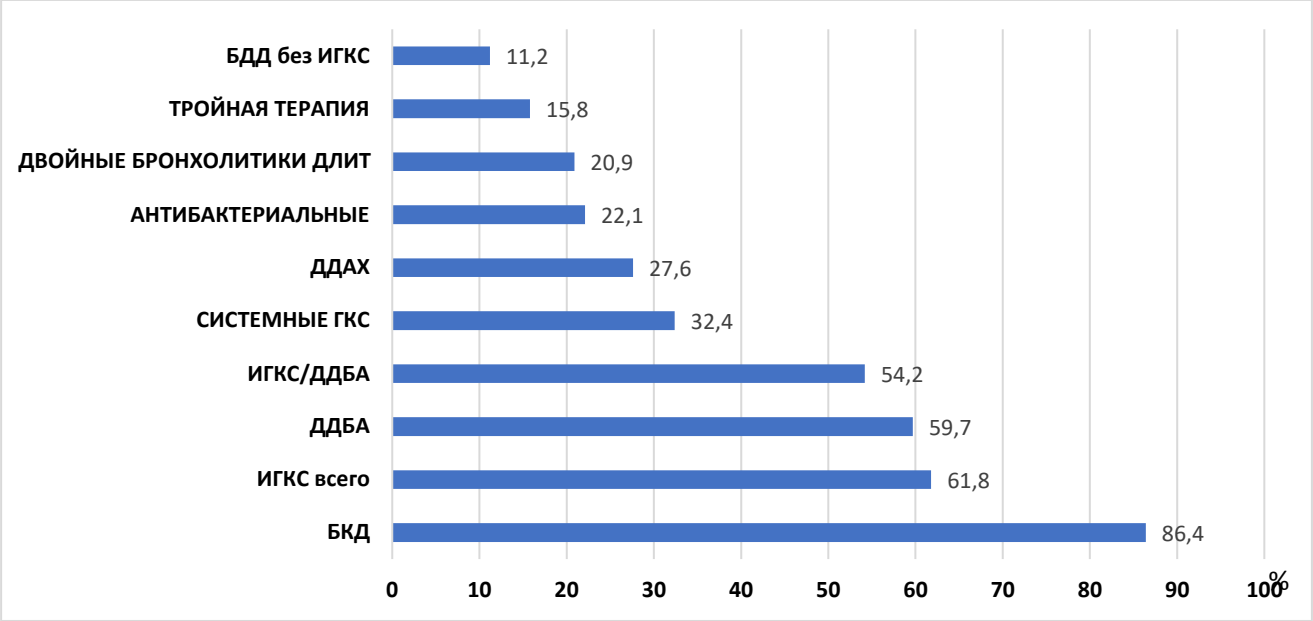

Рисунок 5 – Общее количество назначений препаратов различных групп.

Больные были опрошены на предмет наиболее эффективного с их точки зрения препарата и средства доставки: 36,7,% из них назвали наиболее эффективными БКД, 18,8% – комбинацию ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) с β2-адреномиметиками длительного действия (ДДБА, чаще всего будесонид/формотерол), 14,5% – только бронхолитики длительного действия, ДДБА/ДДАХ (длительно действующие антихолинергические бронхолитики) – 1,8%, по 1,2% пациентов – системные ГКС и 1 пациент ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ4) рофлумиласт, 24,2%) больных не смогли назвать лучшее для них лекарство.

Среди торговых наименований, названных пациентами, лидировали Беродуал (ипратропий/ фенотерол) – 30,9% и Форадил Комби (будесонид/формотерол) – 12,5%, Спирива (тиотропия бромид) – 10,3%. На вопрос, какое средство доставки Вы предпочитаете при лечении, 37,9% больных назвали дозированный аэрозольный ингалятор, 16,1% – дозированный порошковый ингалятор, 7,3% – небулайзер, 8,2% – Респимат®, а остальные не определились с предпочтениями.

Чаще всего (43,3 %) больные ХОБЛ хотели бы лечиться ситуационно, т. е. применять ингалятор только при ухудшении состояния, 33,3% больных

согласились, что ингаляции 1 раз в день удобнее всего. С тем, что наиболее уверенно и комфортно они себя чувствовали при ингаляциях 2 раза в день, согласились 36,4% больных. Исходя из результатов опроса, очевидно, что часть больных согласились со всеми тремя вариантами частоты применения ингаляторов. Подробно результаты предпочтений пациентов представлены в Таблице 15.

Таблица 15 –Предпочтения пациентов с ХОБЛ в выборе лекарственного препарата и способа доставки (N=330)

Параметры	**Частоты**
Лучше всего помогали по группе препаратов:	
Неизвестно	24,2 %
Бронхолитик короткого действия	36.7 %
Бронхолитик длительного действия	14.5 %
ИГКС/ДДБА	18.8 %
ДДБА/ДДАХ	1.8 %
Ингибитор ФДЭ4	0.3 %
Системный ГКС	1.2 %
Кислород	2.1 %
Муколитик	0.3 %
Предпочтение средства доставки:	
ДАИ	37.9 %
ДПИ	16.1 %
Небулайзер	7.3 %
Нет разницы	27.0 %
Не сравнивал	3.6 %
Респимат	8.2 %
Что помогает лучше:	
ДАИ	30.9 %
ДПИ	20.0 %
Небулайзер	13.0 %
нет разницы	23.6 %
не сравнивал	4.8 %
Респимат	7.6 %
Предпочтение одноразовым средствам в сутки	33,3 %

Продолжение Таблицы 15

Параметры	**Частоты**
Предпочтение двухразовым средствам в сутки	36,4 %
Предпочтение только ситуационной терапии (когда плохо)	43,3 %

При оценке количества эозинофилов периферической крови в качестве пограничного значения была выбрана величина в 300 клеток в 1 мкл, которая рекомендована в качестве одного из критериев для назначения ИГКС (в сочетании с бронхолитиками) пациентам с ХОБЛ в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями [18] и международными рекомендациями [137]. Наряду с эозинофилией в отечественных Клинических Рекомендациях ИГКС рекомендованы при 2 и более обострений и/или хотя бы 1 госпитализации, а также отмечено, при нормальной спирограмме ИГКС не рекомендованы к применению (иначе говоря, снижение $ОФВ_1$ тоже можно включить к показаниям к применению ИГКС). Исходя из этого показания к применению ИГКС согласно количеству эозинофилов было у 18,58%, согласно 2 и более обострениям — 53,3%, согласно обострениям или госпитализациям — у 82,1%, а со снижением ОФВ1 менее 50% от должной — 62,1%. Среди пациентов с $ОФВ_1$ менее 50% 2 и более обострений было у 61%, а госпитализаций у 87,8%, а пациентов с эозинофилией было 12,7%. Все три критерия для назначения ИГКС имели только 25 (7,57%) пациентов с ХОБЛ. Но среди этих пациентов только 80% получали ИГКС, а 44 % СКС.

Критерий сопряжённости ХИ-квадрат Пирсона для таблиц 2x2 и d.f.=1 назначения ИГКС пациентам с 2 и более обострениями или хотя бы одной госпитализацией был χ^2=27,899; с 2 и более обострениями составил χ^2=17,652; со снижением $ОФВ_1$ менее 50% от должного — χ^2=16,765; с эозинофилами более 300 клеток в мкл — χ^2=6,644; а с эозинофилами более 150 клеток в мкл сопряженность отсутствовала — χ^2=0,853. Среди пациентов, которые получали ИГКС у 90,7% были 2 и более обострений и/или 1 госпитализация, 2 и более обострений — у 63,7%, ОФВ1 менее 50% от должного — у 28%, у 24% было 300 эозинофилов в 1 мкл и более. То есть как расчёт критерия сопряжённости, так и частота параметров

свидетельствовали о том, то чаще всего ИГКС были назначены больным с частыми обострениями и госпитализациями, а эозинофилия, как критерий назначения этих препаратов была на последнем месте.

Было проведено сопоставление пациентов жителей Казани и сельских жителей. Горожане значимо чаще получали ИГКС (82,8% против 49,5%; χ^2=36,1; d.f.=1; p <0,001), системные ГКС (45,9% против 24,5%; χ^2=16,1; d.f.=1; p<0,001), двойные бронхолитики длительного действия (27,9% против 16,8%; χ^2=5,68; d.f.=1; p<0,05) и тройную ингаляционную терапию (χ^2=5,92; d.f.=1; p<0,05).

3.3. Перераспределение больных хронической обструктивной болезнью легких в соответствии с изменениями классификации глобальной инициативы GOLD

Поскольку данная работа строилась на непосредственном взаимодействии с пациентами, представилась возможность применить к ним три классификации GOLD, которые менялись в течение последних 10 лет (Таблица 16). Переход от «спирометрической» к «клинической» классификации ХОБЛ требует анализа и осмысления, поскольку непосредственно влияет на выбор рекомендуемой терапии. Так, при делении по степеням нарушения функции внешнего дыхания обследованная группа была в значительной степени гетерогенной, что обосновывало, например, применение ИГКС в 55,2% случаев. При применении классификации GOLD 2011 года 83,9% пациентов оказались в группе D, допускавшей применение всех существующих средств лечения ХОБЛ. При пересчете тех же больных по классификации 2017 года доля группы D снизилась до 78,2%.

Таблица 16 – Распределение больных ХОБЛ, согласно различным классификациям GOLD и их различным трактовкам (N=330)

Стадии GOLD	**GOLD1 %**	**GOLD2 %**	**GOLD3 %**	**GOLD4 %**
GOLD-2007	5,5%	32,4%	43 %	19,1%
Типы ABCD GOLD	A	B	C	D

Продолжение Таблицы 16

Стадии GOLD	**GOLD1 %**	**GOLD2 %**	**GOLD3 %**	**GOLD4 %**
GOLD-2011	4,8 %	7,6%	3,6%	83,9 %
GOLD-2017	4,8%	13 %	3,9%	78,2%
ABCD GOLD без госпитализаций	A	B	C	D
GOLD-2011	6,7 %	16,1 %	2,1 %	75,2 %
GOLD-2017	7,0 %	40,0 %	1,8 %	51,2 %

Было проведено сопоставление распределения пациентов согласно делению по GOLD 2007 и GOLD 2017, что отражают Рисунки 7 и 6. При рассмотрении пациентов с точки зрения спирометрических критериев тяжести течения ХОБЛ (Рисунок 6) доля пациентов с типом D отчетливо нарастала от GOLD1 к GOLD4 — от 27,8% до 92,1%, однако пациенты с типом B встречались практически с равной частотой при GOLD1 и GOLD2 — 22,2% и 19,6%, соответственно, а также при GOLD3 и GOLD4 — 9,2% и 7,9%. Пациенты с типом C встречались редко, и только при GOLD1 имели частоту 22,2%. Пациенты с типом A встречались только при GOLD1 и GOLD2. Иначе говоря, GOLD1-2 были достаточно неоднородны по частоте деления на типы ABCD, только как при GOLD2-3 чётко доминировал тип D.

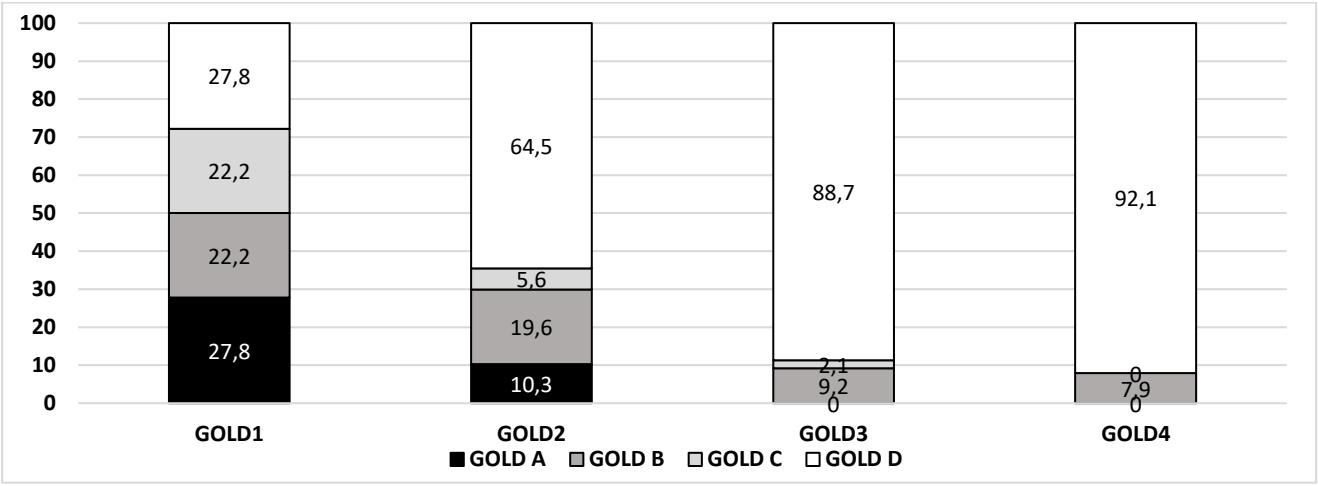

Рисунок 6 – Распределение типов GOLD 2017 года у пациентов с разными степенями спирометрических нарушений (GOLD 2007); (χ^2=75,305; d.f.=9; P<0,001)

При рассмотрении данных пациентов с ХОБЛ с точки зрения типов ABCD (частота обострений/баллы вопросников, Рисунок 7) они были неоднородны по распределению спирометрических нарушений. Тяжесть вентиляционных нарушений нарастала в последовательности A-C-B-D. В подгруппе с типом D более четверти пациентов имели лёгкое или среднетяжёлое течение ХОБЛ согласно GOLD 2007.

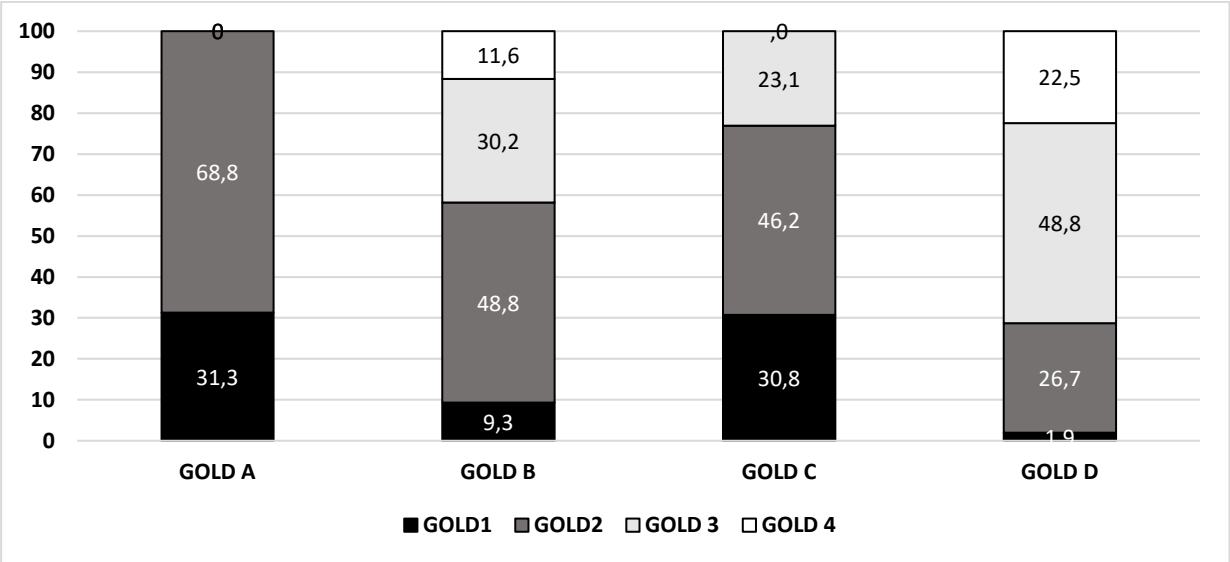

Рисунок 7– Распределение спирометрических нарушений (GOLD 2007) у пациентов с разными типами GOLD 2017 (ABCD); χ^2=75,305; d.f.=9; P <0,001

Сравнение клинических характеристик пациентов в зависимости от тяжести ХОБЛ согласно классификации GOLD-2007 представлена в Таблице 17. Спирометрические критерии имели четкий параллелизм с ответами на вопросники CAT и mMRC, частотой обострений и госпитализаций, гнойностью мокроты, нарушением сна, с синдромом усталости, но не имели сопряжённости с сопутствующими заболеваниями, с эозинофилами периферической крови, курением, употреблением алкоголя. Следует отметить, что пациенты с большей тяжестью течения ХОБЛ были чаще привиты от гриппа и пневмококковой инфекции. ИМТ имел значимую сопряженность с тяжестью течения болезни, частота избыточной массы тела нарастала от крайне тяжёлой к лёгкой ХОБЛ от 31,7% до 72,2%.

Таблица 17 – Сравнение клинических характеристик пациентов в зависимости от классификации GOLD-2007 1,2,3,4 (N=330)

Параметр	**GOLD 1**	**GOLD 2**	**GOLD 3**	**GOLD 4**	**P-value**
Возраст До 60 лет 60 лет и старше	8 (44,4%) 10 (55.6%)	33 (30,8%) 74 (69,2%)	36(25,4%) 106 (74,6%)	20 (31,7%) 43 (68,3%)	$\chi2$=3,36 d.f.=3 P>0,1
ИМТ менее 25 кг/м^2 25 и более кг/м^2	5 (27,8%) 13 (72,2%)	52 (48,6%) 55 (51,4%)	72 (50,7%) 70 (49,3%)	43 (68,3%) 20 (31,7%)	**$\chi2$=11,5** **d.f.=3** **P<0,01** **P_{1-4}<0,05** **P_{2-4}<0,05** **P_{3-4}<0,05**
САТ менее 10 баллов 10 и более	9 (50%) 9 (50%)	18 (16,8%) 89 (83,2%)	9 (6,3%) 133 (93,7%)	0 63 (100%)	**$\chi2$=42,9** **d.f.=3** **P<0,001** **P_{1-2}<0,01** **P_{1-3}<0,001** **P_{2-3}<0,01**
mMRC менее 2 баллов 2 балла и более	8 (44,4%) 10 (55,6%)	21 (19,6%) 86 (80,4%)	10 (7%) 132 (93%)	0 63 (100%)	**$\chi2$=36,2** **d.f.=3** **P<0,0001** **P_{1-2}<0,05** **P_{1-3}<0,001** **P_{2-3}<0,01**
Обострения < 2 х обострений ≥ 2 обострений	13 (72,2%) 5 (27,8%)	62 (57,9%) 45 (42,1%)	58 (40,8%) 84 (59,2%)	21 (33,3%) 42 (66,7%)	**$\chi2$=16,6** **d.f.=3** **P<0,01** **P_{1-3}<0,05** **P_{1-4}=0,01** **P_{2-3}<0,05** **P_{2-4}=0,01**
Госпитализации Не было Были	9 (50%) 9 (50%)	39 (36,4%) 68 (63,6%)	19 (13,4%) 123 (86,6%)	5 (7,9%) 58 (92,1%)	**$\chi2$=34,8** **d.f.=3** **P<0,0001** **P_{1-3}<0,001** **P_{1-4}<0,001** **P_{2-3}<0,001** **P_{2-4}<0,001**
ГБ Нет Есть	8 (44,4%0 10 (55,6%)	46 (43%) 61 (57%)	40 (28,2%) 102 (71,8%)	22 (34,9%) 41 (65,1%)	$\chi2$=6,61 d.f.=3 P>0,05

Продолжение Таблицы 17

Параметр	**GOLD 1**	**GOLD 2**	**GOLD 3**	**GOLD 4**	**P-value**
ГЭРБ Нет Есть	16 (88,9%) 2 (11,1%)	91 (85%) 16 (15%)	126 (88,7%) 16 (11,3%)	53 (84,1%) 10 (15,9%)	χ^2=1,20 d.f.=3 P>0,1
Аденома п/ж Нет Есть	17 (94,4%) 1 (5,6%)	102 (95,35) 5 (4,7%)	131 (92,3%) 11 (7,7%)	56 (88,9%) 7 (11,1%)	χ^2=2,58 d.f.=3 P>0,1
ИБС Нет Есть	14 (77,8%) 4 (22,2%)	75 (70,1%) 32 (29,9%)	94 (66,2%) 48 (33,8%)	35 (55,6%) 28 (44,4%)	χ^2=4,98 d.f.=3 P>0,1
ХСН Нет Есть	15 (83,3%) 3 (16,7%)	79 (73,8%) 28 (26,2%)	90 (63,4%) 52 (36,6%)	39 (61,9%) 24 (38,1%)	χ^2=6,02 d.f.=3 P>0,1
ХБП Нет Есть	17 (94,4%) 1 (5,6%)	105 (98,1%) 2 (1,9%)	134 (94,4%) 8 (5,6%)	62 (98,4%) 1 (1,6%)	χ^2=5,51 d.f.=3 P>0,1
Сопутствующие заболевания Нет Есть	6 (33,3%) 12 (66,7%)	30 (28%) 77 (72%)	27 (19%) 115 (81%)	9 (14,3%) 54 (85,7%)	χ^2=6,58 d.f.=3 P>0,05
Эозинофилы < 300 клеток/мкл ≥300 клеток/мкл	18 (100%) 0	86 (80,4%) 21 (19,6%)	122 (85,9%) 20 (14,1%)	57 (90,5%) 6 (9,5%)	χ^2=6,68 d.f.=3 P>0,05
Курение Менее 20пачка/лет 20пачка/лет и более	4 (22,2%) 14 (77,8%)	19 (17,8%) 88 (82,2%)	18 (12,7%) 124 (87,3%)	8 (12,7%) 55 (87,3%)	χ^2=2,25 d.f.=3 P>0,1
Алкоголь Не употребляет Употребляет	15 (83,3%) 3 (16,7%)	85 (79,4%) 22 (20,6%)	103 (72,5%) 39 (27,5%)	44 (68,8%) 19 (30,2%)	χ^2=3,13 d.f.=3 P>0,1
Вакцинация грипп Нет Вакцинирован	12 (66,7%) 6 (33,3%)	79 (73,8%) 28 (26,2%)	89 (62,7%) 53 (37,3%)	33 (52,4%) 30 (47,6%)	**χ^2=8,36** **d.f.=3** **P<0,05** **P_{2-4}<0,05**

Продолжение Таблицы 17

Параметр	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	P-value
Вакцинация пневмококк Нет Вакцинирован	 17 (94,4%) 1 (5,6%)	 102 (95,3%) 5 (4,7%)	 130(91,5%) 12 (8,5%)	 51 (81%) 11 (17,5%)	**$\chi2$=8,43** **d.f.=3** **P<0,05** **P_{2-4}<0,05**
Кашель Нет Есть	 4 (22,2%) 14 (77,8%)	 9 (8,4%) 98 (91,6%)	 14 (9,9%) 128 (90,1%)	 4 (6,3%) 59 (93,7%)	$\chi2$=4,32 d.f.=3 P>0,1
Мокрота Нет Есть	 8 (44,4%) 10 (55,6%)	 33 (30,8%) 74 (69,2%)	 41 (28,9%) 101 (71,1%)	 11 (17,5%) 52 (82,5%)	$\chi2$=6,34 d.f.=3 P>0,05
Гнойная мокрота Нет Есть	 17 (94,4%) 1 (5,6%)	 86 (80,4%) 21 (19,6%)	 113 (79,6%) 29 (20,4%)	 39 (61,9%) 24 (38,1%)	**$\chi2$=12,5** **d.f.=3** **P<0,01**
Нарушение сна Нет Есть	 14 (77,8%) 4 (22,2%)	 61 (57%) 46 (43%)	 70 (49,3%) 72 (50,7%)	 24 (38,1%) 39 (61,9%)	**$\chi2$=11,07** **d.f.=3** **P=0,01** **P_{1-3}<0,05** **P_{1-4}<0,05** **P_{2-4}<0,05**
Усталость Нет Есть	 12 (75%) 4 (25%)	 46 (49,5%) 47 (50,5%)	 37 (31,9%) 79 (68,1%)	 9 (18,8%) 39 (81,2%)	**$\chi2$=23,8** **d.f.=3** **P<0,0001** **P_{1-3}<0,01** **P_{1-4}<0,001** **P_{2-3}<0,05** **P_{2-4}=0,001**

Сравнение клинических характеристик пациентов в зависимости от классификации GOLD-2017 отражает Таблица 18. Закономерностей, соответствующей алфавитному порядку по типам ХОБЛ установлено не было. Частота избыточной массы тела нарастала в порядке B-D-C-A, частота снижения $ОФВ_1$ менее 50% от должного в порядке A-C-B-D, нарастание частоты кашля в порядке — C-A-B-D, гнойность мокроты – A-C-D-B, частота усталости — A-C-B-D (во всех этих случаях сопряжённость статистически значима).

Таблица 18 – Сравнение клинических характеристик пациентов в зависимости от классификации GOLD-2017 ABCD (N=330)

Параметр	**GOLD A**	**GOLD B**	**GOLD C**	**GOLD D**	**P-value**
Возраст До 60 лет 60 лет и старше	10 (62,5%) 6 (37,5%)	17 (39,5) 26(60,5%)	2 (15,4%) 11 (84,6%)	68 (26,4%) 190 (73,6%)	χ^2=12,96; d.f.=3; P<0,01 P_{A-C}<0,05 P_{A-D}<0,05
ИМТ менее 25 кг/м^2 25 и более кг/м^2	4 (25%) 12 (75%)	28 (65,1%) 15 (34,9%)	5 (38,5%) 8 (61,5%)	135 (52,3%) 123 (47,7%)	**χ^2=8,60;** **d.f.=3;** **P<0,05** **P_{A-B}<0,05**
ОФВ1 Менее 50% 50% и более	0 16 (100%)	19 (44,2%) 24 (55,8%)	3 (23,1%) 10 (76,9%)	183 (70,9%) 75 (29,1%)	**χ^2=49,1;** **d.f.=3;** **P<0,0001** **P_{B_D}<0,01** **P_{C-D}<0,01**
ГБ Нет Есть	15 (93,8%) 1 (6,3%)	20 (46,5%) 23 (53,5%)	5 (38,5%) 8 (61,5%)	76 (29,5%) 182 (70,5%)	**χ^2=30,3;** **d.f.=3;** **P<0,0001** **P_{A-B}<0,01** **P_{A-C}<0,01** **P_{A-D}<0,001**
ГЭРБ Нет Есть	15 (93,8%) 1 (6,3%)	39 (90,7%) 4 (9,3%)	13 (100%) 0	219 (84,9%) 39 (15,1)	χ^2=4,01; d.f.=3; P>0,1
Аденома п/ж Нет Есть	16 (100%) 0	39 (90,7%) 4 (9,3%)	13 (100%) 0	238 (92,2%) 20 (7,8%)	P>0,1*
ИБС Нет Есть	14 (87,5%) 2 (12,5%)	31 (72,1%) 12 (27,9%)	7 (53,8%) 6 (46,2%)	166 (64,3%) 92 (35,7%)	χ^2=5,18; d.f.=3; P>0,1

Продолжение Таблицы 18

Параметр	**GOLD A**	**GOLD B**	**GOLD C**	**GOLD D**	**P-value**
ХСН Нет Есть	15 (93,8%) 1 (5,2%)	33 (76,7%) 10 (23,3%)	10 (76,9%) 3 (23,1%)	165 (64%) 93 (36%)	**χ^2=8,72** **d.f.=3;** **P<0,05**
ХБП Нет Есть	16 (100%) 0	43 (100%) 0	13 (100%) 0	246 (95,3%) 12 (4,7%)	P>0,1*
Сопутствующие заболевания Нет Есть	12 (75%) 4 (25%)	12 (27,9%) 31 (72,1%)	4 (30,8%) 9 (69,2%)	44 (17,1%) 214 (82,9%)	**χ^2=34,28** **d.f.=3;** **p<0,0001** **P_{A-B}<0,01** **P_{A-C}<0,05** **P_{A-D}<0,001**
Эозинофилы < 300 клеток/мкл ≥ 300 клеток/мкл	13 (81,3%) 3 (18,8%)	39 (90,7%) 4 (9,3%)	12 (92,3%) 1 (7,7%)	219 (84,9%) 39 (15,1%)	χ^2=1,74 d.f.=3; P>0,1
Курение < 20пачка/лет ≥ 20пачка/лет	3 (18,8%) 13 (81,3%)	4 (9,3%) 39 (90,7%)	1 (7,7%) 12 (92,3)	41 (15,9%) 217 (84,1%)	χ^2=1,98; d.f.=3; P>0,1
Алкоголь Не употребляет Употребляет	15 (93,8%) 1 (6,3%)	33 (76,7%) 10 (23,3%)	10 (76,9%) 3 (23,1%)	189 (73,3%) 69 (26,7%)	χ^2=3,49; d.f.=3; P>0,1
Вакцинация грипп Нет Вакцинирован	9 (56,3%) 7 (43,8%)	29 (27,8%) 14 (32,6%)	8 (61,5%) 5 (38,5%)	167 (64,7%) 91 (35,35)	χ^2=0,69; d.f.=3; P>0,1
Вакцинация пневмококк Нет Вакцинирован	15 (93,8%) 1 (6,2%)	40 (93%) 3 (7%)	12 (92,3%) 1 (7,7%)	233 (90,3%) 24 (9,7%)	P>0,1*

Продолжение Таблицы 18

Параметр	**GOLD A**	**GOLD B**	**GOLD C**	**GOLD D**	**P-value**
Кашель Нет Есть	3 (18,8%) 13 (81,2%)	4 (9,3%) 39 (90,7%)	4 (30,8%) 9 (69,2%)	31 (9,4%) 299 (90,6%)	**P<0,05*** **P_{C-D}<0,05**
Мокрота Нет Есть	8 (50%) 8 (50%)	15 (34,9%) 28 (65,1%)	7 (53,8%) 6 (46,2%)	63 (24,45) 195 (75,6%)	**χ^2=10,75;** **d.f.=3;** **P<0,05**
Гнойная мокрота Нет Есть	16 (100%) 0	40 (93%) 3 (7%)	10 (76,9%) 3 (23,1%)	189 (73,35) 69 (26,7%)	**χ^2=13,15;** **d.f.=3;** **P<0,01** **P_{B-D}<0,05**
Нарушение сна Нет Есть	14 (87,5%) 2 (12,5%)	28 (65,1%) 15 (34,9%)	13(100%) 0	114 (44,25) 144(55,8%)	**χ^2=29,2;** **d.f.=3;** **p<0,001** **P_{A-D}<0,01** **P_{B-D}<0,016**
Усталости нет **Усталость есть**	16 (15,4%) 0	24 (23,1%) 18 (10,7%)	8 (7,7%) 5 (3%)	56 (53,8%) 146 (86,4%)	**χ^2=44,71;** **d.f.=3;** **p<0,001**

*точный критерий Фишера, так как ожидаемые числа менее 5 более чем 20% ячеек

При делении больных ХОБЛ в соответствии с GOLD 2011 и 2017 гг. значительную роль играла частота обострений. Как фактор тяжести обострений был включен критерий «одна госпитализация в году», тождественная или по значимости превышающая признак «два и более обострения в году». В России в реальной клинической практике госпитализация больных ХОБЛ может быть связана с плановым обследованием, обследованием перед медико-социальным освидетельствованием либо госпитализацией по социальным показаниям. В связи с этим мы провели дополнительно оценку типов ABCD только на основании частоты обострений без учета факторов госпитализации. При этом распределение больных по типам значительно изменилось (последние 2 строки Таблица 16) с

перераспределением больных из группы D в группу B. Было проведено сопоставление частоты применения разных препаратов и их сочетаний при делении больных по разным критериям GOLD и при исключении госпитализаций (Таблицы 19–21).

Таблица 19 – Частота применения различных групп препаратов при разделении больных, согласно GOLD-2007 (n=330)

Препараты группы	**GOLD1 %**	**GOLD2 %**	**GOLD3 %**	**GOLD4 %**
БКД, n (%)	13 (72,2%)	91 (85 %)	122 (85,9 %)	59 (93,7 %)
ДДБА, n (%)	3 (16,7 %)	56 (52,3 %)	92 (64,8 %)	46 (73%)
ДДАХ, n (%)	2 (11,1 %)	26 (24,3 %)	44 (31 %)	19 (30,2 %)
ДДБА/ДДАХ, n (%)	0	15 (14 %)	34 (23,9 %)	13 (20,6%)
ИГКС, n (%)	2 (11,1 %)	48 (44,9 %)	87 (61,3 %)	45 (71,4 %)
Тройная терапия, n(%)	0	11 (10,3 %)	26 (18,3 %)	13 (20,6 %)
СГКС, n (%)	3 (16,7%)	26 (24,3%)	44 (31,0%)	34 (54,0%)

Таблица 20 – Частота применения различных групп препаратов при разделении больных, согласно GOLD-2017 (без учета госпитализаций) (N=330)

Препараты группы	**GOLD A**	**GOLD B**	**GOLD C**	**GOLD D**
БКД, n (%)	17 (73,9 %)	110 (83,3 %)	6 (100%)	152 (89,9 %)
ДДБА, n (%)	7 (30, 4%)	68 (51,5 %)	3 (50 %)	119 (70,4 %)
ДДАХ, n (%)	4 (17,4 %)	29 (22 %)	1 (16,7 %)	57 (33,7 %)
ДДБА/ДДАХ, n (%)	1 (4,3 %)	20 (15,2 %)	1 (16,7%)	40 (23,7 5)
ИГКС, n (%)	5 (21, 7%)	62 (47 %)	3 (50%)	112 (66,3 %)
Тройная терапия, n (%)	0	13 (9,8 %)	0	37 (21,9 %)
СГКС, n (%)	3 (13,0%)	41 (31,1%)	2 (33,3%)	61 (36,1%)

Таблица 21 – Частота применения различных групп препаратов при разделении больных, согласно GOLD-2017 (N=330)

Препараты, группы	**GOLD A**	**GOLD B**	**GOLD C**	**GOLD D**
БКД, n (%)	13 (81,3 %)	32 (74,4 %)	10 (76,9 %)	230 (89,1 %)
ДДБА, n (%)	4 (25 %)	17 (39,5 %)	6 (46, 2 %)	170 (65,9 %)
ДДАХ, n (%)	1 (6,3 %)	8 (18,6 %)	4 (30,8 %)	78 (30,2 %)
ДДБА/ДДАХ, n (%)	1 (6,3 %)	5 (11,6 %)	1 (7,7 %)	55 (21,3 %)
ИГКС, n (%)	3 (18,8 %)	14 (32,6 %)	5 (38,5 %)	160 (62 %)
Тройная терапия, n (%)	0	1 (2,3 %)	0	49 (19%)
СГКС, n (%)	0	2 (4,7%)	5 (38,5%)	100 (38,8%)
Не привержены **Привержены к терапии**	15 (93,8%) 1 (6,3%)	31 (72,1%) 12 (27,9%)	11 (84,6%) 2 (15,4%)	176 (68,2%) 82 (31,8%)

Быстрое развитие учения о ХОБЛ, смена классификаций требуют постоянного совершенствования знаний и их быстрого практического применения. Переход от «спирометрической» к «клинической» классификации ХОБЛ требует дальнейшего анализа и осмысления, поскольку непосредственно влияет на выбор рекомендуемой терапии. Так, при делении по степеням нарушения функции внешнего дыхания обследованная группа была в значительной степени гетерогенной, что обосновывало, например, применение ИГКС в 55,2% случаев. При применении классификации 2011 г. 83,9% пациентов оказались в группе D, допускавшей применение всех существующих средств лечения ХОБЛ. При пересчете тех же больных по классификации 2017 г. доля группы D снизилась до 78,2%.

Частота применение системных ГКС нарастала от GOLD1 к GOLD4 — с 16,7% до 54,0% (χ^2=18,743; d.f.=3; P<0,001). При оценке пациентов по GOLD 2017 системные ГКС с равной частотой применялись типах C и D (38,5% и 38,8%, соответственно). Если при оценке согласно ABCD исключить факты

госпитализаций и разделить пациентов на частые и редкие обострения, то при типах B, C и D системные стероиды были назначены с примерно равной частотой — 31,1%, 33,3% и 36,1%, соответственно.

Таким образом, градации GOLD 2007 и GOLD 2017 были не равнозначны в оценке состояния больных ХОБЛ и взаимно дополняли друг друга.

3.4. Оценка уровня терапевтического сотрудничества пациентов с ХОБЛ

Было проведено сравнение больных ХОБЛ, которые, согласно результатам применения стандартизированного вопросника, были разделены на приверженных назначениям 29,4% (97 пациент) и не приверженных 70,6% (233 пациентов). Результаты статистической обработки представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Параметры пациентов с ХОБЛ приверженных (N_1=97) и не приверженных (N_2=233) назначениям врачей

Параметры	**Приверженные к назначениям**	**Не приверженные к назначениям**	**P-value**
Тип A **Тип B** **Тип C** **Тип D**	1 (1,0%) 12 (12,4% 2 (2,1%) 82 (84,5%)	15 (6,4%) 31 (13,3%) 11 (4,7%) 176 (75,5%)	χ^2=6,114; d.f.=3; P > 0,1
Возраст До 60 лет 60 лет и старше	31 (32%) 66 (68%)	66 (28,3%) 167 (71,7%)	χ^2=0,44; d.f.=1; P =0,51
ИМТ менее 25 кг/м^2 25 и более кг/м^2	58 (59,8%) 39 (40,2%)	114 (48,9%) 119 (51,1%)	χ^2=3,24; d.f.=1; P =0,07
Алкоголь Не употребляли Употребляли	72 (74,2%) 25 (25,8%)	175 (75,1%) 58 (24,9%)	χ^2=0,03; d.f.=1; P =0,87
Стаж курения Менее 20 пачка/лет 20 пачка/лет и более	34 (14,6%) 199 (85,4%)	15 (15,5) 82 (84,5%)	χ^2=0,04; d.f.=1; P =0,84

Продолжение Таблицы 22

Параметры	**Приверженные к назначениям**	**Не приверженные к назначениям**	**P-value**
Обострения Менее 2 х обострений 2 и более обострений	36 (37,1%) 61 (62,9%)	118 (50,6%) 115 (49,4%)	**χ^2=5,04; d.f.=1; P <0,05**
$ОФВ_1$ Менее 50% Больше 50%	72 (74,2%) 25 (25,8%)	133 (57,1%) 100 (42,9%)	**χ^2= 8,55 d.f.=1 p < 0,01**
GOLD1 **GOLD2** **GOLD3** **GOLD4**	1 (1,0%) 25 (25,8%) 42 (43,3%) 29 (29,9%)	17 (7,3%) 82 (35,2%) 100 (42,9%) 34 (14,6%)	**χ^2=15,206; d.f.=3; P<0,01**
Вопросник CAT До 10 баллов 10 баллов и больше	4 (4,1%) 93 (95,9%)	32 (13,7%) 201 (86,3%)	**χ^2= 6,39 d.f.=1; P < 0,05**
Вопросник mMRC До 2 баллов 2 балла и более	4 (4,1%) 93 (95,9%)	35 (15%) 198 (85%)	**χ^2= 7,36 d.f.=1; P < 0,05**
Эозинофилия Менее 300 клеток/мкл 300 и более клеток/мкл	82 (84,5%) 15 (15,5%)	201 (86,3%) 32 (13,7%)	χ^2= 0,17 d.f.=1 P>0,1
Индекс Кребса	2,79 [IQR:1,95-3,86]	2,72 [IQR:1,91-3,67]	P>0,1
Кашель Есть Нет	90 (92,8%) 7 (7,2%)	209 (89,7%) 24 (10,3%)	χ^2= 0,76 d.f.=1 P>0,1
Мокрота Есть Нет	76 (78,4%) 21 (21,6%)	161 (69,1%) 72 (30,9%)	χ^2= 2,89 d.f.=1 P>0,05
Гнойная мокрота Есть Нет	16 (16,5%) 81 (83,5%)	59 (25,3%) 174 (74,7%)	χ^2= 3,04 d.f.=1 P>0,05
Нарушения сна Есть Нет	45 (46,4%) 52 (53,6%)	116 (49,8%) 117 (50,2%)	χ^2= 0,32 d.f.=1 P>0,1

Продолжение Таблицы 22

Параметры	Приверженные к назначениям	Не приверженные к назначениям	P-value
Предпочли бы один раз в день препарат Да Нет	36 (37,1%) 61 (62,9%)	74 (32,2 %) 158 (67,8%)	χ^2= 1,25 d.f.=1 P>0,1
Предпочли бы два раза в день препарат Да Нет	54 (55,7%) 43 (44,3%)	65 (27,9%) 167 (71,7%)	**χ^2= 23,12** **d.f.=1;** **P< 0,001**
Предпочли бы препарат по требованию Да Нет	22 (22,7%) 75 (77,3%)	121 (51,9%) 112 (48,1%)	**χ^2= 23,86** **d.f.=1;** **P < 0,001**
Ингалятор Один тип Два и более	23 (24,7%) 73 (75,3%)	113 (48,5%) 120 (51,5%)	**χ^2=15,91** **d.f.=1;** **P < 0,001**
Обучены медработником Да Нет	81 (83,5%) 16 (16,5%)	162 (69,5%) 71 (30,5%)	**χ^2= 6,89** **d.f.=1;** **P=0,01**
Последующий контроль техники ингаляций Был Нет	69 (71,1%) 28 (28,9%)	115 (49,4%) 118(50,6%)	**χ^2= 13,16** **d.f.=1;** **P < 0,0001**
Бронхолитики короткого действия Получали Не получали	81 (83,5%) 16 (16,5%)	204 (87,3%) 29 (12,4%)	χ^2= 0,95 d.f.=1; P>0,1
Бронхолитики длительного действия Получали Не получали	88 (90,7%) 9 (9,3%)	134 (57,5%) 99 (42,5%)	**χ^2= 13,82** **d.f.=1;** **P < 0,001**
Двойные бронхолитики длительного действия Получали Не получали	35 (36,1%) 62 (63,9%)	34 (14,6%) 199 (85,4%)	**χ^2= 19,12** **d.f.=1;** **P < 0,0001**

Продолжение Таблицы 22

Параметры	**Приверженные к назначениям**	**Не приверженные к назначениям**	**P-value**
Ингаляционные глюкокортикостероиды Получали Не получали	 67 (69,1%) 30 (30,9%)	 115 (49,4%) 118 (50,6%)	**χ^2= 10,76 d.f.=1; P = 0,001**
ИГКС/ДДБА Получали Не получали	 65 (67%) 32 (33%)	 114 (48,9%) 119 (51,1%)	**χ^2= 9,02 d.f.=1; P<0,05**
СГКС не получали **СГКС получали**	64 (66%) 33 (34%)	159 (68,2%) 74 (31,8%)	χ^2= 0,160 d.f.=1; P>0,1

Пациенты с различным уровнем приверженности к терапии достоверно не различались по возрасту, по частоте употребления алкоголя, стажу курения, индексу массы тела, по выраженности кашля, наличию или отсутствию мокроты, по частоте назначения бронхолитиков короткого действия и системных глюкокортикостероидов, уровню эозинофилов периферической крови.

Пациенты с выраженными клиническими симптомами значимо чаще были привержены к терапии, чем пациенты, набравшие менее 10 баллов по шкале CAT (χ2= 6,39; d.f.=1; p <0,05). Пациенты, имевшие в анамнезе частые обострения (2 и более обострений в год) так же были более привержены к назначенной терапии (χ2=5,04; d.f.=1; p <0,05). Более выраженные обструктивные нарушения ($ОФВ_1$ менее 50%) так же влияли на уровень приверженности пациентов с ХОБЛ. Чем ниже значение $ОФВ_1$, тем более привержены пациенты к лечению (χ2= 8,55; d.f.=1; p <0,01).

Исследование доказало положительное влияние на приверженность активной позиции медработника в отношении обучения больного технике ингаляций и последующего контроля за техникой (χ2= 6,89; d.f.=1; p=0,01). Приверженные пациенты чаще были обучены использованию ингаляционным устройством и также у этих пациентов регулярно проверялась техника ингаляции (Рисунок 8).

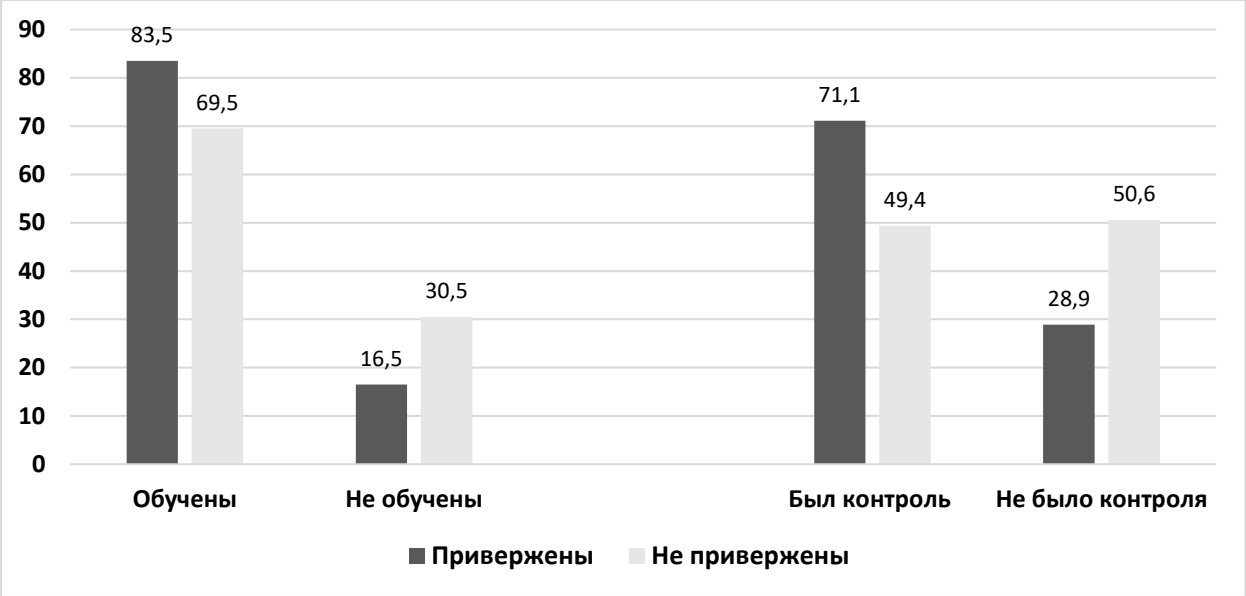

Рисунок 8 – Доля приверженных назначенной терапии пациентов среди обученных технике ингаляций на первом визите и среди тех, у кого в последующем контролировали технику ингаляций.

Если частота применения бронхолитиков короткого действия между сравниваемым подгруппами не различалась, то бронхолитики длительного действия, двойные бронходилататоры, ИГКС в сочетании с бета$_2$-адреномиметиками длительного действия чаще получали больные, приверженные к назначениям (Рисунок 9).

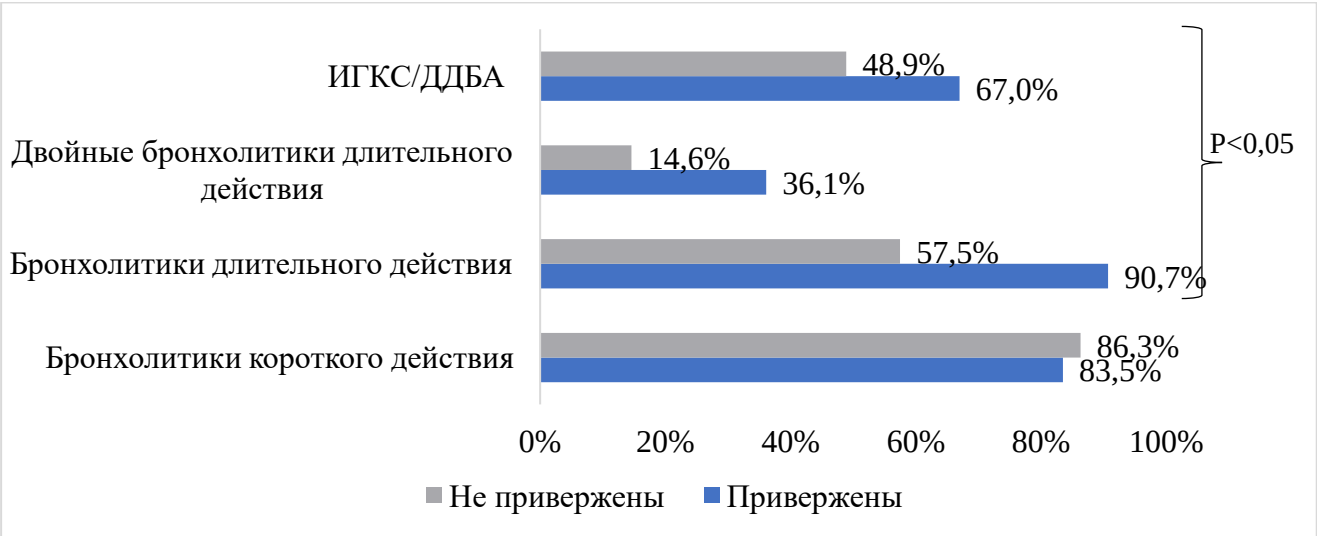

Рисунок 9 – Сравнение получаемой терапии у пациентов с различным уровнем приверженности

Среди приверженных также было больше больных, получавших комбинации с формотеролом, чем с сальметеролом, что также вполне логично, поскольку больной сразу ощущает ингаляцию формотерола, а эффект сальметерола несколько отсрочен. Более привержены были пациенты, получавшие разные типы ингаляторов, что не вполне соответствует предполагаемым представлениям о приверженности. Доля пациентов, предпочитавших пользоваться препаратом регулярно один раз в день, едва превышала 1/3 и не различалась между этими подгруппами. Но предпочтение ингалировать лекарство два раза в день было у половины приверженных к лечению пациентов и только четверть среди не приверженных. Обратная картина сложилась в отношении предпочтения применять ингалятор только по необходимости — около четверти среди приверженных и около половины — среди не приверженных. Все эти факты вполне соответствовали делению на группы — дисциплинированные пациенты были готовы к регулярным двухразовым ингаляциям, а не дисциплинированные предпочитали ингаляции от случая к случаю.

3.5 Оценка сопряжённости 2 и более обострений с другими параметрами пациентов с ХОБЛ

Большую часть когорты пациентов составлял фенотип «частые обострения» - 53,3%. Была проведена обработка только случаев с 2 и более обострениями. При анализе сопряжённости частых обострений (2 и более в течение года) значимая связь была выявлена с высокими баллами по результатам опросников CAT и mMRC (выраженность одышки и общие клинические жалобы), с частотой синдрома усталости, со снижением уровня $ОФВ_1$ менее 50% от должного и степенями тяжести ХОБЛ по GOLD 2007, в то время как количество эозинофилов $300x10^9$/л и $150x10^9$/л периферической крови, индекс массы тела не имели значимой сопряжённости (Таблица 23, Рисунок 10).

Таблица 23 – Анализ сопряжённости частых обострений с различными параметрами и терапией у пациентов с ХОБЛ (N=330)

Параметры	**Менее 2-х обострений**	**2 и более обострений**	**P-value**
ИМТ			χ^2=0,147;
Норма	82 (53,2%)	90 (51,1%)	d.f.=1;
Избыточный	72 (46,8%)	86 (48,9%)	p>0,1
$ОФВ_1$			**χ^2=12,7;**
Менее 50%	80 (51,9%)	125 (71%)	**d.f.=1;**
50% и более	74 (48,1%)	51 (29%)	**p< 0,001**
GOLD1	13 (8,4%)	5 (2,8%)	**χ^2=16,62;**
GOLD2	62 (40,3%)	45 (25,6%)	**d.f.=3;**
GOLD3	58 (37,7%)	84 (47,7%)	**p< 0,01**
GOLD4	21 (13,6%)	42 (23,9%)	
CAT			**χ^2=13,03;**
Менее 10 баллов	27 (17,5%)	9 (5,1%)	**d.f.=1;**
10 баллов и более	127 (82,5%)	167 (94,9%)	**p< 0,001**
mMRC			**χ^2=19,14;**
Менее 2-х баллов	31 (20,1%)	8 (4,5%)	**d.f.=1;**
2 балла и более	123 (79,9%)	168 (95,5%)	**p< 0,001**
Усталости нет	72 (53,7%)	32 (23,0%)	**χ^2=27,28;**
Усталость есть	62 (46,3%)	107 (77,0%)	**d.f.=1;**
			p< 0,001
Эозинофилы			χ^2=0,373;
Менее 300 клеток/мкл	134 (87,0%)	149 (84,7%)	d.f.=1;
300 и более клеток/мкл	20 (13,0%)	27 (15,3%)	p>0,1
Эозинофилы			χ^2=0,234;
Менее 150 клеток/мкл	65 (54,2%)	68 (51,1%)	d.f.=1;
150 и более клеток/мкл	55 (45,8%)	65 (48,9%)	p>0,1
Индекс Кребса	2,77 [IQR:1,87-3,73]	2,73 [IQR:2,07-3,93]	P > 0,1
Приверженность назначениям			**χ^2=5,038;**
Не привержены	118 (76,6%)	115 (65,3%)	**d.f.=1;**
Привержены	36 (23,4%)	61 (34,7%)	**p<0,05**
Не получали БКД	28 (18,2%)	17 (9,7%)	**χ^2=5,066;**
Получали БКД	126 (81,8%)	159 (90,3%)	**d.f.=1;**
			p<0,05

Продолжение Таблицы 23

Параметры	**Менее 2-х обострений**	**2 и более обострений**	**P-value**
Не получали ИГКС **Получали ИГКС**	74 (48,1%) 80 (51,9%)	52 (29,5%) 124 (70,5%)	**χ^2=17,652;** **d.f.=1;** **p<0,001**
Получали СКС **Не получали СКС**	110 (71,4%) 44 (28,6%)	113 (64,2%) 63 (35,8%)	χ^2=1,956; d.f.=1; p>0,1
Не получали ИГКС/ДДБА **Получали ИГКС/ДДБА**	90 (58,4%) 64 (41,6%)	61 (34,7%) 115 (65,3%)	**χ^2=18,717;** **d.f.=1;** **p<0,001**
Не получали БДД (без ИГКС) **Получали БДД (без ИГКС)**	138 (89,6%) 16 (10,4%)	155 (88,1%) 21 (11,9%)	χ^2=0,196; d.f.=1; p>0,1
Не получали двойные БДД **Получали двойные БДД**	131 (85,1%) 23 (14,9%)	130 (73,9%) 46 (26,1%)	**χ^2=6,232;** **d.f.=1;** **p<0,05**
Не получали тройную терапию **Получали тройную терапию**	141 (91,6%) 13 (8,4%)	137 (77,8%) 39 (22,2%)	**χ^2=11,643;** **d.f.=1;** **p<0,01**

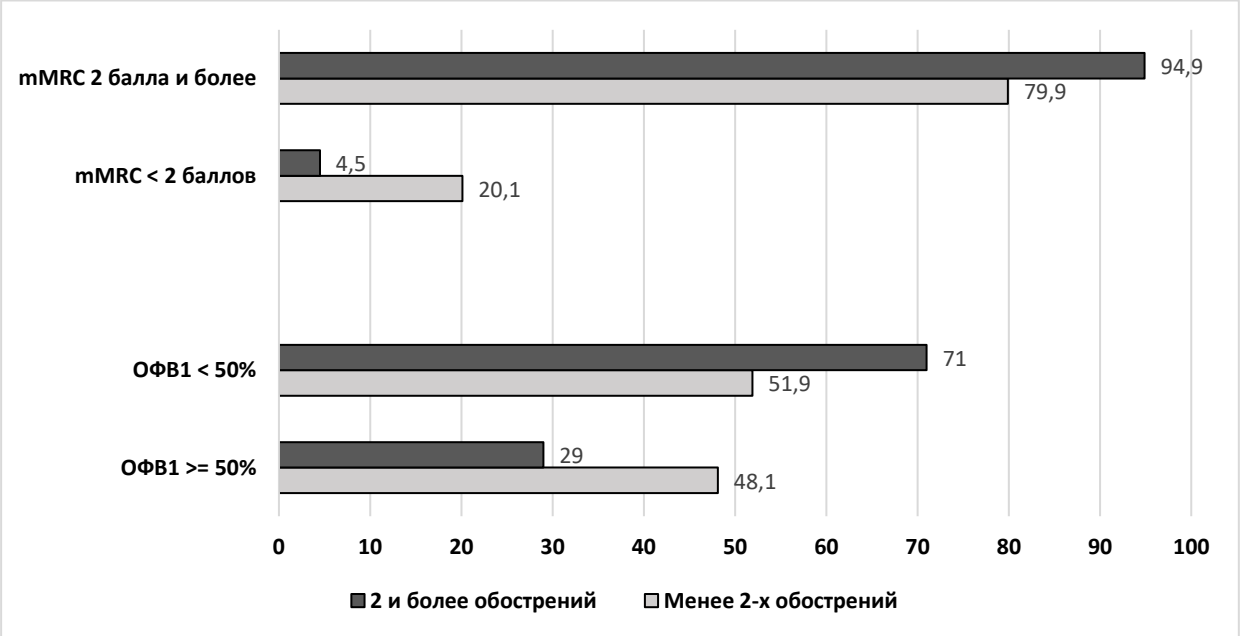

Рисунок 10 – Шкала mMRC и значения $ОФВ_1$ у пациентов с ХОБЛ с частыми и редкими обострениями.

Снижение $ОФВ_1$ ниже 50% от должного имело высоко значимую сопряжённость со значениями вопросника mMRC в 2 балла и выше (χ^2=25,013; d.f.=1; p <0,001). Зависимости снижения $ОФВ_1$ от уровня эозинофилии периферической крови выявлено не было.

Отношение шансов развития 2-х и более обострений у пациентов с уровнем $ОФВ_1$ менее 50% от должного было 1,55 (ДИ 95% 1,2–2,0). При сравнении распределения пациентов по типам ABCD согласно классификации GOLD 2017 года у больных с наличием в периферической крови 300x10^9/л эозинофилов и более и без эозинофилии не выявило достоверных различий: 6,4%, 8,5%, 2,1% и 83% против 5,3%, 14,1%, 4,9% и 75,7% соответственно типам ABCD (P>0,1).

Индекс массы тела не имел сопряжённости с частотой обострений как при делении пациентов по уровню избыточной массы тела (более 25 кг/м^2) — χ^2=0,147; d.f.=1; P>0,1; так и при делении по полным критериям ВОЗ (менее 18,5 кг/м^2, 18,5-24,99 кг/м^2, 25-29,99 кг/м^2 и 30 кг/м^2 и более) — χ^2=0,276; d.f.=3; P>0,1.

Анализ проводимой терапии показал, что более интенсивная и адекватная тяжести терапия имела сопряжённость с высокой частотой обострений ХОБЛ (Таблица 23), при этом привержены лечению чаще были пациенты с частыми обострениями. Двойная бронходилатация, тройная терапия, ИГКС/ДДБА соответствовали современным клиническим рекомендациям.

Дополнительно была оценена сопряжённость между госпитализациями и назначением лечения. Назначение всех видов лечения ХОБЛ в соответствии с клиническими рекомендациями имели статистически значимую сопряженность с госпитализациями, включая системные ГКС (χ^2=33,561; d.f.=1; P<0,001), чего не было только при частых обострениях без госпитализаций.

При сравнении пациентов с пограничным уровнем эозинофилов в 150 клеток в 1 мкл значимых различий между подгруппами установлено не было ни по характеризующим их параметров, ни по частоте назначенной терапии.

Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи между количеством обострений в течение года и суммой баллов по шкале CAT (r_{xy}=0,364; p<0,0001), с выраженностью одышки по шкале mMRC (r_{xy}=0,381;

p<0,0001) и уровнем усталости по результатам опросника FAS (r_{xy}=0,130; p=0,018). Обратные корреляционные связи количества обострений были выявлены с уровнем ОФВ1% (r_{xy}=- 0,306; p<0,0001), уровнем сатурации крови (r_{xy}=- 0,225; p<0,0001) и показателями ФЖЕЛ (r_{xy}=- 0,251; p<0,0001). Почти все выявленные связи имели заметную тесноту по шкале Чеддока (кроме усталости, уровня ФЖЕЛ и сатурацией, где сила связи была слабой).

3.6. Оценка эозинофилии у больных ХОБЛ

Для оценки роли возможной связи уровня эозинофилов периферической крови с другими параметрами больных ХОБЛ были сопоставлены пациенты с уровнем эозинофилов периферической крови в 300 и более клеток в 1 мкл (47 пациентов) и менее этого значения (206 пациентов). Для повышения точности анализа были исключены случаи, где число эозинофилов было равно нулю, поскольку лаборатории могли использовать автоматические анализаторы, не оценивающие долю эозинофилов. Результаты расчетов критерия ХИ-квадрат Пирсона представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Сопоставление параметров пациентов с ХОБЛ с разным количеством эозинофилов периферической крови (N = 253)

Параметры	**Эозинофилы <300 кл/мкл (N=206)**	**Эозинофилы ≥300 кл/мкл (N=47)**	**P-value**
Тип A	10 (4,9%)	3 (6,4%)	χ^2=2,253;
Тип B	30 (14,6%)	4 (8,5%)	d.f.=3;
Тип C	10 (4,9%)	1 (2,1%)	P>0,1
Тип D	156 (75,7%)	39 (83,0%)	
Возраст			χ^2=0,272;
менее 60 лет	65 (31,8%)	13 (27,7%)	d.f.=1;
60 лет и старше	141 (68,4%)	34 (72,3%)	P>0,1
ИМТ			χ^2=0,046;
Норма	106 (51,5%)	25 (53,5%)	d.f.=1;
Избыточная	100 (48,5%)	22 (46,8%)	P>0,1

Продолжение Таблицы 24

Параметры	**Эозинофилы <300 кл/мкл (N=206)**	**Эозинофилы ≥300 кл/мкл (N=47)**	**P-value**
Обострения Менее 2-х 2 и более	 100 (48,5%) 106 (51,5%)	 20 (42,6%) 27 (57,4%)	χ^2=0,551; d.f.=1; P>0,1
Обострения и госпитализации Нет Да	 40 (19,4%) 166 (80,6%)	 7 (14,9%) 40 (85,1%)	χ^2=0,518; d.f.=1; P>0,1
Опросник CAT Менее 10 баллов 10 баллов и более	 24 (11,7%) 182 (88,3%)	 4 (8,5%) 43 (91,5%)	χ^2=0,383; d.f.=1; P>0,1
Шкала mMRC Менее 2-х баллов 2 балла и более	 26 (12,6%) 180 (87,4%)	 6 (12,8%) 41 (87,2%)	χ^2=0,001; d.f.=1; P>0,1
$ОФВ_1$ менее 50% **$ОФВ_1$ 50% и более**	135 (65,5%) 71 (34,5%)	26 (55,3%) 21 (44,7%)	χ^2=1,726; d.f.=1; P>0,1
GOLD1 **GOLD2** **GOLD3** **GOLD4**	15 (7,3%) 56 (27,2%) 92 (44,7%) 43 (20,8%)	0 21 (44,7%) 20 (42,6%) 6 (12,8%)	**χ^2=8,609;** **d.f.=3;** **P<0,05**
Сопутствующие заболевания Отсутствие Наличие	 42 (20,4%) 164 (79,6%)	 10 (21,3%) 37 (78,7%)	χ^2=0,018; d.f.=1; P>0,1
Усталости нет **Усталость есть**	64 (38,8%) 101 (61,2%)	17 (38,6%) 27 (61,4%)	χ^2=0,001; d.f.=1; P>0,1
Индекс Кребса	2,87 [IQR 2,06-3,89]	2,22 [1,6-2,86]	P>0,1
Приверженные **Не приверженные**	147 (71,4%) 59 (28,6%)	32 (68,1%) 15 (31,9%)	χ^2=0,198; d.f.=1; P>0,1

Продолжение Таблицы 24

Параметры	**Эозинофилы <300 кл/мкл (N=206)**	**Эозинофилы ≥300 кл/мкл (N=47)**	**P-value**
Не получали БКД **Получали БКД**	22 (10,7%) 184 (89,3%)	9 (19,1%) 38 (80,9%)	χ^2=2,553; d.f.=1; P>0,1
Не получали СКС **Получали СКС**	143 (69,4%) 63 (30,6%)	30 (63,8%) 17 (36,2%)	χ^2=0,553; d.f.=1; P>0,1
Не получали ИГКС **Получали ИГКС**	80 (38,8%) 126 (61,2%)	10 (21,3%) 37 (78,7%)	**χ^2=6,644** **d.f.=1;** **P<0,05**
Не получали ИГКС/ДДБА **Получали ИГКС/ДДБА**	96 (46,6%) 110 (53,4%)	14 (29,8%) 33 (70,2%)	**χ^2=4,403** **d.f.=1;** **P<0,05**
Не получали двойные БДД **Получали двойные БДД**	168 (81,6%) 38 (18,4%)	34 (72,3%) 13 (27,7%)	χ^2=2,018; d.f.=1; P>0,1
Не получали тройную терапию **Получали тройную терапию**	177 (85,9%) 29 (14,1%)	37 (78,7%) 10 (21,3%)	χ^2=1,521; d.f.=1; P>01

Доля пациентов с эозинофилией в обследованной группе пациентов с ХОБЛ составляла 18,58%. Доля пациентов с эозинофилией и 2 и более обострениями в течение года — 16,2%, с эозинофилией и 2 и более обострениями в течение года и хотя бы одной госпитализацией — 15,8% (Рисунок 11), а сочетание эозинофилии со снижением $ОФВ_1$ ниже 50% должных величин было у 10,3%. Пациенты, у которых была эозинофилия, 2 и более обострений в течение года и $ОФВ_1$ ниже 50% должных величин составили 6,7%, если еще учесть хотя бы 1 госпитализацию — то 9,9%.

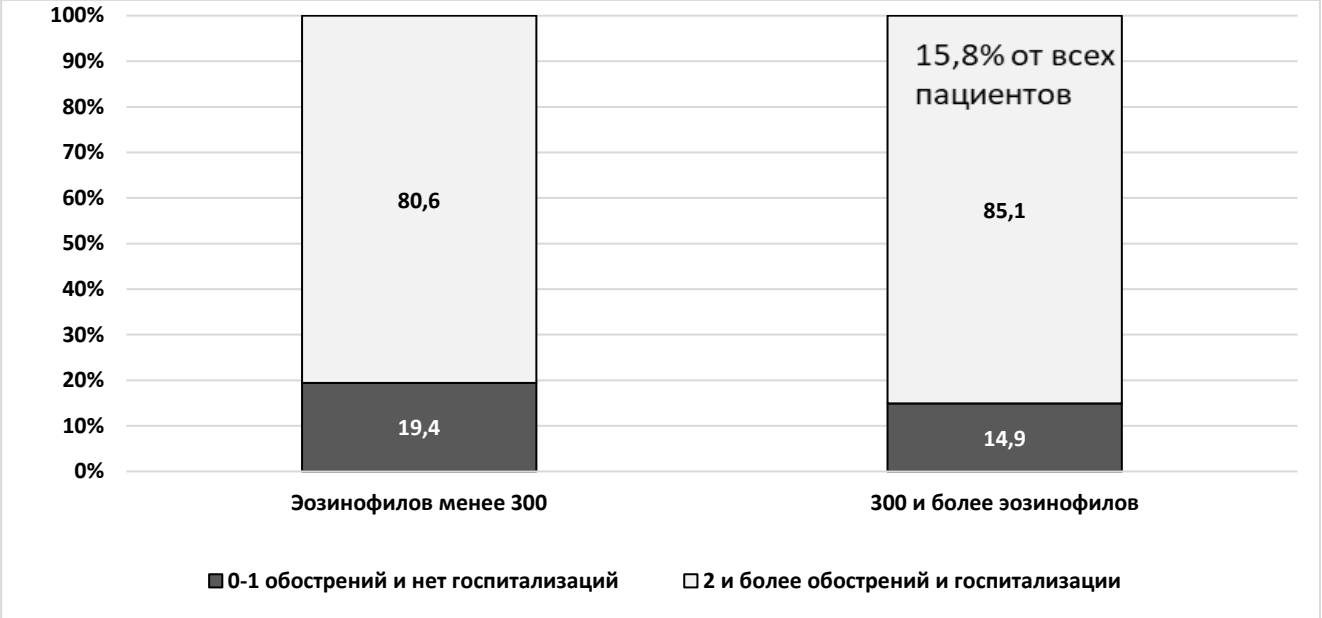

Рисунок 11 – Распределение больных ХОБЛ с разной частотой обострений и разным количеством эозинофилов периферической крови (N=253).

Проведённый анализ выявил значимую сопряжённость спирометрических критериев ХОБЛ (GOLD 2007) с уровнем эозинофилов. Среди пациентов с 300 и более эозинофилов реже встретились больные с крайне тяжёлой ХОБЛ (12,8% против 20,8%) и, наоборот, чаще со среднетяжёлым течением (44,7% против 27,2%). Статистически значимая сопряжённость была с назначением ингаляционных ГКС как всех в целом, так и комбинации ИГКС/ДДБА.

3.7. Оценка синдрома усталости у пациентов с ХОБЛ

Пациенты с ХОБЛ (N=273), включенные в исследование, были опрошены на предмет наличия общей усталости с помощью вопросника FAS. По итогам анализа опросника ответов 104 (38,1%) пациента не ощущали чувство усталости, 154 (56,4%) – имели усталость и 15 (5,5%) отмечали существенный уровень усталости.

Пациенты со значимым уровнем усталости статистически значимо чаще были старше 60 лет, имели частые обострения в анамнезе, госпитализации, высокие баллы по опроснику CAT и шкале mMRC, более выраженные снижение спирометрических показателей ($ОФВ_1$ ниже 50%) и чаще имели сопутствующую патологию. Усталость с равной частотой встречалась у пациентов с типами B и C

(42,9% и 38,5%, соответственно) — в подгруппах с разной частотой обострений и госпитализаций. Высокая частота усталости среди пациентов с типом D (72,3%) свидетельствовала о существенном вкладе этого синдрома в оценку своего состояния пациентами. Это подтверждалось значимой сопряженностью наличия усталости и шкалой вопросника CAT (χ^2=17,28; d.f.=1; p<0,001).

Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи уровня баллов по шкале FAS с суммой баллов по шкале CAT (r_{xy}=0,490; p<0,0001), с выраженностью одышки по шкале mMRC (r_{xy}=0,554; p<0,0001), числом обострений (r_{xy}=0,346; p<0,0001) и возрастом (r_{xy}=0,180; p=0,003). Обратные корреляционные связи уровня усталости по результатом баллов по шкале FAS были выявлены с уровнем ОФВ1 (r_{xy}=- 0,322; p<0,0001), уровнем сатурации крови (r_{xy}=- 0,182; p=0,003) и показателями ФЖЕЛ (r_{xy}=- 0,360; p<0,0001). Почти все выявленные связи имели заметную тесноту по шкале Чеддока (кроме возраста и сатурации крови, где сила связи была слабой).

Параметры лейкоцитарной формулы, уровень приверженности пациентов к лечению и индекс массы тела не имели сопряжённости со значимым уровнем усталости. Параметры с пациентов с наличием усталости или без неё представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Параметры с пациентов с ХОБЛ при отсутствии и наличии усталости (N=273)

Параметры	**Отсутствие усталости (N=104)**	**Наличие усталости (N=169)**	**P-value**
Тип A **Тип B** **Тип C** **Тип D**	16 (100%) 24 (57,1%) 8 (61,5%) 56 (27,7%)	0 18 (42,9%) 5 (38,5%) 146 (72,3%)	**χ^2=44,71;** **d.f.=3;** **P<0,001**
Возраст менее 60 лет 60 лет и старше	 38 (36,5%) 66 (63,5%)	 41 (24,3%) 128 (75,75)	**χ^2=4,72;** **d.f.=1;** **P<0,05**

Продолжение Таблицы 25

Параметры	**Отсутствие усталости (N=104)**	**Наличие усталости (N=169)**	**P-value**
ИМТ Норма Избыточная	 48 (46,2%) 56 (53,8%)	 98 (58%) 71 (42%)	χ^2=3,62; d.f.=1; P>0,05
Обострения Менее 2-х 2 и более	 72 (69,2%) 32 (30,8%)	 62 (36,7%) 107 (63,3%)	**χ^2=27,3;** **d.f.=1;** **P<0,001**
Не было госпитализаций **≥1 госпитализация**	46 (44,2%) 58 (55,8%)	25 (14,8%) 144 (85,2%)	**χ^2=28,99;** **d.f.=1;** **P<0,001**
Опросник CAT Менее 10 баллов 10 баллов и более	 25 (24%) 79 (76%)	 11 (6,5%) 158 (93,5%)	**χ^2=17,3;** **d.f.=1;** **P<0,001**
Шкала mMRC Менее 2-х баллов 2 балла и более	 28 (26,9%) 76 (73,1%)	 10 (5,9%) 159 (94,1%)	**χ^2=23,7;** **d.f.=1;** **P<0,001**
$ОФВ_1$ менее 50% **$ОФВ_1$ 50% и более**	47 (45,2%) 57 (54,8%)	117 (69,2%) 52 (30,8%)	**χ^2=15,5;** **d.f.=1;** **P<0,001**
GOLD1 **GOLD2** **GOLD3** **GOLD4**	12 (75%) 46 (49,5%) 37 (31,9%) 9 (18,8%)	4 (25%) 47 (50,5%) 79 (68,1%) 39 (81,3%)	**χ^2=23,84;** **d.f.=3;** **P<0,001**
Эозинофилы Менее 300 клеток/мкл 300 и более клеток/мкл	 87 (83,7%) 17 (16,3%)	 142 (84%) 27 (16%)	χ^2=0,007; d.f.=1; P>0,7
Индекс Кребса	2,72 [IQR 1.82-3,71]	2,69 [IQR 1,92-3,94]	 P>0,1
Приверженные **Не приверженные**	78 (75%) 26 (25%)	114 (67,5%) 55 (32,5%)	χ^2=1,76; d.f.=1; P=0,185

Рисунок 12 отражает частоту снижения $ОФВ_1$, увеличения баллов шкалы mMRC и обострений у пациентов с ХОБЛ с наличием усталости и без неё.

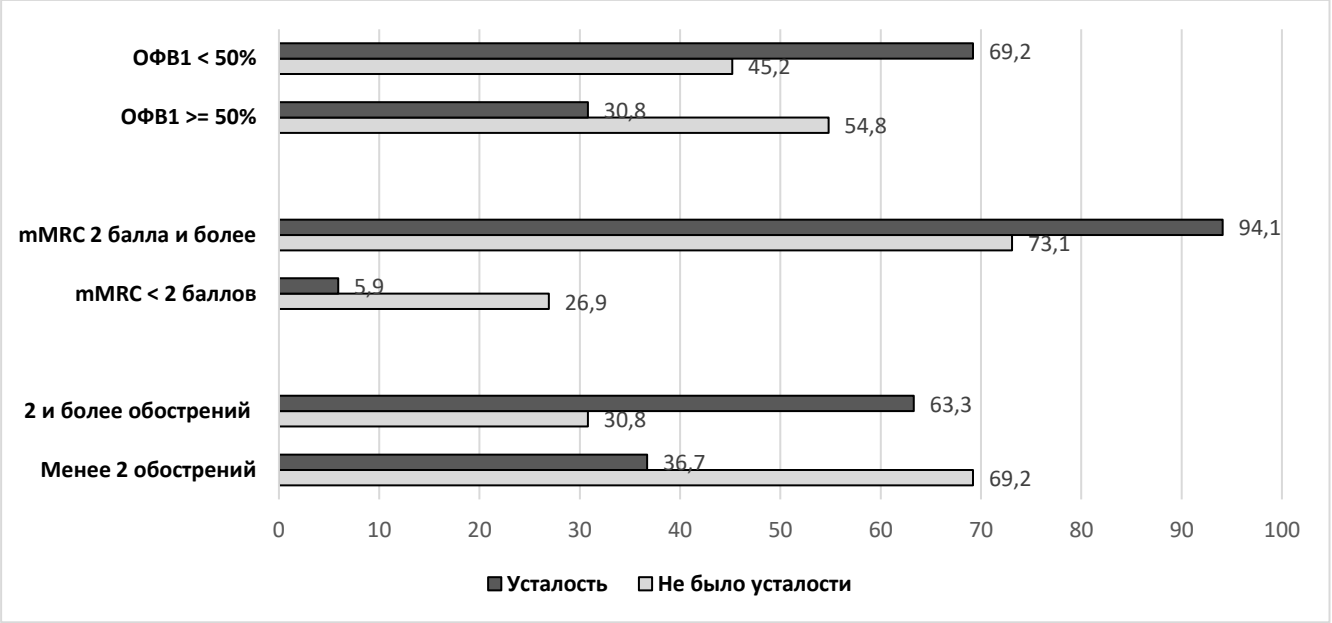

Рисунок 12 – Частота снижения $ОФВ_1$, увеличения баллов шкалы mMRC и обострений у пациентов с ХОБЛ с наличием усталости и без неё.

При детальном сравнении частоты усталости в зависимости на наличия сопутствующей патологии были получены статистически значимые различия у пациентов с наличием гипертонической болезни (p=0,014), ишемической болезни сердца (p=0,009), хронической сердечной недостаточностью (p=0,005) и сахарным диабетом (p=0,042). Между всеми сопоставляемыми признаками отмечалась слабая сила связи (V Крамера 0,1-0,2). Результаты представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Сопоставление коморбидной патологии у пациентов с наличием и отсутствием усталости

Признак	**Отсутствие усталости**		**Наличие усталости**		**p**	**ОШ; 95 % ДИ**
	Абс.	**%**	**Абс.**	**%**		
ГБ	58	55,8%	119	70,4%	**0,014**	1,88; 1,14-3,14
ГЭРБ	9	8,7%	20	11,8%	0,41	1,42; 0,62 – 3,24
Аденома п\ж	5	4,8%	16	9,5%	0,161	2,07; 0,74 – 5,83
ИБС	23	22,1%	63	37,3%	**0,009**	2,09; 1,19-3,66

Продолжение Таблицы 26

Признак	**Отсутствие усталости**		**Наличие усталости**		**p**	**ОШ; 95 % ДИ**
	Абс.	**%**	**Абс.**	**%**		
ХСН	27	26%	72	42,6%	**0,005**	2,18; 1,24-3,61
Сахарный диабет	2	1,9%	13	7,7%	**0,042**	4,25; 0,93-19,23
Сопутствующие заболевания	70	67,3%	141	83,4%	**0,002**	2,45; 1,38–4,35

Подробный анализ выраженности проявлений усталости в зависимости от различных клинических проявлений заболевания выявил статистически значимые различия у пациентов с жалобами на нарушения сна (p=0,001), на ранние пробуждения (p=0,002) и наличием проблем с засыпанием (p=0,006). Результаты представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Клинические проявления заболевания у пациентов с различным уровнем усталости

Признак	**Отсутствие усталости (N=104)**		**Наличие усталости (N=169)**		**p**	**ОШ; 95 % ДИ**
	Абс.	**%**	**Абс.**	**%**		
Кашель	93	89,4%	152	89,6%	0,891	1,06; 0,48 – 2,36
Мокрота	69	66,3	123	72,8	0,258	1,36; 0,79 – 2,30
Гнойная мокрота	15	14,4	40	23,7	0,064	1,84; 0,96 – 3,53
Нарушения сна	32	30,8	87	51,5	**0,001**	2,39; 1,43-3,99
Ранние пробуждения	44	42,3%	104	61,5	**0,002**	2,18; 1,33-3,59

Продолжение Таблицы 27

Признак	**Отсутствие усталости (N=104)**		**Наличие усталости (N=169)**		**p**	**ОШ; 95 % ДИ**
	Абс.	**%**	**Абс.**	**%**		
Проблемы с засыпанием	54	51,9%	116	68,26	**0,006**	2,03; 1,23-3,35

Пациенты получающие ингаляционные и системные стероиды в составе назначаемой терапии чаще испытывали выраженный уровень усталости, чем пациенты, получающие бронхолитики короткого и длительного действия. Анализ получаемой терапии представлен в Таблице 28.

Таблица 28 – Сопоставление получаемой терапии у пациентов с наличием и отсутствием усталости

Признак	**Отсутствие усталости (N=104)**		**Наличие усталости (N=169)**		**p**	**ОШ; 95 % ДИ**
	Абс.	%	Абс.	%		
ИГКС	44	42,3%	98	58%	0,012	1,88; 1,15-3,09
СКС	20	19,2%	62	36,7%	0,002	2,43; 1,36- 4,34
СКС+ИГКС	13	12,5%	50	29,6%	0,001	2,94 1,51 – 5,74
БДД без ИГКС	14	13,5%	14	8,3%	0,171	0,58; 0,26 – 1,27
Двойные БДД	18	17,3%	39	23,1	0,255	1,43; 0,77 – 2,67
БКД	88	84,6%	141	83,4%	0,796	0,92; 0,47 – 1,79

Этот этап работы показал, что синдром усталости является значимым показателем качества жизни больных ХОБЛ, сопряжённым с основными критериями тяжести течения этого заболевания и объёмом проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное диссертационное исследование было проведено ввиду высокой актуальности анализа ведения пациентов с ХОБЛ в клинической практике. Несмотря на большой накопившийся мировой опыт, продолжаются исследования по оценке распространённости и этиологии этого заболевания [172], наряду с контролируемыми клиническими исследованиям, ставшими основой руководств и клинических рекомендаций, проводится ретроспективный анализ результатов наблюдений за пациентами с ХОБЛ [88, 192]. Представленная работа является срезом данных больных ХОБЛ, обратившихся на третий уровень оказания медицинской помощи в условиях реальной клинической практики в Республике Татарстан. Местом обследования и сбора данных о больных были выбраны ключевые многопрофильные учреждения, в которых диагноз ХОБЛ выставлялся с участием региональных экспертов.

Среди пациентов абсолютное большинство составили мужчины. Этот факт следует учитывать при интерпретации и экстраполяции результатов. Гендерные особенности ХОБЛ были изучены при метаанализе результатов 156 клинических исследований, включавших более 3 млн наблюдений, в котором было показано, что в общей популяции среди мужчин ХОБЛ встречается в 8,16% случаев, а среди женщин — в 6,16% [123]. В нашем исследовании большинство больных (пик Гаусового распределения) были в возрасте от 60 до 69 лет, а в упомянутом выше метаанализе пик распространённости был в возрастной группе 70+ как у мужчин, так и женщин [123].

ИМТ примерно у половины больных ХОБЛ был нормальным, но у другой половины, он чаще был повышен, а у 22,1% пациентов было ожирение. ИМТ имел значимую сопряженность с тяжестью течения болезни, обратную тяжести болезни, частота избыточной массы тела нарастала от крайне тяжёлой к лёгкой ХОБЛ от 31,7% до 72,2%. При типе А ХОБЛ избыточная масса была у 75% пациентов, а при типе D 47,7%. В то же время синдром усталости встречался реже у пациентов с избыточной массой тела. Роль массы тела в течении и прогнозе ХОБЛ весьма

противоречива. При анализе результатов двух больших рандомизированных исследований ХОБЛ TIOSPIR и UPLIFT было установлено, что пациенты с избыточным весом и ожирением имели лучшую исходную функцию легких по сравнению с другими классами ИМТ, а с недостаточным весом имели значительно более высокий риск смерти [167]. Турецкие исследователи показали, что пациенты с ХОБЛ и недоеданием, с низким ИМТ спирометрические параметры были значительно ниже [185]. Итальянские исследователи отметили так называемый «парадокс ожирения», при котором избыточный вес или ожирение связаны с лучшим прогнозом у субъектов, страдающих хроническими заболеваниями. Они привели данные о защитном эффекте ожирения на смертность от всех причин у пациентов с ХОБЛ, причём «парадокс» более очевиден для субъектов с тяжелой бронхиальной обструкцией (с более низким $ОФВ_1$) [64]. Американские исследователи в своей работе также подтвердили существование «парадокса» ожирения. Однако «защитные» свойства ожирения не подтверждались при очень высоких значениях ИМТ> 40 кг/м^2, что позволяет предположить, что ожирение не может считаться благоприятным фактором при крайних степенях ожирения [69]. Проведенная нами работа подтвердила наличие «парадокса ожирения» в условиях реальной клинической практики в Татарстане.

В целом, обследованные больные по анамнестическим, клиническим, функциональным и лабораторным данным полностью соответствовали признакам, описанным в национальных клинических рекомендациях и глобальной инициативе GOLD последнего пересмотра [16, 130]. Анализ проводившейся терапии пациентов с ХОБЛ выявил характерные для этого заболевания проблемы, среди которых избыточно частое применение бронхолитиков короткого действия в 86,4% случаев, избыточное назначение ИГКС в 61,8% случаев (во всех случаях в сочетании с различными бронхолитиками), тогда как двойные бронхолитики длительного действия получал только каждый пятый пациент. Выявленные проблемы характерны в целом для практики ведения больных ХОБЛ. Так американские исследователи также констатировали избыточное применение БКД, которое сопровождалось ухудшением увеличением тяжести течения болезни [175]. Частота

БКД часто рассматриваются, как критерий достижения контроля над ХОБЛ, а их применение в исследованиях бронхолитиков длительного действия вносит неточности в результаты [199]. Об актуальности проведённого исследования свидетельствует отсутствие полного единства в назначении терапии ХОБЛ. В недавно опубликованной работе из Испании, в которой в качестве критериев выбора лечения 467 пациентам использовали $ОФВ_1$%д, обострения, одышку при первой оценке состояния, эозинофилию крови и степень обратимости после бронхолитика, между документом GOLD и испанскими рекомендациями по ХОБЛ (GesEPOC) совпадение в назначения было низким [100]

В нашем исследовании опрос пациентов показал, что они хотели пользоваться именно БКД с помощью дозирующих аэрозольных ингаляторов, а приверженными рациональным назначениям врача пациенты становились только при тяжёлом течении ХОБЛ. Проблема рационального применения ИГКС при ХОБЛ также имеет международное звучание. Шведские исследователи на основании анализа национального регистра пациентов отметили избыточное, без должных показаний назначение ИГКС — в 46% случаев, при этом значительная часть пациентов с высоким риском обострений не получала лечения ИКС [58]. Актуальность постоянного анализа реальной клинической практики подчёркивали и отечественные эксперты, как в связи с модификацией документа GOLD, так и в связи с появлением тройных ингаляционных препаратов [8].

Анализ распределения пациентов с ХОБЛ согласно трём классификациям GOLD, которые менялись в течение 10 лет, показал, что первая (на основании спирометрии, GOLD 2007) и последняя (GOLD 2017) существенно дополняли друг друга, отражая различные признаки одной болезни. Переход от «спирометрической» к «клинической» классификации ХОБЛ требует анализа и осмысления, поскольку непосредственно влияет на выбор рекомендуемой терапии. Так, при делении по степеням нарушения функции внешнего дыхания обследованная группа была в значительной степени гетерогенной, что обосновывало, например, применение ИГКС в 55,2% случаев. При пересчете тех же больных по классификации 2017 года доля группы D достигала до 78,2%. При

рассмотрении пациентов с точки зрения спирометрических критериев тяжести течения ХОБЛ вполне логично нарастала доля пациентов с типом D от GOLD1 к GOLD4 — от 27,8% до 92,1%. Пациенты с типом A встречались только при GOLD1 и GOLD2. Пациенты с типом B встречались практически с равной частотой при GOLD1 и GOLD2 — 22,2% и 19,6%, соответственно, а также при GOLD3 и GOLD4 — 9,2% и 7,9%. Пациенты с типом C встречались редко, и только при GOLD1 имели частоту 22,2%. Иначе говоря, GOLD1-2 были достаточно неоднородны по частоте деления на типы ABCD, только как при GOLD2-3 чётко доминировал тип D.

Логика спирометрического деления в нашем исследовании подтверждалась значимой сопряжённостью с ответами на вопросники CAT и mMRC, частотой обострений и госпитализаций, гнойностью мокроты, нарушением сна, с синдромом усталости. Частота назначения бронхолитиков длительного действия, ИГКС, системных ГКС, двойных и тройных схем нарастали вместе с тяжестью ХОБЛ. Не удивительно, что в исследованиях 2021 года продолжают применять спирометрическую классификацию GOLD [155], и спирометрическая градация имеет значимую взаимосвязь с данными компьютерной томографии при ХОБЛ [44]. При анализе данных пациентов с ХОБЛ с согласно типам ABCD они были неоднородны по распределению спирометрических нарушений. Тяжесть вентиляционных нарушений нарастала в последовательности A-C-B-D. В подгруппе с типом D более четверти пациентов имели лёгкое или среднетяжёлое течение ХОБЛ согласно GOLD 2007. То есть не было строгого параллелизма со спирометрией.

Тему сопоставления двух классификаций ХОБЛ согласно GOLD различных пересмотров, подняли в 2014 года два ведущих эксперта этой глобальной инициативы [227]. Они отметили, что до 2011 года все клинические исследования и доказательства эффективности препаратов строились именно на спирометрической оценке тяжести и их экстраполяция, согласно новым типам, требует новых клинических исследований. Но в нашем исследовании только в отношении типа D, был выявлен параллелизм в оценке клинической и функциональной оценке тяжести течения ХОБЛ. В настоящее время проводится

анализ влияния изменений этих типов деления пациентов ХОБЛ на их клиническую оценку. В международном исследовании 819 больных ХОБЛ было показано влияние перегруппировки больных ХОБЛ на оценку тяжести, коморбидности и смерти в каждой группе. Даже при сопоставлении классификации 2015 и 2017 GOLD ABCD доля больных в группах C и D снизилась на половину (20,5% vs. 11,2% и 24,6% vs. 12,9%). Согласно критериям 2015 года в группе D были больше больных, чем в B, а по градациям 2017 года они стали сходными. В 2017 году индекс BODE и риск смерти был выше в группах B и D, чем в A и C. Риск смерти лучше прогнозировала система деления 2015 года, чем 2017 года. Был сделан вывод о том, что сравнение критерием GOLD 2015 и 2017 выявило достоверное смещение больных из групп C и D в группы A и B. Новая система деления выравнивает шкалу коморбидности Чарлсона во всех группах и минимизирует различия в BODE между группами B и D, делая риск смерти в этих группах сходным [83].

Испанские исследователи отметили, что согласно GOLD 2017 смертность в группах B (16%) и D (18%) была сходной, с равной степенью ограничения воздушного потока, и равными ведущими факторами риска смерти. Результаты продольного и поперечного исследования показали влияние исключения $ОФВ_1$ из классификации GOLD 2017, и выявили клиническое значение оценки симптомов в лечении больных ХОБЛ и прогностический потенциал $ОФВ_1$. Аналогичным образом, $ОФВ_1$ был выше в группах C и D (и ниже в группах A и B) согласно GOLD 2017, чем в GOLD 2011. Работа показала, что самостоятельным предиктором смерти при ХОБЛ были значения $ОФВ_1$, а также «закрепляющий» эффект $ОФВ_1$ (присутствующий в 2011 г. и отсутствующий в 2017 г.), что может иметь последствие в виде изменения терапии. Например, учитывая, что лечение ингаляционными кортикостероидами нацелено на обострения, понижение статуса многих пациентов D до категории B (без частых обострений) может побудить этих пациентов пересмотреть и в итоге отменить это лечение. Авторы подчеркнули, что эти наблюдения помогают отделить роль прогноза смертности ($ОФВ_1$) от роли руководства по фармакологическому лечению (A-D) у пациентов с ХОБЛ [108]. В

Греции при распределении больных согласно GOLD 2017 60% пациентов были отнесены к группе B, в то время как остальные пациенты попадали в группы A (18%) и D (21%), и лишь незначительное меньшинство пациентов принадлежало к группе C [80].

В нашей работе также меньшинство (3,9%) было отнесено к группе C, но в 78,2% пациенты были в группе D. Анализ литературы и проведённое нами исследование свидетельствуют в поддержку позиции отечественных экспертов, которые не включили градации ХОБЛ в обязательную формулировку диагноза согласно GOLD 2017, а создали лаконичные рекомендации и оптимальную схему лечения этих пациентов [16].

Разработка международных и национальных клинических рекомендаций дают опорные точки для рационального лечения ХОБЛ, однако не менее важной проблемой является приверженность пациентов этим назначениям. Выполнение пациентами предписаний врача определяется уровнем его терапевтического сотрудничества, которое было подтверждено в нашей работе только у 97 пациентов (29,4%) посредством отечественного вопросника [29]. Интерпретация результатов показала, что привержены к назначениям пациенты с большей частотой обострений, с более низкими значениями $ОФВ_1$, с большей частотой крайне тяжёлого течения ХОБЛ согласно GOLD 2007, с большей частотой высоких баллов по вопросникам CAT и mMRC. Это созвучно исследованию, в котором приверженность лечению ХОБЛ была у пациентов с большим бременем симптомов [141]. Приверженные назначениям пациенты значимо чаще были обучены медработником технике ингаляций и эту технику чаще проверяли впоследствии, что полностью созвучно международному исследованию, в котором была доказана значимость обучения пациентов при достижении приверженности [96]. Приверженные терапии в 3 раза чаще получали двойные бронхолитики длительного действия, почти в 2 раза чаще любые бронхолитики длительного действия и значимо чаще комбинации ИГКС/ДДБА, однако частота применения БКД была высокой у всех и не зависела от приверженности. Не приверженные назначениям отдавали предпочтения лечению только по необходимости. Пациенты

с различным уровнем приверженности к терапии не различались по возрасту, по частоте употребления алкоголя, стажу курения, индексу массы тела, по выраженности кашля, наличию или отсутствию мокроты, по частоте назначения бронхолитиков короткого действия и системных глюкокортикостероидов, уровню эозинофилов периферической крови. Значимость приверженности подтверждена работой, в которой показаны экономические преимущества ведения больных ХОБЛ, приверженных назначениям врачей [221]. Интересно, что турецкие исследователи, используя другой инструмент оценки приверженности ARMS-7, установили связь с длительностью диагностики ХОБЛ, общим количеством назначенных препаратов, ИМТ, сопутствующими заболеваниями и стажем курения [168], чего не было у наших пациентов. Исследователи из США у пациентов с тяжёлым течением ХОБЛ отметили высокий уровень приверженности —80,1%, но 41% сообщили о проблемах с оплатой лекарств, а 20,1% сообщили о пропаже лекарств из-за их стоимости [202]. Это согласуется и с нашими результатами, где при ХОБЛ с типом D привержено было 84,5% пациентов, а GOLD 3–4–73,2%. Таким образом, проведённая нами работа показала, что привержены назначениям менее трети всех обследованных пациентов с ХОБЛ, и эта приверженность определялась тяжестью состояния, которое, вероятно, вынуждало пациентов обращаться к врачу и выполнять назначения.

Обострения ХОБЛ являются событиями, которые существенно ухудшают прогноз течения заболевания и увеличивают вероятность летального исхода [84, 177]. Более половины пациентов, включенных в наше исследование, имели фенотип «частые обострения». Выраженность одышки (шкала mMRC) и высокий балл вопросника CAT имели значимую сопряженность с частыми обострениями. Эти данные были созвучны исследованиям японских и китайских исследователей, в которых оба эти вопросника также показали себя чувствительными индикаторами обострений ХОБЛ и их предотвращения [85, 179]. Наличие двух и более обострений ХОБЛ в течение года имело значимую сопряженность со снижением $ОФВ_1$ менее 50% от должного и со степенями тяжести течения ХОБЛ согласно GOLD 2007, основанным на том же показателе. То есть фенотип ХОБЛ с частыми

обострениями сопровождался худшими показателями спирометрии и жалобами на одышку. Сопоставление с группами GOLD 2017 не проводилось, поскольку определение групп базируется на частоте обострений.

Пациенты с частыми обострениями имели большую частоту приверженности назначениям, чем пациенты с редкими обострениями. При этом они чаще получали ИГКС и ИГКС/ДДБА, двойные бронхолитики и тройную терапию, что соответствует современным рекомендациям, но также и бронхолитики короткого действия — что сопряжено либо с потребностью пациентов в дополнительных препаратах, либо с недостаточной приверженности к рекомендациям врачей. Пациенты, имевшие хотя бы одну госпитализацию в течение года, также чаще получали препараты, направленные на контроль над ХОБЛ, но, в отличие от пациентов с обострениями без госпитализаций, чаще получали и системные ГКС.

Синдром усталости является значимым фактором снижения качества жизни человека, нарушающим работоспособность, сопровождается депрессией [217], хотя оценка его частоты и выраженности при ХОБЛ встречается в литературе относительно редко. В нашей работе с помощью вопросника FAS усталость была установлена в 62,1% случаев. Она была значимо сопряжена со старшим возрастом, снижением $ОФВ_1$, частыми обострениями, что созвучно результатам работ, проведённых в разных странах и с использованием различных вопросников. При обследовании пациентов с ХОБЛ в Китае усталость, измеренная с помощью вопросника MFI-20, была выявлена в 88,62% случаев, и имела также отрицательную корреляцию с $ОФВ_1$%. Модели множественной линейной регрессии показали, что возраст, ИМТ, $ОФВ_1$% и время госпитализации за последние 12 месяцев были связаны с усталостью [115]. Американские исследователи, оценивавшие усталость с помощью инструмента FACIT-F отметили её связь с депрессивными состояниями, которые могут быть в прогностическом плане не менее значимы, чем динамика $ОФВ_1$, особенно в отношении госпитализаций [82]. Это подтвердила и наша работа, в которой пациенты, имевшие в течение года госпитализации имели усталость в 85,2% случаев, а без госпитализаций — в 55,8%. Ближе всего по методологии и

результатам было исследование мужчин с ХОБЛ в Турции, средний возраст которых был 61,1 года. Усталость, измеренная по шкале FSS (Fatigue Severity Scale), коррелировала со шкалой MRC, потреблением сигарет, уровнем физической активности и были связаны с качеством жизни, связанным со здоровьем. Авторы указали на важность измерения утомляемости и факторов, влияющих на ее тяжесть [119]. Пациенты с наличием усталости значимо чаще получали соответствующую современным рекомендациям терапию ХОБЛ, за исключением двойных бронхолитиков. Этот этап работы и её сопоставление с данными литературы показали, что синдром усталости является самостоятельным значимым показателем качества жизни больных ХОБЛ, недооцененным в реальной практике пульмонолога.

Вопрос о роли эозинофилов при ХОБЛ в настоящее время находит ответ в определении показаний к назначению ИГКС и таргетной терапии, в то время как данные о прогностической роли количества эозинофилов периферической крови достаточно полярны. В нашем исследовании доля пациентов с эозинофилией периферической крови составила всего 18,58%, а с эозинофилией и 2 и более обострениями в году — 15,8%. В отечественном исследовании повторных госпитализаций ХОБЛ было отмечено, что у госпитализированных первый раз эозинофилия встретилась в 20,3% случаев, а у повторно поступавших при первой госпитализации — в 13,3%. Но в то же время при крайне тяжёлых обструктивных обострениях был отмечен высокий уровень эозинофилии [15]. Польские исследователи обратили внимания, что у пациентов с эозинофильным вариантом ХОБЛ и частыми обострениями значительно более высокие концентрации в крови простагландина D2, 12-оксо-эйкозатетраеновой кислоты и 5-оксо-эйкозатетраеновой кислоты — провоспалительных эйкозаноидов [110].

Назначения ИГКС в целом и в виде фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА имели сопряжённость с наличием 300 и более эозинофилов в 1 мкл периферической крови. Сопряжённость частоты превышения количества эозинофилов в соответствии с этим критерием была и со спирометрической градацией (GOLD 2007). Однако среди пациентов с 300 и более эозинофилов в 1

мкл реже встретились больные с крайне тяжёлой ХОБЛ (12,8% против 20,8%) и, наоборот, чаще со среднетяжёлым течением (44,7% против 27,2%). Не было сопряжённости эозинофилии с частотой синдрома усталости, с частотой 2 и более обострений в течение года, с градацией ХОБЛ согласно типам ABCD. При сопоставлении этих данных с другими исследованиями вполне логично, что эозинофильный тип воспаления, определяющий перспективность назначения ИГКС, складывается не только из эозинофилии крови, но и эозинофилии индуцированной мокроты, повышения эозинофильного катионного протеина, снижения эозинофильной эластазы и абсолютного содержания нейтрофилов крови [39]. При назначении тройной терапии, включающей ИГКС, исследователи из Тайваня наряду с эозинофилией также учитывали пожилой возраст и высокую частоту обострений ХОБЛ в прошедшем году [46]. Анализ литературы и собственные данные показали, что эозинофилия сама по себе не является самостоятельным прогностическим показателем, но сохраняет свою значимость для назначения ИГКС при ХОБЛ.

Таким образом, проведённое изучение пациентов с ХОБЛ, обратившихся на третий уровень оказания медицинской помощи в условиях реальной клинической практики в Республике Татарстан позволило сделать выводы и практические рекомендации, которые представляют научный интерес и практическую значимость.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с ХОБЛ, обратившихся на третий уровень оказания медицинской помощи в Республике Татарстан преобладали лица со спирометрическими нарушениями GOLD-III (44,8%), соответствующие типу D (78,2%), большинство из них имело 2 и более обострений в течение последнего года (53,3%). Подтверждено наличие «парадокса ожирения»: ИМТ имел значимую сопряженность обратную тяжести болезни, частота избыточной массы тела нарастала от крайне тяжёлой к лёгкой ХОБЛ от 31,7% до 72,2%.

2. Частые обострения и/или госпитализации статистически значимо чаще имели пациенты с mMRC≥2 баллов и выше (95,5% против 79,9%; $p<0,001$) и CAT ≥10 баллов ($p<0,001$), со значениями $ОФВ_1$ ≤50% от должных (71% против 51,9%; $p<0,001$). Доля приверженных назначениям пациентов составила 29,4%. Среди приверженных назначениям была выше доля пациентов с 2 и более обострениями, чем среди остальных пациентов (62,9% против 49,4%, $p<0,05$), и доля пациентов с ОФВ1<50% от должных (74,2% против 57,1%; $p<0,01$).

3. В структуре назначений пациентам с ХОБЛ, обратившихся на третий уровень медицинской помощи, 86,4% составляли бронхолитики короткого действия, за которыми следовали ИГКС/ДДБА — 54,5%, двойные бронхолитики длительного действия — 18,8%, тройная ингаляционная терапия — 15,8%. Наиболее частой комбинацией была — ИГКС/ДДБА/КДБА (32,4%). Назначение КДБА не зависело от тяжести течения ХОБЛ, тогда как пациенты с GOLD D чаще других получали ИГКС (62%), ДДБА (65,9%) и тройную терапию (19%) ($p<0,05$). Пациенты с частыми обострениями чаще получали ИГКС/ДДБА (62,3% против 41,6%, $p<0,001$) и тройную терапию (22,2% против 8,4%, $p<0,01$). Приверженные назначениям пациенты значимо чаще получали бронхолитики длительного действия (90,7% против 57,5%, $p<0,001$), двойные бронхолитики и ИГКС/ДДБА, что свидетельствовало об адекватности врачебных назначений. Приверженные назначениям пациенты чаще были обучены использованию ингаляционного

устройства (83,5% против 69,5%; $p<0,05$) и у них чаще проверялась техника ингаляции (71,1% против 49,4%; $p=0,01$).

4. Эозинофилия периферической крови (более 300 кл/мкл) не имела сопряжённости с распределением по тяжести GOLD ABCD, и значимо чаще встречалась при GOLD 2 (44,7% против 27,2%, $p<0,05$), не была сопряжена с частотой обострений всех типов и госпитализациями, сопровождалась большей частотой назначений ИГКС/ДДБА (70,2% против 53,4%, $p<0,05$), но не бронхолитиков разного типа.

5. Синдром усталости был установлен с помощью вопросника FAS у 61,9% пациентов. Пациенты со значимым уровнем усталости, согласно вопроснику FAS чаще были старшего возраста ($p=0,03$), чаще имели ОФВ1 50% и ниже от должного (69,2% против 45,2%; $p<0,001$), более выраженные клинические симптомы по шкале CAT и mMRC ($p<0,001$), у них чаще было 2 и более обострения (63,3% против 30,8%; $p<0,001$) и чаще имели сопутствующие заболевания ($p=0,002$). Шкалы баллов FAS имели прямую корреляцию со шкалой баллов CAT ($r_{xy}=0,490$; $p<0,0001$), со шкалой баллов mMRC ($r_{xy}=0,554$; $p<0,0001$), числом обострений ($r_{xy}=0,346$; $p<0,0001$) и возрастом ($r_{xy}=0,180$; $p=0,003$). Обратные корреляционные связи уровня усталости по результатом баллов по шкале FAS были выявлены с уровнем ОФВ1 ($r_{xy}=- 0,322$; $p<0,0001$), уровнем сатурации крови ($r_{xy}=- 0,182$; $p=0,003$) и показателями ФЖЕЛ ($r_{xy}=- 0,360$; $p<0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При обращении пациентов с ХОБЛ на третий уровень оказания медицинской помощи необходим анализ предшествующего ведения и его коррекция, направленная на повышение приверженности к врачебным назначениям, обучение технике ингаляций и её последующему контролю.

При оценке эффективности проводимой терапии перед её коррекцией целесообразно объективно оценить приверженность терапии, на основании использования валидизированного вопросника.

Оценка усталости, её выраженности и её компонентов, может быть использована при ХОБЛ, как инструмент, имеющий значимую сопряжённость с другими критериями качества жизни, связанного со здоровьем, и тяжестью заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ACO - asthma — C OPD overlap

ATS – American Thoracal Society

CAT - COPD Assessment Test

COPD – chronic obstructive pulmonary disease

FAS - Fatigue Assessment Scale

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

IQR/ $Q_1 - Q_3$ – интерквартильный размах

Me - медиана

mMRC - – шкала Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

Sa O_2 - насыщение гемоглобина кислородом, %

SD - среднеквадратическое отклонение

WHO – World Health Organization

БКД – бронхолитик короткого действия

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероиды

ДАИ – дозирующий аэрозольный ингалятор

ДДАХ – длительно действующие антихолинергики

ДДБА – длительнодействующие β2–агонисты

ДИ – доверительный интервал

ДПИ – дозирующий порошковый ингалятор

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИМТ – индекс массы тела

КДБА – коротко действующие β2- агонисты

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1–ю секунду

ПСВ – пиковая скорость выдоха

РТ – Республика Татарстан

РФ – Российская Федерация

ФВД – функция внешнего дыхания

ФДЭ4 - фосфодиэстераза 4

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ЧСС – частота сердечных сокращений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Значение обострений для пациентов с ХОБЛ / С.Н. Авдеев // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2014. – № 2 (29). – С. 36-41.

2. Алгоритм отмены ингаляционных кортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Региональное совещание экспертов / И.В. Лещенко, В.Н. Антонов, Е.В. Близнякова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. - № 9 (1). – С. 4–8.

3. Белевский, А.С. Клинико-экономическая эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких / А.С. Белевский // Пульмонология. – 2016. № 26 (1). – С. 73–78.

4. Биличенко, Т.Н. Научные исследования и труды Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» и их роль в повышении качества пульмонологической помощи населению Росси / Т.Н. Биличенко, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2017. – № 2 (27). – С. 154–172

5. Визель, А. А. Хроническая обструктивная болезнь легких – от истоков к современности (исторический обзор литературы) / А. А. Визель, И. Ю. Визель // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 42-49.

6. Визель, И.Ю. Глобальная инициатива GOLD и национальные рекомендации по ведению больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): место двойной бронходилатации / И.Ю. Визель, А.А. Визель // Медицинский совет. – 2019. - № 15. – С. 17-21.

7. Визель, И.Ю. Изменения внешнего дыхания у больных ХОБЛ (результаты длительного наблюдения): диссертация канд. мед. наук : 14.00.43 / Визель Ирина Юрьевна. – М., 2009. – 174 с.

8. Возможности диагностики и лечения больных ХОБЛ в рамках реальной клинической практики. Подходы к терапии пациентов с различными фенотипами по GOLD (2019): материалы Совета экспертов Сибирского

федерального округа, Читы и Бурятии от 15.03.19 / И. В. Демко, Л. М. Куделя, Е. А. Собко [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30. – № 2. – С. 245-251.

9. Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества / С.Н. Авдеев, А.С. Белевский, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2018. - № 28 (3). – С. 368–380.

10. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва: Практика, 1998. – 459 с.

11. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких (пересмотр 2014) / Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2014. — 92 с.

12. Гржибовский А. М. Одномерный анализ повторных измерений / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 4. – С. 51–60.

13. Гржибовский А. М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 1. – С. 52–58.

14. Зайцев, А. А. Обострение хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, основы диагностики, режимы антибактериальной терапии / А. А. Зайцев, Е. В. Крюков // Практическая пульмонология. – 2017. - № 4. – С. 58-62.

15. Зиннатуллина, А. Р. Оценка эозинофилии крови при тяжелых обострениях ХОБЛ / А. Р. Зиннатуллина // VII Международный молодежный научно-медицинский форум. Сборник тезисов. – 2020. – С. 71.

16. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – 94с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2 (дата обращения: 06.10.2021).

17. Колосов В. П. Ресурсы пульмонологии: региональные особенности и планирование / В. П. Колосов, Л. Г. Манаков, Е. В. Полянская // Благовещенск: ООО «Антураж», 2019. – 220 с.

18. Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких как инструмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной

клинической практике / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. - № 92 (1). – С. 89–95.

19. Крысанов, И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации / И.С. Крысанов // Качественная клиническая практика. – 2014. - № 2. – С. 51–56.

20. Лещенко, И.В. Возможности и ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких / И.В. Лещенко // Пульмонология. – 2018. - № 5. - С. 602–612.

21. Лещенко, И.В. Современные возможности профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких / И.В. Лещенко // Уральский медицинский журнал. - 2017. - № 1 (145). - С. 5-15.

22. Медико-психологические аспекты и оценка комплаентности у больных хронической обструктивной болезнью легких мужского пола / Е.В. Козлов, Е.В. Деревянных, Н.А. Балашова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - №6. – С.170-179.

23. Место фиксированной комбинации будесонид / формотерол в лечении хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. Заключение совета экспертов Приволжского Федерального округа России / С. И. Овчаренко, А. А. Визель, И. В. Гамова [и др.] // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 114-121.

24. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии / Российское Респираторное Общество. – 2014. – 35с. – URL: https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/ (дата обращения: 06.10.2021).

25. Наследов А.Д. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных / А.Д. Наследов. — СПб.: Питер, 2011. — 399 с.

26. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов [и др.] // Пульмонология. – 2017. - № 27 (1). – С. 13–20.

27. Овчаренко, С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления / С.И. Овчаренко // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 69–72.

28. Оптимизация лечения хронической обструктивной болезни легких: путь к двойной бронходилатации (заключение совета экспертов Приволжского федерального округа России) / Е.И. Шмелев, А.В. Жестков, А.А. Визель [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9. - № 3. — С. 82-89.

29. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике / Т.В. Фофанова, Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова, О.Н. Свирида [и др.] // Системные гипертензии. — 2014. — № 2. — С. 13-16.

30. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких в реальной клинической практике / Р. Ф. Хамитов, Э. З. Кудрявцева, Е. И. Ванькова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2. – № 3. – С. 25а-30.

31. Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский [и др]. // Пульмонология. - 2016. – Т. 26, № 1. – С. 65-72.

32. Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.

33. Похазникова, М.А. Распространенность хронической обструктивной болезни легких по данным спирометрического исследования среди жителей Санкт-Петербурга / М.А. Похазникова, А.К. Лебедев, Е.А. Андреева // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9. - № 5. — С.35—40.

34. Приверженность к терапии больных с хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторно-поликлинической практике / К.А. Семенова, С.И. Нагибин, Л.П. Авраменко [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т. 18. – № 2(90). – С. 178-181.

35. Пульмонология: национальное руководство: краткое издание / под ред. А. Г. Чучалина ; - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 800с.

36. Распространенность и ведущие факторы риска хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья / А.В. Жестков, В.В. Косарев, С.А. Бабанов [и др.] // Пульмонология. №13 - 2008. - С.99-103.

37. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре (Нижний Новгород) / Л.Б. Постникова, В.А. Костров, М.В. Болдина [и др.] // Пульмонология. – 2011. - № 2. – С. 5-8.

38. Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования CLOUD / С.Н. Авдеев, А.С. Белевский, А.В. Ежов [и др.]// Пульмонология. – 2018. - № 28 (4). – С. 411–423.

39. Трушина, Е.Ю. Показания к назначению ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов больным хронической обструктивной болезнью легких / Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина // Фарматека. – 2020. – Т. 27. – № 10. – С. 106-110.

40. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: особенности эпидемиологии и фармакоэпидемиологии в Республике Татарстан / А.А. Визель, А.А. Гильманов, Е.Ю.Пронина [и др.] // Consilium Medicum. — 2007. — Том 9. — № 3. — С. 66-70.

41. Якупова, А.Ф. Повторные госпитализации при хронической обструктивной болезни лёгких в реальной клинической практике / А.Ф. Якупова, А.Р. Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // Казанский Медицинский журнал. – 2018. – Т. 99. - № 2. – С. 314-322.

42. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States / M.J. Thun, B.D. Carter, D. Feskanich [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 368. – P. 351–364.

43. 7th General Assembly Meeting of the Global Alliance against Chronic Respiratory diseases (GARD). St. Petersburg, Russian Federation, 9–10 July 2012 // www.who.int/gard/publications/GARDGMReportStPetersburg2012rev1.

44. A Comparative evaluation of computed tomography images for the classification of spirometric severity of the chronic obstructive pulmonary disease with deep learning / H. Sugimori, K. Shimizu, H. Makita [et al.] // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11, № 6. – P. e929.

45. A proposed approach to chronic airway disease (CAD) using therapeutic goals and treatable traits: a look to the future / L. Pérez de Llano, M. Miravitlles, R. Golpe [et al.] // International Journal of COPD. – 2020. – Vol. 15. – P. 2091-2100.

46. A real-world study to assess the effectiveness of switching to once daily closed triple therapy from mono/dual combination or open triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease / W.C. Huang, C.Y. Chen, W.C. Liao [et al.] // International Journal of COPD. – 2021. - Vol. 16. - P. 1555-1568.

47. A year in the life of German patients with COPD: the DACCORD observational study / R. Buhl, C.P. Criee, P. Kardos [et al.] // International Journal of COPD. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 1639–1646.

48. Adherence to COPD free triple inhaled therapy in the real world: a primary care based study / A. Zucchelli, D.L. Vetrano, E. Bianchini [et al.] // Clinical

49. Adherence to COPD treatment in Turkey and Saudi Arabia: results of the ADCARE study / N. Kokturk, M. Polatli, I.K. Oguzulgen [et al.] // International Journal of COPD. – 2021. – Vol. 153, № 4. – P. 459-464.

50. Adherence to inhaled therapies of COPD patients from seven Latin American countries: The LASSYC study / M. Montes de Oca, A. Menezes, F.C. Wehrmeister [et al.] // PLOS ONE. – 2017. – Vol. 12, № 11. – P. e0186777.

51. Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease / M. Humenberger, A. Horner, A. Labek [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 163-170.

52. Adherence to Treatment Recommendations for Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Results from the Swedish National Airway Register / K. Larsson, A. Ekberg-Jansson, C. Stridsman [et al.] // International Journal of COPD. – 2021. – Vol. 6, № 16. P. 909-918.

53. Association between morning symptoms and physical activity in COPD: a systematic review / A.R. van Buul, M.J. Kasteleyn, N.H. Chavannes [et al.] // European Respiratory Review. – 2017. – Vol. 26, № 143. – P. e160033.

54. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients / H.Y. Park, H. Lee, W.J. Koh [et al.] // International Journal of COPD. – 2015. – Vol. 22, № 11. – P. :23-30.

55. Barnes, P.J. The Pressing Need to Redefine "COPD" / P.J. Barnes, J. Vestbo, P.M. Calverley //COPD. – 2019. - Vol. 6, № 5. - P. 380-383.

56. Blood eosinophil count predicts treatment failure and hospital readmission for COPD / M. Kerkhof, I. Chaudhry, I.D. Pavord [et al.] // ERJ Open Research. – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. e00188-02020.

57. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the Kangbuk Samsung Health Study/ H.Y. Park, Y. Chang, D. Kang [et al.] // European Respiratory Journal. – 2021. – Vol. 58, № 4. P. e2003823.

58. Blood eosinophil counts and their variability and risk of exacerbations in COPD: a population-based study / M. Miravitlles, M. Monteagudo, I. Solntseva [et al.] // Archivos de bronconeumología. – 2021. – Vol. 57, № 1. – P. 13-20.

59. Blood Eosinophilia and Its Stability in Hospitalized COPD Exacerbations are Associated with Lower Risk of All-Cause Mortality / Y. Zhang, L.R. Liang, S. Zhang // International Journal of COPD. – 2020. Vol. 19, № 15. – P. 1123-1134.

60. Blood eosinophilia, use of inhaled corticosteroids, and risk of COPD exacerbations and mortality / O.A. Oshagbemi, F.M.E. Franssen, D.C.W. Braeken [et al.] // Pharmacoepidemiol and Drug Safety. – 2018. – Vol. 27, №11. – P. 1191-1199.

61. Blood Eosinophils and Clinical Outcomes in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Propensity Score Matching Analysis of Real-World Data in China / Y. Cui, Z. Zhan, Z. Zeng [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. e653777.

62. Blood eosinophils and treatment response in hospitalized exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study / Serafino-Agrusa L.,

Scichilone N., Spatafora M. [et al.] // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. – 2016. – Vol. 37. – P. 89-94.

63. Blood eosinophils as predictor of outcomes in patients hospitalized for COPD exacerbations: a prospective observational study/ K. Kostikas, E. Papathanasiou, A.I. Papaioannou [et al.] //Biomarkers. – 2021. – Vol. 26, № 4. P. 354-362.

64. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox / F. Spelta, A.M. Fratta Pasini, L. Cazzoletti [et al.] // Eat and Weight Disorders. – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 15-22.

65. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study / B. Lamprecht, M.A. McBurnie, W.M. Vollmer, [et al.] // Chest. - 2011. – Vol. 139. – P. 752–763.

66. Bourbeau, J. Patient adherence in COPD / J. Bourbeau, S.J. Bartlett // Thorax. – 2008. – Vol. 63, № 9. – P. 831–838.

67. Briscoe, W.A. The slow space in chronic obstructive pulmonary disease / W.A. Briscoe, E.S. Nash // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1965. - № 121. – P. 706–722.

68. Burden of Chronic Respiratory Diseases (CRD) in Middle East and North Africa (MENA) / F.C.B. Abdallah, S. Taktak, A. Chtourou [et al.]. // WAO Journal. – 2011. – Vol. 4. – P. 6–8.

69. Challenging the obesity paradox: extreme obesity and COPD mortality in the SUMMIT trial / E.P. Brigham, J.A. Anderson, R.D. Brook [et al.] // ERJ Open Research. – 2021. – Vol. 7, № 3. – P. e009022020.

70. Characterisation of morbidity in a COPD hospital cohort / A. Duarte-de-Araújo, P. Teixeira, V. Hespanhol [et al.] // Pulmonology. – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 200 – 207.

71. Characteristics of a COPD population categorized using the GOLD framework by health status and exacerbations / P.W. Jones, G. Nadeau, M. Small [et al.] // Respiratory Medicine. – 2014. – Vol. 108, №1. – P. 129–135.

72. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial / V. Arkhipov, D.

Arkhipova, M. Miravitles [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2017. – Vol. 12. – P. 3255–3262.

73. Characteristics of patients with COPD newly prescribed a long-acting bronchodilator: a retrospective cohort study / K.E. Wurst, S. St Laurent, H. Mullerova [et al.] // International Journal of COPD. – 2014. – Vol. 9. – P. 1021–1031.

74. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort / A. Agusti, L.D. Edwards, B. Celli [et al.] // European Respiratory Journal. – 2013. – Vol. 42, № 3. – P. 636–646.

75. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Spain and the different aspects of its social impact: a multidisciplinary opinion document / E. Bouza, A. Alvar, P. Almagro [et al.] // Revista Española de Quimioterapia. – 2020. – Vol. 33, № 1. – P. 49–67.

76. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact / M. MacLeod, A. Papi, M. Contoli [et al.] // Respirology. – 2021. – Vol. 26, № 6. – P. 532-551.

77. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study / L. Fang, P. Gao, H. Bao [et al.] // Lancet Respiratory Medicine. – 2018. – Vol. 6, № 6. – P. 421 – 430.

78. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study / A.M.B. Menezes, R. Perez–Padilla, J.R.B. Jardim [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1875–81.

79. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltaev, N.S. Antonov [et al.] // International Journal of COPD. – 2014. - Vol. 12. - P. 963 – 974.

80. Classification of COPD patients and compliance to recommended treatment in Greece according to GOLD 2017 report: the RELICO study / N. Tzanakis, N. Koulouris, K. Dimakou [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2021. - Vol. 21, № 1. – P. 216.

81. Clinical and functional differences, exercise capacity and physical activity among frequent and not frequent exacerbators in COPD patients / A. Valido, A. Gomez-

Bastero, V. Almadana [et al.] // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 44, № Suppl 58. – P. e4883.

82. Comparative Impact of Depressive Symptoms and Fev1% on Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J. O'Toole, H. Woo, N. Putcha [et al.] // Annals of the American Thoracic Society. – 2021. - P. e 202009.

83. Comparison of 2017 and 2015 Global Initiative for Obstructive Lung Disease: Impact on Grouping and Outcomes / C. Cabrera López, C.M. Casanova, J.M. Marin [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2018. – Vol. 197, № 4. – P. 463–469.

84. Comparison of DECAF (dysponea, eosinopenia, consolidation, acidaemia, and atrial fibrillation) and APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation ii) scoring system to predict mortality among patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / W. Raja, N. Ahmed, N.A. Rizvi [et al.] // Journal of Pakistan Medical Association. – 2021. – Vol. 71, № 8. – P. 1935-1939.

85. Comparison of different evaluation systems for assessing disease severity and treatment efficacy in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Tan, W. Jian, Q. Liang [et al.] // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2021. -Vol. 41, № 7. – P. 1119-1124.

86. Consequences of Changing the GOLD Reports (2007–2011–2017) on the Treatment Regimen of Patients with COPD / G.M. Brozek, M. Nowak, J.E. Zejda [et al.] // COPD. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 1–7.

87. COPD exacerbation frequency, pharmacotherapy and resource use: an observational study in UK primary care / M. Thomas, A. Radwan, C. Stonham [et al.] // *COPD*. – 2014. – Vol. 11, № 3. – P. 300–309.

88. COPD exacerbation phenotypes in a real-world five-year hospitalization cohort / T.P.W. Jones, J. Brown, J.R. Hurst [et al.] // Respiratory Medicine. - 2020. – Vol. 167. – P. e105979.

89. COPD exacerbations by disease severity in England / E. Merinopoulou, M. Raluy-Callado, S. Ramagopalan [et al.] // International Journal of COPD. – 2016. – Vol. 11. – P. 697-709.

90. COPD: adherence to therapy / A. Sanduzzi, P. Balbo, P. Candoli [et al.] // Multidisciplinary Respiratory Medicine. – 2014. – Vol.9. – P. 60-69.

91. COPD: the patient perspective / P.W. Jones, H. Watz, E.F. Wouters [et al.] // International Journal of COPD. – 2016. – Vol. 19, № 11. – P. 13-20.

92. COVID-19 and COPD / J.M. Leung, M. Niikura, C.W.T. Yang [et al.] // European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 56, № 2. – P. e2002108.

93. Decreased prevalence of moderate to severe COPD over 15 years in northern Sweden / H. Backman, B. Eriksson, E. Rönmark [et al.] // Respiratory Medicine. – 2016. – Vol. 114. – P. 103-110.

94. Demographic and clinical characteristics of COPD patients at different blood eosinophil levels in the UK Clinical Practice Research Datalink / S. Landis, R. Suruki, J. Maskell [et al.] // COPD. – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 177-184.

95. Determinants and impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease / R. Baghai-Ravary, J.K. Quint, J.J. Goldring [et al.] // Respiratory Medicine. – 2009. – Vol. 103, № 2. P. 216-223.

96. Determinants of poor inhaler technique and poor therapy adherence in obstructive lung diseases: a cross-sectional study in community pharmacies / A. Vanoverschelde, P. van der Wel, B. Putman [et al.] // BMJ Open Respiratory Research. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. e000823.

97. Determinants of self-reported adherence to inhaler therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease / I. Aredano, F. de Blasio, P. Berchialla [et al.] // Multidisciplinary Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 15, № 1. - P. 7.

98. Development and first validation of the COPD Assessment Test / P.W. Jones, G. Harding, P. Berry [*et al] // European Respiratory Journal* - 2009. – Vol. 34. – P. 648-654

99. Differential Effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for Symptoms Evaluation Within the New GOLD Staging and Mortality in COPD / C. Casanova, J.M. Marín, C. Martínez-González [et al.]. – 2015. – Vol. 148, № 1. - P. 159-168.

100. Discordance in treatment of chronic obstructive pulmonary disease following GesEPOC guideline vs. GOLD / J.M. Figueira Gonçalves, R. Golpe, C. Esteban [et al.] // Revista Clínica Española (English Edition). – 2021. – Vol. 21. - P. e2254-8874.

101. Disease burden of COPD in China: a systematic review / B. Zhu, Y. Wang, J. Ming [et al.] // International Journal of COPD. – 2018. – Vol. 13. – P. 1353-1364.

102. Distribution, temporal stability and association with all-cause mortality of the 2017 GOLD groups in the ECLIPSE cohort / R. Faner, G. Noel, J.R. Badia // Respiratory Medicine. - 2018. – Vol. – 14`. - P. 14 – 19.

103. Donaldson, G.C. The causes and consequences of seasonal variation in COPD exacerbations / G. C. Donaldson, J.A. Wedzicha // International Journal of COPD. – 2014. – Vol. 9. - P1101–1110.

104. Drent, M. Sarcoidosis-associated fatigue / M. Drent, E. Lower, J. De Vries // European Respiratory Journal. – 2012. – Vol. 40, № 1. – P. 255-263.

105. Dual bronchodilation vs triple therapy in the ‘real-life’ COPD DACCORD study / R. Buhl, C.P. Criee, P. Kardos [et al.] // International Journal of COPD. – 2018. – Vol. 24, № 13. – P. 2557–2568.

106. Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Associated with Female Sex, Maternal Factors, and African American Race in the COPDGene Study / M.G. Foreman, L. Zhang, J. Murphy [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2011. – Vol. 184. – P. 414 – 420.

107. Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Literature Review / I. Iheanacho, S. Zhang, D. King [et al.] // International Journal of COPD. – 2020. – Vol. 25, № 15. – P. 439-460.

108. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicenter study in East Asia / S.D. Lee, C.M. Xie, F. Yunus [et al.] // Respirology. – 2016. – Vol. 21, №. – 1. P. 119-127.

109. Efficacy of budesonide/glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler in patients with COPD: post-hoc analysis from the KRONOS study excluding patients with

airway reversibility and high eosinophil counts / S. Muro, H. Sugiura, P. Darken [et al.] // Respiratory Research. – 2021. – Vol. 22, № 1. P. 187-223.

110. Eicosanoids and Eosinophilic Inflammation of Airways in Stable COPD / N. Celejewska-Wójcik, A. Kania, K. Gorka [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2021. – Vol. 15. – P. 1415 – 1424.

111. Eosinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio as prognostic factors in exacerbation of COPD / T. Karauda K. Kornicki, A. Jarri [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 4804.

112. Eosinopenia as a marker of outcome in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / M.H. Rahimi-Rad, B. Asgari, N. Hosseinzadeh [et al.] // Maedica (Bucur). – 2015. – Vol. 10, № 1. – P.10-13.

113. Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / S.N. Avdeev, N.V. Trushenko, Z.M. Merzhoeva [et al.] // Terapevticheskii arkhiv. – 2019. – Vol. 91, № 10. – P. 144-152.

114. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics / D. Singh, U. Kolsum, C. E. Brightling [et al.] // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 44, № 6. – P. 1697-1700.

115. Eosinophilic phenotype was associated with better early clinical remission in elderly patients but not middle-aged patients with acute exacerbations of COPD / Q. Zeng, H. Wang, K. Wang [et al.] // International Journal of Clinical Practice. – 2021. – Vol. 75, № 9. – P. e14415.

116. European Commission. European Health Interview Survey: Description of dataset. - 2014. URL: http://ec.europa.eu/eurostat/web/microdata/european–health–interview–survey (data of access 06.10.2021).

117. Evaluation of exacerbations and blood eosinophils in UK and US COPD populations / C.F. Vogelmeier, K. Kostikas, J. Fang [et al.] // Respiratory Research. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 178-188.

118. Exacerbations and health care resource use among patients with COPD in relation to blood eosinophil counts / H. Müllerová, B. Hahn, E.P. Simard [et al.] // International Journal of COPD. – 2019. – Vol. 14. – P. 683-692.

119. Factors affecting the severity of fatigue in male patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.Ö. Alpaydin, R. Aktan, E. Keles [et al.] // Revista Clínica Española (English Edition). – 2021. – Vol. 221, № 2. – P. 86–92.

120. Fatigue in COPD: an important yet ignored symptom / M.A. Spruit, J.H. Vercoulen, M.A. [et al.] // Sprangers Lancet Respiratory Medicine. – 2017. – Vol. 5. – P. 542-544

121. Fatigue is highly prevalent in patients with COPD and correlates poorly with the degree of airflow limitation / Y.M.J. Göertz, M.A. Spruit, A.J. Vant Hul [et al.] // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. – 2019. – Vol. 13. – P. 1-13.

122. Foster, P. From compliance to concordance: a challenge for contraceptive prescribers / P. Foster, S. Hudson // Health care analysis: journal of health philosophy and policy. – 1997. - Vol. 6, № 2. – P. 123-30.

123. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis / G. Ntritsos, J. Franek, L. Belbasis [et al.] // International Journal of COPD. – 2018, Vol. 13. – P. 1507-1514.

124. Generic utilities in chronic obstructive pulmonary disease patients stratified according to different staging systems / M. Miravitlles, A. Huerta, A. Fernández-Villar [et al.] // Health and Quality of Life Outcomes. – 2014. – Vol. 12. – P. e120.

125. Genetic vulnerability to menthol cigarette preference in women / C. Oncken, R. Feinn, J. Covault [et al.] // Nicotine & Tobacco Research. – 2015. – Vol. 17. – P. 1416-1420.

126. Gericó Aseguinolaza M. Fatigue: A neglected symptom of COPD / M. Gericó Aseguinolaza, J. Díez-Manglano // Revista clínica española. – 2021. – Vol. 221, № 2. – P. 99-100.

127. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta–analysis / D. Adeloye, S. Chua, C Basguil [et al.] // Journal of Global Health. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. e020415.

128. 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 / R.

Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9859. – P. 2095–2128.

129. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis / M. Varmaghani, M. Dehghani, E. Heidari [et al.] // Eastern Mediterranean Health Journal. – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 47-57.

130. Global Strategy for Prevention diagnosis and management of COPD. 2021 Report. [Электронный ресурс] – URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (дата обращения: 06.10.2021).

131. Global Strategy for Prevention diagnosis and management of COPD. 2019 Report. [Электронный ресурс] – URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-POCKET-GUIDE-FINAL_WMS.pdf (дата обращения: 06.10.2021).

132. Global Strategy for Prevention diagnosis and management of COPD. 2006 Report. [Электронный ресурс] – URL: https://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf (дата обращения: 06.10.2021).

133. Global Strategy for Prevention diagnosis and management of COPD. 2011 Report. [Электронный ресурс] – URL: https://goldcopd.org (дата обращения: 06.10.2021).

134. Global Strategy for Prevention diagnosis and management of COPD. 2017 Report. [Электронный ресурс] – URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/02/wms-GOLD-2017-FINAL.pdf (дата обращения: 06.10.2021).

135. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / R.A. Pauwels, A.S. Buist, P.M.A. Calverley [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 163. – P. 1256-1276.

136. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary / C.F. Vogelmeier,

G.J. Criner, F.J. Martinez [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2017. – Vol. 195, № 5. – P. 557-582.

137. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / J.B. Soriano, A.A. Abajobir, K.H. Abate [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2017. – Vol. 5, № 9. – P. 691-706.

138. Harb, N. Patient-perceived treatment burden of chronic obstructive pulmonary disease / N. Harb, J. Foster, C. Dobler // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2017. – Vol. 12. – P. 1641-1652.

139. Hasegawa K. Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD: Eosinophilia in COPD exacerbation / K. Hasegawa, C.A. Camargo // Respirology. – 2016. – Vol. 21, № 4. – P. 761-764.

140. Healthcare costs of the SATisfaction and adherence to COPD treatment (SAT) study follow-up / A.G. Corsico, F. Braido, M. Contoli [et al.] // Respiratory Medicine. - 2019. – Vol. – 153. - P. 68 – 75.

141. Helvaci, A. Relationship between symptom burden, medication adherence and spiritual well-being in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Helvaci, N. Izgu, L. Ozdemir // Journal of Clinical Nursing. – 2020. – Vol. 29, № 13. – P. 2388-2396.

142. Hesso, I. Impact of community pharmacists in COPD management: Inhalation technique and medication adherence / I. Hesso, S.N. Gebara, R. Kayyali // Respiratory Medicine. – 2016. – Vol. 118. – P. 22-30.

143. High blood eosinophil and YKL-40 levels, as well as low CXC l9 levels, are associated with increased readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J. Peng, Q. Yu, S. Fan [et al.] // International Journal of COPD. – 2021. – Vol. 16. – P. 795-806.

144. IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD / D.A. Lipson, F. Barnhart, N. Brealey, [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 378, № 18. - P. 1671-1680.

145. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey / S. Lim, D.C. Lam, A.R. Muttalif [et al.] // Asia Pacific family medicine. – 2015. – Vol. 14. P. e12930.

146. Impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from an exploratory study / S.A. Antoniu, E. Petrescu, R. Stanescu [et al] // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 26-33.

147. Impact of morning symptoms experienced by COPD patients on exacerbation risk, rescue inhaler usage and normal daily activities / M. Small, S. Broomfield, R. Pollard, S. [et al.] // Thorax. — 2012. — Vol. 67. — P.e155.

148. Impact of the financial crisis on COPD burden: Greece as a case study / O.S. Kotsiou, S. Zouridis, M. Kosmopoulos [et al.] // European Respiratory Review. – 2018. – Vol. 24, № 147. P. e170106.

149. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD / J. Vestbo, L. Fabbri, A. Papi [et al.] // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 52, № 6. – P. e1801230.

150. Inhaler devices – from theory to practice / J. Sanchis, C. Corrigan, M.L. Levy [et al.] // Respiratory Medicine. 2013. – Vol. 107, № 4. – P. 495–502.

151. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control / A.S. Melani, M. Bonavia, V. Cilenti [et al.] // Respiratory Medicine. – 2011. – Vol. 105, № 6. – P. 930-938.

152. Initiation of triple therapy maintenance treatment among patients with COPD in the US / J.C. Simeone, R. Luthra, S. Kaila [et al.] // International Journal of COPD. – 2016. – Vol. 22, № 12. – P. 73-83.

153. Kamil, F. Sex and race factors in early-onset COPD / F. Kamil, I. Pinzon, M.G. Foreman // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 2013. – Vol. 19. – P. 140–144.

154. Kew, K.M. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease / K.M. Kew, A. Seniukovich // Cochrane database of systematic reviews. – 2014. P. e010115.

155. Kharbanda, S. Health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A hospital-based study / S. Kharbanda, R. Anand // Indian Journal of Medical Research. – 2021. -Vol. 153, №. 4. – P. 459-464.

156. Kouijzer, M. COPD-related fatigue: Impact on daily life and treatment opportunities from the patient's perspective // M. Kouijzer, M. Brusse-Keizer, C. Bode // Respiratory Medicine. – 2018. – Vol. 141. – P. 47-51.

157. López-Campos, J.L. Global burden of COPD / J.L. López-Campos, W. Tan, J.B. Soriano // Respirology. – 2016. – Vol. 21, № 1. - P. 14-23.

158. Low use and adherence to maintenance medication in chronic obstructive pulmonary disease in the general population / T.S. Ingebrigtsen, J.L. Marott, B.G. Nordestgaard [et al.] // Journal of General Internal Medicine. – 2015. - Vol. 30, № 1. – P. 51-59.

159. Management of COPD in Asia: A position statement of the Asian Pacific Society of Respirology / C.K. Rhee, N.Q. Chau, Yunus F. [et al.] // Respirology. – 2019. - Vol. 24, № 10. – P. 1018-1025.

160. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns / D. Price, D. West, G. Brusselle [et al.] // International Journal of COPD. – 2014. – Vol. 27, № 15. – P. 889-904.

161. Maureen, G. Adherence in Asthma and COPD: New Strategies for an Old Problem / G. Maureen //Respiratory Care. – 2018. – Vol. 63, № 6. – P. 818-831.

162. Medication adherence and persistence in chronic obstructive pulmonary disease patients receiving triple therapy in a USA commercially insured population / M. Bogart, R.H. Stanford, F. Laliberte [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2019. – Vol. 14. – P. 342–352.

163. Medication adherence issues in patients treated for COPD / R.D. Restrepo, M.T. Alvarez, L.D. Wittnebel [et al.] // International Journal of COPD. – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 371-384.

164. Miravitlles, M. GesEPOC 2021: One More Step Towards Personalized Treatment of COPD / M. Miravitlles, M. Calle, J.J. Soler-Cataluña // Archivos de bronconeumología. – 2021. – Vol. 57, № 1. – P. 9-10.

165. Miravitlles, M. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD / M. Miravitlles, A. Ribera // Respiratory Research. – 2017. – Vol. 18. – P. 67-78.

166. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine // Med. Care. — 1986. — Vol. 24, № 1. — P. 67–73.

167. Mortality and Exacerbation Risk by Body Mass Index in Patients with COPD in TIOSPIR and UPLIFT / N. Putcha, A.R. Anzueto, P.M.A. Calverley [et al.] // Annals of the American Thoracic Society. – 2021. – Vol. 10. - P. e1513.

168. Multidimensional factors affecting medication adherence among patients with chronic obstructive pulmonary disease / G. Aldan, A. Helvaci, L. Ozdemir [et al.] // Journal of Clinical Nursing. – 2021. – Vol. 10. – P. e15976.

169. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD / A. Agusti, J. Hedner, J.M. Marin [et al.] // European Respiratory Review. – 2011. – Vol. 20, № 121. – P. 183–194.

170. O'Hagan, P. The impact of morning symptoms on daily activities in chronic obstructive pulmonary disease / P. O'Hagan, N.H. Chavannes // Current Medical Research and Opinion. – 2014. – Vol. 30. – P. 301-314.

171. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patientreported outcomes: results from the ASSESS study / M. Miravitlles, H. Worth, J.J. Soler Cataluña [et al.] // Respiratory Research. — 2014. — Vol. 15. — P. e122.

172. Occupational exposure to particles and increased risk of developing chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A population-based cohort study in Stockholm, Sweden / K. Grahn, P. Gustavsson, T. Andersson [et al.] // Environmental Research. – 2021. – Vol. 21, № 200. – P. e111739.

173. Open triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease: Patterns of prescription, exacerbations and healthcare costs from a large Italian claims database / S. Calabria, G. Ronconi, L. Pedrini [et al.] // Recenti Progressi in Medicina. – 2021. – Vol. 112, № 4. – P. 285–293.

174. Optimal bronchodilation for COPD patients: are all long-acting β_2-agonist/long-acting muscarinic antagonists the same? / M. Miravitlles, S. Baek, V. Vithlani [et al.] // Tuberculosis and Respiratory Diseases. – 2018. – Vol. 81. – P. 198-215.

175. Overuse of short-acting beta-agonist bronchodilators in COPD during periods of clinical stability / V.S. Fan, I. Gylys-Colwell, E. Locke [et al.] // Respiratory Medicine. - 2016. – Vol. – 116. - P. 100 – 106.

176. Ozoglu Aytac, S. Effect of inhaler drug education on fatigue, dyspnea severity, and respiratory function tests in patients with COPD / S. Ozoglu Aytac, S.P. Kilic, N. Ovayolu Patient // Patient Education and Counseling. - 2020. – Vol. 103, № 4. – P. 709-716.

177. Pahal, P. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Compensatory Measures / P. Pahal, M.F. Hashmi, S. Sharma // StatPearls. – 2021. – P. e 30247837.

178. Peripheral Blood Eosinophils and Nine Years Mortality in COPD Patients / R. Prudente, R. Ferrari, C.B. Mesquita [et al.] // International Journal of COPD. – 2021. – Vol.16. – P. 979-985.

179. Pharmacist involvement in the inhaler choice improves lung function in patients with COPD: a prospective single-arm study / E. Shiwaku, S. Dote, S. Kaneko [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 28-36.

180. Pharmacological approach and adherence to treatment recommendations in frequently and non-frequently exacerbating COPD patients from Italy: MISTRAL – The prospective cohort, observational study / G. Scalone, S. Nava, F. Ventrella [et al.] // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. – 2018. – Vol. 53. – P. 68-77.

181. Physical activity and fatigue in chronic obstructive pulmonary disease - A population based study / M. Andersson, C. Stridsman, E. Rönmark [et al.] // Respiratory Medicine. – 2015, Vol. 109, № 8. P. 1048-1057.

182. POPE study: rationale and methodology of a study to phenotype patients with COPD in Central and Eastern Europe / Z. Zbozinkova, A. Barczyk, R. Tkacova [et al.] // International Journal of COPD. – 2016. – Vol. 11. – P. 611-622.

183. Prevalence and characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in China with a diagnostic criterion of FEV_1/FVC less than the lower limit of normal-a reanalysis of Chinese epidemiological survey of COPD (CESCOPD) study / S. Liu, Y. Zhou, W. Zou [et al.] // Journal of Thoracic Disease. – 2021. – Vol.13, № 7. – P. 4043-4053.

184. Prevalence of atopy, asthma and COPD in an urban and a rural area of an African country / S. Musafiri, J. van Meerbeeck, L. Musango [et al.] // Respiratory Medicine. – 2011. – Vol. 105. – P. 1596-1605.

185. Prevalence of malnutrition in COPD and its relationship with the parameters related to disease severity / B. Mete, E. Pehlivan, G. Gülbaş [et al.] // International Journal of COPD. – 2018. – Vol. 11, № 13. – P. 3307-3312.

186. Prevalence of night-time dyspnoea in COPD and its implications for prognosis / P. Lange, J.L. Marott, J. Vestbo [et al.] // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 139. – P. 752-763.

187. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD / C. Casanova, B.R. Celli, J.P. de-Torres [et al.] // European Respiratory Journal. – 2017. – Vol. 50, № 5. – P. e1701162.

188. Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world / Z. Aisanov, C.X. Bai, O. Bauerle [et al.] // International Journal of COPD. — 2012. — Vol. 7. — P.271—282.

189. Punekar, Y.S. Resource use and costs up to two years post diagnosis among newly diagnosed COPD patients in the UK primary care setting: a retrospective cohort study / Y.S. Punekar, K. Wurst, A. Shukla // *COPD*. – 2015. – Vol. 12, № 3. – P. 267–275.

190. Rand, C. Patient adherence with COPD therapy / C. Rand // European Respiratory Review. – 2005. – Vol. 14. – P. 97-101.

191. Real world COPD: association of morning symptoms with clinical and patient reported outcomes / N. Roche, M. Small, S. Broomfield [et al.] // COPD. – 2013. – Vol. 10. – P. 679–686.

192. Real world effects of COPD medications: a cohort study with validation against results from randomised controlled trials / K. Wing, E. Williamson, J.R. Carpenter [et al.] // European Respiratory Journal. – 2021. – Vol. 57, №3. – P. e2001586.

193. Real-life inhaled corticosteroid withdrawal in COPD: a subgroup analysis of DACCORD / C. Vogelmeier, H. Worth, R. Buhl [et al.] // International Journal of COPD. – 2017. – Vol. 12. – P. 487-494.

194. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / D.A. Lipson, G.J. Criner, N. Day [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 201. – P. 1508-1516.

195. Respiratory medication used in COPD patients from seven Latin American countries: the LASSYC study / A. Casas, M. Montes, A.M. Menezes [et al.] // International Journal of COPD. – 2019. – Vol. 13, № 13. P. – 1545 –1556.

196. Rodriquez-Roisin, R. Twenty years of GOLD (1997–2017). The origins. [Электронный ресурс] – URL: https://goldcopd.org/wpcontent/uploads/2019/03/GOLD-Origins-Final-Version-mar19.pdf. Accessed 19 Mar 2020 (дата обращения: 06.10.2021).

197. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment / Z. Aisanov, S. Avdeev, V.Arkhipov [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2018. – Vol. 13.– P. 183–187.

198. Sackett, D.L. Compliance with therapeutic regimens / // Baltimore, John Hopkins University Press. – 1976. – P. 293.

199. Salbutamol use in relation to maintenance bronchodilator efficacy in COPD: a prospective subgroup analysis of the EMAX trial / F. Maltais, I.P. Naya, C.F. Vogelmeier [et al.] // Respiratory Research. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. e280.

200. Sansores, R.H. COPD in women: susceptibility or vulnerability? / R.H. Sansores, A. Ramírez-Venegas // European Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 47, № 1. - P. 19-22.

201. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study / C.R. Jenkins, B. Celli, J.A. Anderson [et al.] // European Respiratory Journal. – 2012. Vol. 39. – P. 38-45.

202. Self-reported COPD Medication Use and Adherence in the COPD Foundation Patient- Powered Registry Network / C.B. Pasquale, R. Choate, G. McCreary [et al.] // COPD. – 2021. – Vol. 10. – P. e15326.

203. Sex-specific features of emphysema among current and former smokers with COPD / M. Hardin, M/ Foreman, M.T. Dransfield [et al.] // European Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 47. – P. 104-112.

204. Smoking and mortality – beyond established causes / B.D. Carter, C.C. Abnet, D. Feskanich [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372. – P. 631–640.

205. Soler-Cataluna, J.J. The concept of control of COPD in clinical practice / J.J. Soler-Cataluna, B. Alczar-Navarrete, M. Miravitlles // International Journal of COPD. – 2014. – Vol. 9. – P. 1397-1405.

206. Stability in eosinophil categorisation during subsequent severe exacerbations of COPD / E. Citgez, J. van der Palen, P. van der Valk [et al.] // BMJ Open Respiratory Research. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. e000960.

207. Suissa, S. Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice / S. Suissa, S. Dell'Aniello, P. Ernst // Chest. – 2019. – Vol. 155, № 6. – P. 1158-1165.

208. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto [et al.] // New England Journal of Medicine. - 2010. - Vol. 363, № 12. - P. 1128–1138.

209. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study / R. Kessler, M.R. Partridge, M. Miravitlles [et al.] // European Respiratory Journal. – 2011. – Vol. 37. – P. 264-272.

210. Terry, P.D. Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports / P.D. Terry, R. Dhand // Advances in Therapy. – 2020. – Vol. 37, № 5. – P. 1812-1828.

211. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA / A.J. Guarascio, S.M. Ray, C.K. Finch [et al.] // ClinicoEconomics and Outcomes Research. – 2013. – Vol.5. – P. 235-245.

212. The clinical features of the overlap between COPD and asthma / M. Hardin, E.K. Silverman, R.G. Barr [et al.] // Respiratory Research. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 127-134.

213. The COPD Assessment Test (CAT) can screen for fatigue among patients with COPD / C. Stridsman, M. Svensson, H. Johansson Strandkvist [et al.] // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. – 2018. – Vol. 12. P. 1-10,

214. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / J. Steer, J. Gibson, S.C. Bourke // Thorax. – 2012. – Vol. 67, № 11. – P. 970-976.

215. The distribution of blood eosinophils and the related clinical characteristics in COPD patients / D.L. Zheng, H.M. Wang, Y.C. Liu [et al.] // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2021. – Vol. 44, № 3. – P. 218-224.

216. The Fatigue Assessment Scale: quality and availability in sarcoidosis and other diseases / C. Hendriks, M. Drent, M. Elfferich [et al.] // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 2018. – Vol. 24, № 5. – P. 495-503.

217. The impact of multimorbidity patterns on health-related quality of life in the general population: results of the Belgian Health Interview Survey / L. Van Wilder, B. Devleesschauwer, E. Clays [et al.] // Quality of Life Research. – 2021. – Vol. 23. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34424487/ (дата обращения: 06.10.2021).

218. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK / G. Brusselle, D. Price, K. Gruffyd-Jones [et al.] // International Journal of COPD. – 2015. - Vol. 10. - P. 2207–2217.

219. The relationship between 24-hour symptoms and COPD exacerbations and healthcare resource use: results from an observational study (ASSESS) / M. Miravitlles, H. Worth, J.J. Soler-Cataluna [et al.] // COPD. – 2016. – Vol. 13, № 5. – P. 561-568.

220. Theander, K. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Theander, M. J. Unosson // Journal of Advanced Nursing. – 2004. – Vol. 45. P. 172-177

221. Time-to-first exacerbation, adherence, and medical costs among US patients receiving umeclidinium/vilanterol or tiotropium as initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study / D. Slade, R. Ray, C. Moretz [et al.] // BMC Pulmonary Medine. – 2021. – Vol. 21., № 1. – P. 253.

222. Trends in management and outcomes of COPD patients in primary care, 2000-2009: a retrospective cohort study / G.D. James, G.C. Donaldson, J.A. Wedzicha [et al.] // NPJ Primary Care Respiratory Medicine. – 2014. – Vol. 3, № 24. – P. e14015.

223. Triple Therapy Versus Dual Bronchodilation and Inhaled Corticosteroids/Long-Acting β-Agonists in COPD: Accumulating Evidence from Network Meta-Analyses / M. Cazzola, L. Calzetta, P. Rogliani [et al.]. – 2019. – Vol. 5, № 2. – P. 117–126.

224. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants, and proposed actions / J. Ancochea, M. Miravitles, F. Garcia-Rio [et al.] // Arch Bronconeumol. – 2013. – Vol. 49№ 6. – P. 223–229.

225. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.C. Bestall, E.A. Paul, R. Garrod [et al.] // Thorax. – 1999. – Vol. 54. – P. 581-586.

226. Variability of blood eosinophil count and prognosis of COPD exacerbations / S. Martínez-Gestoso, M.T. García-Sanz, U. Calvo-Álvarez [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 1152-1158.

227. Vogelmeier, C. COPD assessment: I, II, III, IV and/or A, B, C, D // C. Vogelmeier, J. Vestbo // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 43, № 4. – P. 949–950.

228. Vulnerability, beliefs, treatments and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in rural areas in China: a cross-sectional study / P. Lou, Y. Zhu, P. Chen [et al.] // BMC Public Health. – 2012. – Vol. 12. – P. e287.

229. Wang, F. Pollutional haze and COPD: etiology, epidemiology, pathogenesis, pathology, biological markers and therapy / F. Wang, Ni S-S, H. Liu [et al.] // Journal of Thoracic Disease. – 2016. – Vol. 8, № 1.- P. 20-30.

230. Watson, R.A. Early history of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 1808-1980 / R.A. Watson, N.B. Pride // COPD. – 2016. – Vol. 13, № 2. P. 262-273.

231. Wieshammer, S. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? / S. Wieshammer, J. Dreyhaupt //Respiration. – 2008. Vol. – 75, № 1. – P. 18–25.

232. Withdrawal of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a European Respiratory Society Guideline / J. D. Chalmers, I.F. Laska, F.M. Franssen [et al.] // European Respiratory Journal. – 2020. – Vol.35. – P. e2000351. – URL: https://erj.ersjournals.com/content/55/6/2000351.long (date of access: 06.10.2021).

233. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms / S. Avdeev, Z. Aisanov, V. Arkhipov [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2019. – Vol. 14. – P. 126 –1280.

234. Withdrawal of Inhaled Corticosteroids in Patients with COPD - A Prospective Observational Study / A.O. Nielsen, O. Hilberg, J.U.S. Jensen [et al.] // International Journal of COPD. – 2021. – Vol.16. – P. 807-815.

235. World Health Organization. Global Health Estimates. 2020. [Электронный ресурс] – URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death (дата обращения: 06.10.2021).

236. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / T. Vos, A. Flaxman, M. Naghavi [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9859. – P. 2163-2196.