

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

На правах рукописи

Зиннатуллина Айгуль Рустамовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗНАЧИМОЙ
КОМОРБИДНОСТЬЮ И ЧАСТЫМИ ТЯЖЕЛЫМИ ОБОСТРЕНИЯМИ**

3.1.18 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Хамитов Р.Ф.

Казань – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Частота и структура коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ.....	12
1.2 Факторы риска развития частых обострений ХОБЛ.....	20
1.3 Роль инфекции в развитии частых обострений ХОБЛ.....	23
1.4 Роль эозинофилов в развитии частых обострений ХОБЛ.....	27
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1 Отбор пациентов	31
2.2 Общая характеристика методов исследования	32
2.3 Статистическая обработка	35
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	38
3.1 Результаты ретроспективного этапа исследования	38
3.1.1 Клиническая характеристика групп	38
3.1.2 Анализ амбулаторной терапии, предшествовавшей госпитализации	44
3.1.3 Особенности ведения пациентов с обострениями ХОБЛ на госпитальном этапе	45
3.1.4 Особенности терапии обострения ХОБЛ на госпитальном этапе	49
3.1.5 Роль эозинофилии периферической крови в обострениях ХОБЛ	57
3.1.6 Роль инфекции в обострениях ХОБЛ и антибиотикотерапия	63
3.2 Результаты проспективного этапа исследования	68
3.2.1 Оценка коморбидной патологии у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ	70
3.2.2 Лабораторные данные	81

3.2.3 Клинические данные	84
3.2.4 Особенности ингаляционной терапии, требующейся пациентам с частыми обострениями ХОБЛ	88
ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	127
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПРОСНИК ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ.....	130
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ HADS	131
ПРИЛОЖЕНИЕ 3 ИНДЕКС КОМОРБИДНОСТИ CHARLSON	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в современном мире является одной из актуальных проблем практического здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ среди ведущих причин смерти на сегодняшний день занимает третье место, а среди причин нездоровья населения – восьмое. В 2021 году ХОБЛ составила 5% среди всех причин смерти [162]. Смертность от ХОБЛ в Приволжском федеральном округе в последние годы превышала соответствующий средний уровень по России [9].

Анализ показателей за 2015-2019гг. продемонстрировал, что прирост госпитализаций пациентов с обострением ХОБЛ увеличился на 62,2%. При этом затраты на амбулаторную медицинскую помощь за тот же период снизились на 31,9% [38]. Согласно исследованию 2016 года, проведенного в 12 странах мира, не прямые экономические затраты в несколько раз превышают прямые затраты за счет преждевременной смерти населения трудоспособного возраста [92]. По результатам международного исследования, прямые расходы на одного пациента в среднем составляют 504 – 9981 долларов Соединенных Штатов Америки (США). При этом не прямые расходы составляют 979 – 20844 долларов США [76]. По данным российских ученых, в 2022 году экономический ущерб от ХОБЛ составил 428 млрд рублей, 86% из которых были не прямыми расходами [41].

Главным предиктором прогрессирования ХОБЛ и причиной экономического бремени здравоохранения остаются обострения заболевания [83]. Среднее число умеренных обострений ХОБЛ в мире варьирует от 1 до 4,1 в год [76]. Основной причиной обострений считаются респираторные заболевания (вирусные и бактериальные) [83]. Около 50–80 % больных ХОБЛ умирают от респираторных причин [12, 19].

Однако почти в 50 % случаев причины смерти идентифицируются как внелегочные, показывая, что коморбидная патология является неотъемлемым

спутником ХОБЛ [19, 40]. Отечественные и зарубежные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что для пациентов с ХОБЛ характерен широкий спектр коморбидности: артериальная гипертензия (АГ) (до 70% случаев), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (до 50–60%), бронхиальная астма (до 21%), ожирение (40% пациентов) или, напротив, дефицит веса (14%), онкологические заболевания (особенно рак легких – до 30%), остеопороз (до 70% случаев), сахарный диабет (СД) (31%), а также психические расстройства [49, 57, 74, 128].

Многие коморбидные патологии ХОБЛ не только связаны патогенетическими механизмами, но и имеют схожие клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики. Среди схожих симптомов можно выделить одышку, хрипы при наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН), ИБС и аритмиях. Одышка и кашель с мокротой могут присутствовать у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Наличие тревоги и депрессии может приводить к усилению одышки у пациентов с ХОБЛ, создавая порочный круг [83]. Таким образом, декомпенсация другой хронической патологии или развитие острого состояния вне респираторной системы может вызывать, либо имитировать обострение ХОБЛ.

Японскими исследователями было рассчитано, что пациенты с ХОБЛ при наличии 3 и более сопутствующих заболеваний требуют более, чем в 5 раз больше экономических затрат ресурсов здравоохранения ежегодно [79].

Несмотря на активно проводимые многочисленные исследования по изучению структуры коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ, остается нерешенным ряд вопросов, связанных с ранней диагностикой, адекватной терапией ХОБЛ и сопутствующих патологий со схожими клиническими проявлениями, связи коморбидной патологии и тяжести ХОБЛ, что обуславливает важность продолжения исследования этой научной проблемы для улучшения прогноза жизни пациентов.

Степень разработанности темы

Анализ литературных данных показал, что, несмотря на большую распространённость ХОБЛ и очень большой объём публикаций и исследований по этой нозологии, частота госпитализаций пациентов по поводу обострения ХОБЛ и смертность продолжают расти [38]. Существующие исследования влияния коморбидной патологии на течение ХОБЛ в большей степени ограничены изучением одной нозологии или системы, а пациенты с тяжелыми проявлениями заболевания зачастую не включаются в многоцентровые исследования. В отечественной и зарубежной литературе работы по комплексному изучению взаимного влияния течения ХОБЛ и всех коморбидных заболеваний найти не удалось. Роль эозинофилов периферической крови у пациентов ХОБЛ в прогнозе обострений и исходов неоднозначна [40, 61]. Нет единого мнения и о роли инфекционных агентов в развитии обострений ХОБЛ [8, 25].

Таким образом, научный и практический интерес представляет оценка факторов риска повторных обострений у пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и оценка эффектов модификации выявленных факторов риска повторных обострений ХОБЛ.

Цель исследования

Разработка комплекса мер по снижению риска повторных госпитализаций у пациентов с частыми тяжелыми обострениями ХОБЛ и значимой коморбидностью.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ тяжелых обострений ХОБЛ, требующих стационарного лечения пациентов.
2. Определить факторы риска повторных госпитализаций у пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ и значимой коморбидностью.
3. Провести проспективную оценку результатов модификации выявленных факторов риска повторных госпитализаций тяжелых обострений ХОБЛ в процессе активного долгосрочного амбулаторного наблюдения.

4. Выделить оптимальные возможности снижения частоты повторных тяжелых обострений ХОБЛ и оценить динамику уровня качества жизни у пациентов с фенотипом частых обострений.

Научная новизна исследования

Впервые проведена сравнительная комплексная оценка факторов риска однократных и повторных обострений ХОБЛ, потребовавших госпитализации у пациентов со значимой коморбидностью, и влияния коррекции сопутствующей патологии на частоту обострений.

Впервые проанализирована структура коморбидной патологии пациентов с частыми тяжелыми обострениями ХОБЛ с идентификацией наиболее значимых для повторных обострений ХОБЛ сопутствующих заболеваний: АГ (отношение шансов (ОШ) 2,7), ХСН 1 стадии (ОШ 2,5), железодефицитная анемия (ЖДА) (ОШ 2,5) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) (ОШ 4,8).

Впервые была определена сила связи количественных и качественных характеристик коморбидной патологии с клиническими проявлениями ХОБЛ: уровнем одышки по шкале mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) ($r=0,453$, $p<0,001$), выраженностью общей симптоматики по шкале САТ (COPD Assessment Test) ($r=0,295$, $p=0,022$), уровнем тревоги ($r=0,287$, $p<0,001$) и депрессии ($r=0,368$, $p<0,001$).

Впервые в течение годичного наблюдения показана динамика уровня качества жизни пациентов и повышение общего уровня здоровья у 53,3% пациентов ($p=0,034$) на фоне снижения частоты обострений ХОБЛ в результате оптимизации модифицируемых факторов риска в соответствии с предложенным комплексом мероприятий.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования были установлены наиболее значимые факторы риска частых тяжелых обострений ХОБЛ. Понимание наиболее важных модифицируемых факторов риска развития обострений ХОБЛ оптимизирует работу врачей амбулаторного звена за счет акцентирования внимания на значимых

факторах обострений, адекватной компенсации коморбидной патологии, адресных рекомендаций при выписке пациентов, в том числе по базисной терапии, вакцинации и контролю приверженности больных.

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 частых обострений ХОБЛ. На основании этого были определены цель и задачи исследования, выработаны критерии включения и невключения пациентов в исследование, определён необходимый объём наблюдений и набор методов исследования и инструментов для их осуществления.

Было проведено проспективное исследование, объектом которого были пациенты с ХОБЛ, имевшие частые тяжелые обострения основного заболевания за последний год. Предметом исследования были клинические, лабораторные и функциональные данные, а также результаты проведения опросов посредством шкалы mMRC, опросника САТ, отечественного опросника приверженности терапии Фофановой Т.В., шкалы оценки тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) и шкалы оценки качества жизни SF-36 (Short Form – 36). При анализе выделяли больных с наличием частых обострений согласно GOLD 2024 года. Статистический анализ данных проводился с использованием прикладной программы SPSS-26.

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска повторных обострений ХОБЛ у пациентов со значимой коморбидностью в течение года служат тяжелое течение ХОБЛ – ОШ 2,5 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,65 – 3,88], $p < 0,05$, крайне тяжелые обструктивные нарушения – ОШ 1,92 [95% ДИ 1,65 – 3,08], $p < 0,05$, ≥ 2 сопутствующих заболеваний – ОШ 2,6 [95% ДИ 1,05-6,22], $p < 0,05$, недостаточная приверженность терапии на амбулаторном этапе, в т. ч. обусловленная неполным объемом самих рекомендаций по лечению при выписке.

2. Пациенты с повторными госпитализациями в течение года по поводу обострений ХОБЛ имеют значимо большее количество коморбидной патологии, чем госпитализированные однократно ($3,1 \pm 1,5$ против $2,6 \pm 1,4$ ($p=0,011$)). При этом более высокий риск развития повторных обострений ХОБЛ имеют пациенты с АГ, ХСН 1 стадии, ГЭРБ и ЖДА.

3. Изменение фенотипа частых обострений ХОБЛ достигается за счет комплексной компенсации ХОБЛ и значимой коморбидности, повышения сезонной вакцинации от гриппа, улучшения приверженности пациентов на амбулаторном этапе.

4. Уровень эмоционального состояния и общего здоровья (по данным опросника SF-36) пациентов с повторными тяжелыми обострениями ХОБЛ зависят от степени компенсации основной и сопутствующей патологии.

Степень достоверности результатов и апробация работы

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается достаточным объемом исследований в 423 медицинских карт стационарных больных и динамическим наблюдением 60 пациентов, применением актуальных методов статистического анализа при обработке полученных данных. Выводы и практические рекомендации базируются на результатах, полученных в ходе диссертационного исследования, соответствуют поставленным задачам.

Основные результаты проведенного исследования были доложены на XXVII, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2017; Москва, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024), VI Международной научно-практической конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2021), IV, VII, VIII Международных молодежных научных медицинских форумах «Белые цветы» (Казань, 2017, 2020, 2021), XIII Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2018), VI Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Москва, 2022), Евразийском конгрессе внутренней медицины (Санкт-Петербург, 2021), IV Съезде

терапевтов Республики Татарстан (Казань, 2017), XVII и XVIII Национальных конгрессах терапевтов (Москва, 2022, 2023), V Всероссийском Конгрессе клинической медицины с международным участием им. С.С. Зимницкого (Казань, 2024), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровое долголетие и персонализированная медицина» (Казань, 2025), XXVIII Европейском респираторном конгрессе (Париж, 2018), на XXXI Европейском респираторном конгрессе (Барселона, 2021).

Доклад на XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания в 2021 году был удостоен диплома 3 степени. На Международном конкурсе научно-исследовательских работ «SCIENCE AND EDUCATION – 2023», посвященном Международному дню образования (ООН), научной работе по диссертационной теме был присужден диплом 3 степени. В 2023 году на V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Осенняя школа кислотозависимых заболеваний» постерный доклад был удостоен диплома 2 степени.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 2, 4 и 5 паспорта специальности 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, в практическую работу поликлинического и терапевтического отделений стационара ГАУЗ «ЦГКБ №18 им. проф. К.Ш.Зыятдинова» г. Казани, в практическую работу пульмонологического и терапевтического отделений ГАУЗ «ГКБ №16» г. Казани.

Личный вклад автора

Диссертантом самостоятельно проведен анализ современных литературных источников по изучаемой проблеме. Совместно с научным руководителем была сформулирована тема научной работы, определены ее цель и задачи, разработан протокол исследования. Автором лично проведены набор и включение пациентов в

исследование, их клиническое обследование и наблюдение, спирометрия, интерпретация результатов опросников качества жизни, одышки, тяжести симптомов, степени тревоги и депрессии. Диссертантом самостоятельно проводилось индивидуальное консультирование пациентов на каждом приеме и коррекция терапии основного и сопутствующих заболеваний. Статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, формулирование положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций проводились диссертантом лично.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, из них 3 статьи – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России, 1 – в журнале, входящем в базу данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописи, содержит 38 рисунков и 9 таблиц; состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, описания результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 50 отечественных и 112 иностранных литературных источников, 3 приложения.

Благодарности

Диссертант благодарит коллектив поликлинического отделения ГАУЗ «ЦГКБ №18 им. проф. К.Ш.Зыятдинова» за содействие в выполнении работы. Соискатель выражает признательность к.м.н. Окурлу Альфии Фаритовне за ценные советы и наставления при выполнении исследований диссертационной работы.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Частота и структура коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ

Термин «коморбидность» впервые был предложен А.Р. Feinstein в 1970 году и определялся как «четкая дополнительная клиническая симптоматика, которая существовала ранее или развилась у пациента во время течения индексного заболевания» [14]. В отличие от «коморбидности» термин «мультиморбидность» представляет собой наличие у пациента нескольких хронических заболеваний, не связанных между собой патогенетическими механизмами [97].

На сегодняшний день не существует общепринятой единой классификации коморбидности. Согласно классификации 1995 года, созданной Н.С. Крамер и М. Van den Akker, выделяют коморбидность:

- причинная – развитие поражений нескольких органов в виду воздействия на организм одного фактора (развитие алкогольной кардиомиопатии и алкогольного гепатита);

- осложненная – когда вторая патология появляется при декомпенсации индексного заболевания (развитие хронического легочного сердца у пациентов с ХОБЛ);

- ятрогенная – чаще представляет собой побочное действие лекарственных препаратов, использованных для лечения основного заболевания (лекарственный гепатит при терапии статинами);

- неуточненная – развитие у пациента патологий нескольких органов, связь между которыми еще не изучена [14].

Отдельно выделяют коморбидность хронологическую, транснологическую и трансиндромальную [23].

С 2010 по 2015 год исследователи в Англии проводили крупное исследование мультиморбидности по базе данных, которая включала 3 872 451 пациентов [107]. Оказалось, что 25% пациентов США и Великобритании имеют мультиморбидность, а в возрасте старше 65 лет – две трети. В общей популяции

количество коморбидных заболеваний увеличивается с возрастом и составляет после 65 лет 2,6 патологии, после 85 лет – 3,6 [97].

Наличие сопутствующих заболеваний при ХОБЛ связано с воздействием общих факторов риска, особенно табачного дыма, не только на легкие, но и на эндотелий сосудов, что приводит к одновременному повреждению нескольких органов. Кроме этого, повреждение других органов может быть связано с действием на организм гипоксемии и хронического системного воспаления, развивающихся на фоне самой ХОБЛ [97].

Клинические проявления ХОБЛ могут быть похожи на симптомы других сопутствующих заболеваний, в виду чего коморбидная патология остается недообследованной. Еще в 2005 году В. Rutten и соавторы выявили, что 20,5% ХСН у пациентов с ХОБЛ остается недиагностированной. Наоборот, по данным E.L.Axson и соавторов, у 13-39% пациентов с ХСН не диагностируется ХОБЛ [105].

Более того, наличие ХОБЛ само ухудшает течение сопутствующих заболеваний [97]. В результате трехлетнего когортного исследования 11493 пациентов было установлено, что при сочетании ХОБЛ с патологиями сердечно-сосудистой системы риск смерти повышается в 2-4 раза (ОР 2,07; 95% ДИ 1,82–2,36) [11]. А по данным иностранной литературы, до половины случаев смерти пациентов с ХОБЛ связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями [103].

В связи с наличием общего механизма повреждения легких и сердца пациенты с ХОБЛ подвержены повышенному риску развития ХСН, ИБС, фибрилляции предсердий (ФП), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [11, 72]. ХСН является достаточно распространенной патологией среди пациентов с ХОБЛ и составляет по разным источникам от 35 до 65,9% [15, 22]. Кроме того, по данным P. Pirina и соавторов, распространенность ХСН у пациентов с ХОБЛ возрастает в разы с утяжелением течения ХОБЛ, составляя при GOLD I 5,9%, а при GOLD IV – до 60% [158]. Сочетание ХОБЛ и ХСН сопровождается более выраженными клиническими проявлениями и снижением толерантности к физической нагрузке [22]. На фоне длительного развития ХОБЛ происходит формирование легочной гипертензии. В связи с чем ранее считалось, что при ХОБЛ

происходит развитие только правожелудочковой недостаточности, однако более поздние исследования показали обратное. В результате проведенных исследований было установлено, что диастолическая дисфункция правого желудочка регистрировалась у всех пациентов в независимости от наличия легочной гипертензии. Систолическая дисфункция правого желудочка – только у пациентов с легочной гипертензией. Диастолическая дисфункция левого желудочка также чаще отмечалась у пациентов с легочной гипертензией [15, 24]. Несмотря на это, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ХСН почти в 2,6 раз чаще отмечался изолированный застой по большому кругу кровообращения, чем у пациентов с изолированной ХСН [22].

У пациентов с частыми обострениями ХОБЛ независимо от наличия АГ наиболее часто развивается концентрическая гипертрофия левого желудочка, связанная с влиянием повышенного сосудистого сопротивления, что является риском неблагоприятного прогноза смертности [5]. Российскими учеными также доказано негативное влияние частых обострений ХОБЛ на систолическую и диастолическую функции левого желудочка [35].

До 62% пациентов с ХОБЛ имеют ИБС. Но авторы считают, что цифры в реальной практике намного выше, так как безболевые формы ишемии миокарда могут оставаться недиагностированными. ХОБЛ и ИБС можно считать взаимоотягощающими нозологиями: крайне тяжелое течение ХОБЛ чаще встречается у пациентов с сопутствующей ИБС, а IV функциональный класс стенокардии чаще встречается у пациентов с коморбидностью по сравнению с изолированной ХОБЛ и ИБС, соответственно [1, 103].

Развитие аритмий у пациентов с ХОБЛ может быть связано с развивающимся ремоделированием миокарда, сосудистой дисфункцией и нарушением симпатической регуляции [51, 73]. По данным разных источников, распространенность ФП у пациентов с ХОБЛ варьирует в диапазоне 10-15%, а у пациентов старше 65 лет может достигать 23% [71, 72]. Наличие у пациента ХОБЛ может увеличивать риск прогрессирования ФП в 1,9 раза (ОР 1,90; 95% ДИ: 1,34–2,68, $p = 0,0003$), а развитие повторных пароксизмов – в 2,35 раза (ОР 2,35; 95%

ДИ: 1,86–2,97, $p = 0,39$) [70]. У пациентов с обострением ХОБЛ риск развития ФП возрастает в период стационарного лечения и остается высоким до 20 дней после выписки из стационара [56].

О распространенности и влиянии ХОБЛ на частоту развития инсульта известно мало. Однако у пациентов с ХОБЛ отмечается наличие более высокого риска развития церебральных микрокровоизлияний [150].

Крупное популяционное исследование, проведенное в Италии, показало, что СД 2 типа имели 18,7% пациентов с ХОБЛ, что больше, чем в популяции (10,5%). Другое исследование, проведенное в Тайване, показало, что распространенность СД 2 типа у пациентов с ХОБЛ составила 16% [125]. По данным отечественных исследований, СД 2 типа у пациентов с ХОБЛ может достигать 31% [49]. Основным общим фактором риска, способствующим развитию ХОБЛ и СД 2 типа остается системное воспаление [132]. Кроме этого, нарушается альвеолярная микрососудистая функция, что приводит к развитию системной гипоксии. Гипергликемия в дыхательных путях может способствовать благоприятной среде для микробной колонизации [125]. Имеются данные и о генетической предрасположенности к совместному развитию ХОБЛ и СД. Ген В2-адренергического рецептора (ADRB2) кодирует многофункциональный белок, важный для расслабления гладких мышц в легких и секреции инсулина поджелудочной железой [151].

Сравнительный анализ групп пациентов с частыми и редкими обострениями ХОБЛ был проведен А.С. Lajas и соавторами. Было установлено, что при наличии СД пациенты с ХОБЛ имели более частые обострения ($p = 0,049$) [141]. Ученые китайской медицинской академии выявили, что пациенты с ХОБЛ при наличии СД имели более тяжелое течение, большее количество коморбидных патологий, чаще обращались за амбулаторной помощью, чаще имели АГ (55,8% vs 31,2%, $p < 0,001$), страдали ожирением [132].

По данным литературы, пациенты с ХОБЛ в сочетании с ожирением имели более выраженную одышку, наличие смешанных нарушений по данным спирометрии, поражение правых отделов сердца регистрировалось в 3 раза чаще,

ИБС у таких пациентов развивалась на 9 лет раньше, чем при изолированной ХОБЛ [49]. Основным патогенетическим механизмом, связывающим ХОБЛ и ожирение, является хроническое системное воспаление. Адипоциты синтезируют пептидные гормоны, цитокины и хемокины. Метаболический синдром, компонентом которого является ожирение, а также гипергликемия и дислипидемия могут повышать риск развития обострений ХОБЛ [84].

Повышенный уровень провоспалительных цитокинов, гиподинамия, иммобилизация пациентов в период обострения приводят к потере мышечной ткани. Применение глюкокортикостероидов (ГКС) усиливает катаболизм белков. Все это приводит к развитию саркопении или саркопенического ожирения. Данные состояния у пациентов с ХОБЛ могут встречаться даже чаще, чем ожирение. По данным многоцентрового исследования ECLIPSE, пациенты с ХОБЛ имели саркопению в 24,2% случаев, ожирение – в 15,4%, саркопеническое ожирение – в 9,8%. По данным А.Machado и соавторов, саркопения была выявлена у 21% пациентов, ожирение – у 13%, саркопеническое ожирение – у 27%. Пациенты с саркопенией чаще имели тяжелые и крайне тяжелые обструктивные нарушения [68]. В исследовании, проведенном американскими учеными, было установлено, что продолжительность пребывания в стационаре, уровень смертности у пациентов с ожирением и мальнутрицией был выше, чем у пациентов с ожирением (7,3 дня vs 4,4 дня; 3,59% vs 0,61%; $p < 0,01$) [120]. При этом другие данные свидетельствуют о том, что большинство пациентов с ХОБЛ имеют низкий индекс массы тела (ИМТ). Связывают дефицит веса с гипоксией, сниженным аппетитом, нарушением пищеварения и всасывания из-за застойных изменений в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [139].

ГЭРБ и ХОБЛ являются нозологиями, патогенетически тесно связанными и взаимоотношающимися. ГЭРБ провоцирует развитие бронхоспазма и воспалительного процесса в бронхах за счет прямого действия соляной кислоты и пепсина и инициирует эзофагобронхиальный рефлекс. При этом применение в терапии ХОБЛ ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и теофиллина [29], а также действие никотина при продолжении курения [81] может приводить к

снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, вызывая прогрессирование ГЭРБ [29]. Согласно данным разных авторов, распространенность ГЭРБ среди пациентов с ХОБЛ варьирует от 17 до 54% [81]. По мере роста тяжести и длительности ХОБЛ нарастает доля пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ. 26,1% случаев обострения ХОБЛ совпадает с временем обострения ГЭРБ. Согласно данным американских ученых, пациенты с ГЭРБ имеют более частые обострения ХОБЛ не зависимо от тяжести ее течения [29]. В результате анализа американскими исследователями было выявлено, что на лечение пациентов с ХОБЛ и ГЭРБ требуется на 36% больше финансовых затрат, чем на пациентов с ХОБЛ [129].

В литературе имеются данные о проведенных исследованиях по терапии ГЭРБ с целью уменьшения частоты обострений ХОБЛ, но их результаты достаточно противоречивы. Одни авторы указывают на снижение частоты обострений ХОБЛ на фоне приема ингибиторов протонной помпы, а другие заявляют об отсутствии разницы по сравнению с пациентами, не получавшими адекватной терапии ГЭРБ [81].

По данным метаанализа, проведенного российскими исследователями, остеопороз отмечается у 58% пациентов с ХОБЛ, а при тяжелой ХОБЛ достигает 84% [6]. По данным обзора 58 исследований с общим числом пациентов 8753, проведенного Y.-L. Tsai и соавторами, общая распространенность остеопороза среди пациентов с ХОБЛ составляет 38% [36]. Причинами развития остеопороза при ХОБЛ можно считать действие никотина и его активирующее действие на остеокласты, ограничение физической активности из-за одышки, длительный прием ГКС и сопутствующую саркопению [6]. Отмечается, что пациенты с низким ИМТ имеют более высокий риск развития остеопороза и переломов [139]. Таким образом, данных о влиянии остеопороза на частоту обострений в литературе нет, но остеопороз можно рассматривать в качестве фактора, влияющего на качество жизни пациентов с ХОБЛ.

Анемия у пациентов с ХОБЛ развивается вследствие воздействия разных факторов. Во-первых, высокий уровень цитокинов приводит к снижению

выработки эритропоэтина и гепсидина, необходимых для метаболизма железа. Во-вторых, при наличии хронической болезни почек (ХБП) происходит еще большее снижение эритропоэтина. В-третьих, анемия может развиваться на фоне СД и патологии ЖКТ, вызванных приемом ГКС. Достоверных данных о распространенности анемии среди пациентов с ХОБЛ нет, по разным источникам она может составлять 10-30% [144, 145].

В исследовании NHANES, проведенном американскими исследователями, была обнаружена прямая корреляция между показателем объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и уровнем ферритина, т.е. снижение легочной функции может быть связано с дефицитом железа. Авторы заявляют об уменьшении одышки на фоне возмещения железodefицита, но рекомендуют проведение более крупных исследований [145].

Заболевания мочевыводящей системы могут достигать 32-47,3% среди пациентов с ХОБЛ. Наибольшее прогностическое значение имеет развитие ХБП. В исследовании, проведенном Е.В. Болотовой и соавторами, выявлено, что более тяжелое течение ХОБЛ наблюдается у пациентов с более тяжелой стадией ХБП [7].

Основным фактором риска развития рака легкого является табакокурение. У пациентов с ХОБЛ отмечается выявление рака на III-IV стадиях заболевания в 68,7% случаев, а в 40,8% - уже с наличием метастазов. Зачастую из-за выраженных вентиляционных нарушений возникают ограничения для применения радикального лечения рака легкого. Пятилетняя выживаемость пациентов с ХОБЛ и раком легкого составляет 10-16%. Факторами, влияющими на прогноз, являются мужской пол, возраст, стадия рака легкого, наличие метастазов, наличие коморбидной патологии, а также эпизоды пневмонии, перенесенной за последний год [42]. Некоторые исследования отмечают снижение риска развития рака легких у пациентов, получавших ИГКС и статины, возможно, за счет снижения воспалительных реакций. Однако, по данным авторов, только развитие скрининговых методов для раннего выявления рака легких может снизить риски неблагоприятных исходов [124].

Тревога и депрессия редко своевременно диагностируются, а значит, и лечатся у пациентов с соматической патологией [102]. Депрессия – это психическое расстройство, характеризующееся гипотимией с пессимистической оценкой себя и своего положения в окружающей среде и своего будущего. Тревога – это эмоциональное переживание, дискомфорт от неизвестности предстоящего [33]. Распространенность депрессии при стабильном течении ХОБЛ может составлять 10-42%, а в период обострения доходить до 86%. Тревога у пациентов с ХОБЛ составляет 13-46%, а при обострении ХОБЛ – 55%. Более того, выявлена умеренная корреляционная связь показателей опросника САТ с уровнем тревоги и депрессии [8]. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор остается неясным, являются ли клиническая депрессия и тревога самостоятельными коморбидными патологиями, либо вызваны прогрессированием ХОБЛ. Имеются данные, что у пациентов с депрессией выявляются высокие уровни интерлейкина-18 и трансформирующего фактора роста бета, также как при ХОБЛ, что может лежать в основе механизма развития депрессии у пациентов с ХОБЛ [33]. Доказано, что развитие тревоги и депрессии напрямую зависит от степени выраженности одышки. В свою очередь, наличие депрессии и тревоги может повышать риск повторных обострений ХОБЛ и смертности [102, 143]. Было отмечено, что на фоне приема антидепрессантов у пациентов происходит повышение переносимости физической нагрузки, однако применение психологического вмешательства не дает значимых улучшений в течении ХОБЛ [33]. На сегодняшний день необходимо разработать методы для скрининга, диагностики и лечения тревоги и депрессии у пациентов с ХОБЛ для повышения качества жизни и снижения повторных обострений основного заболевания [96, 143].

Большинство исследований ХОБЛ, как и других нозологий, при рандомизации исключает пациентов с тяжелой коморбидной патологией. Поэтому результаты многих исследований отражают эффект терапии только основного заболевания, не оценивая влияния лекарственных препаратов на течение сопутствующих патологий. Для профилактики обострений ХОБЛ необходима терапия не только основного заболевания, но и коморбидных патологий, наиболее

значимых для пациентов с ХОБЛ (ГЭРБ, заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), одышки, тревожности) [122].

1.2 Факторы риска развития частых обострений ХОБЛ

В отечественных и международных клинических рекомендациях по ХОБЛ история предыдущих обострений выделяется в качестве основного фактора риска последующих обострений ХОБЛ [46, 98]. Таким образом, терапия ХОБЛ направлена не только на уменьшение симптоматики и повышение качества жизни пациентов, но и на предупреждение обострений ХОБЛ.

Существует множество исследований, целью которых является определение факторов риска обострения и прогрессирования ХОБЛ. Данные исследования ECLIPSE также подтверждают, что предшествующий анамнез обострений ХОБЛ, требовавших госпитализации, связан с самым высоким риском новой госпитализации из-за обострения (относительный риск (ОР) 2,71; 95% ДИ 2,24–3,29; $p < 0,001$). Кроме этого, были выделены такие факторы риска, как более выраженное ограничение воздушного потока, более плохое состояние здоровья, пожилой возраст, рентгенологические признаки эмфиземы и более высокий уровень лейкоцитов [106].

По данным исследования, проведенного турецкими учеными, к факторам риска частых обострений ХОБЛ можно добавить наличие коморбидной патологии, рак легких, заболевания почек, наличие метастатической опухоли и низкий социально-экономический статус [155].

В качестве одной из наиболее важных неинфекционных причин обострения И.С. Шпагин и соавторы выделяют профессиональные вредности. В исследовании ученый доказал, что с увеличением длительности воздействия вредных факторов повышается риск развития тяжелых обострений ХОБЛ [13].

Датскими учеными было проведено сравнение факторов риска умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ. В результате было выявлено, что факторами риска умеренных обострений являются женский пол (ОР 1,23 [95% ДИ 1,18–1,28]), выраженная одышка (ОР 1,9 [95% ДИ 1,71–2,11]), более тяжелые обструктивные

нарушения (ОР 2,03 [95% ДИ 1,81–2,27]). Факторами риска тяжелых обострений ХОБЛ являются выраженная одышка (ОР 3,48 [95% ДИ 3,14–3,86]), ОФВ₁<30% (ОР 3,57 [95% ДИ 3,18–4,01]), ИМТ <18,5 кг/м² (ОР 1,17 [95% ДИ 1,11–1,23]). Более того, 62% пациентов были бывшими курильщиками, а 34% - нынешними в обеих исследованных группах [77].

Курение в анамнезе является важным фактором в развитии ХОБЛ, а продолжение курения на фоне заболевания становится одним из главных предикторов обострений ХОБЛ. В исследовании, проведенном О.В. Жуковой и соавторами было доказано, что курение увеличивает риск развития обострений ХОБЛ в 2,2 раза [16]. Однако по данным других авторов, риск смерти у пациентов с ХОБЛ был значительно выше, чем в популяции независимо от курения. При этом было установлено, что ОФВ₁<50% является независимым фактором риска смерти пациентов с ХОБЛ [156].

При сравнении пациентов женского и мужского пола было выявлено, что женщины с ХОБЛ имеют более высокий индекс BODE (индекс массы тела, обструкция дыхательных путей, одышка и физическая работоспособность), что предполагает худший прогноз. Женщины также подвергаются большему риску госпитализации и смерти. Таким образом, по мнению канадских исследователей, женский пол является фактором риска обострений ХОБЛ [147].

В результате исследования, проведенного отечественными учеными, было выявлено, что у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ отмечались значимо более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина, интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) [45].

Низкая физическая активность служит предиктором повторных обострений и более быстрого снижения функции легких [152]. Поэтому авторы рекомендуют начинать тренировки, особенно аэробные, непосредственно после купирования обострения. Уровень физической активности пациентов с ХОБЛ влияет не только на частоту обострений, но и на частоту летальных исходов. В исследовании S.L.Wootton и соавторов было показано, что даже прогулка на свежем воздухе повышала 4-летнюю выживаемость на 35% [85]. При этом отдельные авторы

говорят даже о большей эффективности физической активности по сравнению с медикаментозной терапией [19, 43].

В обзоре литературы С.Н. Авдеева в качестве значимых компонентов профилактики обострений ХОБЛ представлены отказ от курения, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, легочная реабилитация [2, 19].

Учеными из Дании было выявлено, что ограничениями для занятий лечебной физкультурой служат отсутствие мотивации, боязнь перед одышкой и наличие сопутствующей патологии [58]. Метаанализ крупных англоязычных и китайских баз данных показал, что физическая активность наиболее низкая среди женщин, лиц пожилого возраста, у пациентов с наличием коморбидности, требующих оксигенотерапии, с частыми обострениями и тяжелыми обструктивными нарушениями [135].

В настоящее время в клинической практике применяются две пневмококковые вакцины: 23 - валентная полисахаридная пневмококковая вакцина (ППВ23) и 13 - валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13) у взрослых [28].

Согласно результатам исследования, проведенного исследователями Челябинска, вакцинация вакциной ПКВ13 приводит к снижению показателей системного воспаления через год после применения, особенно у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ИБС [20].

Медикаментозная терапия профилактики обострений состоит в использовании комбинации длительно действующих бета2-агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергиков (ДДАХ). Эффективность ИГКС в профилактике ХОБЛ остается спорной. Возможно назначение ИГКС при определенных фенотипах ХОБЛ. Назначение рофлумиласта показывает хорошую эффективность в снижении частоты обострений ХОБЛ, но на практике применяется редко [2].

Правильность техники ингаляции является ключевым моментом в эффективности терапии. Проведено множество исследований, по данным которых меньшее количество ошибок совершали женщины, пациенты более молодого

возраста, а также пациенты с более высоким уровнем образования. Пациенты, продолжавшие курить, и имевшие большее число коморбидных заболеваний, ошибались чаще [34, 54, 112, 117, 153]. Более того, установлено, что критические ошибки чаще допускаются при использовании жидкостных ингаляторов, особенно дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) по сравнению с ДАИ Рапихалер и ингалятором Респимат. При этом доказано, что обучение пациента медицинским работником является самым эффективным методом для устранения ошибок ингаляции [10].

1.3 Роль инфекции в развитии частых обострений ХОБЛ

По данным разных литературных источников, до 85% всех обострений ХОБЛ вызваны респираторными инфекциями [8, 98, 123]. Как отечественные, так и зарубежные ученые отводят основную роль в развитии обострений ХОБЛ и ее прогрессировании таким инфекционным агентам, как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* [3, 4, 60]. В отечественных клинических рекомендациях список дополняют энтеробактерии, грамотрицательные бактерии и *Pseudomonas aeruginosa* [46].

Однако изменения в микробиоме респираторного тракта отмечаются и у пациентов со стабильным течением заболевания. Частота обнаружения *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Pseudomonas aeruginosa* может достигать 75% случаев [149]. Если у пациентов с легкой и среднетяжелой ХОБЛ чаще выявляются бактерии родов *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Alloiococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Rothia*, *Neisseria* и *Staphylococcus*, то у пациентов с тяжелой ХОБЛ преобладают представители *Firmicutes* [109, 127]. Ряд исследований также показал преобладание *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* у пациентов с тяжелой ХОБЛ [115, 127, 157]. Кроме того, во многих исследованиях не выявлено значимых различий в составе микробиома в стабильную фазу заболевания и в период обострения ХОБЛ [121, 119, 154].

Группа ученых под руководством Т. Wilkinson, исследовавшая пациентов, которые перенесли 3 и более обострения ХОБЛ за год, в качестве основных возбудителей выделила *H. influenzae* и *M. Catarrhalis*. Особо было отмечено, что частота выделения *H. Influenzae* была выше в осенне-весенний период [161].

По данным недавнего исследования, проведенного в Великобритании, 67% случаев госпитализаций были связаны с респираторными инфекциями (42,5% - бактериальной, 24,5% - вирусной) и имели более длительную госпитализацию. Также было выявлено, что большая доля госпитализаций приходилась на весну и лето. 60% вирусных инфекций были вызваны риновирусом, 29% - гриппом/парагриппом. Лидирующее значение среди бактериальных агентов занимала *Haemophilus influenzae* (42% случаев) [137].

В исследовании, проведенном Y.S. Sim и соавторами, было установлено, что частота выявления в мокроте *Pseudomonas aeruginosa* не зависит от приема ИГКС [78]. Это же подтверждают исследования датских и американских ученых, в которых говорится о связи развития синегнойной инфекции и применения высоких доз ГКС, а не факта их использования [111, 160]. Существуют исследования, по данным которых связи между частотой развития пневмоний и использованием высоких доз ИГКС не выявлено [75]. Есть и противоположные данные: риск обнаружения *Pseudomonas aeruginosa* увеличивается в зависимости от количества системных глюкокортикостероидов (СГКС), которые используются в период обострения ХОБЛ [137]. У пациентов, которые за последние 6 месяцев принимали СГКС, риск обнаружения *Pseudomonas aeruginosa* был значительно выше [78].

У пациентов с ХОБЛ риск заражения микобактерией *avium* в 15 раз выше. Существуют исследования, показавшие связь между приемом ГКС и ростом инфицирования микобактерией. Из-за окислительного стресса происходит повреждение ткани легкого и создается благоприятная среда для хронизации инфекции [95]. Однако авторами не описано влияние колонизации микобактерией на течение ХОБЛ.

Пневмония считается не столько сопутствующим заболеванием ХОБЛ, а фактором риска обострения и, следовательно, прогрессирования основного

заболевания. Риск развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ в 1,9 раза выше, чем в популяции [117]. S. Saleh и соавторы выявили, что наличие консолидации в период обострения утяжеляет состояние пациента и удлиняет период госпитализации [95]. Несмотря на изменения состава микробиома респираторного тракта, среди возбудителей пневмонии у пациентов с ХОБЛ лидирующие позиции продолжает занимать *Streptococcus Pneumoniae* (у пациентов до 65 лет – в 28% случаев). *Haemophilus influenzae* чаще выявляется у пациентов старше 65 лет, особенно на фоне приема глюкокортикостероидов [117].

Развитие пневмонии значительно утяжеляет течение ХОБЛ, однако на практике достаточно часто наблюдается гиподиагностика пневмонии на амбулаторном и стационарном этапе (до 35%), возможно, в виду схожих клинических проявлений пневмонии и обострения ХОБЛ [12].

При изучении связи обострений с исходным уровнем лейкоцитов разными учеными получены противоположные результаты. Если одни утверждают, что более высокий уровень лейкоцитов повышает риск обострений ХОБЛ [114], то другие доказывают, что уровень лейкоцитов не оказывает влияния на частоту обострений ХОБЛ и смертность [101].

В связи с этим можно считать, что СРБ является достаточно информативным маркером бактериальной инфекции, который определяется при обострении ХОБЛ [12, 87, 126]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, обновленным в 2024 году, антибиотикотерапия обострения ХОБЛ должна проводиться при наличии гнойной мокроты и/или повышении уровня СРБ выше 40 мг/л [46].

Более высокий уровень СРБ и фибриногена в стабильном состоянии указывает на повышенный риск будущих обострений. Мета-анализ показал, что у пациентов с ХОБЛ с более высокими уровнями СРБ, измеренными в исходном состоянии, был более высокий риск ранней смертности (ОР 1,17, 95% ДИ 1,06–1,28, $p < 0,01$). Более высокие уровни СРБ также были связаны с более частыми обострениями ХОБЛ и госпитализацией ($p < 0,01$) [59]. В исследовании NHANES, включавшем 30669 пациентов, S. Vanerjee и соавторы показали влияние СРБ на уровень смертности не только среди пациентов с ХОБЛ, но и в популяции. Более

высокий уровень СРБ отмечался у лиц пожилого возраста, мужчин, курящих, пациентов с СД, заболеваниями ССС и ХБП. По данным исследования, лица с повышенным СРБ и без ХОБЛ имели значительно более высокий риск смертности (ОР 1,69, 95% ДИ 1,23–2,32), чем пациенты с нормальным СРБ. Самый высокий риск смертности наблюдался среди лиц с ХОБЛ и повышенным уровнем СРБ (ОР 2,70, 95% ДИ 1,08–6,81) [87].

Наличие лабораторных маркеров позволяет в короткие сроки определить наличие показаний к назначению антибиотиков при обострении ХОБЛ, а не использовать только клинические проявления [159].

Антибиотики получают до 90% пациентов с обострением ХОБЛ, причем большинство случаев связаны с началом антибиотикотерапии еще на амбулаторном этапе лечения и часто назначаются «на всякий случай» [52, 53]. Также подтверждают наличие тенденции к избыточному назначению антибиотиков для терапии обострения ХОБЛ даже при отсутствии показаний G. Noult и соавторы [60].

Учитывая высокую частоту инфекционных обострений ХОБЛ, возрастает и потребность в частом назначении антибиотикотерапии, что может повысить распространение резистентности микроорганизмов у пациентов с ХОБЛ и в общей популяции. Кроме правильного выбора антибиотика, определения показаний для его назначения, а также учета данных предыдущей антибиотикотерапии, важное место занимает и профилактика. Так, например, было проведено исследование эффектов легочной реабилитации, в результате которого установлено более редкое развитие пневмоний у пациентов, получавших ИГКС и реабилитацию по сравнению с терапией только ИГКС ($p < 0,001$) [118]. Доказано положительное влияние физической активности на профилактику пневмонии не только у пациентов с ХОБЛ, но и в общей популяции. Риск развития пневмонии и смертности на 36-40% ниже у людей, занимающихся физической активностью [130]. По данным Кокрейновского обзора, необходима вакцинация 8 пациентов, чтобы предотвратить 1 обострение ХОБЛ, а для предотвращения 1 случая пневмонии – 19 пациентов с ХОБЛ [136].

Стоит обратить особое внимание на то, что по результатам многих исследований, 1/3 обострений ХОБЛ вызвана неинфекционными причинами. В качестве факторов риска ученые выделяют пол, историю предыдущих обострений, тяжесть ХОБЛ и коморбидные состояния (чаще сердечно-сосудистую патологию) [25, 142]. Среди пациентов Великобритании также 33% обострений были вызваны эозинофильным воспалением, либо декомпенсацией ХСН, либо развитием ТЭЛА [137].

1.4 Роль эозинофилов в развитии частых обострений ХОБЛ

Согласно данным исследования LEAD, количество эозинофилов крови в общей популяции может варьировать от 0 до 2020 клеток/мкл (кл/мкл). В качестве факторов, влияющих на уровень эозинофилов, можно выделить метаболический синдром, активное курение, наличие атопии, возраст моложе 18 лет. В среднем в общей популяции уровень эозинофилов составил 128 кл/мкл [61].

По данным египетского исследования, эозинофильный фенотип составляет 26,7% из всех пациентов с ХОБЛ, а по данным P. Nair – до 30% [90, 133].

Согласно Российским и Европейским клиническим рекомендациям по ХОБЛ высокий уровень эозинофилов является фактором риска развития повторных обострений ХОБЛ [46, 98]. В трехлетнем наблюдении, проведенном датскими учеными, было установлено, что риск развития обострений ХОБЛ повышается при эозинофилии более 343 кл/мкл [65, 91]. По данным китайских ученых, которые провели анализ данных 21 исследования с общим числом пациентов 79868, было установлено, что уровень эозинофилов периферической крови >300 кл/мкл и/или $>2\%$ является фактором риска обострений. В результате исследования была подтверждена важная роль эозинофилии крови в прогрессировании ХОБЛ, а также подтвержден пограничный уровень эозинофилов крови в абсолютном и относительном числе, при котором происходит увеличение частоты обострений ХОБЛ [104]. Однако по данным других авторов, при уровне эозинофилов крови >150 кл/мкл также возможно повышение риска повторных обострений [52, 63, 69].

Несмотря на наличие большого количества исследований и определения роли высокого уровня эозинофилов в развитии частых обострений ХОБЛ, значимость

уровня эозинофилов для пациентов с ХОБЛ до сих пор активно обсуждается в респираторном обществе. Существует ряд исследований, в которых показано, что частота обострений ХОБЛ не зависит от уровня эозинофилов периферической крови и развивается с одинаковой частотой у пациентов с гипо- и гиперэозинофилией [40, 64, 86, 108, 134].

Есть исследования, в которых установлено, что низкий уровень эозинофилов повышает риск повторных обострений ХОБЛ [61, 134], однако данные о значимости эозинопении встречаются в литературе намного реже.

Определение уровня эозинофилии необходимо не только для оценки риска развития обострения ХОБЛ, но и решения вопроса о назначении ИГКС с целью профилактики обострения [104]. Показаниями для назначения ИГКС пациентам с ХОБЛ являются сочетание с бронхиальной астмой, уровень эозинофилов крови более 300 кл/мкл, эозинофилия мокроты, частые обострения и ОФВ₁<50% [46, 98]. Из лабораторных показателей чаще на практике используется клинический анализ крови в виду более простого технического исполнения. Более того, существует ряд отечественных исследований, показавших прямую корреляционную связь между эозинофилией крови и мокроты [31, 48]. В исследовании, проведенном китайскими учеными на 895 пациентах с ХОБЛ, было выявлено, что высокий уровень эозинофилов в мокроте имели 38% пациентов, у которых также отмечались гиперэозинофилия крови и более тяжелые нарушения функции легких [138]. Однако ретроспективный анализ, проведенный P. Nair, выявил, что при наличии повышенного уровня эозинофилов в крови у 25-30% пациентов эозинофилия мокроты отмечалась только у 8-10% [133].

На практике принято делить пациентов на 2 группы: эозинофилия периферической крови <300 кл/мкл и >300 кл/мкл [18, 89]. Установлено, что эффективность ИГКС в большей степени зависит от уровня исходной эозинофилии. По данным китайских ученых, ИГКС наиболее эффективны при уровне эозинофилов в крови >300 кл/мкл, а по данным K. Bartzioakas и соавторов, пациенты с уровнем эозинофилов крови >150 кл/мкл лучше отвечают на терапию ИГКС [18, 88, 138]. Мнения других авторов тоже подтверждают данные о том, что

пациенты с высоким уровнем эозинофилов имеют лучший эффект от терапии ГКС, чем пациенты с низким уровнем эозинофилов [32, 63, 110].

Установлено, что пациенты с низким уровнем эозинофилов имели более высокий уровень нейтрофилов и СРБ, особенно у пациентов, получавших амбулаторно ИГКС [88, 99]. А пациенты с высоким уровнем эозинофилов – низкий уровень СРБ [66]. Полученные результаты авторы связывают с возможным инфекционным обострением у пациентов с эозинопенией на фоне приема ИГКС [67, 99]. Именно в связи с возможным развитием инфекционных осложнений, в том числе пневмонии, связано ограниченное использование ИГКС у пациентов с ХОБЛ. Однако по данным J.L. Izquierdo и соавторов, которые провели ретроспективный анализ данных трех крупных исследований, было показано, что развитие пневмонии и других системных побочных эффектов связано с длительным приемом только высоких доз ИГКС. Поэтому назначение низких доз ИГКС пациентам с частыми обострениями ХОБЛ показано в виду противовоспалительного действия препаратов [113]. Исследование, проведенное Н.Ф. Ashdown и соавторами на 30378 пациентах, выявило, что риск развития пневмоний у пациентов, получавших ИГКС на фоне уровня эозинофилов <150 кл/мкл был выше, чем у пациентов с эозинофилией >150 кл/мкл (ОР 1,37; 95% ДИ 1,17–1,60 vs 1,06; 95% ДИ 1,00–1,13). Таким образом, по мнению авторов, следует избегать назначения ИГКС пациентам с низким уровнем эозинофилов до начала терапии [67].

Предполагается, что не только уровень эозинофилов может влиять на частоту обострений ХОБЛ. При анализе результатов исследования WISDOM, в которое были включены 22125 пациентов, было установлено, что наиболее важным прогностическим фактором развития обострений ХОБЛ является история предыдущих обострений. В исследовании не было выявлено значимых различий по частоте обострений в группах с гипо- и гиперэозинофилией, а также в группах, получавших и не получавших ИГКС [19, 64]. Установлено, что повторные обострения ХОБЛ связаны с историей предыдущих обострений, либо с уровнем эозинофилов крови >300 кл/мкл [19]. Только менее, чем в 15% случаев факторами

обострения служили оба маркера [94]. Кроме того, крайне тяжелые обструктивные нарушения при ХОБЛ тоже можно считать предиктором частых обострений заболевания и неблагоприятного исхода [39]. Поэтому несмотря на то, что уровень эозинофилов периферической крови является важным параметром при инициации терапии ИГКС у пациентов с ХОБЛ, необходимо учитывать частоту обострений и динамику ОФВ₁. При этом авторы считают, что эозинопения при наличии других показаний, не должна препятствовать назначению ИГКС [47].

В свою очередь, на уровень эозинофилов крови влияет не только применение СГКС и ИГКС. Высокий уровень эозинофилов может наблюдаться у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и продолжающих курить [80, 90].

Как утверждают Н. Ortega и соавторы, уровень эозинофилов можно использовать в качестве маркера тяжести ХОБЛ и тяжести обострения [69]. При этом израильские и датские ученые отметили, что пациенты с высоким уровнем эозинофилов имели тенденцию к более длительному пребыванию в стационаре по поводу обострения ХОБЛ [108, 87]. Наоборот, К. Bartzioкас и соавторы выявили в своем исследовании, что более длительная госпитализация по поводу обострения ХОБЛ требовалась пациентам с уровнем эозинофилов <150 кл/мкл [88].

Был проведен анализ и влияния уровня эозинофилов на исход заболевания у пациентов с ХОБЛ. Данные разных исследований так же противоречивы, как и данные по частоте обострений. Одни авторы указывают эозинофилию в качестве фактора риска неблагоприятного исхода, а другие эозинопению [66, 86, 134]. Существуют мнения и об отсутствии значимой связи исхода заболевания и уровня эозинофилов крови [108].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Отбор пациентов

Исследование проводилось на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся на базе поликлинического отделения ГАУЗ «ЦГКБ №18 им. проф. К.Ш.Зыятдинова» г. Казани, городских поликлиник №№18, 20 и 21 с декабря 2020 года по март 2023 года. Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол №1 от 25.01.2022г.).

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе был проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных больных, находившихся на лечении по поводу обострения ХОБЛ с 2015 по 2018 гг. в терапевтических отделениях стационаров города Казани. Было проанализировано 423 карты пациентов, из которых 276 пациентов получали стационарное лечение 1 раз за календарный год (контрольная группа) и 147 случаев повторных госпитализаций (2 и более раз за год) (основная группа). Среди повторно госпитализированных пациентов 2 раза за год получали стационарное лечение 38 пациентов (76 госпитализаций), 3 и более раз за год – 22 пациента (71 госпитализация). Целью исследования на первом этапе были сбор информации о госпитализированных пациентах с ХОБЛ и выявление различий в группах пациентов с однократными и повторными госпитализациями в течение года [18, 19].

При анализе медицинских карт стационарных больных оценивались демографические и связанные с заболеванием показатели, включая пол, возраст, длительность заболевания, стаж курения, тяжесть обструктивных нарушений по ОФВ1, количество и виды коморбидной патологии, адекватность терапии основного и сопутствующих заболеваний на амбулаторном и госпитальном этапах, качество данных рекомендаций по немедикаментозному и медикаментозному лечению основного и сопутствующих заболеваний при выписке пациентов из

стационара в соответствии с приложением Б «Алгоритмы действий врача» федеральных клинических рекомендаций «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2024г.).

Путем анализа данных анамнеза, клинических, лабораторно-инструментальных методов обследования были выявлены факторы риска развития повторных обострений. В качестве значимой коморбидности, помимо другой сопутствующей патологии, были выявлены АГ, ХСН 1 стадии, ГЭРБ и ЖДА, достоверно преобладающие у пациентов с повторными обострениями ХОБЛ.

На втором этапе в исследование было включено 60 пациентов, которые имели в анамнезе частые тяжелые обострения ХОБЛ за последний год (2 и более обострения ХОБЛ, требовавших госпитализации в стационар).

Критерии включения в исследование:

- пациенты с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями,
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании,
- способность пациентов самостоятельно выполнять требования исследования и принимать участие в нем, не требуя дополнительной помощи или поддержки.

Критерии невключения в исследование:

- наличие в анамнезе бронхиальной астмы.

Дополнительные критерии невключения для проспективной части:

- отказ пациента от участия в исследовании,
- период с момента последнего обострения ХОБЛ менее 4-х недель,
- пульмонэктомии в анамнезе, ХБП С4-С5, острый коронарный синдром, ХСН 2 стадии, резистентная АГ.

2.2 Общая характеристика методов исследования

Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 1 календарного года. За данный период было проведено 5 посещений врача с интервалом в 3 месяца.

На каждом приеме проводился детальный сбор анамнеза. Оценивались показатели возраста, пола, длительности заболевания, стажа курения, количество

коморбидных заболеваний, соответствие амбулаторной терапии ХОБЛ и сопутствующих заболеваний современным клиническим рекомендациям. Всем пациентам на каждом визите проводилось расширенное индивидуальное консультирование по вопросам важности вакцинации, отказа от курения с обучением технике ингаляций, оценкой эффективности терапии ХОБЛ и коморбидных заболеваний, а также ее коррекция при необходимости.

Стаж курения рассчитывался по формуле:

Индекс пачка/лет= число сигарет, выкуриваемых в день * стаж курения (в годах)/20 (1).

Объективное обследование пациента проводилось по общепринятым правилам (общий осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация).

Физикальные методы исследования также включали измерение массы тела и роста, расчёт 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 (2).

Были использованы критерии: 18,4 кг/м² и меньше – дефицит массы тела, 18,5–24,9 кг/м² – нормальный вес, 25–29,9 кг/м² – избыточная масса тела, 30 кг/м² и выше – ожирение.

Всем пациентам на каждом приеме была проведена спирометрия с бронходилатационным тестом. Исследование проводилось с помощью спирометра Spirobank-II (MIR, Италия, одобрен American Thoracal Society (ATS)). Оценивались величины форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, л), ОФВ1, л, индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ). Оценка пробы с бронхолитиком производилась в абсолютных величинах (мл) и в процентах от исходных значений. Бронходилатационная проба считалась положительной при приросте ОФВ1 на 200 мл и более и не менее, чем на 12% от исходного.

На каждом приеме проводилось измерение сатурации кислорода крови, взятие крови на общий анализ с подсчетом абсолютного и процентного числа эозинофилов и определение уровня СРБ (референсные значения, по данным

лаборатории, 0-10 мг/л). Определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) проводилось по методу Вестергрена.

Всем пациентам при каждом посещении врача проводилось анкетирование.

Опросник SF-36 является неспецифическим инструментом комплексной оценки качества жизни, связанного со здоровьем. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни [148].

Шкала тревоги и депрессии HADS разработана для первичного выявления тревоги и депрессии в условиях общемедицинской практики. Шкалы тревоги и депрессии содержат по 7 вопросов (Приложение 1). Результаты представляются в баллах, где 0 - 7 баллов – «норма» (отсутствие клинически выраженных признаков тревоги и депрессии), 8 – 10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия [27].

Одышка у больных ХОБЛ оценивалась по шкале выраженности одышки mMRC, выраженность клинических симптомов – по САТ-тесту, рекомендованному GOLD.

Степень приверженности пациентов к терапии оценивалась с помощью отечественного опросника Фофановой Т.В. и соавт., 2014 год (Приложение 2) [37].

Всем пациентам проводился расчет индекса коморбидности Charlson (Приложение 3), суммируя определенное количество баллов и добавляя по 1 баллу за каждые 10 лет возраста при превышении пациентом сорока лет [25].

2.3 Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 [19].

Проверка показателей на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (распределение считалось нормальным при $p > 0,05$) при $n > 50$, использования графического метода сравнения (построение гистограммы) и оценки показателей асимметрии и эксцесса (распределение считалось нормальным при значении $|z| < 1,96$ при $n < 200$ и $|z| < 2,58$ при $n > 200$) [19]. В исследовании распределение большинства показателей отличалось от нормального.

Для описания количественных показателей с нормальным распределением использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), которые представлены в виде $M \pm SD$. Для описания количественных показателей, распределение которых было отлично от нормального, использовали медиану (Me) и 25-й и 75-й квартили и представили в виде $Me [Q25; Q75]$.

Для описания качественных показателей использовали частоты (в %), с которыми значения признаков встречались в общей выборке, либо в группах.

С целью изучения взаимосвязи и ее силы между исследуемыми количественными переменными, распределение которых было отлично от нормального, и между порядковыми переменными рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Направление связи определялось по знаку перед r : при $r > 0$ связь считалась прямой, при $r < 0$ – обратной. Теснота связи между переменными оценивалась с помощью шкалы Чеддока ($0,1 < r < 0,3$ – слабая, $0,3 < r < 0,5$ – умеренная, $0,5 < r < 0,7$ – заметная, $0,7 < r < 0,9$ – высокая, $0,9 < r < 1$ – весьма высокая).

Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Определение однородности дисперсий производилось с помощью критерия Ливиня. При $p < 0,05$ дисперсии считались гетероскедастичными, а при $p > 0,05$ – гомоскедастичными. Сравнение значений в 2 независимых группах с нормальным распределением показателей производилось с помощью расчета критерия Уэлча

при разнородности дисперсий, при однородности – с помощью расчета t-критерия Стьюдента.

Для определения значимости различий категориальных показателей в 3 и более группах с нормальным распределением значений использовался дисперсионный анализ ANOVA. При однородности дисперсий значимость различий определялась с помощью критерия Фишера, а при разнородности – с помощью критерия Уэлча. Парное сравнение в группах при гомоскедастичности дисперсий рассчитывалось по критерию Шеффе ($n_1 \neq n_2 \neq n_3$) или Тьюки ($n_1 \approx n_2 \approx n_3$). При гетероскедастичности – по критерию Геймса-Хауэлла.

Для сравнения бинарных значений независимых групп, распределение показателей которых отличалось от нормального, производился расчет критерия Манна-Уитни. Если переменная имела 3 и более значения, использовался критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони.

Сравнение двух независимых групп номинальных данных проводилось с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Если предполагаемое число наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы 2×2 оказывалось меньше 10, 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 связи между частотой обострений изучаемой патологии и факторами риска было проведено изучение отношения шансов. Отношение шансов – это частное от деления шансов развития исхода в основной группе к шансам развития исхода в контрольной группе. Для рассчитанного отношения шансов рассчитывается 95% доверительный интервал [50].

Для сравнения количественных показателей в зависимых группах с распределением, отличным от нормального, для двух этапов сравнения проводился расчет критерия Вилкоксона, для 3 и более этапов – критерий Фридмана. Для сравнения номинальных показателей в двух зависимых группах проводился расчет теста МакНемара, для 3 и более групп – расчет критерия Кохрена.

Рисунки и графики выполнены с помощью программ SPSS версия 26.0 и Excel 2010 пакета Microsoft Office 2010.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1.1 Клиническая характеристика групп

В результате ретроспективного исследования были проанализированы медицинские карты стационарных больных, получавших лечение по поводу обострения ХОБЛ с 1.01.2015 года по 31.12.2018 года. За указанный период в терапевтическом отделении стационара было зарегистрировано 423 случая госпитализации пациентов с обострением ХОБЛ. Из всех случаев были выделены две группы пациентов: 276 случаев (контрольная группа) – однократные госпитализации в течение года, 147 случаев (основная группа) – госпитализированные 2 и более раз в течение года. В основной группе также были выделены подгруппы: 38 пациентов госпитализировались 2 раза в течение года, 22 пациента – 3 и более раз.

Среди повторно госпитализированных лиц преобладали мужчины ($p=0,002$). (соотношение мужчины / женщины составило 2,6 : 1, госпитализированных повторно – 11 : 1). Средний возраст пациентов контрольной группы составил 70 [62; 78] лет (мужчин – 67 [61; 75] лет, женщин – 76 [68; 81]лет), основной группы – 69 [63; 78] лет (мужчин – 68 [63; 76,5] лет, женщин – 80 [78; 81]) лет ($p>0,05$). К сожалению, не во всех медицинских картах содержались данные о продолжительности заболевания. Информация о длительности ХОБЛ указана только в 60,66 % случаев в контрольной группе и в 54,4% случаев – в основной. Выявлено, что средняя продолжительность заболевания у лиц контрольной группы составила 8 [4; 10] лет, в основной группе 9,5 [4; 20] лет ($p>0,05$) (Таблица 1) [19].

Таблица 1 – Характеристика пациентов с частыми обострениями ХОБЛ

Показатель	Основная группа, n=60	Контрольная группа, n=276	p value
Мужчины, n (%)	55 (91,7%)	200 (72,5%)	0,002

Продолжение таблицы 1

Показатель	Основная группа, n=60	Контрольная группа, n=276	p value
Женщины, n (%)	5 (8,3%)	76 (27,5%)	0,002
Возраст, лет, Me [Q25; Q75], min-max	69 [63; 78] (мужчин – 68 [63; 76,5], женщин – 80 [78; 81]), 44-88	70 [62; 78] (мужчин – 67 [61; 75], женщин – 76 [68; 81]), 41-94	>0,05
Стаж ХОБЛ, лет, Me [Q25; Q75]	9,5 [4; 20]	8 [4; 10]	>0,05
Стаж курения, пачка/лет, Me [Q25; Q75]	40 [15; 50]	40 [28,5; 53]	>0,05
Наличие профессиональных вредностей, n (%)	14 (23,3%)	45 (16,3%)	0,014
Курение на момент госпитализации, n (%)	44 (29,9%)	97 (35,1%)	0,05
Длительность госпитализации (койко/дни), M±SD	9,0±2,4	8,5±2,6	>0,05

Диагноз ХОБЛ впервые был установлен 93 (33,7%) пациентам контрольной группы и 3 пациентам основной группы в первую госпитализацию. Пациенты основной группы и 15 из 93 (16,1%) пациентов контрольной группы ранее имели в анамнезе хронический бронхит.

45 (16,3 %) пациентов контрольной и 14 (23,3 %) – основной группы имели в медицинской документации информацию о наличии профессиональных вредностей в анамнезе (работа шахтером, сварщиком, маляром, каменщиком, шлифовщиком, фрезеровщиком и т. д.) (p=0,014) (Рисунок 1). При расчете

отношения шансов установлено, что наличие профессиональных вредностей может оказывать влияние на увеличение частоты обострений ХОБЛ в 2,2 раза (ОШ 2,2; 95% ДИ: 1,16-4,16; $p < 0,05$) [19].

В контрольной группе средний стаж курения составил 40 [28,5; 53] пачка-лет. Учитывая возможность получения информации о курении из нескольких медицинских карт повторно госпитализированных лиц, средний стаж курения определен в 30 (50 %) случаях и составил 40 [15; 50] пачка-лет ($p > 0,05$) (см. таблицу 1) [19].

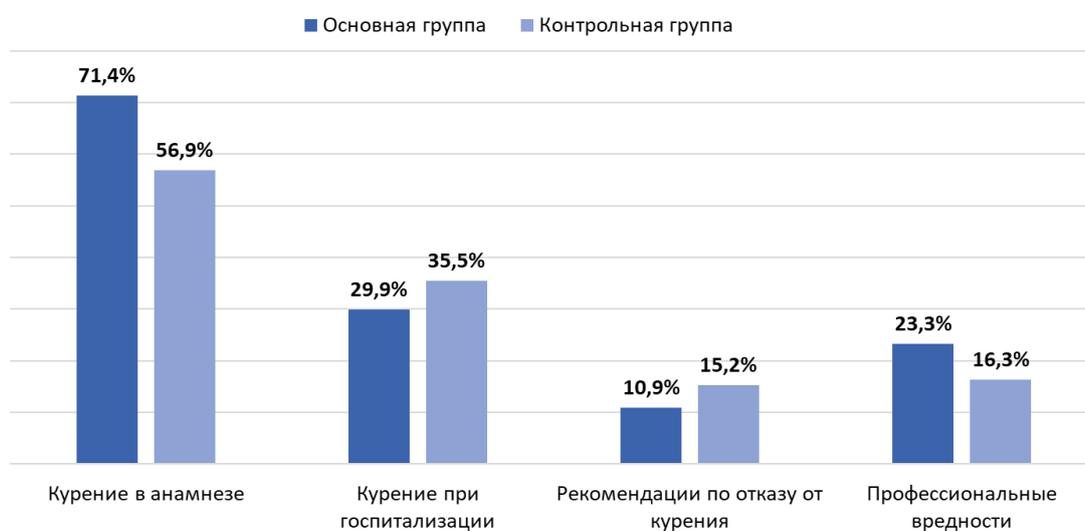


Рисунок 1 – Частота курения и профессиональных вредностей в группах

98 (35,5%) пациентов контрольной группы и 44 (29,9%) основной продолжали курить на момент госпитализации в стационар ($p > 0,05$). Учитывая возможность сравнения данных рекомендаций в предыдущую госпитализацию и их выполнения к нынешней у пациентов основной группы, было выявлено, что после первой госпитализации рекомендации по отказу от курения получили 25% продолжавших курить, после второй – 50%, после третьей – 80% [19]. При этом 53,3% пациентов отметили, что бросили курить после рекомендаций врача, но 50% из них – только после второй госпитализации (Рисунок 1).

Далеко не у всех пациентов в медицинских картах имелась информация о степени тяжести обструктивных нарушений. Степень тяжести течения ХОБЛ была

выставлена в диагнозе, основываясь на данные общего состояния пациента. В результате было установлено, что 50,7% пациентов контрольной и 29,2% основной групп имели среднетяжелое течение ХОБЛ, 37,7% пациентов контрольной группы и 56,5% пациентов основной – тяжелое, крайне тяжелое течение - 10,1% и 14,3%, соответственно. Таким образом, в основной группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания было в 1,5 раза больше ($p < 0,001$). Шансы развития повторных обострений у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ в 2,5 раза выше (ОШ 2,5; 95% ДИ: 1,65-3,88; $p < 0,05$).

По классификации GOLD, GOLD1 имели 9 (8,5%) пациентов контрольной группы, GOLD2 - 32 (30,2%) пациента контрольной группы и 15 (28,3%) пациентов основной, GOLD3 - 41 (38,7%) пациент контрольной и 24 (40,3%) пациента основной групп, GOLD4 – 24 (22,6%) и 14 (31,4%), соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, в основной группе преобладало число пациентов с ОФВ1 $< 50\%$ (71,7% vs 61,3%) (Рисунок 2). Шансы развития повторных обострений в 1,92 раза выше у пациентов с крайне тяжелыми обструктивными нарушениями (ОШ 1,92; 95% ДИ: 1,65-3,08; $p < 0,05$).

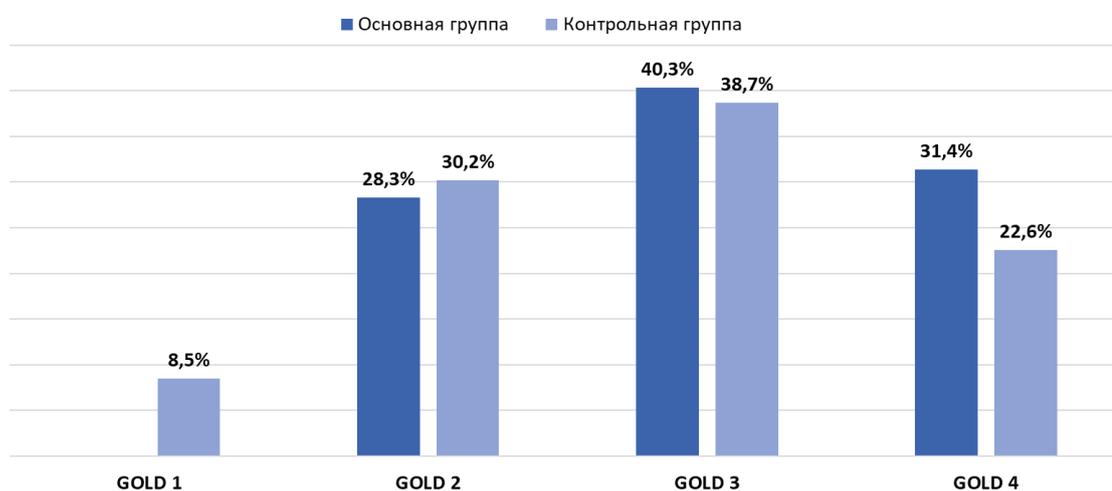


Рисунок 2 – Тяжесть обструктивных нарушений в группах

Все госпитализации по поводу обострения ХОБЛ осуществлялись в экстренном порядке, причем 142 (51,5%) пациента контрольной группы были доставлены в стационар бригадами скорой помощи, 113 (41%) - направлены участковыми терапевтами, 21 (7,5%) - обратились в стационар самостоятельно. В

основной группе также в большинстве случаев пациентов доставляли в стационар бригады скорой помощи (66,7%) ($p=0,014$): в первую госпитализацию – в 37 (61,7%) случаях, во вторую – в 38 (63,3%) случаях, в 3 и последующие – в 23 (85,2%) ($p>0,05$) [19].

При оценке сезонности обострений ХОБЛ было установлено, что достоверно большая доля (63%) пациентов контрольной группы требовала госпитализации в стационар в зимние и весенние месяцы, а в основной - частота госпитализаций сохранялась на одном уровне в течение года (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Распределение госпитализаций по месяцам

В основной группе 7 (11,7%) пациентов были госпитализированы и по другим причинам: 3 (5%) пациентов – по поводу декомпенсации ХСН, 3 (5%) - по поводу гипертонического криза, 1 (1,7%) – по поводу ЖДА. В контрольной группе 3 (1,1%) пациента были госпитализированы по поводу декомпенсации ХСН, 1 (0,4%) – по поводу гипертонического криза. В контрольной группе пациенты были госпитализированы в среднем на 7 [3,5; 14] день с момента ухудшения состояния, а в основной – на 5,5 [3; 10] день ($p>0,05$). Продолжительность пребывания в стационаре в контрольной группе составила в среднем $8,5\pm 2,6$ койко-дня, в основной – $9,0\pm 2,4$ ($p>0,05$). При этом в основной группе число койко-дней при повторных госпитализациях не различалось: в первую - $9,32\pm 0,45$ койко-дня, во вторую - $9,02\pm 0,6$, в третью - $9,9\pm 0,78$ ($p>0,05$).

На момент госпитализации в стационар у 32 (11,6%) пациентов контрольной группы и у 15 (10,2%) основной общее состояние оценивалось как тяжелое ($p>0,05$).

При оценке степени дыхательной недостаточности по уровню SpO_2 крови было установлено, что при поступлении в стационар $SpO_2 \geq 95\%$ имели 64 (28,6%) пациента контрольной группы и 29 (21,6%) – основной группы, SpO_2 90-94% – 101 (45,1%) vs 59 (44,1%), SpO_2 75–89% - 51 (22,7 %) vs 43 (32,1%), $SpO_2 < 75\%$ - 8 (3,6%) vs 3 (2,2%). Значимых различий в уровне SpO_2 между группами, а также между первой и второй госпитализациями в основной группе выявлено не было. При более подробном изучении степени дыхательной недостаточности в разные госпитализации у пациентов основной группы было установлено, что при первой госпитализации пациентов с уровнем $SpO_2 > 95\%$ было в 2 раза больше, чем при третьей (23,6 % vs 12 % ($p > 0,05$)). Также была отмечена тенденция к росту доли лиц с SpO_2 90–94% от первой к третьей госпитализации (43,6% vs 57,9%) и пациентов с SpO_2 75-89% от второй к третьей (30,9% vs 60%)

В среднем уровень SpO_2 в контрольной группе составил 93 [90; 97] %, в основной – 92 [87; 95] % ($p>0,05$). В основной группе в первую госпитализацию SpO_2 составила 92 [88; 94] %, во вторую – 92 [87; 94,5] %, в третью – 90 [88; 92] % ($p>0,05$).

В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) получали лечение 33 (12%) пациента контрольной группы и 16 (11%) пациентов основной. При этом 20 (7,2%) пациентов контрольной и 9 (6,1%) пациентов основной группы по тяжести состояния были госпитализированы в ОРИТ из приемного отделения. Летальность среди данных пациентов составила 10% (2 из 20) и 11,1% (1 из 9), соответственно. 13 (4,7%) пациентов контрольной и 7 (4,8%) пациентов основной группы были переведены в ОРИТ из терапевтического отделения по причине ухудшения состояния. Доля летальных случаев среди данных пациентов составила 53,9% (7 из 13) и 85,7% (6 из 7), соответственно. Продолжительность пребывания пациентов в ОРИТ составила в среднем $3,56 \pm 0,62$ и $4,38 \pm 1,39$ койко-дня ($p>0,05$). В

целом, летальность составила 3,3% в контрольной группе и 4,8% - в основной ($p > 0,05$) [19].

3.1.2 Анализ амбулаторной терапии, предшествовавшей госпитализации

Из медицинских карт стационарных больных была получена информация о частоте использования базисной ингаляционной терапии на амбулаторном этапе, предшествовавшем госпитализации. Было установлено, что пациенты основной группы в 39,8% случаев получали комбинацию ИГКС/ДДБА, в 23,1% случаев – комбинацию ИГКС/ДДБА/ДДАХ, в 21,3% - только препараты «скорой помощи» (коротко действующие бета2-агонисты (КДБА) или их комбинацию с коротко действующими антихолинергиками (КДАХ)). В контрольной группе комбинацию ИГКС/ДДБА амбулаторно получали 31,2% пациентов, комбинацию ИГКС/ДДБА/ДДАХ – 13,1%, только «скорую помощь» - 19,7% пациентов.

У 65 пациентов основной группы по данным медицинской документации удалось сопоставить рекомендации, данные при выписке, и амбулаторную терапию при последующей госпитализации: 29 (44,6%) пациентов не выполняли полученные ими при выписке рекомендации [19].

Также были выявлены случаи начала терапии обострения ХОБЛ СГКС на амбулаторном этапе: 6 (2,2%) пациентам контрольной группы и 1 (0,7%) – основной группы [19].

Антибиотикотерапия на амбулаторном этапе пациентам контрольной группы назначалась в 9,8% случаев: в 10 случаях – цефалоспорины, в 10 – защищенные аминопенициллины, в 4 случаях – незащищенные аминопенициллины, в 1 – левофлоксацин, в 2 случаях – азитромицин. 26 из 27 пациентов продолжили АБТ в стационаре. А в основной группе антибактериальную терапию амбулаторно получали только 2 (1,4%) пациента: цефтриаксон по 7 и 10 дней (Рисунок 4). В стационаре данным пациентам продолжили терапию цефтриаксоном по 6 и 7 дней, соответственно.

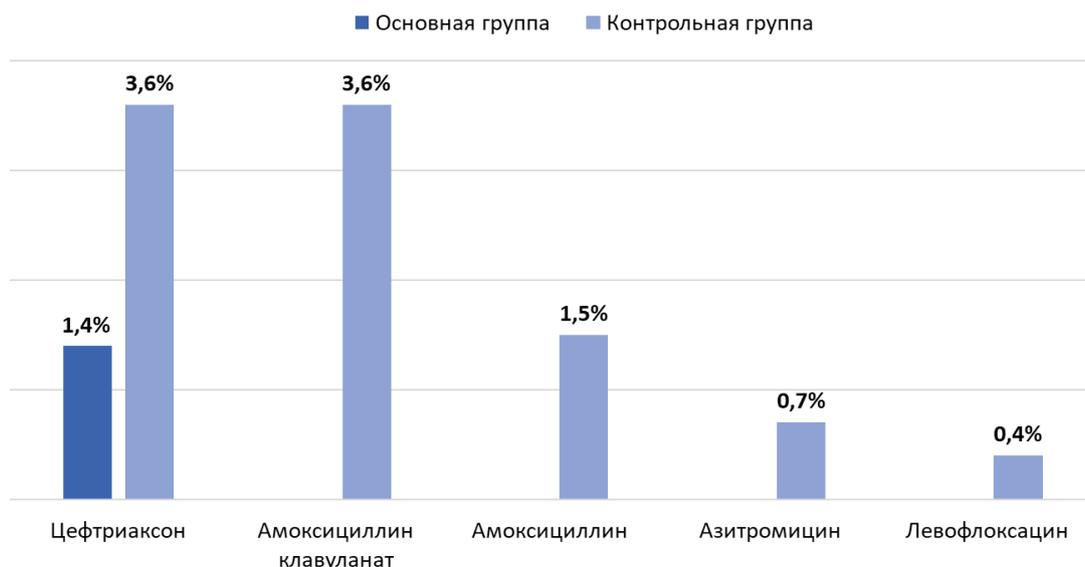


Рисунок 4 – Амбулаторная антибиотикотерапия

3.1.3 Особенности ведения пациентов с обострением ХОБЛ на госпитальном этапе

Согласно федеральными клиническими рекомендациями на госпитальном этапе ведения обострения ХОБЛ необходимо проведение ряда исследований. Была проанализирована частота проведения необходимых лабораторно-инструментальных методов исследования пациентам в период госпитализации.

При госпитализации в стационар клинический анализ крови был выполнен всем пациентам в обеих группах. В динамике анализ крови выполняли 126 (85,7%) пациентам основной группы и 236 (85,5%) пациентам контрольной группы. За период госпитализации минимум один раз клинический анализ крови был выполнен всем пациентам в обеих группах [18].

Уровень СРБ при госпитализации был определен 109 (74,2%) пациентов основной группы и у 225 (81,5%) пациентов контрольной группы. При выписке из стационара уровень СРБ определяли только в 46 (31,3%) случаях у пациентов основной группы, а в контрольной группе – только в 108 (39,1%). Таким образом, у 32 (21,8%) пациентов, госпитализированных повторно, и 37 (13,4%) однократно госпитализированных пациентов уровень СРБ в период госпитализации не определялся (Рисунок 5) [18, 19].

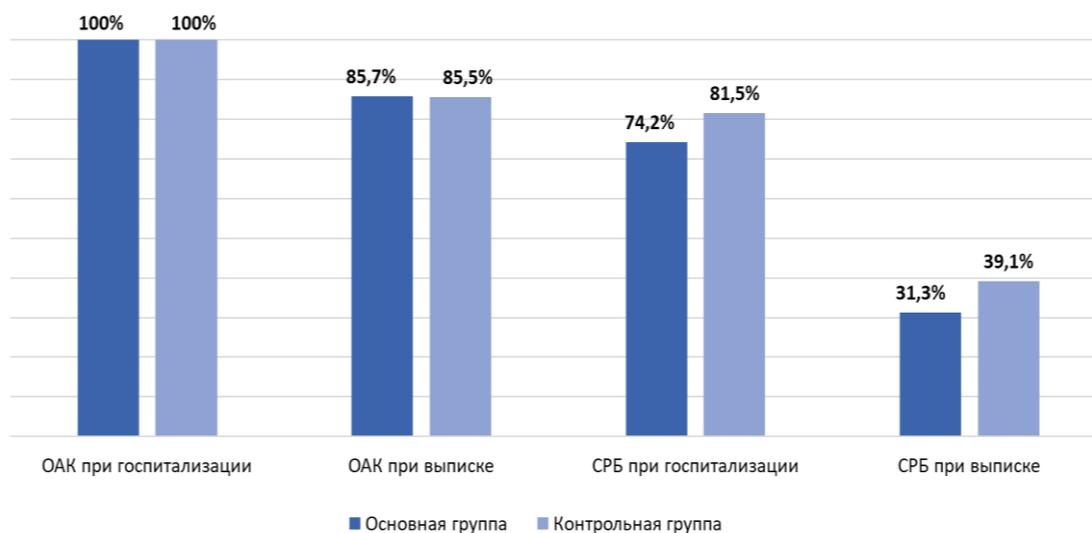


Рисунок 5 – Частота выполнения анализов крови в стационаре

Общий анализ мокроты был выполнен 122 (82,3 %) пациентам основной группы. При этом еще 16 (10,9%) пациентам основной группы анализ был назначен врачом, но не сдан пациентом, а в 10 (6,8%) случаях общий анализ мокроты назначен не был [19]. В контрольной группе результаты общего анализа мокроты были в 220 (79,7 %) медицинских картах. Еще 42 (15,2%) пациента анализ мокроты не сдали, несмотря на назначения врача, а 14 (5,1%) пациентам общий анализ мокроты не назначался.

Бактериологическое исследование мокроты было назначено 112 (76,2%) пациентам основной группы, однако результат анализа был только в 13 (8,8%) медицинских картах пациентов, госпитализированных повторно. В контрольной группе бактериологический анализ мокроты был назначен в 222 (80,4%) случаях, но результат исследования был только в 25 (9%).

При дальнейшем анализе было установлено, что в основной группе 3 (2%) пациента на кашель не жаловались, еще 3 (2%) пациента отмечали сухой кашель. В контрольной группе сухой кашель отмечался у 9 (3,3%) пациентов, а 8 (3%) пациентов не предъявляли жалоб на кашель (Рисунок 6). Таким образом, в 20 (17,7%) случаях основной группы и в 49 (20,3%) случаях контрольной группы

установить причину отсутствия результатов анализа мокроты не представилось ВОЗМОЖНЫМ.

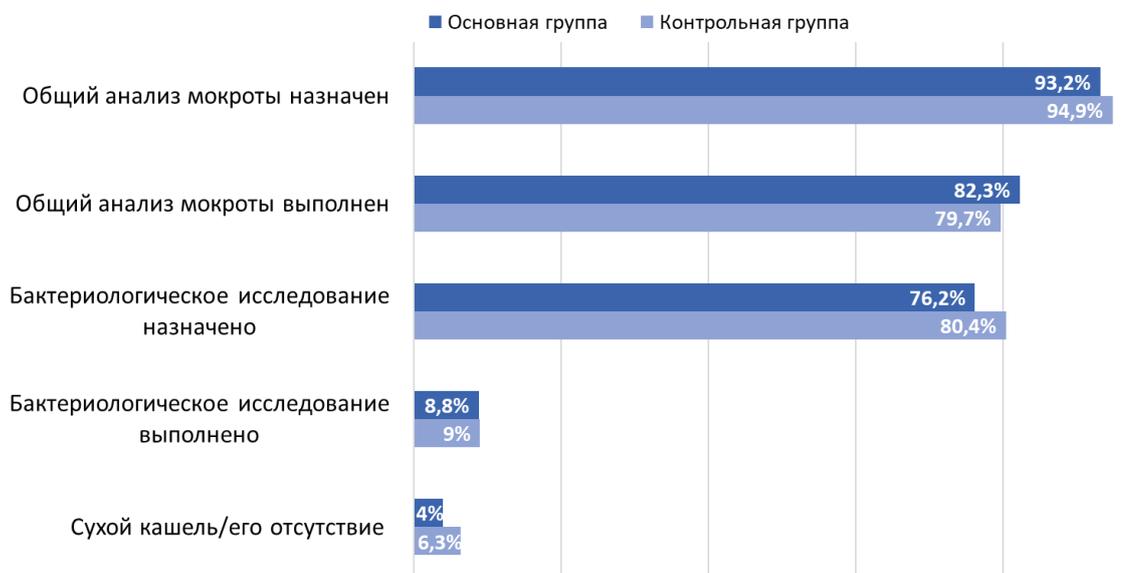


Рисунок 6 – Частота выполнения анализов мокроты в стационаре

Определение уровня сатурации кислородом артериальной крови при госпитализации в приемном отделении было проведено 226 (81,9%) пациентам контрольной группы и 135 (91,8%) – основной. В период стационарного лечения пульсоксиметрия проводилась 228 (82,6%) пациентам контрольной группы и 123 (83,7%) – основной.

Протоколы исследования функции внешнего дыхания (ФВД) были в медицинских картах стационарных пациентов, госпитализированных однократно в 106 (38,4%) случаях, а у повторно госпитализированных пациентов – в 53 (36,1%). Следует отметить, что только у 53,3% пациентов основной группы исследование ФВД проводилось хотя бы в одну из госпитализаций [19].

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК) было проведено 254 (92%) пациентам контрольной группы и 126 (85,7%) пациентам основной группы в период госпитализации. У 4 пациентов контрольной группы и 3 – основной отсутствие показаний к рентгенографии ОГК было обосновано врачом наличием результатов флюорографии, пройденной пациентом в течение последнего года.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) ОГК была проведена 22 (8%) пациентам контрольной группы после получения результатов рентгенографии ОГК (Рисунок 7). Были выявлены такие изменения, как: новообразование легкого – 6 (2,2%), пневмофиброз – 2 (0,7%), буллезная эмфизема – 3 (1,1%), ателектаз – 2 (0,7%), интерстициальные изменения – 4 (1,4%), артериовенозная мальформация, осумкованный выпот, образование щитовидной железы, тромбоэмболия легочной артерии, релаксация купола диафрагмы. В основной группе РКТ ОГК после рентгенографии была проведена 4 пациентам, у которых были выявлены ателектаз сегмента легкого, тракционные бронхоэктазы, образование переднего средостения, подтвержден абсцесс легкого.

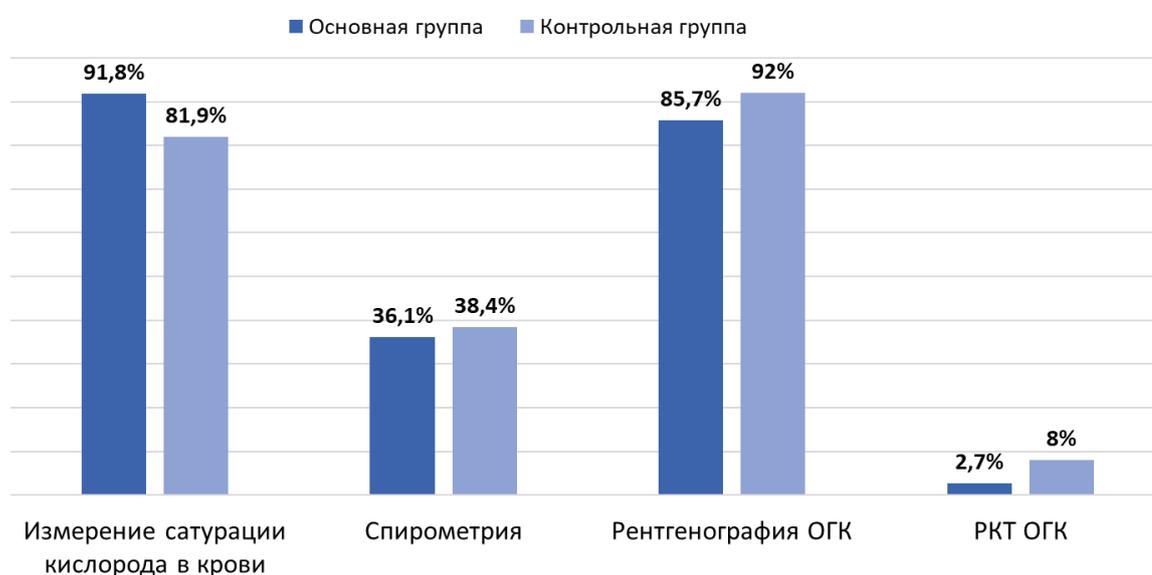


Рисунок 7 – Выполнение инструментальных методов исследования в стационаре

Связь консолидации на рентгенограмме ОГК и обострения ХОБЛ

82 (29,7%) пациента контрольной группы и 24 (16,3%) пациента основной группы были направлены в стационар с предварительным диагнозом внебольничная пневмония. После первичного осмотра врача приемного отделения диагноз внебольничной пневмонии сохранялся у 62 (22,5%) пациентов контрольной группы и 13 (8,8%) основной. На рентгенограмме органов грудной

клетки у 24 (8,7%) пациентов контрольной группы и у 11 (7,4%) – основной была выявлена инфильтрация. Однако диагноз внебольничная пневмония был выставлен только в 6 (2,2%) выписных эпикризах контрольной группы и в 5 (3,4%) – основной.

В основной группе инфильтрация выявлялась у 5 (8,3%) пациентов в первую госпитализацию, у 4 (6,7%) – во вторую, у 2 (0,9%) – в третью и последующие (Рисунок 8). В выписной эпикриз диагноз пневмонии выносили у 3 (5%) пациентов в первую госпитализацию, у 2 (3,3%) – во вторую. Таким образом в первую госпитализацию пациентов основной группы и у пациентов контрольной группы инфильтрация была выявлена почти с одинаковой частотой, а при повторных обострениях ХОБЛ доля инфильтративных изменений была значимо ниже ($p_{1,3}<0,05$, $p_{2,3}<0,05$). Шансы развития повторных обострений ХОБЛ на фоне пневмонии в 4,4 раза выше, чем без пневмонии (ОШ 4,4; 95% ДИ: 1,54-12,72; $p<0,05$).

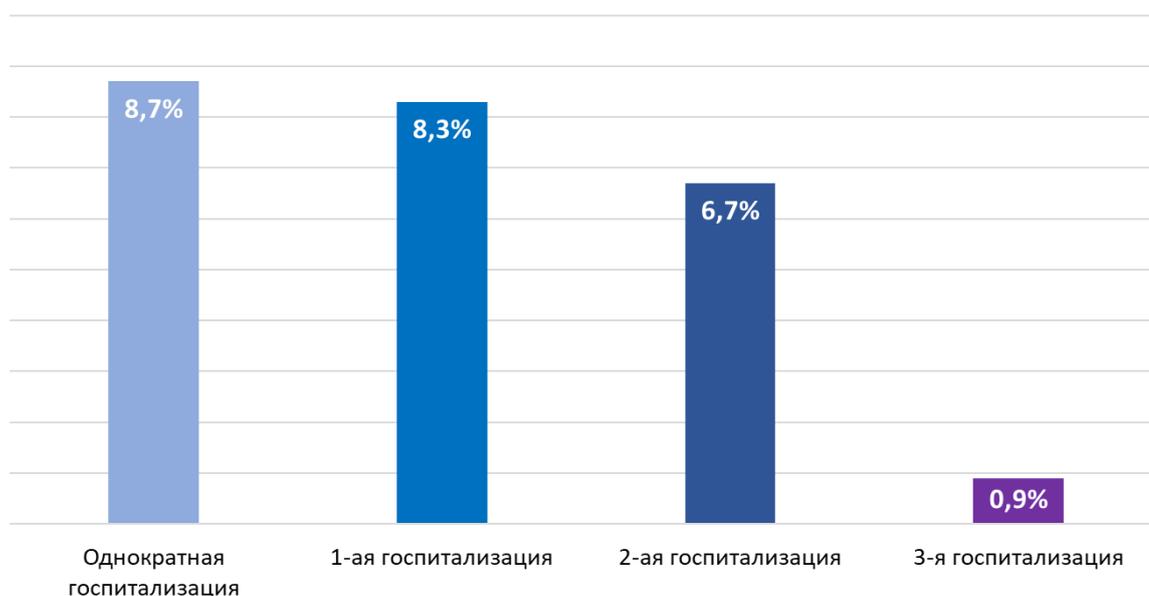


Рисунок 8 – Частота выявления инфильтрации в легких на рентгенограмме ОГК

3.1.4 Особенности терапии обострения ХОБЛ на госпитальном этапе

В результате исследования был проведен анализ терапии, проводимой на госпитальном этапе. В результате было выявлено, что в стационаре комбинированную ингаляционную терапию через небулайзер КДБА/КДАХ/ИГКС

получали 130 (87,8%) пациентов основной группы и 211 (76,4%) пациентов контрольной [19]. При этом еще 13 (9,5%) пациентов основной группы и 54 (19,3%) пациента контрольной группы получали ингаляционную терапию КДБА/КДАХ (фенотерол/ипратропия бромид). Доставка препаратов осуществлялась через небулайзер.

В стационаре СГКС получали 180 (65,2%) пациентов контрольной группы и 118 (79,7%) пациентов основной. В контрольной группе преднизолон парентерально в среднесуточной дозе $63,55 \pm 0,97$ мг на протяжении 1-12 дней получали 169 (61,2%) пациентов. Из них в дальнейшем 23 (14,2%) пациента были переведены на пероральный прием преднизолона в средней дозе $25 \pm 1,5$ мг в сутки в течение $5,7 \pm 0,4$ дня. В основной группе парентерально преднизолон получали 110 (74,8%) пациентов. Средняя доза препарата составила $64,9 \pm 2,24$ мг в сутки в течение 1–11 дней. На пероральную форму препарата были переведены 23 (20,9%) пациента в средней дозе $24,35 \pm 1,86$ мг в течение $5,83 \pm 0,52$ дня. 11 (4%) пациентов контрольной группы и 4 (2,7%) пациента основной получали в стационаре преднизолон только в пероральной форме [19].

Теофиллин парентерально получали 52 (18,8%) пациента контрольной группы в среднем на протяжении $4,27 \pm 0,29$ дней, а 21 (14,3%) пациент основной группы – на протяжении $4,43 \pm 0,37$ дней. При этом препарат был назначен во всех случаях с первого дня госпитализации, а в 2 случаях как в основной, так и в контрольной группе, пациентам с постоянной формой фибрилляции предсердий [19].

Учитывая данные пульсоксиметрии при госпитализации, можно считать, что в длительной кислородотерапии (ДКТ) нуждались 81 (55,1%) пациент основной и 116 (42%) пациентов контрольной группы. Несмотря на это, ДКТ получали только 44 (29,3%) пациента основной группы и 59 (21,4%) – контрольной, при этом 5 из 44 пациентов и 7 из 59, соответственно, не имели показаний для инсуффляции кислорода. То есть по показаниям ДКТ проводилась только в 39 (48,1%) случаях повторных госпитализаций и в 52 (44,8%) – однократных.

243 (88%) пациента контрольной группы на госпитальном этапе терапии получали антибиотики. 157 (64,6%) пациентов получали цефтриаксон, 17 (7,1%) – азитромицин, 13 (5,3%) – левофлоксацин, 5 (2,1%) – цiproфлоксацин, 3 (1,2%) – амоксициллин, 2 (0,8%) – амоксициллин/клавуланат, 46 (18,9%) – комбинацию цефтриаксона с азитромицином.

В основной группе 131 (89,1%) пациент получал антибиотики в стационаре: 94 (71,6%) пациента – цефтриаксон, 12 (9,1%) – левофлоксацин, 4 (3,2%) – азитромицин, 2 (1,6%) – амоксициллин/клавуланат, 1 (0,8%) – амоксициллин, 1 (0,8%) – цiproфлоксацин, 15 (11,5%) – цефтриаксон с азитромицином, 1 пациент – цефтриаксон с кларитромицином, 1 – ванкомицин с амикацином (Рисунок 9).

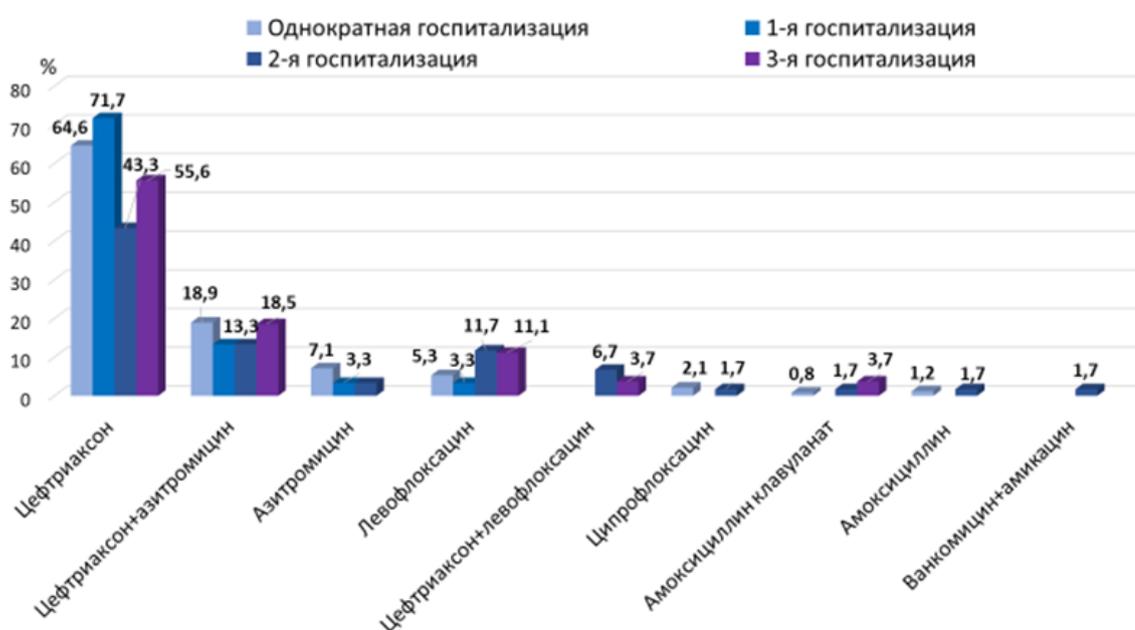


Рисунок 9 – Частота назначения антибиотикотерапии в стационаре

В первую госпитализацию пациентам основной группы назначали антибиотикотерапию (АБТ) в 55 (91,7%) случаях, во вторую - в 51 (85%), в третью – в 25 (92,6%) случаях.

33 (12%) пациента контрольной группы АБТ в стационаре не получали. При этом у 22 пациентов показаний к назначению антибиотиков не выявлено. Однако следует отметить, что 17 из 33 (51,5%) пациентам не проводили анализ СРБ за период госпитализации. У 2 пациентов получен положительный результат

бактериологического исследования мокроты. У 4 пациентов были выявлены такие показания к АБТ, как увеличение гнойности мокроты, лейкоцитоз с нейтрофилезом в общем анализе крови и лейкоцитоз мокроты. У 6 пациентов, кроме указанных выше критериев, был выявлен повышенный уровень СРБ. Таким образом, как минимум 12 из 33 пациентов (36,3%) АБТ могла быть назначена в стационаре [19].

Пациентам основной группы на госпитальном этапе АБТ не назначалась в 16 (10,9%) случаях, из которых в 3 - были выявлены критерии для назначения антибиотика. В 1 случае был получен положительный результат бактериологического анализа мокроты, лейкоцитоз и нейтрофилез в общем анализе крови и повышенный уровень СРБ, в 2 случаях - лейкоцитоз и нейтрофилез крови и СРБ >100 мг/л [19].

25 пациентам контрольной группы в период лечения в стационаре проводили замену антибиотика. Изначально назначенный цефтриаксон в 6 случаях меняли на азитромицин, в 12 случаях – на левофлоксацин, в 3 – на ципрофлоксацин, а также на доксициклин, метронидазол и амоксициллин. Двум пациентам азитромицин поменяли на цефтриаксон. Предположительными причинами смены АБТ у 3 пациентов можно считать выявление инфильтрации на рентгенограмме, у 1 пациента – появление фебрильной лихорадки. В остальных случаях смена терапии проходила без обоснований в медицинской документации.

5 пациентам основной группы на госпитальном этапе терапии проводили замену цефтриаксона на азитромицин, 5 пациентам – цефтриаксон на левофлоксацин, 1 - комбинацию цефтриаксона с азитромицином на левофлоксацин.

В результате более детального изучения назначения антибиотиков пациентам при повторных госпитализациях было выявлено, что 15 из 38 (39,5%) пациентов, госпитализированных дважды за год, получали один и тот же антибиотик в обе госпитализации. Также 8 из 17 (47,1%) пациентов, госпитализированных 3 и более раз за год, получали тот же самый антибактериальный препарат три госпитализации подряд, 3 пациента – один и тот же антибиотик в двух последующих госпитализациях из трех, еще 3 пациента – 4 раза в течение года.

Структура коморбидной патологии пациентов с частыми обострениями ХОБЛ

По данным шкалы Charlson в основной группе пациенты в среднем имели 6 [5; 7] баллов, а в контрольной – 5 [4; 6] баллов ($p>0,05$).

Дополнительно были учтены заболевания, которые играют прогностическую роль в прогрессировании ХОБЛ. Таким образом было установлено, что в основной группе в среднем пациенты имели $3,1\pm 1,5$ сопутствующих заболеваний, в контрольной группе – $2,6\pm 1,4$ ($p=0,011$) (Рисунок 10). Было установлено, что наличие двух и более сопутствующих заболеваний повышало шансы повторных госпитализаций в 2,6 раза (ОШ 2,6; 95% ДИ: 1,05-6,22; $p<0,05$).



Рисунок 10 – Количество коморбидной патологии в группах

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

В исследуемых группах не было выявлено значимых различий по частоте встречаемости таких заболеваний, как ИБС (40 vs 35,1%), ФП и трепетание предсердий (ТП) (18,3 vs 13%), стенокардия напряжения (18,3 vs 15,2%), СД 2 типа (13,3 vs 14,5%) [19]. Почти в равной доле пациенты в обеих группах страдали ожирением (21,7 vs 25,4%), однако пациентов с дефицитом веса в контрольной группе оказалось в 5 раз больше (8,7 vs 1,7%) ($p>0,05$). При этом было выявлено,

что пациенты основной группы значимо чаще имели АГ (88,3 vs 73,6%) ($p=0,015$), ХСН 1 стадии (51,7 vs 29,7%) ($p=0,001$), ГЭРБ (21,7 vs 5,4%) ($p<0,001$) и ЖДА (25 vs 12%) ($p=0,009$).

У 1,7% пациентов основной группы и 1,8% контрольной в анамнезе был пневмоторакс, ТЭЛА (3,3% vs 1,8%) ($p>0,05$). Верифицированные бронхоэктазы в основной группе встречались в 2 раза чаще (5% vs 2,5%) ($p>0,05$). 5% пациентов основной и 5,8% контрольной перенесли ОНМК, а также 16,7% основной и 16,3% контрольной – инфаркт миокарда ($p>0,05$) (Рисунок 11).

Заболевания пищеварительной системы в основной группе имели 33,9% пациентов, а в контрольной – 15,6% ($p=0,001$). При этом хронический гастрит/функциональную диспепсию имели 23,3% и 8,7%, хронический холецистит – 8,3% и 4%, хронический панкреатит – 6,7% и 1,1%, хронический гепатит – 5% и 2,5%, цирроз печени – 1,7% и 0,4%, язву желудка в анамнезе – 5% и 1,1%, соответственно. Заболевания почек были выявлены у 6,7% пациентов основной группы и 9,4% - контрольной: хронический тубулоинтерстициальный нефрит у 1,7% и 6,9%, мочекаменная болезнь у 5% и 2,5%.



Рисунок 11 – Структура коморбидной патологии в группах

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

Шансы развития повторных обострений ХОБЛ у пациентов с АГ выше в 2,7 раза (ОШ 2,7; 95% ДИ: 1,18-6,26; $p < 0,05$), с ХСН 1 стадии – в 2,5 раза (ОШ 2,5; 95% ДИ: 1,43-4,47; $p < 0,05$), с ГЭРБ – в 4,8 раза (ОШ 4,8; 95% ДИ: 2,15-10,77; $p < 0,05$), с ЖДА – в 2,5 раза (ОШ 2,5; 95% ДИ: 1,23-4,89, $p < 0,05$).

Анализ рекомендаций, данных пациентам на амбулаторный этап при выписке из стационара.

При анализе выписных эпикризов медицинских карт стационарных больных было выявлено, что рекомендации, данные пациентам с частыми обострениями ХОБЛ на амбулаторный этап, в большинстве случаев не соответствовали требованиям актуальных отечественных рекомендаций.

Поддержание адекватной физической активности и регулярное занятие дыхательной гимнастикой было рекомендовано только 30 (11,2%) пациентам контрольной группы и 13 (9,3%) - основной. Рекомендации по вакцинации от пневмококковой инфекции были даны только 30 (11,2%) пациентам контрольной группы и 22 (15,7%) – основной, а сезонная вакцинация от гриппа – только 42 (15,7%) и 27 (19,2%) пациентам, соответственно. При том, что продолжение курения является достаточно значимым фактором прогрессирования ХОБЛ, отказ от курения был рекомендован только чуть более трети пациентам, продолжавшим курить как в контрольной, так и в основной группах (43% vs 36,4%) (Рисунок 12).

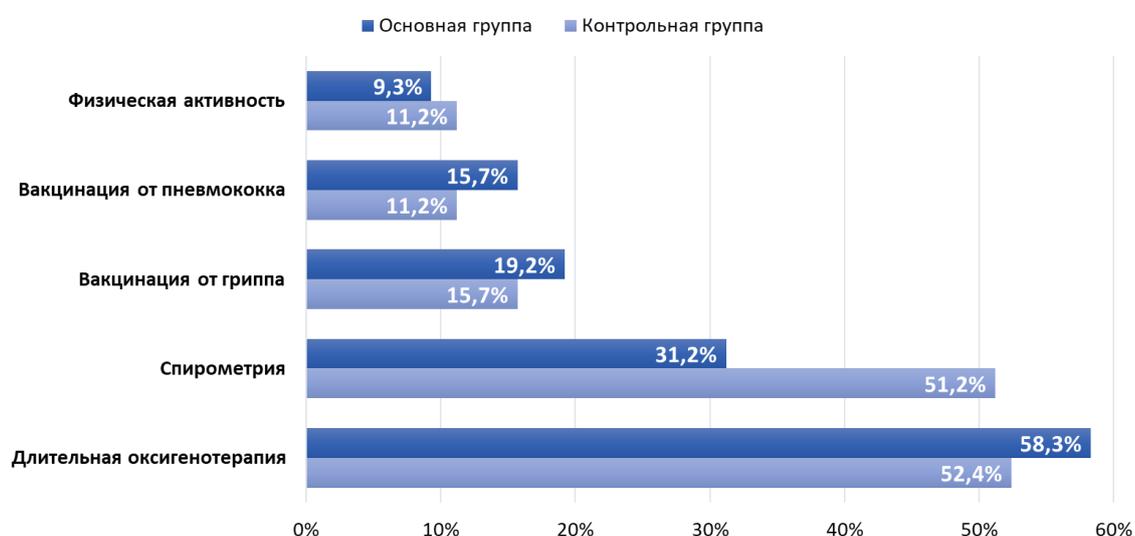


Рисунок 12 – Рекомендации, данные при выписке

При анализе ингаляционной терапии, назначенной пациентам при выписке из стационара, обратило на себя внимание, что пациентам с повторными госпитализациями назначали монотерапию ДДАХ в 23 (16%) случаях, монотерапию ИГКС – в 33 (22,8%) случаях. В контрольной группе 21 (7,7%) пациенту была назначена комбинация КДБА/КДАХ, в 85 (31%) случаях – монотерапия ИГКС. Таким образом, как минимум в 40% случаев ингаляционная терапия для пациентов обеих групп не соответствовала современным клиническим рекомендациям (Рисунок 13). Кроме того, 7 (2,6%) пациентам контрольной группы и 7 (4,8%) основной было рекомендовано продолжить амбулаторно прием преднизолона в средней дозе $17,86 \pm 2,86$ и $19,64 \pm 4,64$ мг в сутки соответственно с постепенным снижением дозы до полной отмены [19]. Рекомендацию по ДКТ в домашних условиях получили только чуть более половины пациентов обеих групп, имевших показания к ней: 11 из 21 пациента (52,4%) в контрольной группе и 7 из 12 в основной (58,3%). Проведение спирометрии амбулаторно в условиях купированного обострения было рекомендовано только 87 (51,2 %) пациентам контрольной и 29 (31,2 %) – основной группы (см. рисунок 12) [19].

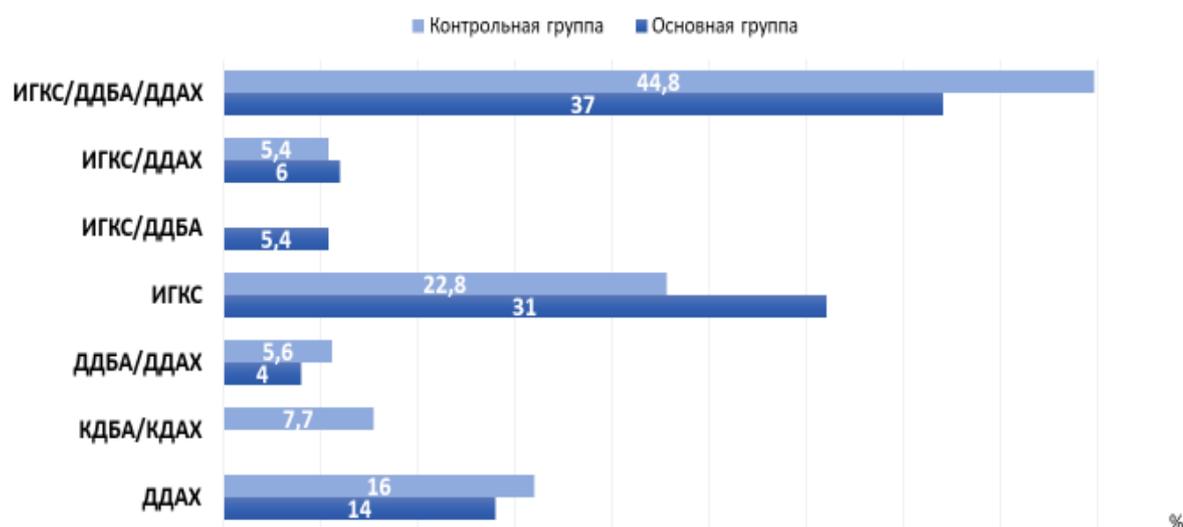


Рисунок 13 – Ингаляционная терапия, рекомендованная на амбулаторный этап

3.1.5 Роль эозинофилии периферической крови в обострениях ХОБЛ

При госпитализации в стационар у пациентов основной группы средний уровень эозинофилов крови составил 118 [0; 234] кл/мкл, у пациентов контрольной группы - 128 [0; 280] кл/мкл ($p > 0,05$) [18].

Пациенты основной и контрольной групп были поделены по уровню эозинофилов периферической крови на три группы: < 100 кл/мкл, 100-300 кл/мкл и > 300 кл/мкл [18].

Среди пациентов основной группы при поступлении в стационар уровень эозинофилов периферической крови < 100 кл/мкл имели 67 пациентов (45,2%), 100-300 клеток/мкл – 61 пациент (41,2%), > 300 кл/мкл – 20 пациентов (13,6%). В контрольной группе на момент госпитализации 112 пациентов (40,6%) имели уровень эозинофилов < 100 кл/мкл, 99 пациентов (35,9%) - 100-300 кл/мкл, 65 пациентов (23,5%) - > 300 кл/мкл. Таким образом, доля пациентов с эозинофилией > 300 кл/мкл при госпитализации в контрольной группе оказалась в 1,7 раз больше [18]. Были изучены уровни эозинофилов периферической крови у пациентов основной группы в первую, вторую и последующие госпитализации. Было выявлено, что в первую госпитализацию средний уровень эозинофилов крови составил 141 [0;234] кл/мкл, во вторую - 111 [0;202] кл/мкл, в третью - 73 [0;182] кл/мкл ($p < 0,05$) (Рисунок 14) [18].

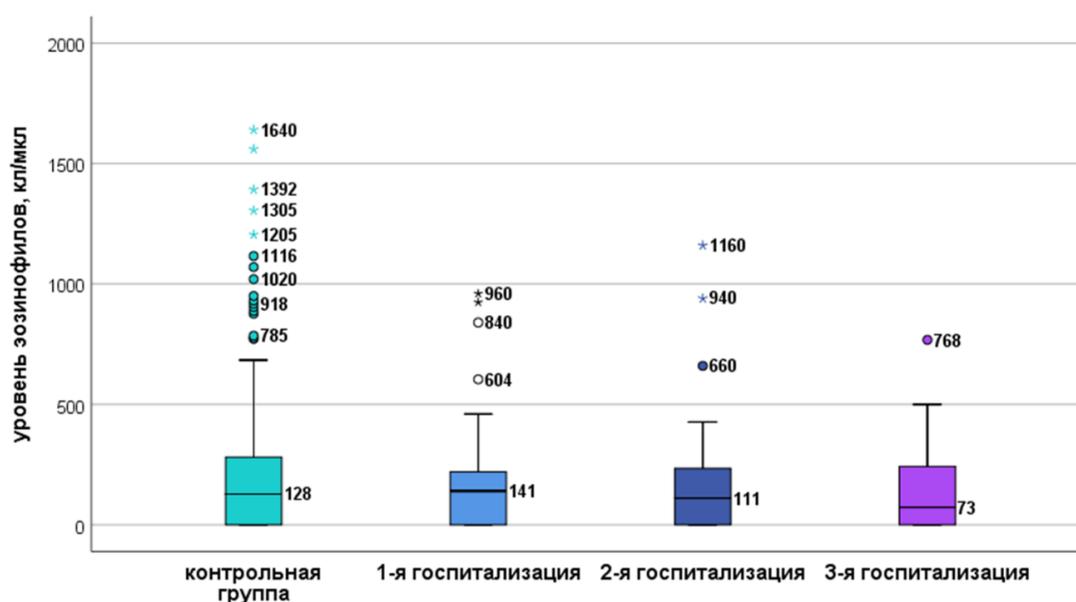


Рисунок 14 – Уровень эозинофилов крови при госпитализации

В ходе исследования в обеих группах также были изучены различия уровня эозинофилов крови у пациентов некурящих и продолжавших курить на момент госпитализации в стационар (Таблица 2).

Таблица 2 – Уровень эозинофилов крови у курящих и некурящих

	Основная группа		Контрольная группа	
	Курящие	Некурящие	Курящие	Некурящие
Эозинофилы крови, кл/мкл	146 [0; 254]*	117 [0; 207]	128 [0; 260]	129 [0; 292]

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Средний уровень эозинофилов крови у всех госпитализированных пациентов в обеих группах, которые продолжали курить, составил 128 [0; 256] кл/мкл, а у некурящих - 122 [0; 252] кл/мкл ($p > 0,05$). При сравнении уровня эозинофилов среди курящих и некурящих в контрольной группе значимых различий выявлено не было. При этом в основной группе пациенты, продолжавшие курить, имели значимо более высокий уровень эозинофилов крови при госпитализации.

Проводилось изучение зависимости уровня эозинофилов крови и степени тяжести обструктивных нарушений. Было установлено, что в основной группе пациенты с уровнем эозинофилов < 100 кл/мкл в 30,4% случаев имели среднетяжелые обструктивные нарушения, в 38,2% случаев – тяжелые, в 30,4% - крайне тяжелые. Пациенты с уровнем эозинофилии 100-300 кл/мкл в более, чем половине случаев (56,5%) имели тяжелые обструктивные нарушения, в 30,4% - среднетяжелые, в 13,1% - крайне тяжелые. Пациенты с эозинофилией > 300 кл/мкл в 57,1% случаев имели крайне тяжелые обструктивные нарушения, в 14,4% - среднетяжелые, в 28,5% - тяжелые. В контрольной группе среди пациентов с эозинопенией преобладало число пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми обструктивными нарушениями (40% и 30%, соответственно), среднетяжелые обструктивные нарушения имели 20% пациентов, легкие – 10%. В группе с эозинофилами крови 100-300 кл/мкл 9,6% пациентов имели легкие обструктивные

нарушения, 33,3% пациентов – среднетяжелые, 35,7% - тяжелые, 21,4% - крайне тяжелые обструктивные нарушения. В группе пациентов с эозинофилией >300 кл/мкл преобладало число пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми обструктивными нарушениями (по 41,7%), 4,2% пациентов имели легкие нарушения, 12,5% - крайне тяжелые (Рисунок 15). В результате исследования корреляционной связи между уровнем эозинофилов периферической крови и степенью тяжести обструктивных нарушений выявлено не было [18].

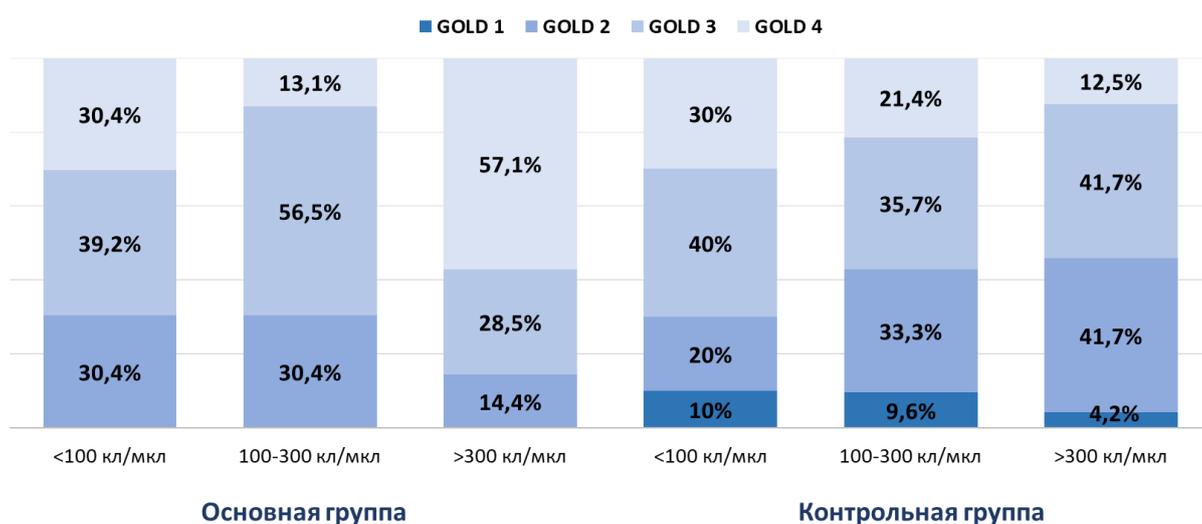


Рисунок 15 – Тяжесть обструктивных нарушений у пациентов с разным уровнем эозинофилов в крови

Также был проведен сравнительный анализ уровня эозинофилов крови при госпитализации у пациентов получавших и не получавших ИГКС амбулаторно. По данным медицинской документации было выявлено, что 72 (48,6%) пациента основной группы получали амбулаторно ИГКС. Из них 37 пациентов (51,4%) имели уровень эозинофилов <100 кл/мкл, 25 пациентов (34,7%) – 100-300 кл/мкл, 10 пациентов (13,9%) - >300 кл/мкл. В контрольной группе амбулаторно ИГКС получали 95 (34,4%) пациентов. При госпитализации 36 (37,9%) из них имели эозинофилы крови <100 кл/мкл, 36 (37,9%) пациентов – 100-300 кл/мкл, 23 (24,2%) - >300 кл/мкл. У пациентов основной группы, получавших амбулаторно ИГКС в составе базисной терапии, уровень эозинофилов крови в среднем составил 87 [0; 224] кл/мкл, а у не получавших – 128 [0; 235] кл/мкл ($p < 0,05$). У пациентов

контрольной группы, получавших ИГКС амбулаторно, эозинофилы в среднем составили 131 [0; 354] кл/мкл, у не получавших - 128 [0; 280] кл/мкл ($p < 0,05$) (Рисунок 16) [18].

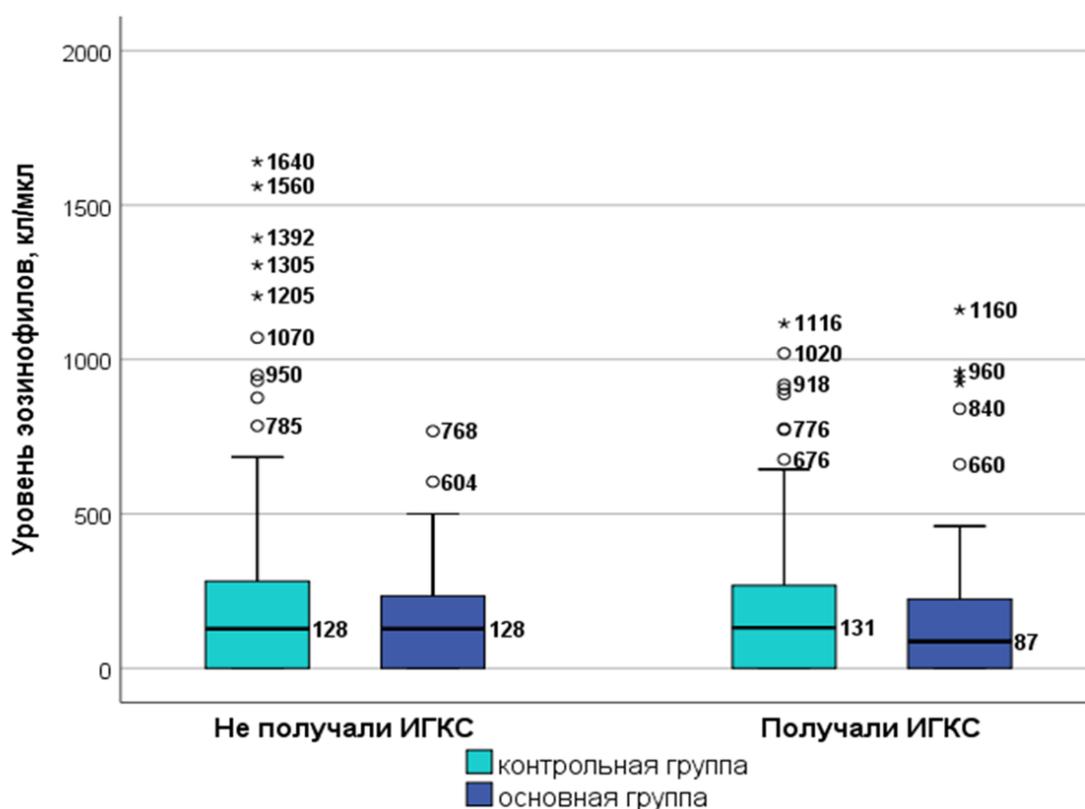


Рисунок 16 – Уровень эозинофилов крови в зависимости от приема ИГКС

Была изучена частота назначения СГКС на амбулаторном и госпитальном этапах. В обеих группах прием СГКС на амбулаторном этапе был зафиксирован в единичных случаях. В основной группе был только 1 пациент, который при поступлении в стационар имел эозинофилы крови < 100 кл/мкл. В контрольной группе - 6 пациентов: 2 пациента имели эозинофилы < 100 кл/мкл, 2 пациента – 100-300 кл/мкл, 2 - > 300 кл/мкл [18].

На госпитальном этапе СГКС пациентам основной группы были назначены в 118 (79,7%) случаев, в контрольной – 180 (65,2%). 169 (61,2%) пациентов контрольной группы получали преднизолон парентерально в среднесуточной дозе $63,55 \pm 0,97$ мг длительностью 1–12 дней, а 23 (14,2 %) из них были переведены на пероральный прием препарата. Пациенты основной группы получали преднизолон

парентерально в 110 (74,8 %) случаях в средней дозе $64,90 \pm 2,24$ мг в сутки в течение 1–11 дней, 23 (20,9 %) из них были переведены на пероральный режим [19].

В ходе исследования также был проанализирован уровень лейкоцитов периферической крови и СРБ. При поступлении в стационар в основной группе 90 (60,8%) пациентов имели повышенный уровень лейкоцитов крови. Было выявлено, что лейкоцитоз крови имели 61,1% пациентов с эозинофилией <100 кл/мкл, 55,7% пациентов подгруппы 100-300 кл/мкл и 75% пациентов с гиперэозинофилией. В контрольной группе при госпитализации лейкоцитоз крови был у 143 (51,8%) пациентов: в подгруппе с гипозэозинофилией – у 48,2% пациентов, в подгруппе с эозинофилией 100-300 кл/мкл – у 54,5%, в подгруппе с эозинофилией >300 кл/мкл – у 53,8% [18].

Корреляционной связи между уровнями эозинофилов и лейкоцитов периферической крови как в основной, так и в контрольной группах выявлено не было. В основной группе пациенты с нормальным уровнем лейкоцитов при поступлении в стационар имели эозинофилы 127 (0; 231) кл/мкл, а пациенты с лейкоцитозом – 115 (0; 234) кл/мкл ($p>0,05$) [18]. В контрольной группе средний уровень эозинофилов крови при нормальном уровне лейкоцитов составил 126 (0; 256) кл/мкл, а при повышенном уровне лейкоцитов - 128 (0; 282) кл/мкл ($p>0,05$).

При изучении уровня СРБ было выявлено, что большинство пациентов с высоким уровнем СРБ при госпитализации были в подгруппе с эозинофилами крови <100 кл/мкл, как в основной, так и в контрольной группах (53,7% и 41,5%, соответственно), при этом корреляционной связи уровня эозинофилов крови и СРБ в группах не было установлено (Рисунок 17) [18].



Рисунок 17 – Частота выявления повышенного уровня СРБ у пациентов с разным уровнем эозинофилов в крови

При выписке из стационара в основной группе средний уровень эозинофилов составил 136 [0; 224] кл/мкл, в контрольной группе - 107 [0; 288] кл/мкл ($p > 0,05$). Также было установлено, что в основной группе пациенты, получавшие в стационаре СГКС, имели в среднем эозинофилы крови 127 [0; 224] кл/мкл, а не получавшие – 148 [53; 421] кл/мкл ($p < 0,05$). Пациенты контрольной группы, получавшие в стационаре СГКС, при выписке из стационара имели эозинофилию 104 [0; 240] кл/мкл, не получавшие – 151 [0; 318] кл/мкл ($p < 0,05$) (Таблица 3) [18].

Таблица 3 – Средний уровень эозинофилов в крови при госпитализации и при выписке

Уровень эозинофилов, кл/мкл	Основная группа		Контрольная группа	
	При госпитализации	При выписке	При госпитализации	При выписке
<100	0 [0; 33]	82 [0; 179]	0 [0; 59]	100 [0; 100]
100-300	178 [129; 234]	153 [53; 300]	162 [128; 206]	120 [0; 250]
>300	460 [385; 768]	198 [87; 336]	504 [354; 684]	147 [0; 379]

3.1.6 Роль инфекции в обострениях ХОБЛ и антибиотикотерапия

С целью выявления признаков инфекционного обострения ХОБЛ и показаний к антибиотикотерапии были проанализированы данные анамнеза и лабораторно-инструментальных методов исследования в стационарных картах больных. При изучении данных анамнеза было выявлено, что жалобы на усиление одышки при госпитализации предъявляли 269 (97,5%) пациентов контрольной и 144 (98%) основной групп. На продуктивный кашель жаловались 246 (89,1%) пациентов контрольной группы и 131 (89,1%) пациент основной группы. При уточнении характера мокроты было установлено, что более трети пациентов (36,9%) контрольной группы и четверть пациентов (25,2%) основной группы отмечали наличие гнойной мокроты при госпитализации ($p < 0,05$).

Повышение температуры тела при госпитализации было отмечено у 43 (15,6%) пациентов контрольной группы (у 29 пациентов - субфебрильная температура тела, у 14 – фебрильная) и у 7 (4,8%) пациентов основной группы (3 пациента – фебрильная, 4 – субфебрильная) ($p < 0,05$). На амбулаторном этапе повышение температуры тела отмечали 44 (15,9%) пациента контрольной группы и 18 (12,2%) – основной. Таким образом, 77 (31,5%) пациентов контрольной группы и 25 (17%) пациентов основной отмечали наличие лихорадки при обострении ХОБЛ ($p < 0,05$) (Рисунок 18).



Рисунок 18 – Частота жалоб, предъявляемых при госпитализации

Была проведена оценка адекватности назначения антибиотикотерапии пациентам с обострением ХОБЛ в стационаре. Для этого был проведен сравнительный анализ уровня лейкоцитов, палочкоядерных (ПЯ) и сегментоядерных (СЯ) нейтрофилов крови, СРБ и лейкоцитов мокроты.

Средний уровень лейкоцитов крови в контрольной группе составил $9,8 \pm 0,6 \cdot 10^9/\text{л}$, в основной - $10,8 \pm 4,3 \cdot 10^9/\text{л}$ (в первую госпитализацию - $10,8 \pm 4,3 \cdot 10^9/\text{л}$, во вторую - $10,3 \pm 3,7 \cdot 10^9/\text{л}$, в последующие - $11,3 \pm 3,9 \cdot 10^9/\text{л}$) ($p > 0,05$). Палочкоядерный сдвиг в контрольной группе оказался $6,4 \pm 0,3\%$, в основной - $6,4 \pm 0,4\%$ (в первую госпитализацию $6,7 \pm 0,6\%$, во вторую - $6,3 \pm 0,6\%$, в последующие - $6,1 \pm 0,9\%$) ($p > 0,05$).

При оценке уровня СРБ при госпитализации было выявлено, что у 140 (62,8%) пациентов контрольной группы отмечалось повышение уровня СРБ выше 10 мг/л, а в основной группе - у 53 (49,1%) пациентов ($p < 0,05$). СРБ более 40 мг/л при госпитализации имели 98 (43,9%) пациентов контрольной группы и 40 (37%) - основной ($p < 0,05$).

Анализ уровня СРБ у пациентов основной группы показал, что в первую и вторую госпитализации высокий уровень СРБ имели по 16 (по 36,4%) пациентов, в третью - 8 (30%) пациентов ($p > 0,05$). Была выявлена тенденция к снижению частоты повышенного уровня СРБ от первой к третьей госпитализации в 1,2 раза, а СРБ выше 100 мг/л - в 2,5 раза ($p < 0,05$).

На момент выписки из стационара 48 (44,4%) пациентов контрольной группы имели нормальный уровень СРБ, 57 (52,8%) пациентов - СРБ до 100 мг/л, 3 (2,8%) - выше 100 мг/л. Возможность сравнить уровень СРБ при госпитализации и при выписке имела только у 92 (33,3%) пациентов контрольной группы, так как в остальных случаях одного из анализов не было в медицинской карте. Согласно полученным данным, в 80 (87%) случаях отмечалось снижение уровня СРБ, а в 12 (13%) - повышение ($p < 0,001$).



Рисунок 19 – Частота выявления повышенного уровня СРБ при госпитализации и при выписке

При выписке из стационара уровень СРБ определяли у 108 (39,1%) пациентов контрольной группы (норма – 48 (44,4%) случаев, до 100 мг/л – 57 (52,8%), более 100 мг/л – 3 (2,8%)). 15 (5,4%) пациентам проводили анализ СРБ только при выписке из стационара, при этом у 1 из них СРБ оказался выше 100 мг/л, у 5 – до 100 мг/л.

В основной группе проследить динамику уровня СРБ можно только у 40 (27,2%) пациентов, которым уровень СРБ определяли при госпитализации и при выписке. При этом установлено, что снижение уровня СРБ к выписке наблюдалось у 29 (72,5%) пациентов, а повышение - у 11 (27,5%) ($p=0,001$).

В основной группе при выписке из стационара уровень СРБ определяли в 46 (31,3%) случаях, при этом в 18 (39,1%) из них уровень СРБ был выше нормы. Только при выписке из стационара уровень СРБ определяли в 4 (2,7%) случаях, в 1 из которых уровень СРБ оказался выше нормы (Рисунок 19).

При госпитализации в стационар пациенты контрольной группы имели в среднем уровень СРБ 17 [5,1; 44,2] мг/л, основной группы – 9,5 [4,1; 35,9] мг/л ($p=0,01$). При этом в основной группе в первую госпитализацию средний уровень

СРБ составил 7 [3,7; 27] мг/л, во вторую – 11,2 [4; 35] мг/л, в последующие – 6,3 [4,4; 31] мг/л ($p>0,05$) (Рисунок 20).

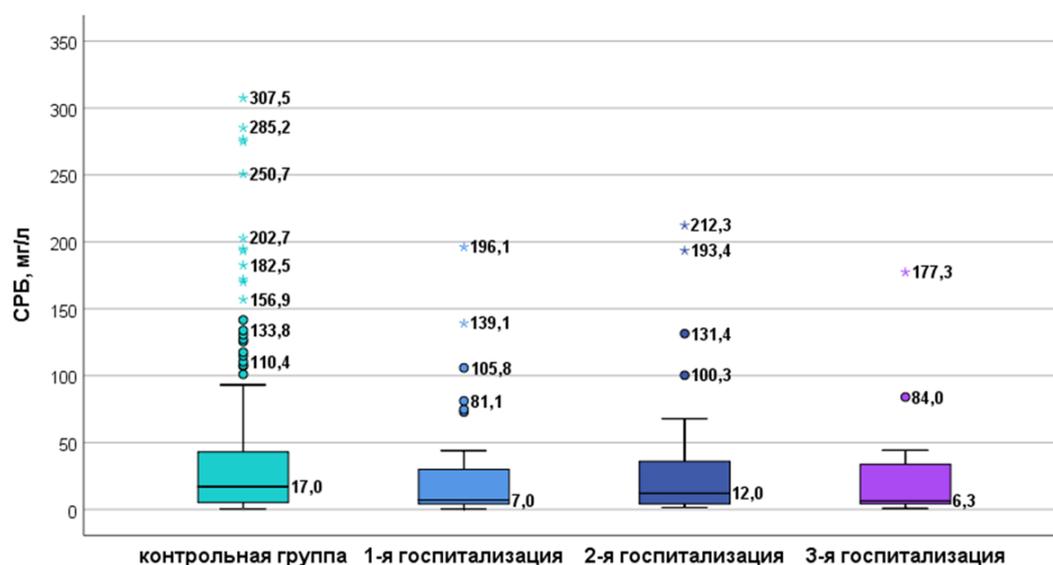


Рисунок 20 – Средний уровень СРБ при госпитализации

В обеих группах у пациентов, которые получали антибактериальную терапию в стационаре, выявлено значимое снижение уровня СРБ при выписке из стационара. У пациентов контрольной группы с высоким уровнем СРБ, которые не получали в стационаре антибиотикотерапию, при выписке не отмечалось значимого снижения СРБ. У половины пациентов основной группы с высоким уровнем СРБ, которым в стационаре не назначали антибиотикотерапию, при выписке из стационара отмечалось повышение уровня СРБ (Таблица 4).

Таблица 4 – Уровень СРБ в исследуемых группах при госпитализации и при выписке

Уровень СРБ, мг/л	Основная группа		Контрольная группа	
	АБТ	Без АБТ	АБТ	Без АБТ
При госпитализации	35,5 [21,6; 62,3]	74,8 [15,5; 123,6]	41,8 [19,4; 90,5]	28 [24,5; 76,4]
При выписке	7,1 [4,6; 43,8]	22,3 [8,5; 48,6]	14,8 [5; 30,3]	14 [5,9; 15,3]
	$p=0,002^*$		$p<0,001^*$	

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

Результат общего анализа мокроты был только в 223 картах стационарных больных контрольной группы (36 пациентов анализ не сдали, 17 – не назначен врачом). При этом повышенный уровень лейкоцитов в общем анализе мокроты был выявлен у 130 (47,1%) пациентов контрольной группы. В основной группе повышенный уровень лейкоцитов в мокроте был выявлен в 42 (28,6%) случаях из 121 (10 пациентам не назначен врачом, 16 - не сдали) ($p < 0,05$).

Результаты бактериологического анализа мокроты были в медицинских картах у 25 пациентов контрольной группы: *Streptococcus pneumoniae* у 10 (40%) пациентов, *Klebsiella pneumoniae* - у 6 (24%), *Pseudomonas aeruginosa* - у 3 (12%), *Haemophilus influenzae* - в 2 (8%), а также по 1 случаю (по 4%) *Burkholderia cepacia complex*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus equinus*. Также были высеяны микст-инфекции: по одному случаю *Pseudomonas aeruginosa* + *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* + *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* + *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* + *Escherichia coli*. При сопоставлении результатов выявленной антибиотикорезистентности и проводимой в стационаре антибиотикотерапии было установлено, что в 3 из 25 случаев (12%) лечение пациентов контрольной группы проводилось заведомо неэффективными антибактериальными препаратами [17].

В основной группе результаты бактериологического исследования мокроты были получены в 13 случаях: *Streptococcus pneumoniae* у 5 (38,5%) пациентов, *Klebsiella pneumoniae* - у 3 (23%), *Pseudomonas aeruginosa* - у 2 (15,4%), а также по 1 случаю (по 7,7%) *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. Также были выявлены микст-инфекции: по 1 случаю *Streptococcus pneumoniae* + *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae* + *Klebsiella aerogenes* (Рисунок 21) [17].

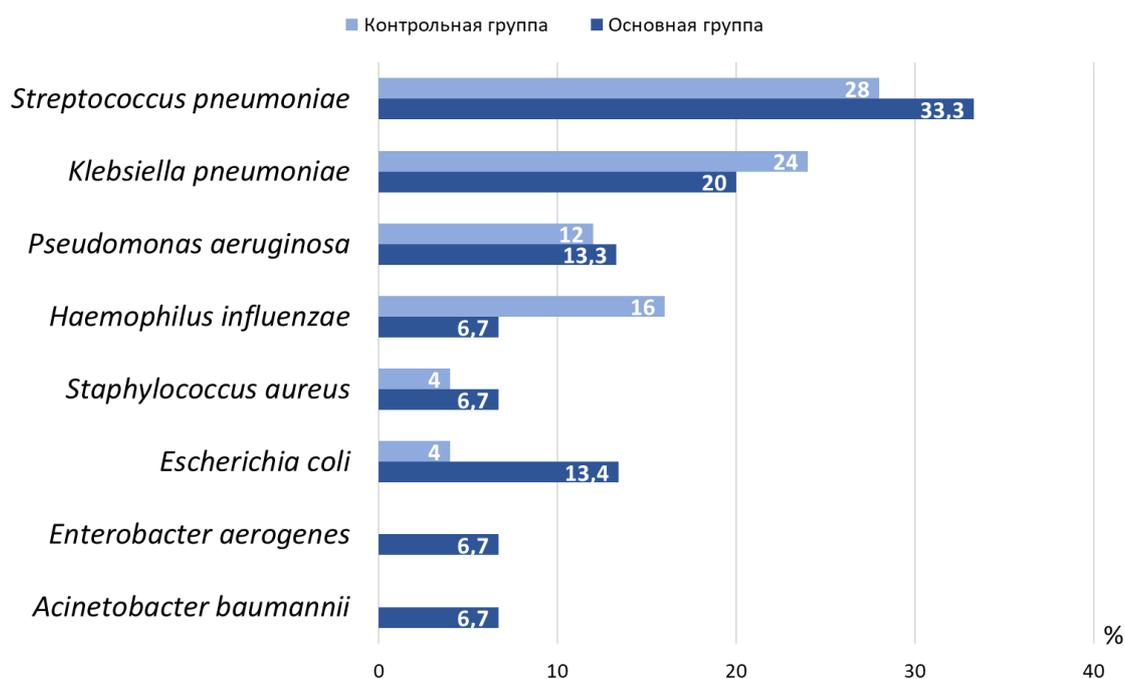


Рисунок 21 – Результаты бактериологического исследования мокроты

При анализе результатов бактериологического исследования мокроты пациентов основной группы в динамике было выявлено, что частота высева *Streptococcus pneumoniae* выросла от 1-й ко 2-й госпитализации в три раза [17].

3.2 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное исследование было включено 60 пациентов с частыми обострениями ХОБЛ за последний год. Средний возраст пациентов составил $67,07 \pm 5,95$ лет. Среди включенных в исследование было 55 (91,7%) мужчин и 5 (8,3%) женщин. Медиана продолжительности ХОБЛ составила 9,5 [5; 13] лет.

18 (30%) пациентов имели среднее образование, 29 (48,3%) пациентов – среднее специальное, 13 (21,7%) – высшее. При оценке профессионального анамнеза выявлено наличие профессиональных вредностей у 34 (56,7%) пациентов. Средний стаж работы по профессии составил 20 [10; 38] лет.

57 (95%) пациентов отмечали курение в анамнезе. В среднем пациенты имели стаж курения 45,5 [31; 60] пачка-лет. На момент первого визита 22 (36,7%)

пациента продолжали курить в среднем по 20 [10; 20] сигарет в день несмотря на установленный диагноз ХОБЛ. При этом 14 из них курили в среднем в $2,4 \pm 0,4$ раза меньшее количество сигарет, чем до установки диагноза. Выявлено, что пациенты, бросившие курить, в среднем отказывались от вредной привычки через 3 [0; 8] года после установки диагноза. Только 9 (15,8%) – бросили курить сразу после установки диагноза ХОБЛ.

Медиана времени, которое проходило от момента появления жалоб до обращения к врачу и постановки диагноза, составила 2 [2; 4] года. Последний осмотр пульмонолога до включения в исследование был в среднем 13,5 [2; 36] месяцев назад. 14 (23,3%) пациентов отметили, что никогда не были на амбулаторном приеме у пульмонолога.

23 (38,4%) пациента имели среднетяжелое течение ХОБЛ, 32 (53,3%) пациента – тяжелое, 5 (8,3%) – крайне тяжелое.

При оценке показателей функции внешнего дыхания было установлено, что среднетяжелые обструктивные нарушения на первом визите имели 26 (43,3%) пациентов, на втором – 26 (43,3%), на третьем – 29 (48,3%), на четвертом – 24 (40%), на пятом – 25 (41,7%) пациентов ($p > 0,05$). Тяжелые обструктивные нарушения на первом визите имели 24 (40%) пациента, на втором – 25 (41,7%), на третьем – 23 (38,3%), на четвертом – 26 (43,3%), на пятом – 27 (45%) ($p > 0,05$). Крайне тяжелые обструктивные нарушения на первом визите имели 10 (16,7%), на втором – 9 (15%), на третьем – 8 (13,3%), на четвертом – 10 (16,7%), на пятом – 8 (13,3%) ($p > 0,05$) (Рисунок 22). У 39 (65%) пациентов в течение года отмечалось снижение ОФВ₁, а у 32 (53,3%) – снижение ФЖЕЛ, однако значимых изменений выявлено не было.

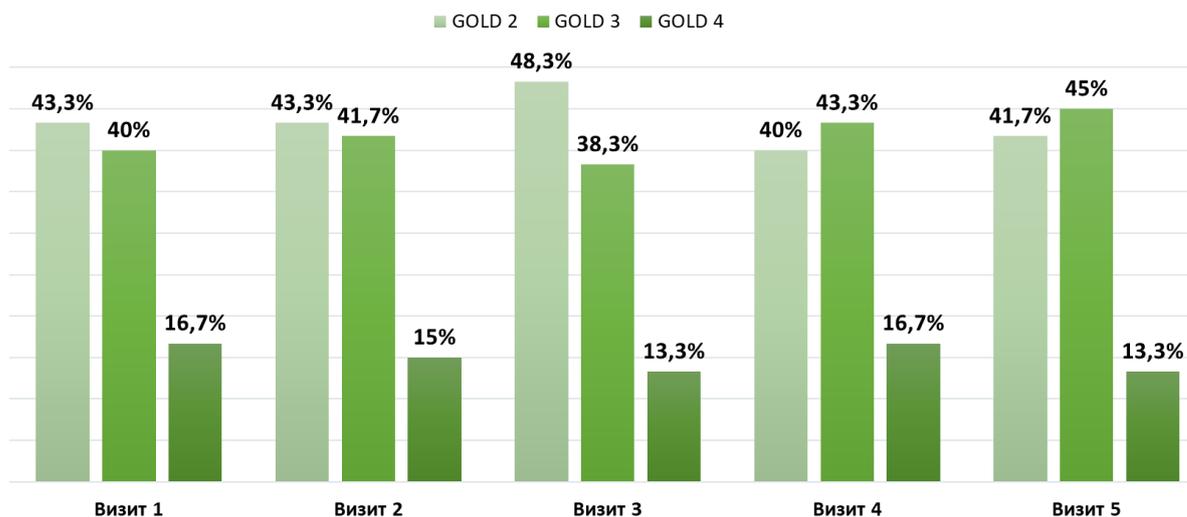


Рисунок 22 – Тяжесть обструктивных нарушений в динамике

Исследование проводилось в период пандемии COVID-19, поэтому был собран анамнез о перенесенной коронавирусной инфекции, а также данные о вакцинации против вируса гриппа, коронавируса и пневмококковой инфекции. У 32 (53,3%) пациентов имелись данные о перенесенной коронавирусной инфекции, при этом у 3 (9,4%) из них – в тяжелой форме, у 12 (37,5%) – в среднетяжелой. 15 (46,9%) пациентов получали лечение коронавирусной инфекции в стационаре, 17 (53,1%) – в амбулаторных условиях.

3.2.1 Оценка коморбидной патологии у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ

Был проведен анализ структуры коморбидной патологии у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ. В результате было установлено, что все пациенты имели коморбидную патологию. Среди наиболее часто встречающихся у пациентов с ХОБЛ коморбидных патологий выделяют ИБС, ХСН, ФП, ТП и пароксизмы наджелудочковой тахикардии (НЖТ), АГ, остеопороз, тревогу и депрессию, бронхоэктазы, метаболический синдром и СД 2 типа, ожирение или дефицит веса, ГЭРБ, анемию (Рисунок 23).

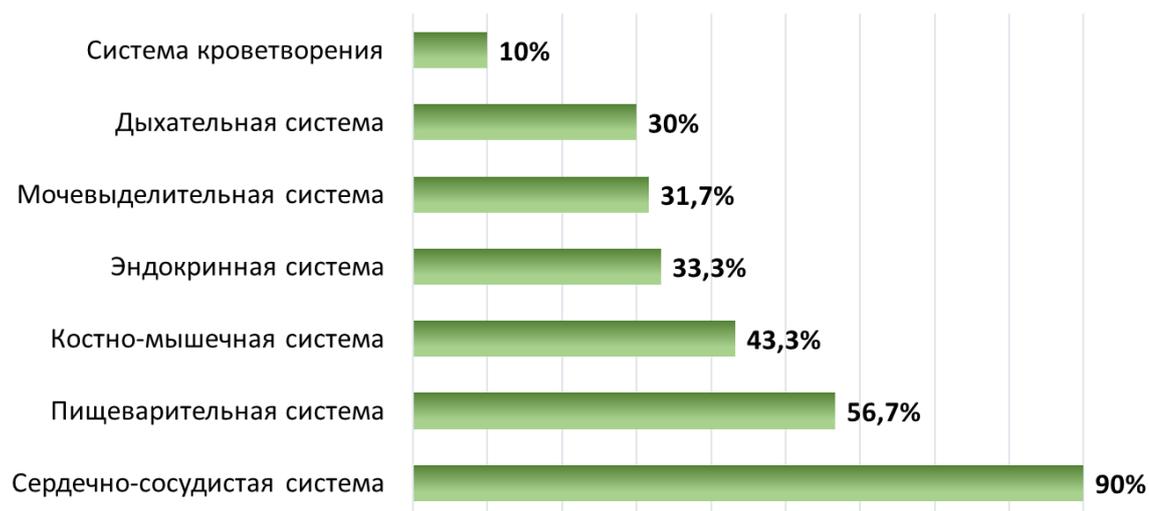


Рисунок 23 – Структура коморбидной патологии у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ

В ходе первого этапа исследования были выявлены значимые коморбидные патологии, достоверно влияющие на развитие повторных обострений ХОБЛ: АГ, ХСН 1 стадии, ГЭРБ, ЖДА.

Более 1 коморбидной патологии наблюдалось у 56 (93,3%) пациентов: 2 значимых коморбидна имели 8 (13,3%) пациентов, 3 коморбидна – 9 (15%), 4 коморбидна – 18 (30%), 5 – 13 (21,7%), 6 – 5 (8,3%), 7 – 3 (5%) пациента. В среднем пациенты с частыми обострениями ХОБЛ имели $3,87 \pm 1,63$ значимых коморбидных заболевания (Рисунок 24).

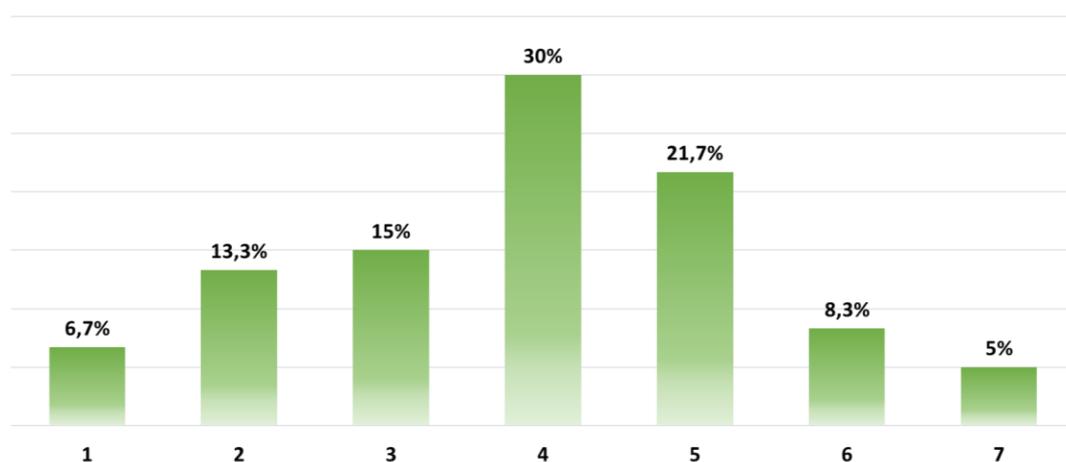


Рисунок 24 – Количество коморбидной патологии

Индекс Charlson в среднем составил 6 [5; 7] баллов. При оценке связи числа коморбидных патологий по индексу Чарльсона было выявлено, что количество коморбидных патологий нарастало с возрастом ($r=0,509$, $p<0,01$) и стажем ХОБЛ ($r=0,368$, $p<0,01$). Выявленная корреляционная связь индекса Charlson со стажем курения, ИМТ и ОФВ1 оказалась статистически незначимой ($p>0,05$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Связь количества коморбидной патологии с клиническими показателями

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	p value
Возраст	0,509	<0,001
mMRC	0,453	<0,001
САТ	0,295	0,022
ФЖЕЛ	-0,326	0,011
Стаж ХОБЛ	0,368	<0,01
Тревога	0,287	<0,001
Депрессия	0,368	<0,001

54 (90%) пациента имели сердечно-сосудистую патологию. Наиболее часто встречалась АГ, у 52 (86,7%) пациентов. ИБС была установлена у 33 (55%) пациентов: стенокардия напряжения – у 23 (38,3%) пациентов, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) – у 13 (21,7%) пациентов. Нарушения ритма были выявлены у 32 (53,3%) пациентов: ФП – у 7 (11,7%) пациентов, желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) – у 16 (26,7%) пациентов, наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС) – 20 (33,3%), пароксизмы НЖТ – у 4 (6,7%), синусовая тахикардия – у 8 (13,3%) пациентов. ХСН была выставлена 45 (75%) пациентам, из которых 24 (40%) имели 1 стадию ХСН. При этом ХСН с умеренно низкой фракцией выброса имели 4 (6,7%) пациента, остальные – сохраненную (Рисунок 25).

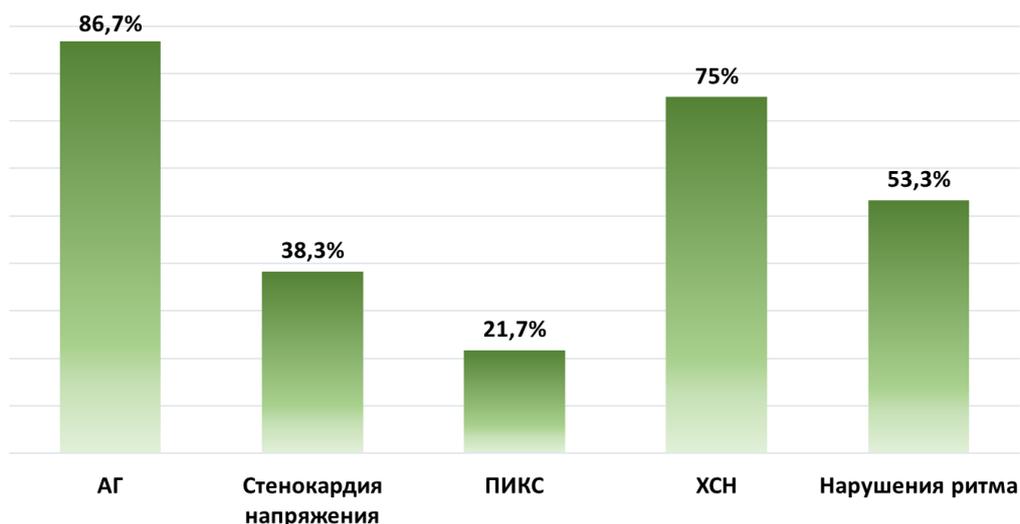


Рисунок 25 – Сердечно-сосудистые заболевания

Цереброваскулярные заболевания наблюдались у 7 (11,7%) пациентов, атеросклероз сосудов был выявлен у 14 (23,3%) пациентов.

Патология пищеварительной системы встречалась у 34 (56,7%) пациентов. Наиболее часто выявлялись: хронический гастрит/функциональная диспепсия – 22 (36,7%) пациента, ГЭРБ – 22 (36,7%) пациента, в том числе эрозивная форма – 8 (13,3%) пациентов, язва желудка/двенадцатиперстной кишки (ДПК) в стадии рубцевания – у 13 (21,7%) пациентов. Патология желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы были выявлены у 7 (11,7%) пациентов, стеатоз – у 3 (5%), хронический вирусный гепатит – у 2 (3,3%), цирроз печени – у 1 (1,7%) пациента (Рисунок 26).



Рисунок 26 – Заболевания желудочно-кишечного тракта

Ожирение имели 10 (16,7%) пациентов, избыток массы тела – 22 (36,7%) пациента, дефицит массы тела – 3 (5%) пациента. 13 (21,7%) пациентов страдали СД 2 типа, из которых 2 (3,3%) – инсулинопотребным. 5 (8,3%) пациентам выставлен диагноз нарушения толерантности к глюкозе. Дислипидемия была выявлена у 33 (55%) пациентов. У 1 (1,7%) пациента отмечался аутоиммунный тиреоидит (Рисунок 27).

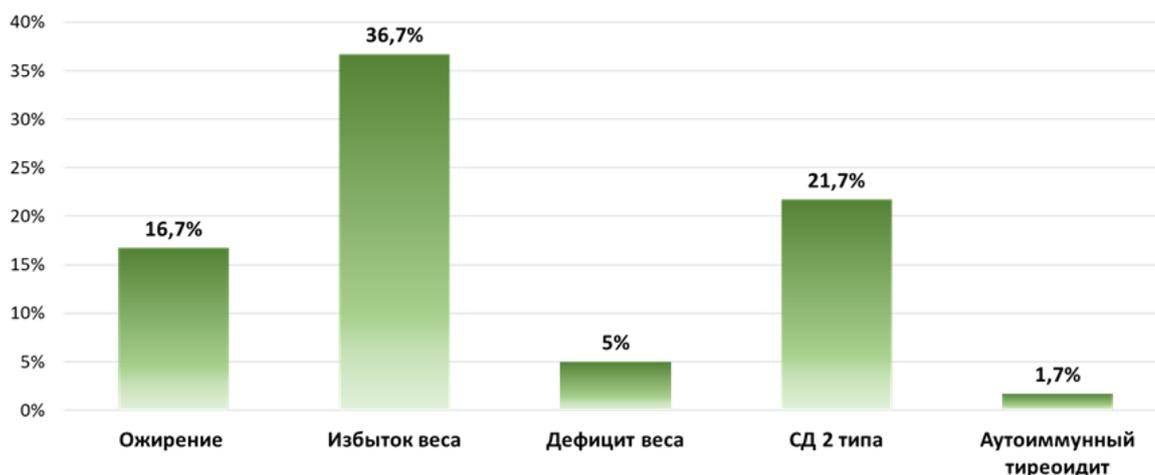


Рисунок 27 – Эндокринные заболевания

Заболевания мочеполовой системы были выявлены у 19 (31,7%) пациентов: 3 (5%) – мочекаменная болезнь, 6 (10%) – мочекислый диатез, 4 (6,7%) – кисты почек, 3 (5%) – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, 9 (15%) – доброкачественная гиперплазия простаты, ХБП С3а – 6 (10%), ХБП С3б – 2 (3,3%).

Сопутствующая патология дыхательной системы была выявлена у 18 (30%) пациентов: у 8 (13,3%) выявлены бронхоэктазии, 6 (10%) пациентов перенесли туберкулез легких, 4 (6,7%) пациента – пневмоторакс. 25 (41,7%) пациентов перенесли пневмонию, из них 6 (10%) – более 1 раза (Рисунок 28).

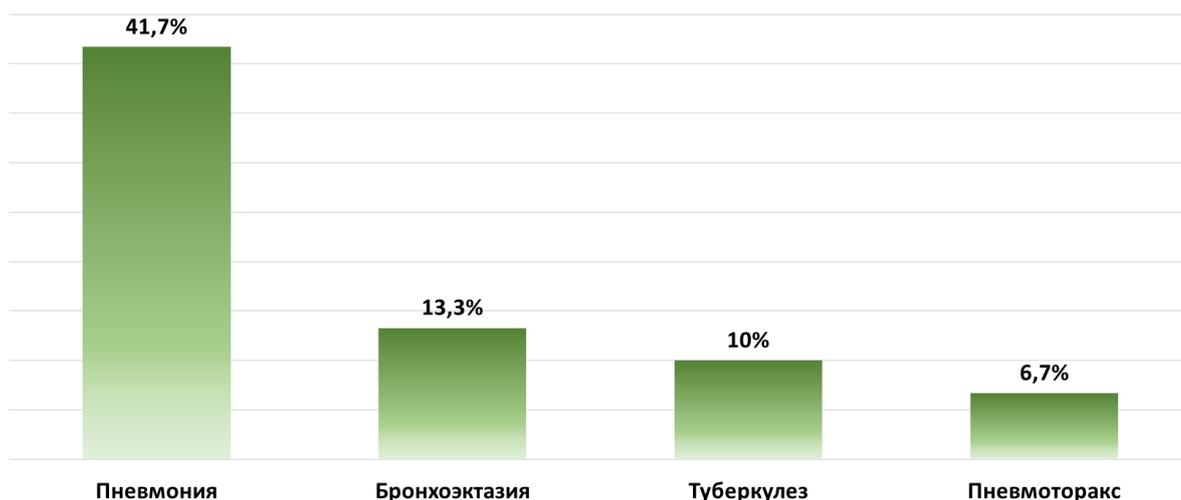


Рисунок 28 – Заболевания дыхательной системы

Онкологическая патология внелегочной локализации (желудок, кишечник, простата) наблюдалась у 4 (6,7%) пациентов. Гематологические заболевания были выявлены у 6 (10%) пациентов: 5 (8,3%) – ЖДА, 1 (1,7%) – хронический лимфолейкоз.

Заболевания костно-мышечной системы отмечались у 26 (43,3%) пациентов: остеопороз – 1 (1,7%), ревматоидный артрит – 1 (1,7%), остеоартроз – 19 (31,7%), люмбагия и люмбаишиалгия – 5 (8,3%).

При ретроспективном исследовании было выявлено, что АГ, ХСН 1 стадии, ГЭРБ и ЖДА являются значимым коморбидом, влияющим на частоту обострений. На основании данных по выявленным на ретроспективном этапе факторам риска обострений был систематизирован алгоритм оптимизирующих мероприятий:

- коррекция базисной терапии ХОБЛ в виде оптимизации рекомендаций по лечению на амбулаторном этапе и повышение амбулаторной приверженности, в первую очередь, к базисной ингаляционной терапии;
- коррекция терапии коморбидных заболеваний: усиление приверженности к антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, терапии ХСН (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями), антисекреторной терапии (при наличии ГЭРБ);
- увеличение доли вакцинированных от гриппа.

На момент начала исследования антигипертензивная терапия была назначена 45 из 52 (86,5%) пациентов с АГ. Монотерапия АГ была назначена 30 (66,7%) пациентам, комбинация из двух препаратов – 11 (24,4%) пациентам, комбинация из трех антигипертензивных препаратов – 4 (8,9%) пациентам. В качестве монотерапии в 12 (40%) случаях были назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в 15 (50%) – блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), в 3 (10%) – блокаторы кальциевых каналов (БКК). Комбинация БРА+БКК была назначена 4 (36,4%) пациентам, ИАПФ+тиазидоподобные диуретики (ТПД) – 4 (36,4%), БРА+тиазидные диуретики (ТД) – 3 (21,2%) пациентам. Комбинация ИАПФ+БКК+ТПД назначалась 2 (50%) пациентам, комбинация БРА+БКК+ТД – 2 (50%). При этом только в 36 (80%) случаях пациенты соблюдали рекомендации врача, из которых 14 принимали препараты нерегулярно. В 26 (50%) случаях потребовалась коррекция антигипертензивной терапии в период наблюдения пациентов: в 4 (15,4%) случаях требовалось увеличить дозу назначенного ранее препарата, в 19 (73,1%) – добавить препарат к лечению, в 3 (11,5%) – увеличить дозу принимаемого препарата и добавить второй препарат. Монотерапия АГ была назначена 29 (55,8%) пациентам, комбинация из двух препаратов – 17 (32,7%) пациентам, комбинация из трех препаратов – 6 (11,5%). В качестве монотерапии в 17 (58,6%) случаях были назначены ИАПФ, в 12 (41,4%) – БРА. Комбинация БРА+ТД была назначена 5 (29,5%) пациентам, БРА+БКК – 6 (35,3%) пациентам, ИАПФ+БКК – 3 (17,6%) пациентам, ИАПФ+ТПД – 3 (17,6%) пациентам. Комбинация ИАПФ+ТПД+БКК была назначена 4 (66,6%) пациентам, БРА+ТД+БКК – 2 (33,4%) пациентам. К концу исследования было установлено, что все 52 пациента с АГ принимают антигипертензивные препараты, однако 2 (3,8%) пациента продолжали принимать их только при повышении АД, 4 (7,6%) – только один препарат из двух назначенных, 3 (5,8%) – половинную дозу препарата.

Требуемая диуретическая терапия была назначена 14 из 24 (58,3%) пациентам с ХСН 1 стадии. Из них 8 (33,3%) пациентам была назначена комбинация петлевого диуретика и антагониста минералокортикоидных

рецепторов (АМКР), 4 (16,7%) – только АМКР, 2 (8,3%) – только петлевой диуретик. Принимали диуретики только 6 (25%) пациентов: АМКР – 2 (8,3%) пациента, комбинацию диуретиков – 4 (16,7%) пациента. В течение года 17 (70,8%) пациентам с ХСН 1 стадии была проведена коррекция диуретической терапии. При этом в 13 случаях из 17 проводилось добавление диуретического препарата или их комбинации, а в 4 случаях – увеличение дозировки принимаемых диуретических препаратов. В течение наблюдения было отмечено, что принимали назначенные препараты 20 из 24 (83,3%) пациентов с ХСН 1 стадии, при этом 3 из них принимали половинную дозу назначенного препарата, а 1 – только один из двух назначенных диуретиков.

В соответствии с клиническими рекомендациями пульсурежающая терапия требовалась как минимум 45 (75%) пациентам, 33 из которых имели ИБС. До включения в исследование пульсурежающая терапия была назначена только в 21 случае из 45 (46,7%): 12 (26,7%) пациентам – бета-блокаторы, 5 (11,1%) пациентам – верапамил, 3 (6,7%) пациентам – ивабрадин, 1 (2,2%) пациенту – комбинация верапамила и ивабрадина. Средняя доза бисопролола составила $3,4 \pm 0,43$ мг, метопролола – $29,2 \pm 11,02$ мг, верапамила – $133,3 \pm 22,3$ мг, ивабрадина – $8,3 \pm 2,7$ мг. На первом визите было установлено, что назначенную терапию получали только 15 из 21 (71,4%) пациента, из которых 4 – нерегулярно. В период наблюдения 34 пациентам был добавлен препарат пульсурежающей терапии, либо заменен, в 16 случаях дозировка назначенного препарата была увеличена. Таким образом, 33 (55%) пациентам были назначены бета-блокаторы в средней дозировке $6,04 \pm 1,23$ мг в сутки, верапамил – 9 (15%) пациентам в средней дозировке $145,9 \pm 14,1$ мг, ивабрадин – 9 (15%) пациентам в средней дозировке $7,5 \pm 1,3$ мг. Назначенную в период наблюдения терапию принимали все пациенты.

До включения в исследование только 2 (9,1%) пациента получали лечение ГЭРБ ингибиторами протонной помпы (ИПП) по назначению врача. На первом визите всем 22 пациентам была назначена комбинированная терапия ГЭРБ, включавшая ИПП, прокинетики и антациды. Однако в дальнейшем было установлено, что назначенную терапию принимают только 18 из 22 (81,8%) пациентов. При этом

7 (31,8%) из них получали все три препарата, 3 (13,6%) пациента – только антацид, 3 (13,6%) пациента – ИПП и прокинетик, 4 (18,2%) пациента – ИПП и антацид, 1 (4,6%) – только ИПП.

Только 3 из 6 (50%) пациентам с ЖДА была назначена терапия данной патологии, из них только 1 (16,7%) пациент получал адекватное лечение. За период наблюдения 5 (83,3%) пациентам с ЖДА была проведена коррекция терапии.

По данным опросника HADS клинически значимые баллы по шкале тревоги на первом приеме набрали 9 (15%) пациентов, на втором – 9 (15%), на третьем – 7 (11,7%), на четвертом – 7 (11,7%), на пятом – 6 (10%) ($p>0,05$). Клинически значимые баллы по шкале депрессии на первом визите набрали 13 (21,7%), на втором – 16 (26,7%), на третьем – 11 (18,3%), на четвертом – 10 (16,7%), на пятом – 12 (20%) ($p>0,05$). Клинически значимые баллы по обеим шкалам в начале исследования имели 7 (11,7%) пациентов, в конце исследования – 4 (6,7%) ($p>0,05$) (Рисунок 29).

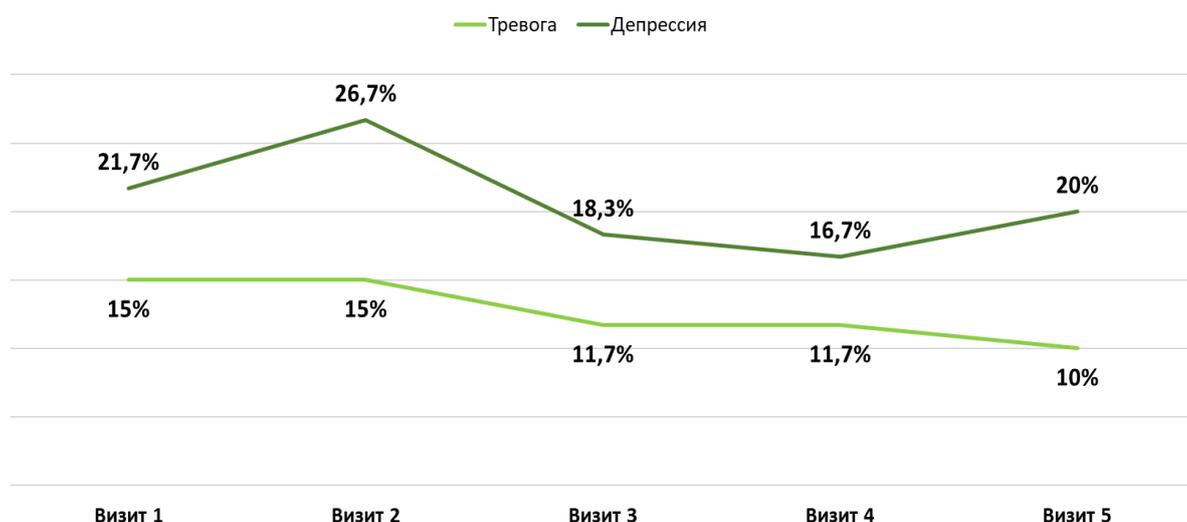


Рисунок 29 – Частота клинической тревоги и депрессии в динамике

К четвертому визиту количество курящих сократилось до 17 пациентов, а к пятому – до 15. Среднее количество выкуриваемых сигарет к пятому визиту снизилось до 7,5 [0; 10] в день. Таким образом, количество курящих пациентов снизилось в 1,5 раза ($p>0,05$), а количество выкуриваемых сигарет – в 1,3 раза ($p>0,05$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Количество курящих и количество выкуриваемых в день сигарет

Номер визита	Количество курящих (n)	Количество сигарет (n)
Визит 1	22 (36,7%)	20 [10; 20]
Визит 2	22 (36,7%)	10 [4; 20]
Визит 3	22 (36,7%)	10 [3; 15]
Визит 4	17 (28,3%)	10 [2; 15]
Визит 5	15 (25%)	7,5 [0; 10]

При включении в исследование 26 (43,3%) пациентов были привиты от коронавирусной инфекции, 17 (28,3%) – от гриппа, 5 (8,3%) – от пневмококковой инфекции. В течение года на каждом визите с пациентами проводились беседы о необходимости вакцинации. При сравнении данных о вакцинации через год было выявлено, что от коронавирусной инфекции привиты 43 (71,7%) пациента ($p < 0,001$), от гриппа – 49 (81,7%) ($p < 0,001$), от пневмококка – 7 (11,7%) ($p > 0,05$) (Рисунок 30).

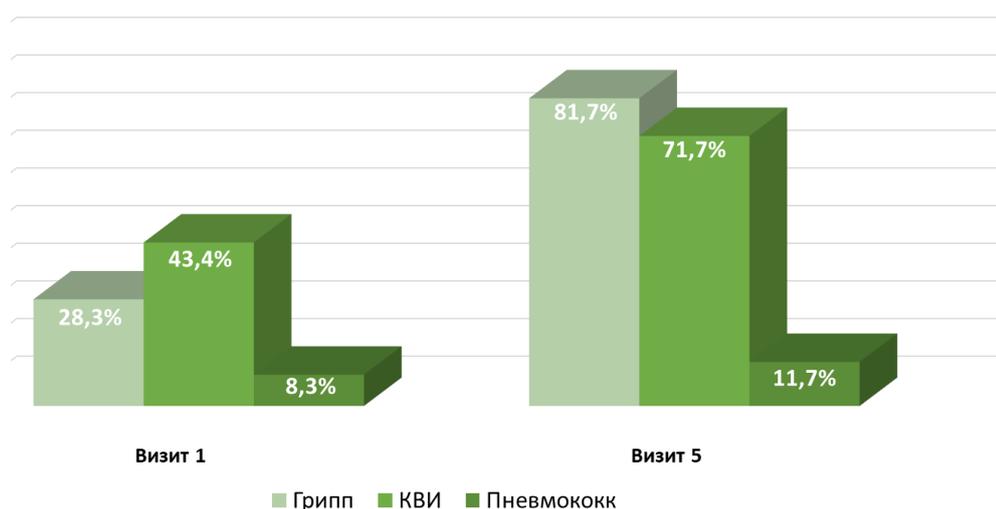


Рисунок 30 – Частота вакцинации в динамике

На момент включения в исследование 52 (86,7%) пациента имели 2 обострения за предыдущий год, 7 (11,7%) пациентов – 3 обострения, 1 (1,7%) пациент – 4 обострения. 58 (96,7%) пациентам требовалась госпитализация в

стационар по поводу обострения ХОБЛ 2 раза за предыдущий год, 2 (3,3%) пациентам – 3 раза. Кроме того, 8 (13,3%) пациентам требовались госпитализации и по другим причинам: 6 (10%) – по поводу декомпенсации ХСН, 1 (1,7%) – по поводу гипертонического криза, 1 (1,7%) – по поводу пароксизма фибрилляции предсердий. За период наблюдения 23 (38,3%) пациента имели 1 обострение ХОБЛ в год, 3 (5%) пациента – 2 обострения, 1 (1,7%) пациент имел 3 обострения. В 10 из 32 (31,3%) случаев обострений ХОБЛ лечение пациентов проводилось в условиях стационара. Кроме того, 3 (5%) пациента были однократно госпитализированы в пульмонологические отделения городских стационаров в плановом порядке и на момент госпитализации ухудшения состояния не отмечали. У 33 (55%) пациентов в течение года обострений ХОБЛ зарегистрировано не было. Таким образом, у 57 пациентов из 60 (95%) отмечается снижение количества обострений за период наблюдения в среднем на $1,63 \pm 0,21$ ($p < 0,001$), а у 49 пациентов из 60 (81,7%) – снижение частоты госпитализаций за год в среднем на $1,2 \pm 0,15$ ($p < 0,001$) (Рисунок 31). 56 (93,3%) пациентов перешли из фенотипа в частыми обострениями в фенотип без частых обострений ХОБЛ. Госпитализаций по поводу декомпенсации коморбидных заболеваний не было.



Рисунок 31 – Частота обострений и госпитализаций в течение года

3.2.2 Лабораторные данные

На первом визите 5 (8,3%) пациентов имели повышенный уровень СРБ, на втором визите – 3 (5%), на третьем – 4 (6,7%) пациента, у одного из которых в период исследования отмечалось обострение хронической инфекции мочевыводящих путей, на четвертом – у 1 (1,7%), на пятом – у 2 (3,3%). Средний уровень СРБ на первом визите составил 3,9 [3,1; 6] мг/л, на втором – 3,8 [2,75; 5,35] мг/л, на третьем – 4,25 [2,9; 5,7] мг/л, на четвертом – 4,4 [3,2; 5,55] мг/л, на пятом – 4,4 [3,2; 5,6] мг/л ($p>0,05$) (Рисунок 32).

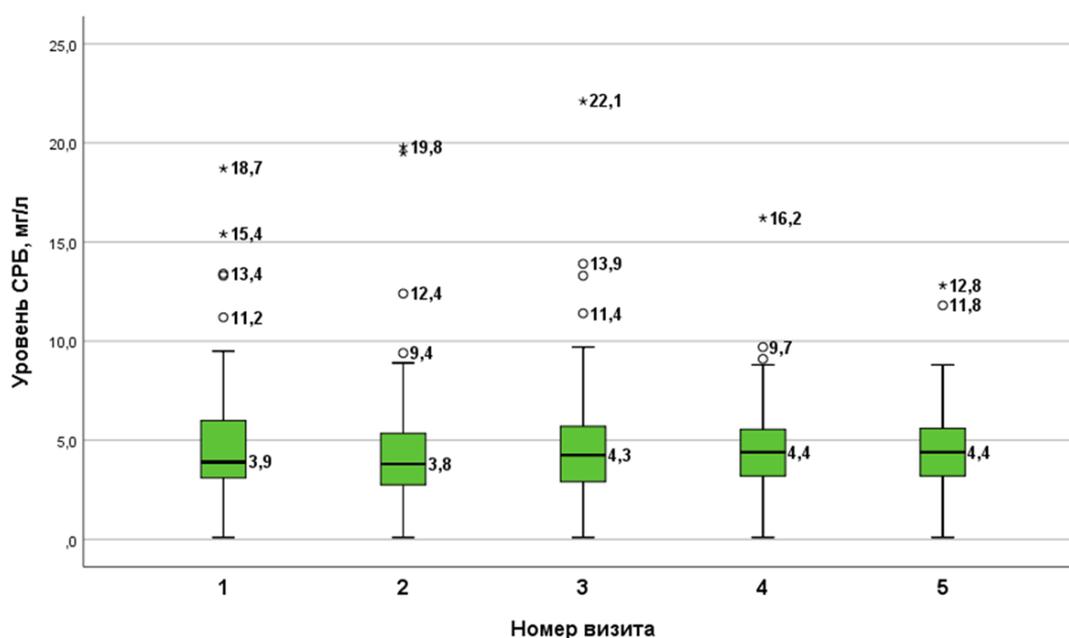


Рисунок 32 – Уровень СРБ в динамике

Повышенный уровень СОЭ выявлен на первом визите у 1 (1,7%) пациента, на четвертом – у 2 (3,3%). Средний уровень СОЭ на первом визите составил 9 [5,5; 12] мм/ч, на втором – 8 [5; 11,5] мм/ч, на третьем – 8 [4; 11,5] мм/ч, на четвертом – 7 [4; 10,5] мм/ч, на пятом – 8 [4; 10] мм/ч ($p>0,05$) (Таблица 7).

При расчете лейкоцитов анализы пациента с хроническим лимфолейкозом не учитывались. Повышенный уровень лейкоцитов на первом визите был выявлен у 12 (20%) пациентов, на втором – у 7 (11,7%), на третьем визите – у 14 (23,3%), на четвертом – у 5 (8,3%), на пятом – у 4 (6,7%) ($p=0,046$). Средний уровень лейкоцитов составил на первом визите $7,14 \pm 1,83 \cdot 10^9/\text{л}$, на втором –

7,46±1,96*10⁹/л, на третьем – 7,47±1,52*10⁹/л, на четвертом – 7,27±1,59*10⁹/л, на пятом – 7,36±1,83*10⁹/л (p>0,05) (Таблица 7).

Таблица 7 – Лабораторные показатели в динамике

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	7,14±1,83	7,46±1,96	7,47±1,52	7,27±1,59	7,36±1,83
ПЯ нейтрофилы, %	1,61±0,21	1,49±0,19	1,36±0,18	0,77±0,01	1,16±0,15
СЯ нейтрофилы, %	57,85±7,47	57,83±7,47	58,58±7,56	59,41±7,67	59,12±7,63
Лимфоциты, %	29,58±3,81	28,82±3,72	28,84±3,72	28,98±3,74	29,03±3,75
СОЭ, мм/ч	9 [5,5; 12]	8 [5; 11,5]	8 [4; 11,5]	7 [4; 10,5]	8 [4; 10]

При проведении корреляционного анализа было установлено, что пациенты с более выраженными клиническими проявлениями ХОБЛ по шкалам САТ и mMRC достоверно чаще страдали тревогой и депрессией и имели более низкие показатели функции внешнего дыхания (Таблица 8).

Таблица 8 – Связь показателей САТ и mMRC с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции (r)	p
mMRC	СОЭ	0,177	0,002
mMRC	Лейкоциты	0,19	0,001
mMRC	Сатурация	-0,119	0,039
mMRC	Периферические отеки	0,127	0,028
mMRC	Потребность в КДБА	0,311	<0,001
mMRC	ОФВ1	-0,406	<0,001
mMRC	ФЖЕЛ	-0,269	<0,001
mMRC	Депрессия	0,359	<0,001
САТ	Лейкоциты	0,155	0,008

Продолжение таблицы 8

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции (r)	p
SAT	Потребность в КДБА	0,331	<0,001
SAT	ОФВ1	-0,26	<0,001
SAT	ФЖЕЛ	-0,138	0,017
SAT	Тревога	0,31	<0,001
SAT	Депрессия	0,383	<0,001

Средний уровень эозинофилов на первом визите составил 184 [109; 280] кл/мкл, на втором – 165 [111,5; 240,5] кл/мкл, на третьем – 168 [84; 232] кл/мкл, на четвертом – 150 [81,5; 218,5] кл/мкл, на пятом – 152 [101,5; 245] кл/мкл ($p > 0,05$) (Рисунок 33).

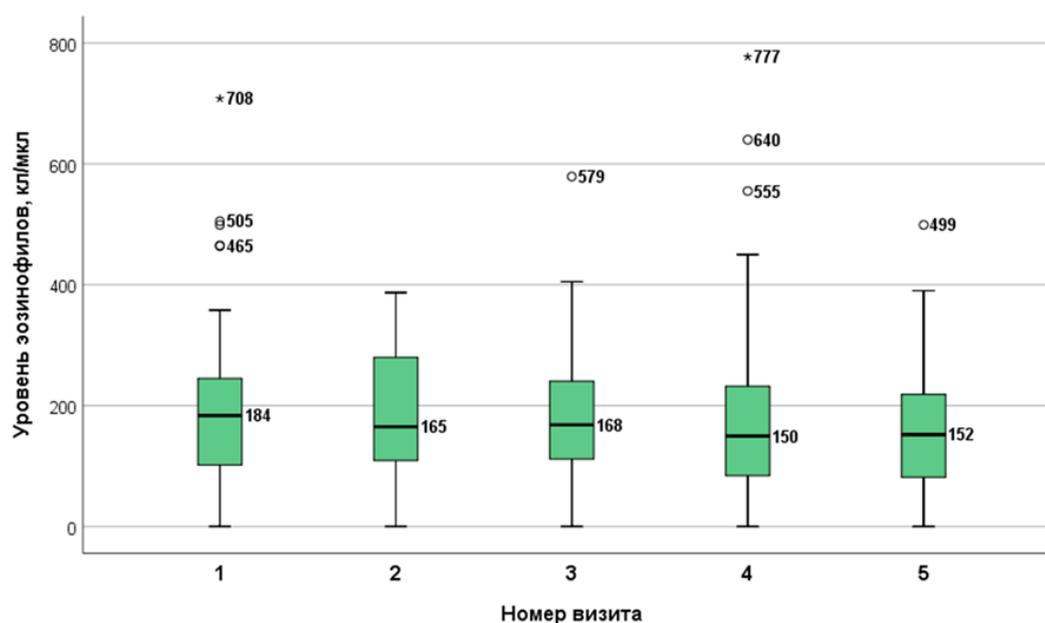


Рисунок 33 – Средний уровень эозинофилов крови в динамике

На первом визите 14 (23,3%) пациентов имели <100 кл/мкл, 100-300 кл/мкл – 37 (61,7%) пациентов, >300 кл/мкл – 9 (15%) пациентов. На втором визите 13 (21,7%) пациентов имели <100 кл/мкл, 100-300 кл/мкл – 34 (56,6%) пациента, >300 кл/мкл – 13 (21,7%). На третьем визите 11 (18,3%) пациентов имели <100 кл/мкл,

100-300 кл/мкл – 41 (68,3%), >300 кл/мкл – 8 (13,3%). На четвертом визите 21 (35%) пациент имел <100 кл/мкл, 100-300 кл/мкл – 31 (51,7%), >300 кл/мкл – 8 (13,3%). На пятом визите 21 (35%) пациент имел <100 кл/мкл, 100-300 кл/мкл – 36 (60%), >300 кл/мкл – 3 (5%) пациента ($p>0,05$). При этом выявлено значимое снижение количества эозинофилов крови от первого визита к пятому у 40 пациентов ($p=0,008$). А снижение уровня эозинофилов с переходом в другую группу – у 19 пациентов ($p=0,02$) (Рисунок 34) [18].



Рисунок 34 – Уровень эозинофилов крови в динамике

3.2.3 Клинические данные

Все пациенты в течение года предъявляли жалобы на одышку разной интенсивности при физической нагрузке. Кашель отмечали на первом визите 59 (98,3%) пациентов, на втором – 51 (85%) пациент, на третьем – 42 (70%), на четвертом – 49 (81,7%), на пятом – 51 (85%) пациент ($p<0,001$). У 8 из 59 (13,6%) пациентов отмечалось уменьшение частоты жалоб на кашель в течение года ($p=0,005$).

При оценке выраженности одышки по опроснику mMRC на первом визите выраженная одышка (2 и более баллов) отмечалась у 53 (88,3%) пациентов, на втором визите – у 47 (78,3%), на третьем визите – у 46 (76,7%), на четвертом – у 41 (68,3%), на пятом – у 40 (66,7%) ($p=0,042$). Среднее количество баллов на первом

визите составило 2 [2; 3], на втором – 2 [2; 3], на третьем – 2 [2; 3], на четвертом – 2 [1; 3], на пятом – 2 [1; 3] ($p>0,05$). В течение года снижение баллов по опроснику mMRC отмечалось у 24 пациентов ($p=0,004$). При этом число пациентов, которые оценивали выраженность одышки на 2 и более балла, уменьшилось на 14 ($p=0,001$) (Рисунок 36).

При оценке степени выраженности клинических проявлений ХОБЛ по опроснику САТ было выявлено, что на первом визите выраженные проявления (10 и более баллов) отмечались у 50 пациентов (83,3%), на втором визите – у 51 (85%), на третьем – у 50 (83,3%), на четвертом – у 49 (81,7%), на пятом – у 43 (71,7%) пациентов ($p>0,05$). Среднее количество баллов на первом визите составило 16 [11,5; 20], на втором – 16 [11,5; 22], на третьем – 17 [10,5; 21], на четвертом – 16 [10; 21], на пятом – 14 [8,5; 19] ($p>0,05$). Несмотря на то, что число пациентов, набравших 10 и более баллов, в течение года значительно не изменилось, у 35 пациентов зарегистрировано снижение количества баллов по опроснику САТ ($p=0,032$) (Рисунок 35).

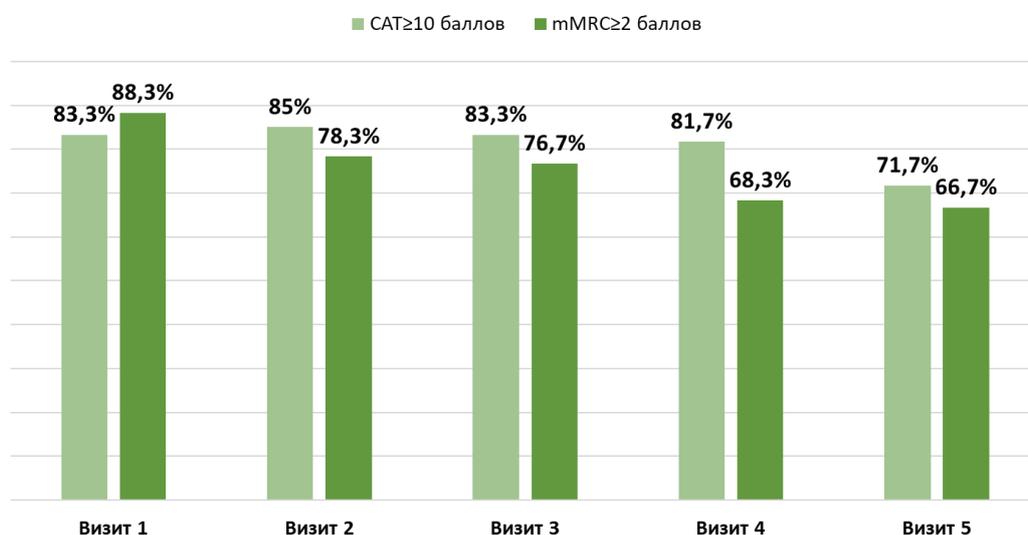


Рисунок 35 – Доля пациентов с выраженными клиническими проявлениями согласно данным опросников САТ и mMRC в динамике

Проводилась и оценка жалоб, характерных для ГЭРБ. Изжогу отмечали 20 (33,3%) пациентов на первом визите, 18 (30%) – на втором, 13 (21,7%) – на третьем,

12 (20%) – на четвертом и 10 (16,7%) пациентов – на пятом ($p>0,05$). Таким образом, отмечалось снижение частоты жалоб на изжогу в 2 раза в течение года ($p<0,001$).

АГ наблюдалась у 52 (86,7%) пациентов, при этом только 19 (36,5%) пациентов отмечали контролируемое течение заболевания. Артериальное давление (АД) 140/90 мм рт. ст. и выше на первом визите имели 27 (45%) пациентов, на втором визите – 17 (28,3%), на третьем – 8 (13,3%), на четвертом – 2 (3,3%), на пятом – 3 (5%) ($p_{1,2}=0,021$, $p_{1,3}=0,001$, $p_{1,4}<0,001$, $p_{1,5}<0,001$). У 51 (84,6%) пациента отмечалось снижение уровня АД в течение года до целевых значений ($p<0,001$).

При анализе уровня SpO_2 было выявлено, что SpO_2 95% и выше на первом визите имели 32 (53,3%) пациента, 36 (60%), 38 (63,3%), 35 (58,3%) и 41 (68,3%) пациент, соответственно. SpO_2 90-94% на первом визите имели 24 (40%) пациента, 22 (36,7%), 20 (33,3%), 23 (38,3%) и 17 (28,3%), соответственно. SpO_2 75-90% на первом визите имели 4 (6,7%) пациента, на последующих – 2 (3,3%) пациента ($p>0,05$). В течение года у 12 из 28 (42,9%) пациентов отмечалось повышение уровня сатурации ($p<0,001$).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) выше 100 ударов в минуту отмечалось на первом визите у 11 (18,3%) пациентов, на втором – у 8 (13,3%), на последующих визитах ЧСС была меньше 100 ударов в минуту у всех пациентов ($p<0,001$). У 10 из 11 (90,9%) пациентов отмечалось значимое снижение уровня ЧСС менее 100 ударов в минуту уже после 3 месяцев наблюдения ($p=0,002$).

У 24 (40%) пациентов наблюдалась ХСН 1 стадии. На момент первого визита 14 из 24 (58,3%) пациентов жаловались на одышку в положении лежа. Через 9 и 12 месяцев наблюдения продолжали отмечать усиление одышки в положении лежа 11 из 14 (45,8%) пациентов ($p>0,05$). Отеки нижних конечностей на первом визите были выявлены у 11 (45,8%) пациентов, на втором визите – у 10 (41,7%), на третьем – у 7 (29,2%), на четвертом – у 5 (20,8%), на пятом – у 2 (8,3%) ($p>0,05$). Таким образом, у 9 из 11 (81,8%) пациентов отмечается уменьшение отеков на ногах в течение года ($p=0,004$).

В течение года отмечалось значимое уменьшение ограничения жизнедеятельности из-за эмоциональных проблем у 23 пациентов ($p=0,014$).

Индекс боли значительно снизился в течение года у 26 пациентов ($p=0,034$). Общий уровень здоровья повысился в течение года у 32 пациентов ($p=0,034$) (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели опросника SF-36 в динамике

Показатель SF36	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит	p value
Физическое здоровье	35 [25; 55]	37,5 [25; 57,5]	45 [27,5; 60]	37,5[25; 55]	42,5 [25; 52,5]	>0,05
Ограничение жизнедеятельности из-за физического нездоровья	100 [75; 100]	100 [75; 100]	100 [75; 100]	100 [75; 100]	100 [75; 100]	>0,05
Ограничение жизнедеятельности из-за эмоциональных проблем	100 [33; 100]	66 [16,5; 100]	66 [33; 100]	66 [33; 100]	66 [33; 100]	>0,05
Энергичность	55 [37,5; 60]	52,5 [40; 62,5]	50 [40; 60]	52,5 [40; 60]	55 [40; 60]	>0,05
Эмоциональное состояние	68 [54; 76]	72 [56; 80]	68 [56; 76]	68 [56; 76]	68 [56; 76]	>0,05
Социальная функциональность	75 [50; 87]	75 [50; 87]	68,5 [50; 87]	62 [50; 100]	75 [50; 100]	>0,05
Индекс боли	22 [0; 55]	22 [0; 50]	22 [0; 55]	22 [0; 38,5]	22 [0; 35]	>0,05
Общий уровень здоровья	37,5 [27,5; 45]	40 [30; 50]	40 [30; 45]	35 [30; 45]	40 [35; 45]	>0,05

3.2.4 Особенности ингаляционной терапии, требующейся пациентам с частыми обострениями ХОБЛ

В ходе исследования были проанализированы адекватность назначенной и соответствие получаемой пациентами ингаляционной терапии до включения в исследование, а также проведена оценка соответствия назначенной и принимаемой пациентами терапии в период исследования.

По данным анамнеза было установлено, что тройная комбинация ДДБА/ДДАХ/ИГКС была назначена в 40 (66,7%) случаях, комбинация ДДБА/ИГКС – в 9 (15%) случаях, ДДБА/ДДАХ – в 8 (13,3%) случаях, ДДАХ – в 3 (5%) случаях. При этом ДДБА/ДДАХ/ИГКС получали 25 (41,7%) пациентов, ДДБА/ИГКС – 23 (38,3%) пациента, ДДБА/ДДАХ – 2 (3,3%), ДДАХ – 4 (6,7%), КДБА/КДАХ – 4 (6,7%). 2 (3,3%) пациента не получали ингаляционную терапию (Рисунок 36).

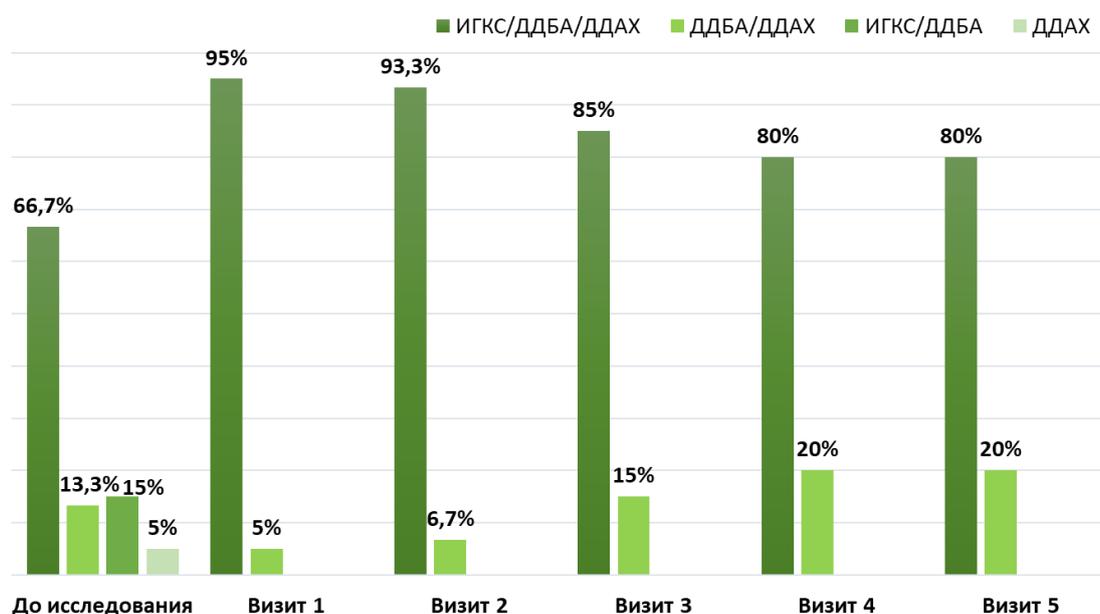


Рисунок 36 – Ингаляционная терапия, назначенная пациентам

На первом визите 57 (95%) пациентам была назначена тройная терапия ДДБА/ДДАХ/ИГКС, 3 (5%) – двойная ДДБА/ДДАХ. На втором визите было выявлено, что только 38 (63,3%) пациентов получали ДДБА/ДДАХ/ИГКС, 2 (3,3%) – ДДБА/ДДАХ, 18 (30%) пациентов продолжали получать ДДБА/ИГКС, 1 (1,7%) – ДДАХ, 1 (1,7%) – КДБА/КДАХ.

На втором визите 4 (6,7%) пациентам была назначена терапия ДДБА/ДДАХ, 56 (93,3%) – ДДБА/ДДАХ/ИГКС. Однако тройную терапию получали 40 (66,7%) пациентов, ДДБА/ИГКС – 15 (25%) пациентов, ДДБА/ДДАХ – 5 (8,3%).

На третьем визите тройная терапия была назначена 51 (85%) пациенту, двойная бронходилатация – 9 (15%) пациентам. С момента третьего визита тройную терапию получали 35 (58,3%) пациентов, ДДБА/ИГКС – 15 (25%), ДДБА/ДДАХ – 10 (16,7%) пациентов.

На четвертом визите тройная терапия была назначена 48 (80%) пациентам, двойная бронходилатация – 12 (20%) пациентам. В течение последних трех месяцев тройную терапию получали 34 (56,7%) пациента, 12 (20%) пациентов – ДДБА/ДДАХ, 14 (23,3%) – ДДБА/ИГКС. На пятом визите коррекция ингаляционной терапии не проводилась (Рисунок 37).

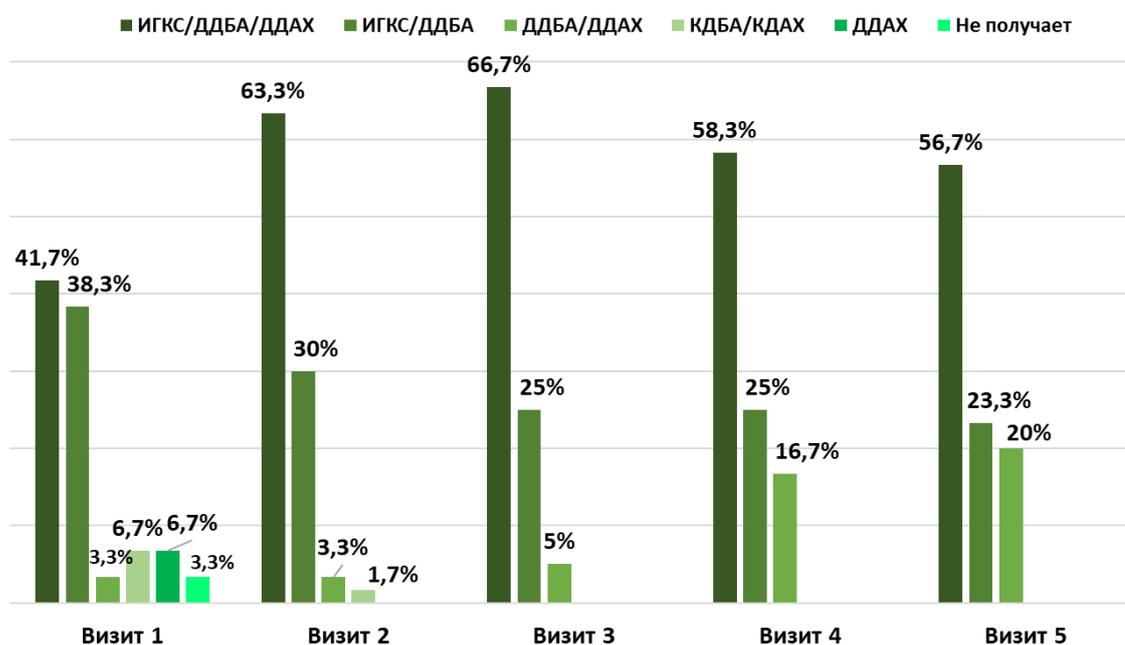


Рисунок 37 – Ингаляционная терапия, которую получали пациенты амбулаторно

На первом визите 17 (28,3%) пациентам была проведена коррекция базисной ингаляционной терапии с назначением тройной терапии ($p < 0,001$). В результате наблюдения у 1 (1,7%) пациента двойная бронходилатационная терапия была изменена на втором визите на тройную, а у 10 (16,7%) пациентов тройная терапия,

назначенная на первом визите, была уменьшена до двойной бронходилатационной терапии в течение года ($p=0,007$).

При оценке соответствия назначенной и получаемой терапии на первом визите было выявлено, что только 33 (55%) пациента получали терапию, назначенную врачом. На втором визите 40 (66,7%) пациентов утверждали, что получают ингаляторы, назначенные на первом визите. На третьем и четвертом визитах их число составило 44 (73,3%), на пятом достигло 46 (76,7%) пациентов ($p<0,001$).

Дозировка и кратность приема препарата соответствовали назначенным на первом визите в 47 (78,3%) случаях, на втором – в 51 (85%), на третьем и четвертом – в 55 (91,7%), на пятом – в 56 (93,3%) случаях ($p=0,001$). Таким образом, в течение года на 17 пациентов больше начали получать препарат, назначенный врачом ($p=0,005$), и еще на 12 пациентов больше стали соблюдать кратность приема ингаляционных препаратов ($p=0,029$).

Частота использования КДБА/КДАХ на первом визите составляла в среднем 5 [3; 8] ингаляций в сутки, на втором – 4 [2; 6], на третьем – 3 [2; 4], на четвертом – 2,5 [2; 3], на пятом – 2 [2; 3] ($p_{1-2}=0,017$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{1-4}<0,001$, $p_{1-5}<0,001$). Отмечалось снижение потребности в КДБА/КДАХ через 6 месяцев у 49 (81,7%) пациентов, а через 12 – у 52 (86,7%) пациентов ($p<0,001$).

Техника ингаляций препаратов как базисной, так и неотложной терапии оценивалась на каждом визите. При опросе только 25 (41,7%) пациентов отметили, что врачи на приеме обучали их технике ингаляции. На первом визите ошибки при ингаляции препаратов совершали 25 (41,7%) пациентов, на втором – 16 (26,7%), на третьем – 7 (11,7%), на четвертом – 2 (3,3%), на пятом – 1 (1,7%) ($p<0,001$). Таким образом, 24 из 25 (96%) пациентов в течение года научились правильно пользоваться ингалятором ($p<0,001$).

По данным анамнеза и показателям SpO_2 на первом визите было установлено, что 10 (16,7%) пациентов нуждались в ДКТ в амбулаторных условиях, однако пользовался концентратором кислорода только 1 пациент. В течение первых трех месяцев еще 5 пациентов начали получать ДКТ в домашних условиях. Остальные

4 пациента в течение года амбулаторно кислородотерапию не получали в виду отсутствия финансовой возможности приобрести концентратор кислорода. Таким образом, на 50% больше пациентов, нуждавшихся в ДКТ, начали получать необходимое лечение.

Уровень приверженности пациентов

При включении в исследование на первом визите 32 (53,3%) пациента были привержены назначенной терапии, 7 (11,7%) пациентов – частично привержены, 21 (35%) – не привержены. На втором визите 27 (45%) были привержены, 14 (23,3%) частично привержены, 19 (31,7%) – не привержены. На третьем визите 35 (58,3%) – были привержены, 14 (23,3%) – частично привержены, 11 (18,3%) – не привержены. На четвертом визите 40 (66,7%) были привержены, 15 (25%) – частично привержены, 5 (8,3%) – не привержены. На пятом визите 45 (75%) – привержены, 15 (25%) – частично привержены к лечению ($p_{1,4}= 0,035$, $p_{1,5}= 0,001$) ($p<0,001$).

К четвертому визиту степень приверженности возросла у 21 пациента ($p=0,001$), к пятому визиту – у 27 пациентов ($p<0,001$). У 33 пациентов уровень приверженности к терапии в течение года не менялся (Рисунок 38).

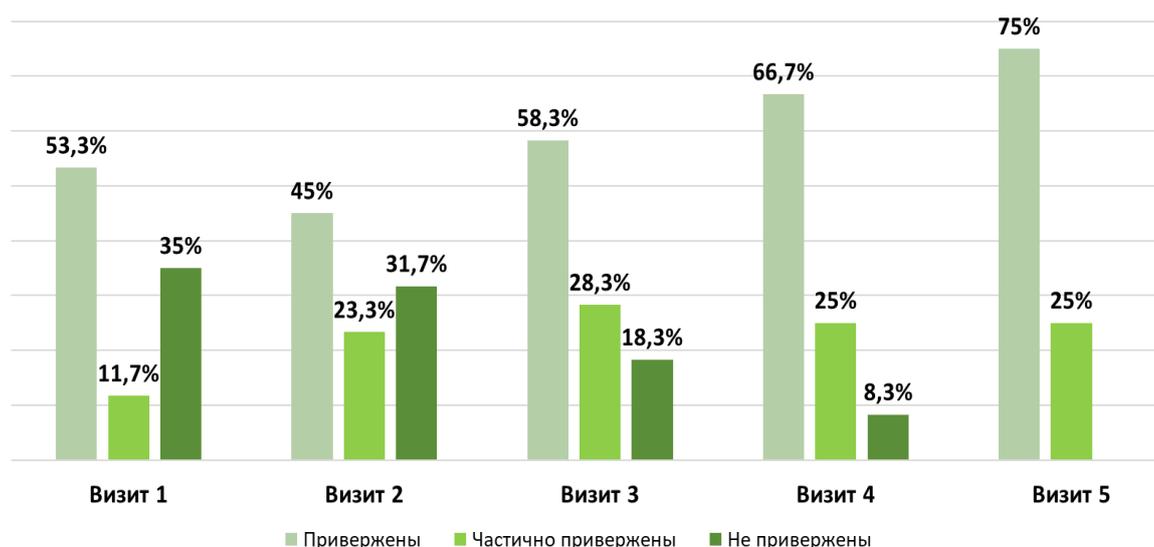


Рисунок 38 – Уровень приверженности пациентов к терапии в течение года

ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обострения ХОБЛ – это резко развившееся ухудшение состояния пациента, которое проявляется усилением одышки и кашля, выраженность которых превосходит их обычные ежедневные колебания и приводит к изменению режима терапии [47]. По данным международных и федеральных клинических рекомендаций, частыми считаются 2 обострения, купированных в амбулаторных условиях, либо однократное обострение, потребовавшее госпитализации в течение года [47]. Однако отдельно можно выделить группу пациентов с частыми госпитализациями, факторы риска которых, а также особенности течения ХОБЛ в данной группе пациентов были изучены в ходе настоящего исследования.

Согласно результатам, полученным на ретроспективном этапе исследования, в повторных госпитализациях в течение года нуждались 18% пациентов, получавших лечение по поводу обострения ХОБЛ в стационаре.

Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с частыми обострениями ХОБЛ на ретроспективном и проспективном этапах оказалось одинаковым со значительным преобладанием мужчин (11:1). Таким образом, шансы развития повторных обострений ХОБЛ у мужчин оказались незначимо, но выше, чем у женщин.

Достоверных различий по возрасту и по стажу ХОБЛ в группах установлено не было. Однако была выявлена положительная корреляционная связь заметной тесноты между индексом коморбидности и возрастом ($p < 0,001$), а также между стажем ХОБЛ и возрастом ($p < 0,001$). ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, поэтому длительный патологический процесс в легочной ткани и увеличение количества взаимосвязанных сопутствующих патологий, возможно, влияет на тяжесть течения ХОБЛ с преобладанием числа более тяжелых форм. В связи с этим становится более актуальным вопрос адекватной терапии ХОБЛ и значимой коморбидности, начиная именно с ранних этапов заболевания [19].

В контрольной группе наибольшее число госпитализаций пришлось на зимние и весенние месяцы, за которые в стационаре лечение получили 173 (63%)

пациента ($p < 0,05$). В основной группе число госпитализаций в течение календарного года сохранялось на одном уровне [19]. На проспективном этапе исследования, несмотря на снижение частоты обострений и госпитализаций, отмечалось сохранение данной тенденции. В течение года количество обострений распределилось равномерно, составив по 8 (25,8%) зимой, весной и осенью и 7 (22,6%) – летом. На основании полученных данных можно предположить, что на развитие частых обострений в большей степени могут оказывать влияние тяжесть основного заболевания и общего состояния пациентов [19].

В результате исследования было установлено, что 33 (12%) пациента контрольной группы и 16 (10,9%) пациентов основной группы получали лечение в ОРИТ. При этом в обеих группах почти 40% из находившихся в ОРИТ, были переведены из терапии, а 67% пациентов, состояние которых было оценено как тяжелое, лечение в ОРИТ не получали. Несмотря на то, что значимых различий в показателях между группами выявлено не было, летальность в контрольной группе среди пациентов, помещенных в ОРИТ из терапии, была в 5 раз выше, чем у госпитализированных в ОРИТ сразу из приемного отделения, а в основной группе – в 8 раз больше [19]. Следовательно, можно предположить, что оценка тяжести состояния пациентов при госпитализации происходила не совсем точно, а оказание интенсивной помощи происходило с запозданием, что и приводило к повышению уровня летальности. На проспективном этапе исследования госпитализация потребовалась только в 31,3% случаев обострений, при этом лечение в условиях ОРИТ не требовалось.

Пациенты с частыми обострениями ХОБЛ на обоих этапах исследования сравнительно часто в анамнезе отмечали воздействие вредных профессиональных факторов (23,3% и 56,7%, соответственно). Почти 80% пациентов проспективного этапа имели рабочие профессии в среднем с 20-ти летним трудовым стажем. На момент исследования все пациенты уже прекратили работать во вредных условиях труда. Следовательно, влияние профессиональных вредностей можно считать важным фактором развития ХОБЛ и ее частых обострений, требующим наиболее ранней модификации.

В основной группе преобладало число пациентов с GOLD3 и GOLD4. В проспективной части исследования тяжелые и крайне тяжелые обструктивные нарушения также имела большая часть пациентов (61,6%). Оценка функции внешнего дыхания особенно важна для пациентов с тяжелой ХОБЛ не только для верификации диагноза, но и для оценки легочной функции в динамике и своевременной коррекции терапии [19]. В период госпитализации был зарегистрирован низкий уровень проведения спирометрии пациентам. Конечно, исследование функции внешнего дыхания при ХОБЛ на пике обострения не рекомендуется, однако возможно исследование ФВД по мере стабилизации ближе к выписке из стационара [19, 47]. Низкая частота исследования ФВД в стационаре и рекомендаций по проведению спирометрии амбулаторно в динамике заставляет задуматься о недостаточном контроле над уровнем вентиляционных нарушений у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ [19].

В проспективной части исследования спирометрия проводилась каждые три месяца. В результате было установлено, что у более, чем половины пациентов в течение года отмечалось не значимое, но ухудшение показателей легочной функции. При этом нарастания доли пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми обструктивными нарушениями не наблюдалось [19].

Сопутствующая патология при ХОБЛ оказывает большое влияние не только на прогрессирование ХОБЛ, но и на выживаемость при ее обострении. У пациентов основной группы отмечено большее количество коморбидной патологии с достоверным преобладанием АГ, ХСН 1 стадии, ГЭРБ и ЖДА [19]. Несмотря на данные литературы о негативном влиянии ХОБЛ на состояние скелетной мускулатуры и, наоборот, отрицательное воздействие дефицита веса на течение ХОБЛ, в исследовании было выявлено преобладание пациентов с ожирением в группе с частыми обострениями.

На фоне неконтролируемого течения АГ происходит развитие гипертензии в сосудах легких и повышение сопротивления в мелких дыхательных путях и усиление обструкции и усиление гипоксии. Обострения ХОБЛ у пациентов с ХСН часто происходят на фоне декомпенсации ХСН. В результате развития застоя в

легких ухудшается оксигенация и усиливается одышка. Это в свою очередь приводит к ухудшению переносимости физической нагрузки пациентов с ХОБЛ.

Одним из механизмов развития более частых обострений ХОБЛ у пациентов с ГЭРБ можно объяснить забросом кислого желудочного содержимого в нижние дыхательные пути и поддержанием воспалительной реакции. Кроме того, заброс кислого содержимого может провоцировать бронхоспазм.

Анемия, развивающаяся у пациентов с ХОБЛ, чаще всего является анемией хронического заболевания. В проведенном исследовании у 3 из 5 пациентов с анемией были установлены причины анемии: состояние после оперативного вмешательства в 1 случае, после осложненной кровотечением язвы желудка – в 1 случае и оперированный желудок в 1 случае, которые не были своевременно компенсированы препаратами железа и витамином В12 (у пациента со смешанной анемией). У 2 пациентов причина анемии не была установлена.

Развитие анемии ухудшает доставку кислорода в ткани, приводит к повреждению клеток, в том числе и легочной ткани, за счет чего оксигенация крови ухудшается и нарастает дыхательная недостаточность. У пациентов с анемией дополнительно усиливаются жалобы на одышку и слабость, что ограничивается физическую активность, вызывает снижение функции легких и ухудшает качество жизни.

80% пациентов имели 3 и более коморбидных патологий, среди которых преобладали заболевания ССС (90% пациентов).

Учитывая, что индекс Чарльсона нарастал с возрастом и стажем ХОБЛ, можно говорить и о негативном влиянии курения не только на дыхательную, но и на ССС и другие системы организма. При этом развитие ГЭРБ у данных пациентов могло быть вызвано избыточным использованием ИГКС.

При проспективном наблюдении пациентов с частыми обострениями ХОБЛ было показано, что компенсация коморбидной патологии, в особенности, значимой, приводит к снижению частоты и тяжести обострений ХОБЛ.

На момент начала проспективного этапа исследования адекватная терапия АГ была назначена 86,5% пациентов, ХСН – 58,3% пациентов, ЖДА – 50%, никому из

пациентов с ГЭРБ. Более того, назначенным рекомендациям следовали только около 2/3 пациентов с АГ и 43% пациентов с ХСН 1 стадии. Почти в 60% случаев в течение года пациентам требовалась коррекция терапии коморбидной патологии, что могло влиять и на течение ХОБЛ.

На фоне коррекции терапии ХОБЛ и сопутствующих заболеваний в течение года отмечалось уменьшение выраженности одышки по опроснику mMRC у 40% пациентов и выраженность симптоматики ХОБЛ по опроснику CAT у 58,3% пациентов. К концу наблюдения изжогу отмечали в 2 раза меньше пациентов, чем в начале. Целевые значения артериального давления были достигнуты у 84,6% пациентов по сравнению с 36,5% при включении в исследование. Одышку в положении лежа стали отмечать на 12,5% меньше исследуемых с ХСН, а уменьшение отеков на ногах отмечали более 80% пациентов.

Доля пациентов в основной и контрольной группах, которые предъявляли жалобы на одышку и кашель при поступлении, не различалась. Но при этом наличие гнойной мокроты в контрольной группе пациенты отмечали в 1,5 раза чаще, а лихорадку на момент обострения – в 2 раза чаще. Пневмония считается важным фактором риска развития обострений ХОБЛ, в то время, как и наличие ХОБЛ утяжеляет течение пневмонии и зачастую требует госпитализации данной группы пациентов в отделение интенсивной терапии [12]. При анализе частоты выявления инфильтративных изменений на рентгенограмме ОГК при обострении ХОБЛ значимых различий в исследованных группах выявлено не было. Однако у пациентов основной группы в первую госпитализацию было зафиксировано наличие пневмонии в 9,2 раза чаще, чем в третью госпитализацию. В период ретроспективного наблюдения пневмония при обострении была выявлена в 2 из 32 (6,3%) случаев обострений.

Определение уровня СРБ для выявления показаний к назначению антибиотикотерапии остается наиболее информативным и доступным методом исследования [3]. В результате было установлено, что повышенный уровень СРБ при госпитализации в основной группе встречался реже, чем в контрольной. Данная тенденция сохранялась и при повторных госпитализациях. Следует

отметить, что число пациентов с высоким уровнем СРБ и нейтрофилезом крови от первой к третьей госпитализации снизилось в 1,9 раза.

По данным литературных источников, важное место в развитии обострений ХОБЛ занимают инфекционные агенты: *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *M. catarrhalis* [21, 60]. В исследованных группах частота высева этиологически значимых бактерий не различалась. При этом отмечалось повышение частоты высева *Streptococcus pneumoniae* во вторую госпитализацию в 3 раза по сравнению с первой. Во вторую госпитализацию также были выявлены микст-инфекции *Streptococcus pneumoniae* с *Acinetobacter baumannii* и с *Klebsiella aerogenes* [17]. Поэтому актуальным остается вопрос вакцинации пациентов с ХОБЛ от пневмококковой инфекции.

Обращает на себя внимание, что частота назначения антибактериальной терапии пациентам в обеих группах почти не различалась, несмотря на то что в основной группе лихорадка, усиление гнойности мокроты, повышенный уровень СРБ и лейкоцитов крови встречались почти в 2 раза реже. Более того и при последующих госпитализациях антибиотикотерапию получали почти все пациенты основной группы при наличии тенденции к снижению СРБ, нейтрофилеза и инфильтративных изменений в легких. Особенно хотелось бы отметить случаи назначения одного и того же антибиотика пациентам во все 3 или 4 госпитализации в течение года, что дает основания предполагать неинфекционную природу повторных обострений ХОБЛ.

Маркеры воспаления, такие как СРБ, лейкоциты, СОЭ, на проспективном этапе исследования в течение года значимо не менялись и не превышали пороговых значений. Средний уровень эозинофилов в течение года также был достаточно стабильным и сохранялся на уровне менее 300 кл/мкл. Доля пациентов с эозинофилией крови более 300 кл/мкл была наименьшей по сравнению с группой с эозинофилами менее 300 кл/мкл. Более того, отмечалось уменьшение числа пациентов с повышенным уровнем эозинофилов крови в течение года с 21,7% до 5% ($p < 0,05$). Наибольшая часть пациентов (51,7 – 68,3%) имела эозинофилию 100-300 кл/мкл в течение года [18].

В ходе ряда исследований была показана прямая корреляционная связь эозинофилии мокроты и крови, поэтому на практике достаточной является оценка количества эозинофилов периферической крови [31, 48]. Уровень эозинофилов крови для пациентов с ХОБЛ остается важным маркером, так как служит одним из показаний к назначению ИГКС [46, 98].

На ретроспективном этапе исследования значимых различий в основной и контрольной группах по среднему уровню эозинофилов крови выявлено не было. Число пациентов с повышенным уровнем эозинофилов на момент госпитализации также в группах не различалось. При этом отмечалось снижение уровня эозинофилов у пациентов основной группы от первой к третьей госпитализации. На основании этого можно предположить, что частота обострений ХОБЛ у пациентов основной группы оставалась высокой несмотря на снижение уровня эозинофилов крови [17].

В литературных источниках о роли эозинофилов в развитии обострений ХОБЛ пишут не так однозначно. В то время как одни авторы отмечают повышение риска обострений по мере увеличения эозинофилов крови, другие утверждают, что риск обострений выше у пациентов с эозинопенией [44, 61, 91]. В данном исследовании было выявлено, что при госпитализации в большинстве случаев как пациенты основной, так и контрольной групп имели уровень эозинофилов менее 300 кл/мкл (86,4% и 76,5% пациентов, соответственно).

Как известно, на уровень эозинофилов крови могут влиять ожирение, активное курение и прием ИГКС [80]. Был проведен анализ уровня эозинофилов у курящих и некурящих пациентов обеих групп. В результате было выявлено, что уровень эозинофилов у курящих и бросивших курить значимо не различался ни в основной, ни в контрольной группах. Однако в основной группе отмечался более высокий уровень эозинофилов крови у продолжавших курить, чего не было в группе контроля [18]. Следовательно, для пациентов с частыми обострениями ХОБЛ большую значимость имеет категорический отказ от курения.

По данным настоящего исследования, доля лиц с ожирением в основной и контрольной группах была сопоставима (51,7% и 51,8% соответственно).

При оценке связи уровня эозинофилии и приема ИГКС было установлено, что пациенты, получавшие ИГКС амбулаторно, на момент госпитализации имели более низкий уровень эозинофилов крови в обеих группах. Если в контрольной группе значимых различий выявлено не было, то в основной группе уровень эозинофилов был в 1,7 раза ниже у пациентов, получавших ИГКС до госпитализации.

Результаты предыдущих исследований показали, что эффект от ИГКС наибольший при изначально более высоком уровне эозинофилов [30]. В данном исследовании было выявлено, что наиболее выраженное снижение уровня эозинофилов крови отмечалось у пациентов с их изначальным уровнем более 300 кл/мкл в основной и контрольной группах. Еще более явная динамика снижения уровня эозинофилов крови независимо от их исходного уровня была выявлена у пациентов, получавших в стационаре СГКС.

Было установлено, что в основной группе более половины пациентов с повышенным уровнем эозинофилов крови имели крайне тяжелые обструктивные нарушения, при этом в контрольной группе – только 12,5%. Следовательно, не только высокий уровень эозинофилов, но и выраженные обструктивные нарушения могут оказывать влияние на частоту обострений ХОБЛ. По данным литературы, крайне тяжелые обструктивные нарушения можно считать независимым фактором повторных обострений ХОБЛ [39]. В настоящем исследовании также было установлено, что пациенты с тяжелыми и крайне тяжелыми обструктивными нарушениями преобладали в основной группе.

Почти 25% пациентов в основной и контрольной группах до госпитализации не получали базисную терапию. Результаты множества крупных многоцентровых исследований доказывают повышение эффективности от терапии при регулярном обучении пациентов технике ингаляций. В медицинских картах стационарных больных не было обнаружено данных о контроле и проведении обучения пациентов технике ингаляций. Ошибки при проведении ингаляций способствуют снижению доставки препарата в дыхательные пути, дестабилизации течения заболевания и развитию обострений, поэтому не только нерегулярная, но и неверно проводимая

ингаляция препаратов базисной терапии остается важным триггером частых обострений [19].

Анализ адекватности ингаляционной терапии, рекомендованной при выписке из стационара на амбулаторный этап, показал, что только в 89 (44,7 %) случаях в контрольной и 53 (49,1 %) в основной группе назначения соответствовали современным клиническим рекомендациям [19]. Обращает на себя внимание необоснованно частое назначение монотерапии ИГКС пациентам основной группы (26,1%). По данным литературы, монотерапию ИГКС нельзя назвать адекватным лечением ХОБЛ, несмотря на то что она и не оказывает особого негативного влияния на риск развития последующих обострений.

На момент включения в проспективный этап исследования только 2/3 пациентов была назначена тройная ингаляционная терапия, из которых треть не получала назначенную терапию. 10% пациентов не получали базисную терапию ХОБЛ. К пятому визиту в соответствии с клиническими рекомендациями в 80% случаев была рекомендована тройная, а в 20% – двойная бронходилатационная терапия. Количество приверженных пациентов также возросло в 1,4 раза. Особо обращает на себя внимание, что в начале года 35% пациентов были не привержены к терапии, а через год таковых выявлено не было. В результате через год наблюдения было установлено, что все пациенты получают базисную терапию ХОБЛ. Сохранялась доля пациентов, которые вместо тройной терапии продолжали получать комбинацию ИГКС/ДДБА, что может быть связано с недостаточной обеспеченностью льготными препаратами, а также ограничениями финансовых возможностей пациентов для приобретения препаратов.

На фоне коррекции базисной терапии ХОБЛ у более, чем 80% пациентов отмечалось и значимое снижение потребности в КДБА/КДАХ уже через 6 месяцев наблюдения.

Анализ рекомендаций, данных пациентам при выписке из стационара, выявил ряд несоответствий современным клиническим рекомендациям не только в отношении ингаляционной терапии. В проспективном исследовании доля пациентов, продолжавших курить на момент госпитализации была сопоставима с

числом активных курильщиков в основной группе ретроспективного этапа (36,7% vs 29,9%). При анализе рекомендаций, данных при выписке из стационара на ретроспективном этапе, было выявлено, что отказаться от курения было рекомендовано только 43% курящих контрольной группы и 36,4% – основной. В ходе проспективного наблюдения было достигнуто снижение числа курящих и количества выкуриваемых в день сигарет в 1,5 и 1,3 раза соответственно, что могло способствовать снижению частоты обострений ХОБЛ. Таким образом, результаты проспективного этапа подтверждают важность проведения активных мероприятий, направленных на убеждение пациентов отказаться от курения.

По результатам ретроспективного этапа не более 20% пациентов получали рекомендации по вакцинопрофилактике после выписки из стационара. Низкий уровень вакцинированных пациентов зафиксирован и при включении их в проспективный этап исследования. В ходе динамического наблюдения число привитых от коронавирусной инфекции выросло в течение года в 1,7 раза, от гриппа – в 2,9 раза, а от пневмококка – в 1,4 раза. Низкий прирост числа привитых антипневмококковой вакциной можно объяснить низкой доступностью вакцины, несмотря на высокую ее значимость для страдающих ХОБЛ, что доказывают результаты бактериологического исследования мокроты госпитализированных пациентов.

Развитие у большинства пациентов с тяжелой ХОБЛ гипоксемии может негативно влиять на качество жизни, вызывать развитие когнитивных нарушений и декомпенсацию сопутствующей патологии. В ходе ретроспективного исследования было выявлено, что у пациентов с повторными обострениями с каждой последующей госпитализацией отмечались все более низкие показатели SpO₂, что подтверждает негативное воздействие обострений на прогрессирование дыхательной недостаточности. Несмотря на это, только половине пациентов контрольной группы и трети – основной, которые имели показания к ДКТ, было рекомендовано использование концентратора кислорода амбулаторно.

На первом визите проспективного этапа было установлено, что из 10 (16,7%) пациентов, нуждающихся в ДКТ, пользовался концентратором кислорода только 1

пациент. В течение первых трех месяцев еще 5 пациентов начали получать ДКТ в домашних условиях. Остальные 4 пациента в течение года амбулаторно кислородотерапию не получали в виду отсутствия финансовой возможности приобрести концентратор кислорода. Таким образом, увеличение доли пациентов, бросивших курить, вакцинированных от гриппа и пневмококка, а также получающих кислородотерапию амбулаторно могло способствовать снижению частоты и тяжести обострений ХОБЛ.

Учитывая недостаточный объем рекомендаций, данных пациентам при выписке из стационара, обращает на себя внимание и частота амбулаторного посещения пациентами пульмонолога. По результатам данного исследования, почти четверть пациентов никогда не обращалась к пульмонологу, а остальная часть исследуемых на приеме у пульмонолога была в среднем год назад. Полученные данные также могут негативно влиять на степень компенсации ХОБЛ и частоту обострений в виду отсутствия своевременной коррекции терапии ХОБЛ. В ходе исследования было показано, что регулярное посещение пульмонолога каждые 3 месяца способствует повышению уровня приверженности пациентов и снижению частоты обострений и их тяжести.

В результате анализа данных опросников, использованных в ходе исследования, было выявлено, что число пациентов с клинической тревогой снизилось в 1,5 раза за год, а доля пациентов с депрессией почти не изменилась. Данные результаты могут свидетельствовать о необходимости в дальнейшем специализированной помощи пациентам с выявленной клинической депрессией. Снижение уровня тревоги может быть связано с улучшением соматического состояния пациентов, а снижение тревоги, в свою очередь, способствует стабилизации хронических заболеваний, что подтверждают и данные литературы. Улучшение эмоционального состояния пациентов показано и с помощью опросника SF-36. У более, чем трети (38,3%) пациентов отмечалось уменьшение ограничений жизнедеятельности, связанных с эмоциональным состоянием. Более того, более половины (58,3%) пациентов отмечали повышение общего уровня здоровья в течение года.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с частыми обострениями ХОБЛ наблюдалась высокая частота коморбидной патологии: 80% пациентов имели ≥ 3 сопутствующих заболеваний, 90% из которых составили сердечно-сосудистые. Количество коморбидности коррелировало с показателями САГ ($r=0,295$, $p=0,022$), mMRC ($r=0,453$, $p<0,001$), возрастом ($r=0,509$, $p<0,001$) и стажем ХОБЛ ($r=0,368$, $p<0,01$). Повышенное содержание эозинофилов в крови пациенты основной группы имели в 1,7 раз реже, чем в контрольной. Признаки инфекционного обострения отмечались в основной группе в 2 раза реже, чем в контрольной: лихорадка ($p<0,05$), повышение СРБ и лейкоцитов в мокроте ($p=0,01$).

2. У пациентов с ХОБЛ и значимой коморбидностью факторами риска повторных тяжелых обострений и последующих госпитализаций являются тяжесть течения основного заболевания, тяжесть обструктивных нарушений, наличие 2 и более коморбидных патологий (некомпенсированная АГ, ХСН 1 стадии, ГЭРБ и ЖДА), недостаточный объем рекомендаций при выписке пациентов из стационара, низкий уровень приверженности к терапии на амбулаторном этапе, неполный уровень компенсации сопутствующей патологии.

3. Модификация выявленных факторов риска и одновременная коррекция терапии основного и сопутствующих заболеваний позволили снизить выраженность клинических проявлений ХОБЛ у 58,3% пациентов ($p=0,032$), повысить приверженность к терапии у 27 (45%) пациентов ($p<0,001$), достичь целевых значений АД у 84,6% пациентов ($p<0,001$), повысить общий уровень здоровья согласно SF-36 в 53,3% ($p=0,034$), за год в 95% случаев уменьшить количество обострений и в 81,7% случаев частоту госпитализаций ($p<0,001$), в 93,3% случаев перевести пациентов из фенотипа с частыми обострениями в фенотип без частых обострений ХОБЛ.

4. Снижение частоты тяжелых обострений ХОБЛ и повышение качества жизни пациентов может быть достигнуто путем оптимизации рекомендаций по терапии ХОБЛ на амбулаторном этапе, повышения приверженности пациентов к

лечению, компенсации значимой коморбидной патологии, повышения сезонной вакцинации от гриппа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с тем, что все пациенты с частыми обострениями ХОБЛ имеют сопутствующую патологию, а 80% – 3 и более коморбидности, ведение пациентов данной группы должно осуществляться пульмонологами совместно с врачами смежных специальностей (в первую очередь, кардиологом, гастроэнтерологом).
2. Для выявления недостаточной приверженности к лечению пациентов с частыми обострениями ХОБЛ следует использовать валидизированный опросник Фофановой Т.В. и на каждом визите проверять технику ингаляций пациентов.
3. У пациентов с выраженными клиническими проявлениями ХОБЛ на фоне проведения адекватной терапии основного заболевания необходимо оценивать структуру и степень компенсации значимой коморбидной патологии, а также проводить оценку адекватности терапии сопутствующих заболеваний при необходимости с последующей ее коррекцией.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективами дальнейшей разработки проблемы частых обострений ХОБЛ, требующих госпитализации, являются долгосрочные исследования возможностей оптимизации факторов риска на течение и прогрессирование ХОБЛ. В дальнейшем необходима долгосрочная оценка влияния совместной вакцинации от гриппа и пневмококка на частоту осложнений пневмониями у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ и компенсированной значимой коморбидностью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБТ – антибактериальная терапия
- АД – артериальное давление
- АГ – артериальная гипертония
- АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов
- БКК – блокатор калиевых каналов
- БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II
- ГАУЗ – государственное автономное учреждение здравоохранения
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
- ДДАХ – длительно действующие антихолинергики
- ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты
- ДИ – доверительный интервал
- ДКТ – длительная кислородотерапия
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- ЖДА – железодефицитная анемия
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
- ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
- ИМТ – индекс массы тела
- ИПП – ингибитор протонной помпы
- КДБА – коротко действующие β_2 -агонисты
- КДАХ – коротко действующие антихолинергики
- Кл/мкл – клетка/мкл
- НЖТ – наджелудочковая тахикардия
- НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия

ОГК – органы грудной клетки
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОР – относительный риск
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОШ – отношение шансов
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПКВ13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
ППВ23 – 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина
ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы
РКТ – рентгеновская компьютерная томография
СГКС – системные глюкокортикостероиды
СД – сахарный диабет
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССС – сердечно-сосудистая система
США – Соединенные Штаты Америки
СЯ – сегментоядерные нейтрофилы
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких
ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦГКБ – центральная городская клиническая больница
ЧСС – частота сердечных сокращений
ANOVA (Analysis of Variance) – дисперсионный анализ
ATS – American Thoracal Society

CAT – COPD Assessment Test

COVID - 19 – коронавирусная инфекция

HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale) - Госпитальная шкала тревоги и депрессии

IQR/ Q₁ – Q₃ – интерквартильный размах

Me - медиана

mMRC – шкала Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

SF-36 (Short Form 36) – неспецифический опросник для оценки качества жизни

SpO₂ - насыщение гемоглобина кислородом, %

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аввакумов, Я.А. Различия в количестве пораженных коронарных артерий и степени их поражения при ИБС в сочетании с ХОБЛ и при изолированной ИБС / Я.А. Аввакумов, Д.С. Пуртова // Известия Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 38, № 1. – С. 70-71.
2. Авдеев, С.Н. Профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 591-603.
3. Андреева, Е.А. С-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19 / Е.А. Андреева // Русский медицинский журнал. – 2021. – №6. – С. 14-17.
4. Антибиотикотерапия обострения хронической обструктивной болезни легких с позиции доказательной медицины / Д.Ю. Рузанов, Е.И. Давидовская, В.А. Штанзе, И.В. Буйневич // Рецепт. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 255-262.
5. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации - 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 37-86.
6. Асанбаева, А. А. Остеопороз и остеопения у пациентов с ХОБЛ / А.А. Асанбаева // Клиническая медицина. – 2024. – № 1. – С. 156-159.
7. Болотова, Е.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений / Е.В. Болотова, А.В. Дудникова // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 578-583.
8. Бродская, О.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких: причины и симптомы, тяжесть и лечение / О.Н. Бродская, Е.В. Бобков // Астма и аллергия. – 2022. – № 2. – С. 8–15.
9. Быстрицкая, Е.В. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019) / Е.В. Быстрицкая, Т.Н. Биличенко // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 5. – С. 551-561.
10. Визель, И.Ю. Сопоставление правильности применения трех жидкостных дозирующих ингаляторов у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой / И.Ю.

Визель, А.И. Резяпова, А.А. Визель // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т. 32, № 2. – С. 21-26.

11. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких / В.В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев, Г.В. Неклюдова [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 35-42.

12. Внебольничная пневмония у пациентов с ХОБЛ: временная коморбидность или фактор риска летального исхода? / О.М. Урясьев, Ю.А. Панфилов, Я.Н. Гринькова [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43, № 1. – С. 28-37.

13. Диагностические маркеры обострения хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей и табака. И.С. Шпагин, Д.А. Герасименко, И.И. Новикова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – Т. 62, № 3. – С. 169-176.

14. Драпкина, О.М. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? / О.М. Драпкина, А.М. Шутов, Е.В. Ефремова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 65-69.

15. Евдокимов, В.В. Особенности клинико-функциональных изменений у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ / В.В. Евдокимов, А.Г. Евдокимова, Е.Н. Ющук // РМЖ. – 2019. – № 12. – С. 8-13.

16. Жукова, О.В. Концепция факторов риска в оценке влияния курения на обострения хронической обструктивной болезни легких / О.В. Жукова, Т.М. Коньшкіна, С.В. Кононова // Терапевтический архив. – 2015. – № 3. – С. 23-26.

17. Зиннатуллина А.Р. Особенности бактериальной флоры мокроты пациентов с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких / А.Р. Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // Сборник тезисов XVIII Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2023. – С. 132.

18. Зиннатуллина А.Р. Уровень эозинофилии крови у пациентов с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких / А.Р. Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // Сборник тезисов XVII Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2022. – С. 121.

19. Зиннатуллина А.Р. ХОБЛ: значимость факторов риска частых обострений, при которых требуется госпитализация / А.Р. Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 4. – С. 446-455.
20. Игнатова, Г.Л. Прогностические индексы и маркеры системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС / Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов // Медицинский совет. – 2017. – № 4. – С. 81-85.
21. Инфекционный фенотип хронической обструктивной болезни легких: особенности ведения пациентов / А.Г. Романовских, А.И. Синопальников, Ю.Г. Белоцерковская [и др.] // Практическая пульмонология. – 2020. – № 2. – С. 34-41.
22. Кароли, Н.А. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных ХОБЛ / Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, А.П. Ребров // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 31. – С. 53-61.
23. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5-56.
24. Комплексная оценка структурно-функциональных изменений сердца при ХОБЛ / А.И. Милащенко, В.А. Миронов, А.Н. Андреев // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т. 7, № 190. – С. 56-59.
25. Кочетова, Е. В. Оценка коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. В. Кочетова // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 11-14.
26. Левина, Т.М. Микробный спектр возбудителей внебольничной пневмонии при коморбидной патологии с ХОБЛ / Т.М. Левина, Е.М. Киреева, М.Д. Романов // Научное обозрение. – 2017. – № 6. – С. 40–44.
27. Махмудова, А. А. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) / А.А. Махмудова // Инновации. Наука. Образование. – 2021. – № 26. – С. 1830-1835.
28. Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход? / В.Д. Федотов, А.В. Жестков, А.В. Лямин [и др.] // КМАХ. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 202-212.

29. Назарова, М.К. Хроническая обструктивная болезнь лёгких в сочетании с гастроэзофагиальной рефлюксной болезнью (Литературный обзор) / М.К. Назарова, У.Р. Расулов // СИМУРГ. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 110-118.
30. Назначение/отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью лёгких как терапевтический континуум в реальной клинической практике / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, В.В. Архипов [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 1. – С. 109-118.
31. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы / С.Н. Авдеев, И.В. Лещенко, З.Р. Айсанов [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 3. – С. 292-297.
32. Овчаренко, С.И. Ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии больных хронической обструктивной болезнью лёгких: быть или не быть?! / С.И. Овчаренко // Практическая пульмонология. – 2016. – № 1. – С. 16-22.
33. Основные аспекты ведения больных ХОБЛ с депрессией: значение диагностики и лечения / Н.М. Абдуллаева, О.В. Фесенко, А.С. Белоусов [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 49. – С. 26-29.
34. Особенности приверженности лечению пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких / А.С. Белоусов, О.В. Фесенко, Н.М. Абдуллаева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 16. – С. 68-71.
35. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с частыми обострениями тяжелой ХОБЛ и при ее сочетании с артериальной гипертензией / А.Ю. Рябова, И.В. Козлова, Т.Г. Шаповалова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 6-10.
36. Остеопороз у пациентов с ХОБЛ: факторы риска и легочная реабилитация / И.Б. Пономарева, О.М. Урясьев, Л.В. Коршунова [и др.] // Земский Врач. Альманах – 2023. – № 1. – С. 5-10.
37. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике / Т.В. Фофанова, Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – № 2. – С. 13-16.

38. Оценка социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких за 5-летний период – региональный аспект / Е.А. Орлова, А.Р. Умерова, И.П. Дорфман [и др.] // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 130-138.
39. Предикторы неблагоприятного исхода при обострении хронической обструктивной болезни легких / А.К. Со, С.Н. Авдеев, Г.С. Нуралиева [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 4. – С. 446-452.
40. Применение прогностической модели риска обострений хронической обструктивной болезни легких при разработке персонифицированных реабилитационных программ / О.В. Фатеева, Г.Г. Прозорова, С.А. Кожевникова, Л.В. Трибунцева // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2023. – № 92. – С. 97-104.
41. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году / О.М. Драпкина, А.В. Концевая, Д.К. Муканеева [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 4. – С. 507-516.
42. Рак легкого у больных ХОБЛ и факторы, ассоциированные со снижением их выживаемости / С.Ю. Добнер, С.В. Федосенко, Е.О. Родионов [и др.] // Bulletin of Siberian Medicine. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 41-49.
43. Роль физической активности в улучшении состояния пациентов с ХОБЛ (обзор литературы) / И.В. Демко, М.Г. Мамаева, Н.В. Гордеева, В.С. Алексеева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2024. – № 91. – С. 134-148.
44. Трофименко, И.Н. Клиническая характеристика эозинофильного фенотипа хронической обструктивной болезни легких / И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Фарматека для практикующих врачей. – 2017. – № 4. – С. 10-15.
45. ХОБЛ с частыми обострениями: диспансерное наблюдение врачом общей практики / Г.Г. Прозорова, О.В. Фатеева, А.В. Будневский, М.Ю. Юрьева // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2020. – № 82. – С. 58-60.

46. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 356-392.
47. Эозинофилы периферической крови при хронической обструктивной болезни легких: данные литературы и результаты собственных наблюдений / И.Ю. Визель, И.Н. Салахова, А.А. Визель [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 1. – С. 68-76.
48. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев, Н.В. Трущенко, З.М. Мержоева [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 144-152.
49. Этиопатогенетические параллели и нерешенные вопросы патогенеза коморбидности хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома (обзор литературы) / О.В. Воронкова, Т.В. Саприна, Е.Б. Букреева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 292-298.
50. Яцко, В.А. Оценка эффективности статистического показателя «Отношение шансов» / В.А. Яцко // Международный научный журнал «Символ науки». – 2016. – № 6. – С. 128-129.
51. Airway IL-1 β and systemic inflammation as predictors of future exacerbation risk in asthma and COPD / J-J. Fu, VOL.M. McDonald, K.J. Baines, P.G. Gibson // CHEST Journal. – 2015. – Vol. 148, № 3. – P. 618-629.
52. Antibiotic Prescription for COPD Exacerbations Admitted to Hospital: European COPD Audit / J.L. López-Campos, S. Hartl, F. PozoRodriguez, C.M. Roberts // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. e0124374.
53. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / D.J. Vollenweider, A. Frei, C.A. Steurer-Stey [et al.] // Cochrane Database Syst ReV. – 2018. – № 10. – P. CD010257.
54. Assessment of knowledge, attitude, and practice towards pulmonary rehabilitation among COPD patients: A multicenter and cross-sectional survey in China / L. Xie, Z. Liu, S. Hao [et al.] // Respir Med. – 2020. – № 174. – P. 106198.

55. Association between Multimorbidity and Quality of Life among Adults Attending Outpatient Clinics in the Ashanti Region: A Cross-Sectional Study / J. Acquaye, J. Brenyah, I. Brobbey-Kyei [et al.] // *Open Access Library Journal*. – 2024. – Vol. 11, № 6. – P. 1-14.
56. Atrial fibrillation during hospitalization for COPD exacerbation with and without concurrent heart failure / T. Fischer, VOL. Ramos, C. Wendt, D. Macdonald // *Obstructive lung diseases. Boston chest*. – 2024. – Vol. 166, № 4. – P. 4751A.
57. Barnes, P.J. Senescence in COPD and Its Comorbidities / P.J. Barnes // *Annu Rev Physiol*. – 2017. – Vol. 79, № 1. – P. 517-539.
58. Barriers toward physical activity in COPD: a quantitative cross-sectional. Quest-Based Study / S.S. Sritharan, E.B. Ostergaard, J. Callesen [et al.] // *COPD*. – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 272-280.
59. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis / J.M. Fermont, K.L. Masconi, M.T. Jensen [et al.] // *Thorax*. – 2019. – № 74. – P. 439-446.
60. Biomarkers to guide the use of antibiotics for acute exacerbations of COPD (AECOPD): a systematic review and meta-analysis / G. Hoult, D. Gillespie, T.M.A. Wilkinson [et al.] // *BMC Pulm. Med*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 194.
61. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders / S. Hartl, M.K. Breyer, O.C. Burghuber [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 1901874.
62. Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study / Marc Miravittles, Mònica Monteagudo, Iryna Solntseva, Bernardino Alcázar // *Arch Bronconeumol*. – 2021. – Vol. 57, № 1. – P. 13-20.
63. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD / G. Brussellea, I.D. Pavordb, S. Landisc [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2018. – № 138. – P. 21-31.
64. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials / D. Singh, J.A. Wedzicha, S. Siddiqui [et al.] // *Respiratory Research*. – 2020. – № 21. – P. 240.

65. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD / N.C. Barnes, R. Sharma, S. Lettis, P.M.A. Calverley // *Eur Respir J.* – 2016. – Vol. 47, № 5. – P. 1374.
66. 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.
67. Blood eosinophils to guide inhaled maintenance therapy in a primary care COPD population / H.F. Ashdown, M. Smith, E. McFadden [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2022. – № 8. – P. 00606-2021.
68. Body compositions phenotypes of older adults with COPD / A. Kaluźniak-Szymanowska, D. Talarska, S. Tobis [et al.] // *Front. Nutr.* – 2024. – № 11. – P. 1449189.
69. Burden of disease associated with a COPD eosinophilic phenotype / H. Ortega, J.P. Llanos, M.H. Lafeuille [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – № 13. – P. 2425.
70. Chen, X. The progression in atrial fibrillation patients with COPD: a systematic review and meta-analysis / X. Chen, M. Lin, W. Wang // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 60. – P. 102420-102427.
71. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective / S.O. Simons, A. Elliott, M. Sastry [et al.] // *European Heart Journal.* – 2021. – Vol. 42, № 5. – P. 532-540.
72. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases. An urgent need for integrated care / S. Roversi, L.M. Fabbri, D.D. Sin [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – № 194. – P. 1319.
73. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Comorbidity / N. Zakharchuk, V. Nevzorova, T. Brodskaya, E. Gonchar // *Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research.* – 2018. – № 3. – P. 3-7.
74. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care / U. Chetty, G. McLean, D. Morrison [et al.] // *Br J Gen Pract.* – 2017. – Vol. 67, № 658. – P. e321-e328.

75. Chronic obstructive pulmonary disease treated with inhaled medium or high-dose corticosteroids: A prospective and randomized study focusing on clinical efficacy and the risk of pneumonia / S.L. Cheng, K.C. Su, H.C. Wang [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2014. – № 8. – P. 601-607.
76. Continuing to Confront COPD. International Patient Survey: economic impact of COPD in 12 countries / J. Foo, S.H. Landis, J. [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. e0152618.
77. COPD and smoking status – it does matter: characteristics and prognosis of COPD according to smoking status / A.O. Nielsen, P. Lange, O. Hilberg [et al.] // *Chronic Obstr Pulm Dis.* – 2024. – Vol. 11, № 1. – P. 56-67.
78. COPD Exacerbation-Related Pathogens and Previous COPD Treatment / Y.S. Sim, J.H. Lee, E.G. Lee [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2023. – № 12. – P. 111.
79. COPD uncovered: a cross-sectional study to assess the socioeconomic burden of COPD in Japan / A. Igarashi, Y. Fukuchi, K. Hirata [et al.] // *International Journal of COPD.* – 2018. – № 13. – P. 2629-2641.
80. Cui, Y. Blood eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease: A potential biomarker / Y. Cui, Y. Chen // *J Transl Int Med.* – 2023. – Vol. 11, № 3. – P. 193-197.
81. Daga, M.K. COPD and Gastroesophageal Reflux Disease: A Double Blow / M.K. Daga, L. Kumar, G. Mawari // *Current Respiratory Medicine Reviews.* – 2018. – № 14. – P. 77-82.
82. Depressive and anxiety symptoms in patients with COPD: A network analysis / A.M. Yohannes, M.B. Murri, N.A. Hanania // *Respiratory Medicine.* – 2022. – № 198. – P. 106865
83. Early detection and prediction of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J. Zhang, F. Chen, Y. Wang, Y. Chen // *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine.* – 2023. – № 1. – P. 102-107.
84. Ectopic adiposity and cardiometabolic health in COPD / VOL. Coats, J-P. Després, N. Alméras [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. 3331-3340.

85. Effects of ground-based walking training on daily physical activity in people with COPD: A randomised controlled trial / S.L. Wootton, K. Hill, J.A. Alison [et al.] // *Respir. Med.* – 2017. – № 132. – P. 139-145.
86. Elevated blood eosinophils in acute COPD exacerbations: better short- and long-term prognosis / A. Jabarkhil, M. Moberg, J. Janner [et al.] // *European Clinical Respiratory Journal.* – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 1757274.
87. Elevated C-reactive protein and mortality risk among COPD patients / S. Banerjee, J. Khubchandani, C. Onukogu [et al.] // *The Egyptian Journal of Bronchology.* – 2024. – № 18. – P. 38.
88. Eosinopenia as a Prognostic Biomarker for Noninvasive Ventilation Use in COPD Exacerbations / K. Bartziokas, E. Papathanasiou, A.I. Papaioannou [et al.] // *J. Pers. Med.* – 2023. – № 13. – P. 686.
89. Eosinophil count can predict dyspnea level in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / B. Çekmen, B. Bildik, A.Ş. Emre [et al.] // *Pul'monologiya.* – 2022. – Vol. 32, № 1. – P. 62-67.
90. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical phenotype in COPD patients / E.E. Ahmed, A.H. Shata, M.I. Hassan [et al.] // *QJM: An International Journal of Medicine.* – 2021. – Vol. 114, № 1. – P. i207-i208.
91. Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated With Increased Readmissions / Simon Couillard, Pierre Larivée, Josiane Courteau, Alain Vanasse // *J Chest.* – 2017. – Vol. 151, № 2. – P. 366-373.
92. Estimating productivity costs using the friction cost approach in practice: a systematic review / J. Kigozi, S. Jowett, M. Lewis [et al.] // *Eur J Health Eco.* – 2016. – № 17. – P. 31-44.
93. European COPD Audit Team: The effect of incidental consolidation on management and outcomes in COPD exacerbations: data from the European COPD Audit / A. Saleh, J.L. López-Campos, S. Hartl [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – № 10. – P. e0134004.

94. Evaluation of exacerbations and blood eosinophils in UK and US COPD populations / C.F. Vogelmeier, K. Kostikas, J. Fang [et al.] // *Respiratory Research*. – 2019. – № 20. – P. 178.
95. Exploring Potential COPD Immunosuppression Pathways Causing Increased Susceptibility for MAC Infections among COPD Patients / S. Munjal, S. Munjal, J. Gao, V. Venketaraman // *Clin. Pract.* – 2021. – № 11. – P. 619-630.
96. Fatigue, Depression, and Anxiety in Patients with COPD, Asthma and Asthma-COPD Overlap / H. Hometowska, J. Klekowski, N. Swi atoniowska-Lonc [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – № 11. – P. 7466.
97. From systemic effects of COPD to COPD as pulmonary component of multimorbidity / L. Vanfleteren, S. Vikjord, M. Ingvar, L.M. Fabbri // *BRN Reviews*. – 2020. – Vol. 6, № 2. – P. 161.
98. Global Strategy for Prevention diagnosis and management of COPD. 2021. Report. – URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (accessed: 13.10.2024).
99. Gong, Y. Relationship Between Blood Eosinophils and Systemic Corticosteroid Therapy in COPD Exacerbation / Y. Gong, H. Sun // *International Journal of General Medicine*. – 2022. – № 15. – P. 7459-7466.
100. Gong, Y. Stability of Blood Eosinophils in COPD with Multiple Acute Exacerbations Within 1 Year and Its Relationship with Prognosis / Y. Gong, H. Sun // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2022. – № 17. – P. 3123-3128.
101. Long-term prognosis in COPD exacerbation: role of biomarkers, clinical variables and exacerbation type / E. Grolimund, A. Kutz, R.J. Marlowe [et al.] // *COPD*. – 2015. – Vol. 12, № 3. – P. 295-305.
102. Güzelhan, Y. Evaluation of Anxiety Symptoms in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Y. Güzelhan // *Istanbul Med J*. – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 220-223.
103. Herych, P.R. State of the pulmonary ventilation function, intra-cardiac and pulmonary hemodynamics during exacerbation of COPD of the 3rd degree of severity

- combined with stable ischemic heart disease / P.R. Herych, R.I. Yatsyshyn // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. – 2016. – Vol. 9, № 13. – P. 26-30.
104. High blood eosinophils predict the risk of COPD exacerbation: A systematic review and meta-analysis / F. Chen, M. Yang, H. Wang [et al.] // *PLoS ONE*. – 2024. – Vol. 19, № 10. – P. e0302318.
105. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: A systematic review and meta-analysis / E.L. Axson, K. Ragutheeswaran, V. Sundaram [et al.] // *Respir Res*. – 2020. – № 21. – P. 54.
106. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort / H. Müllerova, D.J. Maselli, N. Locantore [et al.] // *Chest*. – 2015. – Vol. 147, № 4. – P. 999-1007.
107. Identifying and visualising multimorbidity and comorbidity patterns in patients in the English National Health Service: a population-based study / V. Kuan, S. Denaxas, P. Patalay [et al.] // *Lancet Digit Health*. – 2023. – Vol. 5, № 1. – P. e16-e27.
108. Impact of blood eosinophil levels on hospital length of stay in ICU-admitted COPD exacerbation patients / S. Vallejo, S. Ocrosopoma, H. Santiago [et al.] // *Obstructive lung diseases. Boston chest*. – 2024. – Vol. 166, № 4. – P. A4956-A4957.
109. Impact of Lung Microbiota on COPD / C. Russo, V. Colaianni, G. Ielo [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, № 6. – P. 1337.
110. Inflammatory profile of eosinophils in asthma-COPD overlap and eosinophilic COPD: a multi-omics study / K. Sunata, J. Miyata, Y. Kawashima [et al.] // *Front. Immunol*. – 2024. – Vol. 8, № 15. – P. 1445769.
111. Inhaled corticosteroid dose is associated with *Pseudomonas aeruginosa* infection in severe COPD / H. Shafiek, J. Verdu, A. Iglesias [et al.] // *BMJ Open Respir. Res*. – 2021. – № 8. – P. e001067.
112. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments / L. Zuo, F. He, G.G. Sergakis [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2014. – Vol. 307, № 3. – P. L205-18.

113. Izquierdo, J.L. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better / J.L. Izquierdo, G.C. Borja // *International Journal of COPD*. – 2018. – № 13. – P. 3539-3547.
114. Kim, T-H. Systemic White Blood Cell Count as a Biomarker for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Utility and Limitations / T-H. Kim // *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. – 2017. – Vol. 80, № 3. – P. 313-315.
115. Knudsen, K.S. The lower airways microbiome and antimicrobial peptides in idiopathic pulmonary fibrosis differ from chronic obstructive pulmonary disease / K.S. Knudsen, S. Lehmann, R. Nielsen // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 262-282.
116. Kusumawati, I. Accuracy of Inhaler Use in COPD Patients and Factors Affecting It / I. Kusumawati, R. Sauriasari, A. Rozaliyani // *J Respirol Indones*. – 2023. – Vol. 43, № 4. – P. 231-8.
117. Liu, D.S. Current status of community acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D.S. Liu, X.D. Han, X.D. Liu // *Chin Med J*. – 2018. – № 131. – P. 1086-1091.
118. Low incidence of pneumonia in COPD patients treated with inhaled corticosteroids undergoing pulmonary rehabilitation / E. Ridolo, C. Incorvaia, I. Martignago [et al.] // *Clin Mol Allergy*. – 2018. – № 16. – P. 12.
119. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations / Z. Wang, M. Bafadhel, K Haldar [et al.] // *Eur Respir J*. – 2016. – Vol. 47, № 4. – P. 1082-92.
120. Malnutrition and Obesity in Patients with COPD Exacerbation, Insights from the National Inpatient Sample / M.E.I. Labban, R. El-Zibaoui, S.M. Usama [et al.] // *The Open Respiratory Medicine Journal*. – 2024. – № 18. – P. e18743064322829.
121. Mammen, M.J. COPD and the microbiome / M.J. Mammen, S. Sethi // *Respirology*. – 2016. – № 21. – P. 590-599.
122. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs / L.E.G.W. Vanfleteren, M.A. Spruit, E.F.M. Wouters, F.M.E. Franssen // *Lancet Respir Med*. – 2016. – № 4. – P. 911-24.

123. Managing hospitalized patients with a COPD exacerbation: the role of hospitalists and the multidisciplinary team / A.N. Amina, Sh. Cornelisonb, J.A. Woodsc, N.A. Hanania // *Postgraduate medicine*. – 2022. – Vol. 134, № 2. – P. 152-159.
124. Mechanisms Contributing to the Comorbidity of COPD and Lung Cancer / A. Forder, R. Zhuang, V.G.P. Souza [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – № 24. – P. 2859.
125. Mechanisms Linking COPD to Type 1 and 2 Diabetes Mellitus: Is There a Relationship between Diabetes and COPD? / S.S. Park, J.L.P. Perez, B.P. Gandara [et al.] // *Medicina*. – 2022. – № 58. – P. 1030.
126. Monomeric CRP is Elevated in Patients with COPD Compared to Non-COPD Control Persons / R. Munuswamy, J.D. Brandt, C. Burtin [et al.] // *Journal of Inflammation Research*. – 2021. – № 14. – P. 4503-4507.
127. Monsó, E. Microbiome in chronic obstructive pulmonary disease / E. Monsó // *Ann Transl Med*. – 2017. – Vol. 5, № 12. – P. 251.
128. Negewo, N.A. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms / N.A. Negewo, P.G. Gibson, V.M. McDonald // *Respirology*. – 2015. – Vol. 20, № 8. – P. 1160-1171.
129. Newly diagnosed gastroesophageal reflux disease increased the risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease during the first year following diagnosis - a nationwide population-based cohort study / Y. Lin, C. Tsai, L. Chien [et al.] // *Inter J Clin Pract*. – 2015. – Vol. 69, № 3. – P. 350-7.
130. Nieman, D.C. Physical activity lowers the risk for acute respiratory infections: Time for recognition / D.C. Nieman, C.A. Sakaguchi // *Journal of Sport and Health Science*. – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. 648-655.
131. Number of COPD exacerbations with IL5 inhibitors in eosinophilic COPD: a meta-analysis / N. Kesireddy, W. Khokher, S. Iftikhar, P.H. Mudiyansele // *Chest*. – 2021. – Vol. 160, № 4. – P. 1834A.
132. Outcomes associated with comorbid diabetes among patients with COPD exacerbation: findings from the ACURE registry / X. Mao, C. Liang, H. Niu [et al.] // *Respir Res*. – 2021. – № 22. – P. 7.

133. Parameswaran, N. Eosinophils and therapeutic responses to steroids and biologics in COPD: a complex relationship / N. Parameswaran // *J Bras Pneumol.* – 2023. – Vol. 49, № 6. – P. e20230360
134. Peripheral Blood Eosinophils and Nine Years Mortality in COPD Patients / R. Prudente, R. Ferrari, C. B. Mesquita [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2021. – № 16. – P. 979-985.
135. Physical activity and chronic obstructive pulmonary disease: a scoping review / X. Xiang, L. Huang, Y. Fang [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 301.
136. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease / J.A. Walters, J.N. Tang, P. Poole, R. Wood-Baker // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2017. – № 1. – P. 13-90.
137. Post-pandemic seasonal dynamics of hospitalised COPD exacerbations and aetiologies in the COPD population / H. Aung, A. Aung, H.J.C. McAuley [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2024. – № 10. – P. 00258-2024.
138. Predictors of high sputum eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease / X. Wen, J. Pen, Y. Zheng [et al.] // *Chronic Obstr Pulm Dis.* – 2022. – Vol. 9, № 3. – P. 413-426.
139. Prevalence, risk factors, and health-related quality of life of osteoporosis in patients with COPD at a community hospital in Taiwan / C.W. Lin, Y.Y. Chen, Y.J. Chen [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2015. – № 10. – P. 1493-1500.
140. Prospective Study of Bacteriological Etiology in Hospitalized Acute Exacerbation of COPD Patients: Relationship with Lung Function and Respiratory Failure / A. Kuwal, Vol. Joshi, N. Dutt [et al.] // *Turk. Thorac. J.* – 2018. – № 19. – P. 19-27.
141. Readmission Due to Exacerbation of COPD: Associated Factors / A.C. Lajas, E.G. González, C.L. Parrado [et al.] // *Lung.* – 2018. – Vol. 196, № 2. – P. 185-193.
142. Risk factors for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in industrial regions of china: a multicenter cross-sectional study / H. Dong, Y. Hao, D. Li [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2020. – № 15. – P. 2249-2256.

143. Saipova, D.S. Depression and anxiety in patients with COPD / D.S. Saipova, D.A. Egamberdieva, I.A. Ruzmetova // *Science and innovation International scientific journal*. – 2024. – Vol. 3, № 4. – P. 50-55.
144. Sangeetha, T. Assessment of Inter-relationship between Anemia and COPD In Accordance with Altitude / T. Sangeetha, A.V. Anand, T.N. Begum // *The Open Respiratory Medicine Journal*. – 2022. – № 16. – P. 1-7.
145. Sarkar, M. Anemia in Chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, pathogenesis, and potential impact / M. Sarkar, P.N. Rajta, J. Khatana // *Lung India*. – 2015. – Vol. 32, № 2. – P. 142-151.
146. Serial blood eosinophils and clinical outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease / S.H. Shin, H.Y. Park, D. Kang [et al.] // *Respir Res*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 134.
147. Sex-differences in COPD: from biological mechanisms to therapeutic considerations. K.M. Milne, R.A. Mitchell, O.N. Ferguson [et al.] // *Front. Med*. – 2024. – № 11. – P. 1289259.
148. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. – Boston, Massachusetts: The Health Institute, New England Medical Center, 1993. – P. 23.
149. Sputum microbiome profiling in COPD: beyond singular pathogen detection / B. Ditz, S. Christenson, J. Rossen [et al.] // *Thorax*. – 2020. – Vol. 75, № 4. – P. 338-344.
150. Stroke risk of COPD patients and death risk of COPD patients following a stroke: A systematic review and meta-analysis / C. Ding, R. Wang, X. Gong, Y. Yuan // *Medicine (Baltimore)*. – 2023. – Vol. 102, № 47. – P. e35502.
151. Su, Y. Genetic variations in anti-diabetic drug targets and COPD risk: evidence from mendelian randomization / Y. Su, Y. Zhang, J. Xu // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2024. – № 24. – P. 240.
152. The association between daily exacerbation symptoms and physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. Crook, G. Busching, S. Keusch [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. – 2018. – № 13. – P. 2199-2206.

153. The effects of hidden female smokers on the association between smoking and chronic obstructive pulmonary disease in Korean adults / H.S. Ock, S.W. Hwang, H.J. Lee [et al.] // *Pulmonology*. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 286-95.
154. The lung microbiome dynamics between stability and exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Current perspectives / E. Dima, A. Kyriakoudi, M. Kaponi // *Respiratory medicine*. – 2019. – № 157. – P. 1-6.
155. The risk factors of early readmissions in COPD Exacerbations / E. Guzel, A. Kocabas, O. Baydar [et al.] // *EJONS Journal*. – 2020. – Vol. 4, № 16. – P. 923-941.
156. The role of FEV₁/FVC in the prediction of acute exacerbation of COPD / J.G. Jang, Y. Kim, S.H. Shin [et al.] // *Respiratory medicine*. – 2024. – № 234. – P. 107780.
157. The role of respiratory flora in the pathogenesis of chronic respiratory diseases / M.Y. Guo, H.K. Chen, H.Z. Ying [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2021. – Vol. 6, № 4. – P. 318-362.
158. Treatment of COPD and COPD-heart failure comorbidity in primary care in different stages of the disease / P. Pirina, E. Zinellu, M. Martinetti [et al.] // *Primary Health Care Research & Development*. – 2020. – № 21. – P. e16.
159. Treatment of COPD Exacerbation in Switzerland: Results and Recommendations of the European COPD Audit / M. Buessa, D. Schilterb, T. Schneiderc [et al.] // *Respiration*. – 2017. – № 94. – P. 355-365.
160. Use of inhaled corticosteroids and risk of acquiring *Pseudomonas aeruginosa* in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. Eklof, T.S. Ingebrigtsen, R. Sorensen [et al.] // *Thorax*. – 2022. – № 77. – P. 573-580.
161. Wilkinson, T.M. Drivers of year-to-year variation in exacerbation frequency of COPD: analysis of the AERIS cohort / T.M. Wilkinson // *ERJ Open Res*. – 2019. – № 5. – P. 248-2018.
162. World Health Organization. Global Health Estimates. 2020. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causesof-death> (accessed: 13.10.2024).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 – Характеристика пациентов с частыми обострениями ХОБЛ	38
Рисунок 1 – Частота курения и профессиональных вредностей в группах	40
Рисунок 2 – Тяжесть обструктивных нарушений в группах	41
Рисунок 3 – Распределение госпитализаций по месяцам	42
Рисунок 4 – Амбулаторная антибиотикотерапия	45
Рисунок 5 – Частота выполнения анализов крови в стационаре	46
Рисунок 6 – Частота выполнения анализов мокроты в стационаре	47
Рисунок 7 – Выполнение инструментальных методов исследования в стационаре	48
Рисунок 8 – Частота выявления инфильтрации в легких на рентгенограмме	49
Рисунок 9 – Частота назначения антибиотикотерапии в стационаре	51
Рисунок 10 – Количество коморбидной патологии в группах	53
Рисунок 11 – Структура коморбидной патологии в группах.....	54
Рисунок 12 – Рекомендации, данные при выписке	55
Рисунок 13 – Ингаляционная терапия, рекомендованная на амбулаторный этап	56
Рисунок 14 – Уровень эозинофилов крови при госпитализации.....	57
Таблица 2 – Уровень эозинофилов крови у курящих и некурящих	58
Рисунок 15 – Тяжесть обструктивных нарушений у пациентов с разным уровнем эозинофилов в крови	59
Рисунок 16 – Уровень эозинофилов крови в зависимости от приема ИГКС.....	60
Рисунок 17 – Частота выявления повышенного уровня СРБ у пациентов с разным уровнем эозинофилов	62

Таблица 3 – Средний уровень эозинофилов в крови при госпитализации и при выписке	62
Рисунок 18 – Частота жалоб, предъявляемых при госпитализации	63
Рисунок 19 – Частота выявления повышенного уровня СРБ при госпитализации и при выписке	65
Рисунок 20 – Средний уровень СРБ при госпитализации	66
Таблица 4 – Уровень СРБ в исследуемых группах при госпитализации и при выписке	66
Рисунок 21 – Результаты бактериологического исследования мокроты	68
Рисунок 22 – Тяжесть обструктивных нарушений в динамике	70
Рисунок 23 – Структура коморбидной патологии у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ	71
Рисунок 24 – Количество коморбидной патологии	71
Таблица 5 – Связь количества коморбидной патологии с клиническими показателями	72
Рисунок 25 – Сердечно-сосудистые заболевания	73
Рисунок 26 – Заболевания желудочно-кишечного тракта	73
Рисунок 27 – Эндокринные заболевания	74
Рисунок 28 – Заболевания дыхательной системы	75
Рисунок 29 – Частота клинической тревоги и депрессии в динамике	78
Таблица 6 – Количество курящих и количество выкуриваемых в день сигарет	79
Рисунок 30 – Частота вакцинации в динамике	79
Рисунок 31 – Частота обострений и госпитализаций в течение года	80
Рисунок 32 – Уровень СРБ в динамике	81
Таблица 7 – Лабораторные показатели в динамике	82

Таблица 8 – Связь показателей САТ и mMRC с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями	82
Рисунок 33 – Средний уровень эозинофилов крови в динамике.....	83
Рисунок 34 – Уровень эозинофилов крови в динамике	84
Рисунок 35 – Доля пациентов с выраженными клиническими проявлениями согласно данным опросников САТ и mMRC в динамике.....	85
Таблица 9 – Показатели опросника SF-36 в динамике	87
Рисунок 36 – Ингаляционная терапия, назначенная пациентам	88
Рисунок 37 – Ингаляционная терапия, которую получают пациенты амбулаторно	89
Рисунок 38 – Уровень приверженности пациентов к терапии в течение года	91

ПРИЛОЖЕНИЕ 1 ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПРОСНИК ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ

Т.В.Фофанова, Ф.Т.Агеев, М.Д.Смирнова, О.Н.Свирида, А.Е.Кузьмина,
А.Ш.Тхостов, А.С.Нелюбина

Уважаемый пациент! Внимательно прочитайте предложенные утверждения и выберите только один вариант ответа. Старайтесь отвечать честно. Данная информация нужна врачу, чтобы правильно оценить ситуацию и подобрать подходящее Вам лечение.

Утверждения:

1. Иногда я могу сделать перерыв в приеме лекарств, назначенных мне для ежедневного употребления, на:
 - a. Один день
 - b. Два дня
 - c. Три дня
 - d. Принимаю каждый день.
2. Если я забываю принять лекарство, то в следующий прием выпиваю две дозы:
 - a. Да, довольно часто
 - b. Иногда
 - c. Только в крайнем случае
 - d. Нет.
3. Я принимаю лекарства:
 - a. Постоянно
 - b. При плохом самочувствии
 - c. Пропиваю курсами
 - d. В крайнем случае.
4. Я меняю прописанную дозировку/кратность приема лекарства:
 - a. Начинаю принимать, как назначено, потом меняю под себя
 - b. Сокращаю дозу, когда становится лучше
 - c. Меняю дозировку (уменьшаю/увеличиваю) по самочувствию
 - d. Принимаю прописанную дозировку, независимо от самочувствия.
5. Я прекращаю прием лекарства, когда:
 - a. Чувствую, что выздоровел
 - b. Уходят боли, дискомфорт
 - c. Лекарство отменит врач
 - d. Оно мне не помогает.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2 ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ HADS

Выберите ответ, который в наибольшей степени соответствует Вашему самочувствию на прошлой неделе.
Не раздумывайте долго над ответом, ваша первая реакция будет лучшей.

Д	Т		Д	Т	
		Я напряжен, мне не по себе:			Мне кажется, что все делаю очень медленно:
	3	Большую часть времени	3		Почти все время
	2	Много времени	2		Очень часто
	1	Время от времени	1		Иногда
	0	Совсем нет	0		Совсем нет
		То, что приносило удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство:			Я испытываю внутреннее напряжение:
0		Определенно это так		0	Совсем нет
1		Наверное, это так		1	Иногда
2		Лишь в очень малой степени это так		2	Часто
3		Это совсем не так		3	Очень часто
		Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться:			Я не слежу за своей внешностью:
	3	Определенно так и страх очень сильный	3		Определенно это так
	2	Это так, но страх не очень сильный	2		Я не уделяю столько времени, сколько нужно
	1	Иногда, но это меня не беспокоит	1		Возможно, стал меньше уделять времени
	0	Совсем нет	0		Я слежу за собой так же, как и раньше
		Я способен рассмеяться и видеть смешное:			Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться:
0		Определенно это так		3	Определенно это так
1		Наверное, это так		2	Наверное, это так
2		Лишь в очень малой степени это так		1	Лишь в некоторой степени это так
3		Совсем нет		0	Совсем нет
		Беспокойные мысли крутятся в голове:			Я считаю, что мои дела принесут удовлетворение:
	3	Постоянно	0		Точно так же, как и обычно
	2	Большую часть времени	1		Но не в такой степени, как раньше
	1	Время от времени и не так часто	2		Определенно меньше, чем обычно
	0	Только иногда	3		Совсем так не считаю
		Я испытываю бодрость:			У меня бывает внезапное чувство паники:
3		Совсем не испытываю		3	Очень часто
2		Очень редко		2	Довольно часто
1		Иногда		1	Не так уж часто
0		Большую часть времени		0	Совсем нет
		Я легко могу сесть и расслабиться:			Я получаю удовольствие от хорошей книги, радиопередачи или ТВ:
0		Определенно это так	0		Часто
1		Наверное, это так	1		Иногда
2		Не часто	2		Редко
3		Совсем нет	3		Очень редко

Депрессия (Д) __

Тревога (Т) __

ПРИЛОЖЕНИЕ 3 ИНДЕКС КОМОРБИДНОСТИ CHARLSON

Баллы	Болезни
1 балл	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2 балла	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3 балла	Умеренное или тяжелое поражение печени
6 баллов	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)