

Анализ клинических особенностей и фармакотерапии пациентов различных фенотипов с хронической обструктивной болезнью легких в Астраханском регионе

В.И. Петров¹, Е.А. Орлова², И.П. Дорфман², М.А. Орлов², О.В. Шаталова¹✉, К.А. Татжилова²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Выполнено фенотипирование пациентов с выявлением четырех основных фенотипов и варианта фенотипа ХОБЛ + бронхиальная астма (БА). Для комплексной оценки состояния больных ХОБЛ были рассчитаны индексы тяжести заболевания – ADO и коморбидности – Charlson. Установлена умеренная положительная корреляционная связь между индексами ADO и Charlson у пациентов с эмфизематозным ($r = 0,407, p < 0,04$) и смешанным ($r = 0,537, p < 0,001$) фенотипами. Тяжелая степень заболевания ($p < 0,01$) отмечена при эмфизематозном и смешанном фенотипах, соответственно 65 и 54 %. При бронхитическом и ХОБЛ + БА фенотипах подобная тяжесть заболевания составила 31 и 28 %. При анализе особенностей построения персонализированной фармакотерапии у пациентов при разных фенотипах ХОБЛ установлены клинически значимые недостатки лечебного процесса в регионе. Стереотипной ошибкой в тактике назначения бронхолитических препаратов является недостаточность базисной терапии в амбулаторно-поликлинических условиях, составившей 34,7 % случаев, преимущественно в бронхитическом (42,9 %) и смешанном (54 %) фенотипах, что, в свою очередь, приводит к снижению основной цели лечения ХОБЛ. Персонализация фармакотерапии пациентов различных фенотипов с хронической обструктивной болезнью легких оптимизирует десятилетний прогноз выживаемости пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фенотипирование, коморбидность, фармакотерапия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-130-140>

Analysis of clinical features and pharmacotherapy of patients different phenotypes with chronic obstructive pulmonary disease in the Astrakhan region

V.I. Petrov¹, E.A. Orlova², I.P. Dorfman², M.A. Orlov², O.V. Shatalova¹✉, K.A. Tatzhikova²

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Patients were phenotyped with the identification of four main phenotypes and a variant of the COPD + bronchial asthma (BA) phenotype. For a comprehensive assessment of the condition of COPD patients, the indices of disease severity – ADO and comorbidity – Charlson were calculated. A moderate positive correlation was established between the ADO and Charlson indices in patients with emphysematous ($r = 0.407, p < 0.04$) and mixed ($r = 0.537, p < 0.001$) phenotypes. The severe degree of the disease ($p < 0.01$) was noted in emphysematous and mixed phenotypes, respectively 65 and 54 %. With bronchitis and COPD+In the phenotypes, the similar severity of the disease was 31 and 28 %. When analyzing the features of the construction of personalized pharmacotherapy in patients with different COPD phenotypes, clinically significant disadvantages of the treatment process in the region were established. A stereotypical mistake in the tactics of prescribing bronchodilators is the insufficiency of basic therapy in outpatient settings, which amounted to 34.7 % of cases, mainly in bronchitic (42.9 %) and mixed (54 %) phenotypes, which, in turn, leads to a decrease in the main goal of COPD treatment. Personalization of pharmacotherapy of patients of various phenotypes with chronic obstructive pulmonary disease optimizes the ten-year prognosis of patient survival.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, phenotyping, comorbidity, pharmacotherapy

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – широко распространенное заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением на фоне персистирующего ограничения воздушного потока, которое обычно сопровождается частыми обострениями и наличием сопутствующей патологии,

существенно утяжеляющей клиническую картину и прогноз. В последние годы для идентификации различных вариантов течения ХОБЛ в клинической практике рекомендуется использование такого термина, как фенотип [1]. Фенотип ХОБЛ представляется совокупностью клинических характеристик, которые по отдельности или в сочетании позволяют выделить

различия между больными ХОБЛ на основе клинически значимых параметров: симптомов, частоты обострений, ответа на терапию, скорости прогрессирования заболевания и прогноза [1, 2]. Существуют предположения, что фенотипирование ХОБЛ способно улучшить прогнозирование течения заболевания и осуществление более эффективного контроля терапии [3]. В настоящее время активизировались исследования существующих и новых фенотипов ХОБЛ, имеющих перспективу повышения диагностики этого заболевания. В заключениях различных исследований и практике здравоохранения таких стран, как Китай, Норвегия, Великобритания, Чехия, Сербия и др. реализуются разные подходы к определению и систематизации фенотипов ХОБЛ [2, 3, 4, 5]. В научных исследованиях и практическом здравоохранении России наиболее часто используются следующие фенотипы ХОБЛ: эмфизематозный, бронхитический, ХОБЛ + бронхиальная астма (ХОБЛ + БА), ХОБЛ + бронхоэктазы, с частыми или редкими обострениями и смешанный тип [2, 6].

В последнее время внимание ученых сосредоточено на исследованиях по изучению причин гетерогенности клинической картины и прогрессирования ХОБЛ. В исследованиях осуществляется сравнительный анализ данных спирометрии, оцениваются состояние коморбидной патологии и назначения лекарственных препаратов с учетом клинических фенотипов ХОБЛ. По предварительным данным эти исследования оказали позитивное влияние на формирование подходов в рутинной практике лечения пациентов, позволяющих более эффективно прогнозировать их состояние [3, 4, 5, 7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких при различных фенотипах, охарактеризовать персонализированную терапию пациентов и индивидуальный прогноз их выживаемости в Астраханском регионе.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено ретроспективное, описательное исследование. Проанализирована медицинская документация стационарных больных ХОБЛ ($n = 219$), пролеченных в пульмонологическом отделении Александрo-Мариинской областной клинической больницы (АМОКБ) г. Астрахани за период 2020–2022 гг. Отбор больных осуществлялся методом сплошной выборки на основе верифицированного клинического диагноза ХОБЛ. Обработка данных вышеуказанной медицинской документации позволила разделить пациентов по принадлежности к конкретным фенотипам ХОБЛ, в ассоциации с которыми проанализированы данные анамнеза, тяжесть течения заболевания, частота его обострений, характер коморбидной патологии и проводимая фармакотерапия. Данные о фармакоте-

рапии в амбулаторных условиях изучались на основании сведений пациентов, полученных от них при поступлении.

Для проведения комплексной оценки состояния больных ХОБЛ для каждого исследуемого фенотипа нами рассчитывался индекс ADO, представляющий интегральную оценку полученной суммы баллов, исходящую из результатов анализа бронхиальной обструкции (Airflow Obstruction – A), диспноэ Dyspnea – D) и возраста больного (Old are – O) [8].

С помощью индекса коморбидности Charlson у больных ХОБЛ оценивалось наличие сопутствующих заболеваний с учетом определенного возраста пациента. Полученные результаты стали основой для составления десятилетнего прогноза выживаемости больных ХОБЛ с соответствующим изучаемым фенотипом. Средними расчетными показателями индекса Charlson явились: 1 балл соответствует вероятности выживания больного в 96 %, 2 балла – 90 %, 3 балла – 77 %, 4 балла – 53 %, 5 баллов – 21 %, при сумме баллов >5 будет составлять менее 20 % [9].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы StatPlus 7.0. Нормальность распределения признаков определяли с помощью теста Шапиро – Уилка. Количественные переменные в случае несоответствия данных нормальному распределению описывали в виде медианы (Me) с указанием межквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль], в случае нормального распределения величины – средним (M) и стандартным отклонением (SD). Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот, n (%). Для сравнения нескольких групп непараметрических переменных применялся критерий Краскела – Уоллиса. Качественные переменные сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. Силы связи между качественными признаками рассчитывалась с использованием критерия V-Крамера (интерпретация значений согласно рекомендациям Rea and Parker). Для анализа взаимосвязи между количественными показателями проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r). Сила корреляционной связи оценивалась как сильная, если коэффициент корреляции составлял от $\pm 0,7$ до ± 1 ; средняя: от $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$; слабая: от 0 до $\pm 0,299$. Для количественного определения степени влияния исследуемых факторов было определено отношение шансов с расчетом 95 % ДИ. Различия и корреляции считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных позволил нам разделить пациентов с диагнозом ХОБЛ в соответствии с установленными фенотипами: эмфизематозный, бронхитический, смешанный и ХОБЛ + БА (табл. 1).

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов с различными фенотипами ХОБЛ

Фенотипы	Эмфизематозный	Бронхитический	Смешанный	ХОБЛ+БА	P-value
Количество пациентов, n (%)	48 (21,9)	35 (16)	50 (22,8)	86 (39,3)	–
Средний возраст, годы (M ± SD)	65,42 ± 8,17	62,40 ± 8,44	65,38 ± 7,52	62,98 ± 8,76	0,179
До 50 лет, n (%)	2 (4)	2 (6)	0	8 (9)	0,140
50–59, n (%)	9 (19)	11 (31)	11 (22)	19 (22)	0,580
60–69, n (%)	22 (45,8)	16 (45,7)	25 (50)	38 (44,1)	0,933
70–79, n (%)	14 (29,2)	6 (17,1)	13 (26)	21 (24,4)	0,651
Старше 80, n (%)	1 (2)	–	1 (2)	–	0,477
Мужчины, n (%)	47 (98)	35 (100)	49 (98)	76 (88)	0,015
Женщины, n (%)	1 (2)	–	1 (2)	10 (12)	–
Индекс курильщика, пачек-лет (Me [25; 75])	45 [30–50]	40 [30–50]	40 [30–45]	40 [30–50]	0,544
Активные курильщики, n (%)	21 (43,7)	14 (40)	20 (40)	24 (27,9)	0,233
Бывшие курильщики, n (%)	21 (43,7)	18 (51,4)	17 (34)	49 (56,9)	0,066

Из табл. 1 следует, что около 40 % пациентов относились к фенотипу ХОБЛ + БА. Их средний возраст составил 63,97 лет и не отличался в группах в зависимости от фенотипа ($p = 0,179$). Наибольшее количество пациентов во всех фенотипах было зарегистрировано в возрастной группе от 60 до 69 лет. Во всех фенотипах пациенты преимущественно были представлены мужчинами. В фенотипе ХОБЛ + БА было зарегистрировано 12 % женщин, что статистически значимо выше по сравнению с другими фенотипами ($p = 0,015$). Индекс курильщика составил 40 [30,0–50,0] пачек-лет, без значимых различий по фенотипам ($p = 0,544$). Во всех исследуемых группах отмечалось превышение допу-

стимого уровня индекса курильщика, представленного в клинических рекомендациях [6]. Это свидетельствовало о присутствии основного фактора риска ХОБЛ во всех фенотипах. Среди всех пациентов сохранялась высокая доля курящих, что обозначало увеличение рисков дальнейшего отягощения ХОБЛ в рамках исследуемых фенотипов. Вместе с тем большее число бывших курильщиков статистически значимо ($p = 0,066$) выявлено среди пациентов с фенотипом ХОБЛ + БА (56,9 %).

Клинико-функциональная характеристика пациентов и факторов, усугубляющих тяжесть течения ХОБЛ, представлена в табл. 2.

Таблица 2

Клинические характеристики пациентов с различными фенотипами ХОБЛ

Фенотипы	Эмфизематозный	Бронхитический	Смешанный	ХОБЛ+БА	P-value
SAT, баллы (Me [25; 75])	29 [25,5–31,5]	28 [25,0–32,0]	27 [26,0–28,0]	27 [23,028,25]	0,085
<i>mRC</i>					
2 балла, n (%)	3 (6,2)	6 (17,1)	3 (6)	20 (23,3)	>0,05
3 балла, n (%)	31 (64,6)	19 (54,3)	34 (68)	50 (58,1)	
4 балла, n (%)	14 (29,2)	10 (28,6)	13 (26)	16 (18,6)	
С частыми обострениями, n (%)	43 (89,6)	30 (85,7)	46 (92)	85 (98,8)	0,038
С редкими обострениями, n (%)	5 (10,4)	5 (14,3)	4 (8)	1 (1,2)	
Степень тяжести	–	–	–	–	<0,01
2 ст., n (%)	3 (6)	8 (23)	5 (10)	19 (22)	
3 ст., n (%)	14 (29)	16 (46)	18 (36)	43 (50)	
4 ст., n (%)	31 (65)	11 (31)	27 (54)	24 (28)	

Окочание табл. 2

Фенотипы	Эмфизематозный	Бронхитический	Смешанный	ХОБЛ+БА	<i>P-value</i>
<i>Дыхательная недостаточность (ДН)</i>					
1 ст., <i>n</i> (%)	16 (33,3)	14 (40)	21 (42)	52 (60,5)	<0,05
2 ст., <i>n</i> (%)	28 (58,3)	19 (54,3)	26 (52)	34 (39,5)	
3 ст., <i>n</i> (%)	3 (6,3)	2 (5,7)	3 (6)	–	
4 ст., <i>n</i> (%)	1 (2,1)	–	–	–	
ХЛС, <i>n</i> (%)	26 (54,2)	19 (54,3)	34 (68)	26 (30,2)	<0,001
Индекс ADO, баллы (Ме [25; 75])	6[5,0–7,0]	5[4,0–5,5]	6[5,0–6,0]	5[4,25–6,0]	<0,001
Индекс Charlson, баллы (Ме [25; 75])	5[4,0–6,0]	5[4,0–7,0]	5[4,0–6,0]	5[4,0–6,0]	0,917
GOLD D, <i>n</i> (%)	43 (89,6)	30 (85,7)	46 (92)	85 (98,8)	0,038
GOLD B, <i>n</i> (%)	5 (10,4)	5 (14,3)	4 (8)	1 (1,2)	
Количество сопутствующих заболеваний (Ме [25; 75])	3 [2,75–5,0]	5[3,0–5,0]	3 [3,0–5,0]	4 [3,0–5,0]	0,226

Примечание: CAT (COPD Assessment Test – оценочный тест по ХОБЛ).

Многокомпонентный индекс ADO со статистической значимостью ($p < 0,001$) преобладал у пациентов эмфизематозного и смешанного фенотипов и меньше всего был у пациентов с бронхитическим фенотипом. Индекс коморбидности Charlson достигал 5 баллов и существенно не различался ($p = 0,917$) по фенотипам ХОБЛ. Медиана сопутствующих с ХОБЛ заболеваний у всех пациентов составила 4, с численным преобладанием в бронхитическом фенотипе 5, хотя и статистически незначимым ($p = 0,226$). Наиболее часто встречающаяся коморбидная патология представлена в табл. 3. На первом месте у пациентов всех фенотипов стоит артериальная гипертензия (АГ). У 63,9 % была зарегистрирована хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая наиболее часто выявлялась при бронхитическом (71,4 %) и смешанном (68 %) фенотипах ХОБЛ. В этих же фенотипах преобладала хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2-й степени тяжести.

У пациентов с бронхитическим фенотипом выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение хронической ишемии мозга (ХИМ) (31,4 %), сахарного диабета (СД) (28,5 %) и ишемической болезни сердца (ИБС) (25,7 %). Различий по другим заболеваниям не выявлено. По факту значение индекса коморбидности зависит как от сопутствующих заболеваний, так и от возраста. Данное предположение было реализовано при проведении анализа взаимосвязи этих факторов в различных фенотипах. У пациентов с эмфизематозным фенотипом преимущественное влияние на индекс коморбидности оказывал возраст ($r = 0,536$, $p < 0,001$), в то время как между сопутствующими заболеваниями и изучаемым индексом Charlson выявлена слабая прямая корреляция ($r = 0,357$, $p = 0,012$). При бронхитическом фенотипе, напротив, выявлена умеренная корреля-

ционная зависимость от сопутствующей патологии ($r = 0,559$, $p < 0,001$). У пациентов со смешанным фенотипом установлена умеренная взаимосвязь с возрастом пациентов ($r = 0,461$, $p < 0,001$), так и наличием сопутствующей патологии ($r = 0,474$, $p < 0,001$). У пациентов с фенотипом ХОБЛ+БА корреляций не обнаружено. При определении взаимосвязи между тяжестью заболевания и коморбидностью выявлена прямая умеренная корреляционная связь между значениями индексов ADO и Charlson у пациентов с эмфизематозным ($r = 0,407$, $p < 0,04$) и смешанным ($r = 0,537$, $p < 0,001$) фенотипами. У пациентов бронхитического и ХОБЛ + БА фенотипов подобных взаимосвязей не выявлено.

В соответствии с рекомендациями GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких) пациентам проведено обоснованное разделение на категории, при которых учитываются количество обострений за 1 год и баллов по шкале mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) и CAT (COPD Assessment Test) [10]. По расчетным значениям у всех пациентов по шкалам mMRC или CAT количество баллов находилось в параметрах ≥ 2 и ≥ 10 соответственно, то в зависимости от частоты обострений они получили уровень категории D и B.

Категория D с высоким риском обострений и выраженными симптомами заболевания являлась основной во всех фенотипах, при этом ее преобладание у 98 % пациентов с фенотипом ХОБЛ+БА было статистически значимым ($p = 0,038$). Пациенты категории B – с низким риском обострений, но с выраженными симптомами заболеваний чаще встречались в бронхитическом фенотипе (14,3 %).

Распределение сопутствующих заболеваний у пациентов с разными фенотипами ХОБЛ

Сопутствующие заболевания	Общее количество, n (%)	Фенотипы ХОБЛ				P-value
		эмфизематозный	бронхитический	смешанный	ХОБЛ + БА	
АГ, n (%)	161 (73,5)	35 (70)	23 (65,7)	39 (78)	64 (74,4)	0,647
ХСН, n (%)	140 (63,9)	31 (64,5)	25 (71,4)	34(68)	50 (58,1)	0,481
1 ст., n (%)	55 (39,2)	12 (25)	8 (22,9)	9 (18)	26 (30,2)	0,099
2 ст., n (%)	85 (60,7)	19 (39,6)	17 (48,6)	25 (50)	24 (27,9)	
Хронический гастродуоденит, n (%)	95 (43,4 %)	23 (47,9 %)	10 (28,5 %)	24 (48 %)	38 (44,1 %)	0,264
СД, n (%)	33 (15,1)	3 (6,3)	10 (28,5)	6 (12)	14 (16,2)	0,039
ИБС, n (%)	29 (13,2)	2 (4,2)	9 (25,7)	5 (10)	13 (15)	0,031
ХИМ	25 (11,4)	3 (6,2)	11 (31,4)	3 (6)	8 (9,3)	<0,001
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	21 (9,6)	5 (10,4)	2 (5,7)	5 (10)	9 (10,5)	0,867
Фибрилляция предсердий, n (%)	15 (6,8)	4 (8,3)	4 (11,1)	5 (10)	4 (2,2)	0,183

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХИМ (хроническая ишемия мозга)

Во всех исследуемых фенотипах превалировали случаи тяжелого и крайне тяжелого течения ХОБЛ. Крайне тяжелая степень статистически значимо ($p < 0,01$) отмечалась при эмфизематозном (65 %) и смешанном (54 %) фенотипах. Аналогичное клиническое течение при бронхитическом и ХОБЛ+БА фенотипах составило соответственно 31 и 28 %. Дыхательная недостаточность (ДН) 1-й степени статистически значимо ($p < 0,05$) регистрировалась с большей частотой у пациентов фенотипа ХОБЛ+БА. К особенностям других фенотипов следует отнести преобладание случаев ДН 2-й степени. У 68 % пациентов со смешанным фенотипом по сравнению с другими фенотипическими вариантами ХОБЛ чаще диагностировалось ХЛС ($p < 0,001$).

Анализ фармакотерапии в амбулаторных условиях (табл. 4) показал, что из 219 только 143 (65,3 %) пациента с ХОБЛ получали регулярную базисную терапию. Из медицинской документации установлено, что по материальным и иным причинам без стандартной бронхолитической терапии оказались 39 (17,8 %) пациентов преимущественно бронхитического 11 (31,4 %) и смешанного 14 (28 %) фенотипов ($p = 0,005$). 37 (16,9 %) всех пациентов с ХОБЛ отдавали предпочтение короткодействующим бронхолитикам по требованию.

В проводимой симптоматической терапии в 29 (13,2 %) случаях использована комбинация КДБА/КДАХ, а в 8 (3,7 %) случаях – КДБА. Таким образом, 76 (34,7 %) пациентов не получали базисную терапию. В большинстве случаев это были пациенты бронхитического 15 (42,9 %) и смешанного 27 (54 %) фенотипов. Данные различия в отсутствии базисной терапии имели статистическую значимость ($p = 0,002$).

Базисную терапию в тройной комбинации (ДДБА + ДДАХ + ИГКС) в общей сложности получили 96 (67,1 %) пациентов с ХОБЛ. Ее максимальное применение отмечалось в терапии 49 (57 %) пациентов с фенотипом ХОБЛ+БА и, напротив, существенно меньше у 11 (22 %) пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ. Нами проанализированы не только частота применения, но и особенности комбинаций бронходилататоров при различных фенотипах ХОБЛ. Тройная комбинация достигалась различным сочетанием препаратов. Наиболее часто у 93 (65 %) пациентов использовалась фиксированная комбинация ДДБА + ИГКС с добавлением ДДАХ, представленной в большинстве случаев 76 (53,1 %) комбинацией будесонида и формотерола с тиотропия бромидом. Применение фиксированных комбинаций формотерол + беклометазон 12 (8,4 %) и салметерол + флутиказон 4 (2,8 %) с тиотропия бромидом высокой востребованности не имело. В амбулаторной практике к первой вышеуказанной комбинации были привлечены 12 (8,4 %) пациентов и ко второй – 4 (2,8 %). Фиксированная комбинация салметерол + флутиказон применялась только в фенотипе ХОБЛ+БА. Из табл. 4 следует, что тройная комбинация бронхолитиков у 3 (2,1 %) пациентов была представлена фиксированной комбинацией ДДАХ+ДДБА с ИГКС. 19 (13,3 %) пациентов получали комбинацию ИГКС + ДДБА без статистически значимого различия по фенотипам ($p = 0,841$). Комбинацию двух бронходилататоров (ДДБА+ДДАХ) в одном ингаляционном средстве доставки получали 13 (9,1 %) человек с одинаковой частотой во всех фенотипах ($p = 0,780$). Крайне редким

случаем явилось применение 1 (0,7 %) пациентом комбинации ИГКС с ДДАХ. В качестве базисной монотерапии 12 (8,4 %) пациентов с различными

фенотипами ХОБЛ получали только ДДАХ и только 2 (1,4 %) пациента со смешанным и ХОБЛ+БА фенотипами использовали ИГКС.

Таблица 4

Фармакотерапия пациентов с ХОБЛ в амбулаторных условиях

Варианты терапии	Фенотипы ХОБЛ				P-value
	эмфизематозный (n = 48)	бронхитический (n = 35)	смешанный (n = 50)	ХОБЛ + БА (n = 86)	
Без базисной терапии, n (%), из них:	14 (29,2) <i>p</i> ₃ *	15 (42,9) <i>p</i> ₄ *	27 (54) <i>p</i> ₁ *, <i>p</i> ₄ *	20 (23,3) <i>p</i> ₂ *, <i>p</i> ₃ *	0,002
Только КДБА/КДАХ, n (%)	8 (16,7)	4 (11,4)	13 (26)	12 (14)	0,238
Без бронхолитической терапии, n (%)	6 (12,5) <i>p</i> ₂ *, <i>p</i> ₃ *	11 (31,4) <i>p</i> ₁ *, <i>p</i> ₄ *	14 (28) <i>p</i> ₁ *, <i>p</i> ₄ *	8 (9,3) <i>p</i> ₂ *, <i>p</i> ₃ *	0,005
ИГКС, n (%)	–	–	1 (2)	1 (1,2)	0,688
ДДАХ, n (%)	2 (4,2)	2 (5,7)	5 (10)	3 (3,5)	0,425
ИГКС + ДДБА, n (%)	4 (8,3)	4 (11,4)	3 (6)	8 (9,3)	0,841
ИГКС + ДДАХ, n (%)	1 (2,1)	–	–	–	–
ДДБА + ДДАХ, n (%)	4 (8,3)	1 (2,9)	3 (6)	5 (5,8)	0,780
ИГКС + ДДБА + ДДАХ, n (%)	23 (47,9)	13 (37,1) <i>p</i> ₄ *	11 (22) <i>p</i> ₄ *	49 (57) <i>p</i> ₂ *, <i>p</i> ₃ *	<0,001

Примечание: КДБА – короткодействующие β2-агонисты, КДАХ – короткодействующие антихолинергетики, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики, ДДБА – длительнодействующие β2-агонисты. фенотипа ХОБЛ + БА. * *p* – уровень статистической значимости <0,05; *p*₁ – в сравнении с группой пациентов эмфизематозного фенотипа; *p*₂ – в сравнении с группой пациентов бронхитического фенотипа; *p*₃ – в сравнении с группой пациентов смешанного фенотипа; *p*₄ – в сравнении с группой пациентов.

Суммарное количество получивших ИГКС в качестве монотерапии или в комбинации составило 119 пациентов с различными фенотипами ХОБЛ. В этой связи, руководствуясь рекомендациями GOLD, мы проанализировали взаимосвязь уровня эозинофилов в периферической крови с назначением ИГКС. При уровне эозинофилов крови в диапазоне 100–300 клеток в 1 мкл допускается назначение ИГКС, при значении эозинофилов свыше 300 клеток в 1 мкл эти препараты рекомендуется включать в схему стандартной терапии [10]. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями ИГКС назначают больным с ХОБЛ с частыми обострениями (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) [6].

Наряду с определением уровня эозинофилов в анализ было включено изучение влияния таких факторов, как частота обострений, фенотип и степень тяжести ХОБЛ. Априори влияние вышеперечисленных факторов должно учитываться при назначении ИГКС.

Содержание эозинофилов в интервале 100–300 клеток в 1 мкл при поступлении в стационар выявлено у 71 (32,4 %) пациентов, свыше этого показателя – у 10 (4,6 %). Учитывая малую частоту выявления уровня эозинофилов >300 клеток в 1 мкл, для работы принят вариант анализа, предусматривающий изучение взаимосвязи уровней эозинофилов (>100 клеток в 1 мкл) с назначением ИГКС. Расчет показал, что уровень эози-

нофилов, превышающий 100 клеток в 1 мкл, был зарегистрирован у 81 (37 %) пациентов. Следует отметить, что из них 45 (55,6 %) получали ИГКС. Оставшиеся 36 (44,4 %) пациентов аналогичную группу препаратов не использовали (ОШ 0,633; ДИ 0,369–1,086). На основании полученных данных следует считать, что статистически значимая связь между уровнем эозинофилов в периферической крови и назначением ИГКС отсутствовала (*V* = 0,019; *p* = 0,782).

Частые обострения отмечались у 204 (93,2 %) пациентов с ХОБЛ, из них только 117 (57,4 %) получали ИГКС (ОШ 8,741, ДИ 1,923–39,743). Среди 119 пациентов, получивших ИГКС, у 117 (98 %) отмечались частые обострения ХОБЛ, однако у пациентов без ИГКС аналогичные по частоте обострения достигали 87 (87 %). Между назначениями ИГКС и частотой обострений была выявлена средняя прямая статистически значимая связь (*V* = 0,22; *p* < 0,001). При анализе назначения ИГКС в зависимости от фенотипа заболевания также были выявлены статистически значимые различия (*p* < 0,001). Наибольшая частота назначения ИГКС (68,6 %) отмечалась у пациентов с фенотипом ХОБЛ+ БА. Применение ИГКС у пациентов с эмфизематозным и бронхитическим фенотипами составило соответственно 58,3 и 48,5 %. В группе пациентов со смешанным фенотипом ИГКС были назначены у 30 %. В итоге между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь (*V* = 0,17; *p* < 0,001).

Анализ фармакотерапии в условиях стационара показал, что все пациенты с различными фенотипами ХОБЛ получали короткодействующие бронхолитики (табл. 5). Средствами доставки КДАХ у 64,4 % пациентов являлись ДАИ, у 28,3 % – через небулайзер. У пациентов с эмфизематозным типом заболевания применение КДАХ в редких случаях осуществлялось в комбинации с КДБА, в то время как при других фенотипах КДБА использовались самостоятельно. Базисную терапию назначали 188 (85,8 %) пациентам всех фенотипов, при этом полный охват таковой терапией, был при эмфизематозном фенотипе. Возможности обеспечить госпитализированных пациентов трехкомпонентной базисной терапией составили 50,7 %. Статистически значимо ($P = 0,012$) данная терапия чаще (62,8 %) назначалась пациентам фенотипа ХОБЛ + БА, но значительно реже (34 %) при смешанном фенотипе. Более частое назначение тройной базисной терапии ассоциируется в нашем исследовании с преобладанием среди госпи-

тализированных больных с тяжелым течением ХОБЛ. По факту установлено, что при всех фенотипах ХОБЛ превалировала комбинация препаратов Будесонид + Формотерол + Тиотропия бромид. В качестве дополнительного препарата в программу терапии тяжелого обострения ХОБЛ у 134 (61,2 %) пациентов был включен аминофиллин. Для оптимизации эффектов противовоспалительной терапии у 175 (79,9 %) из числа госпитализированных пациентов использовали системные глюкокортикостероиды. С наибольшей частотой назначения эти препараты применялись при смешанном (82 %) и ХОБЛ + БА (88,4 %) фенотипах ($P = 0,006$).

Мукоактивная терапия была представлена у 161 (73,5 %) пациента преимущественно амброгексалом и в меньшей степени ацетилцистеином 12 (5,5 %). Препарат амброксол получил частое (90 %) назначение при смешанном фенотипе ($P = 0,012$), поэтому ацетилцистеин в терапии ХОБЛ с данным фенотипом не использовался.

Таблица 5

Фармакотерапия пациентов с ХОБЛ в условиях пульмонологического стационара

Препараты	Фенотипы				P-value
	эмфизематозный (n = 48)	бронхитический (n = 35)	смешанный (n = 50)	ХОБЛ + БА (n = 86)	
КДАХ, n (%)	40 (83,3) p_2^*, p_3^*, p_4^*	19 (54,3) p_1^*	30 (60) p_1^*	52 (60,5) p_1^{**}	0,018
КДАХ – небулайзер, n (%)	8 (16,7)	12 (34,3)	16 (32)	26 (30,2)	0,230
КДБА, n (%)	3 (6,25)	4 (11,4)	4 (8)	8 (9,3)	0,859
ИГКС, n (%)	4 (8,3)	–	8 (16)	9 (10,5)	0,101
ДДАХ, n (%)	3 (6,25)	4 (11,4)	6 (12)	4 (4,7)	0,358
ИГКС + ДДБА, n (%)	10 (20,8)	6 (17,4)	6 (12)	14 (16,3)	0,705
ИГКС + ДДАХ, n (%)	2 (4,9) p_4^*	2 (5,7) p_4^*	5 (10) p_4^*	–	0,04
ДДБА + ДДАХ, n (%)	5 (10,4)	2 (5,7)	3 (6)	5 (5,8)	0,747
ИГКС + ДДБА + ДДАХ, n (%)	24 (50)	16 (45,7)	17 (34) p_4^*	54 (62,8) p_3^*	0,012
Эуфиллин, n (%)	27 (56,3)	18 (51,4)	34 (68)	55 (64)	0,409
Системные ГКС, n (%)	35 (72,9) p_4^*	23 (65,7) p_4^*	41 (82)	76 (88,4) p_1^*, p_2^*	0,006
Амброксол, n (%)	31 (64,5) p_3^*	22 (62,9) p_3^*	45 (90) p_1^*, p_2^*, p_4^*	63 (73,3) p_3^*	0,012
Ацетилцистеин, n (%)	4 (8,3)	4 (11,4)	–	4 (4,7)	0,105

Примечание: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты, КДАХ – короткодействующие антихолинергетики, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики, ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты. * p – уровень статистической значимости <0,05; p_1 – в сравнении с группой пациентов эмфизематозного фенотипа; p_2 – в сравнении с группой пациентов бронхитического фенотипа; p_3 – в сравнении с группой пациентов смешанного фенотипа; p_4 – в сравнении с группой пациентов фенотипа ХОБЛ + БА.

Таким образом, максимально распространенным фенотипом ХОБЛ в Астраханском регионе оказался ХОБЛ + БА. По результатам исследования его частота встречаемости в общей выборке пациентов значитель-

но превышала таковой показатель по итогам исследований, проведенных в России и Испании [7, 11]. Среди пациентов с вышеназванным фенотипом наиболее часто встречались женщины и бывшие курильщики, что

соответствовало аналогичным тенденциям в российском многоцентровом обсервационном исследовании SUPPORT [7].

У пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами отмечалось тяжелое и крайне тяжелое течение ХОБЛ, что явилось клиническим отличием от бронхитического и ХОБЛ + БА фенотипов. Сравнительный анализ позволил определить результаты интегральной оценки тяжести состояния пациентов на основе расчета индекса ADO, значение которого соответствовало меньшему количеству баллов при бронхитическом и ХОБЛ + БА фенотипах. Следует отметить, что при последнем фенотипе отмечалась менее выраженная ДН и, напротив, при остальных фенотипах преобладала ДН2. У пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ нередко диагностировалось ХЛС.

Анализ данных клинического ведения пациентов выявил у большинства пациентов с различными фенотипами наличие частых обострений ХОБЛ, что в целом согласуется с результатами исследования SUPPORT [7]. Определяющей причиной подобных особенностей течения ХОБЛ в нашем регионе может являться постоянство длительного активного курения. Пагубным примером выступает курение у 36 % пациентов с тяжелым течением ХОБЛ. Важным аргументом негативного влияния этого фактора является высокий индекс курильщика, составивший в общей группе 84 %.

Таким образом, все вышеизложенное позволило нам отнести 96 % пациентов с ХОБЛ в Астраханском регионе к категории D. При этом показатель нашего региона превысил аналогичное значение (74,3 %) в исследовании SUPPORT [7]. В то же время завершённые исследования в ряде зарубежных стран (Испания, Центральная и Восточная Европа) свидетельствуют о существенном снижении процентной доли больных ХОБЛ с категориями D и B [5, 11]. Различия результатов исследований можно связать с тем фактом, что мы изучали пациентов, находящихся в стационаре, а не в амбулаторных условиях, как в вышеуказанных исследованиях.

Использование полученных доказательств о различных клинических типах пациентов с ХОБЛ позволило нам расширить понимание роли коморбидной патологии. Из коморбидных заболеваний при всех фенотипах ХОБЛ у госпитализированных пациентов часто встречались АГ и ХСН. Полученные данные о преобладании коморбидной кардиоваскулярной патологии совпадают с результатами других исследований в России и за рубежом [11, 12]. Заболевания сердечно-сосудистой системы существенно отягощают тяжесть состояния и нарушения легочной вентиляции у пациентов с ХОБЛ, способствуя увеличению частоты госпитализаций и смертности [13, 14]. Региональным аспектом коморбидной патологии у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ может считаться высо-

кая частота встречаемости таких конкурирующих заболеваний как ХИМ, ИБС и СД.

Наряду с анализом структуры коморбидной патологии, рассчитан индекс коморбидности и определено его влияние на выживаемость пациента при различных клинических фенотипах ХОБЛ.

По расчетным данным медиана индекса коморбидности Charlson составила 5 баллов. Данное значение ассоциировалось с высоким риском смерти пациентов и определяло прогноз 10-летней выживаемости не более 21 %. Выявлено различное влияние его составляющих на общий показатель и соответственно на прогноз выживаемости. Сопутствующие заболевания оказывали большее влияние на увеличение индекса коморбидности и выживаемости при бронхитическом и смешанном фенотипах. Влияние возраста больше отмечалось при эмфизематозном и смешанном фенотипах ХОБЛ. Также нами было выявлено умеренное влияние тяжести заболевания на индекс коморбидности.

Исследование также выявило факты реальной клинической практики, которые нередко отличались от известных рекомендаций GOLD, на основе которых формируются национальные рекомендации Российского Респираторного Общества [6, 10]. Анализ базисной терапии ХОБЛ в амбулаторно-поликлинических условиях выявил достаточно низкую приверженность к применению современных бронхолитических препаратов. Вместе с тем полученные данные явно не отличались от результатов исследований в других российских регионах. Так, по данным Архипова В.В. и соавторов, весомое количество пациентов, включая пациентов категории D, лечились только КДБА. По факту аналогичные результаты имели место и в других странах, где около половины пациентов с ХОБЛ получали поддерживающую терапию бронхолитиками [3, 5, 11]. Следует отметить, что подобную терапию чаще всего получали пациенты с бронхитическим и смешанным фенотипами. Возможно более «легкое» течение бронхитического фенотипа создает ощущение мнимого благополучия, в связи с чем пациенты долгое время используют только короткодействующие бронхолитики по требованию. Однако отсутствие базисной терапии создает условия для прогрессирования коморбидности.

Результаты исследования показали высокую частоту назначения ИГКС в монотерапии и в комбинации с бронхолитиками. В отличие от наших результатов в исследовании SUPPORT менее половины пациентов категории D получали ИГКС [7]. Как и в нашем исследовании частота назначения ИГКС превалировала у пациентов с фенотипом ХОБЛ + БА. Ученые, проводившие поперечное исследование по изучению фенотипов и лечения у пациентов с ХОБЛ в Китае, напротив, пришли к выводу о недостаточном использовании ИГКС в данном фенотипе [4].

Назначение ИГКС может приводить как к положительным, так и нежелательным эффектам, поэтому необходимо иметь обоснованные критерии для назначения препаратов этой группы. Необходимость применения ИГКС, согласно клиническим рекомендациям, зависит от трех основных факторов – выраженности симптомов ХОБЛ, частоты предшествующих обострений и уровня эозинофилов. По результатам исследования решающим фактором для назначения ИГКС являлась частота обострений ХОБЛ. ИГКС чаще всего комбинировались с двумя бронхолитиками в составе тройной терапии. Напротив, в исследовании SUPPORT пациенты в равном соотношении получали как двойную, так и тройную терапию. Согласно клиническим рекомендациям, добавление комбинации ИГКС/ДДБА к тиотропия бромиду приводит к улучшению легочной функции, качества жизни и к дополнительному уменьшению частоты обострений, особенно тяжелых [6]. В GOLD также приводятся данные рандомизированных контролируемых исследований, показывающие, что тройные комбинации ДДБА/ДАДХ/ИГКС снижают смертность по сравнению с ДДХА, ДДБА/ДДАХ или ДДБА/ИГКС [10, 15]. Преобладание в базисной терапии тройной комбинации препаратов особенно в эмфизематозном типе объясняется тяжестью течения этого фенотипа, а у пациентов ХОБЛ + БА необходимостью лечения БА. Обращает внимание низкая частота использования тройной терапии у пациентов смешанного фенотипа, и, напротив, преобладание назначения системных глюкокортикостероидов во время госпитализации.

Наибольшее назначение системных ГКС в стационаре отмечалось у пациентов смешанного и ХОБЛ+БА фенотипов, возможно, это можно объяснить преобладанием в этих группах пациентов категории D.

В заключение клинического разбора фармакотерапии следует отметить недостаточное назначение ацетилцистеина и карбоцистеина, которые наряду с изученными свойствами обладают антиоксидантным действием и способны уменьшать число обострений ХОБЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования, были установлены 4 фенотипа ХОБЛ: эмфизематозный, бронхитический, смешанный и ХОБЛ + БА. Среди исследуемых пациентов, чаще всего (39,3 %) встречался фенотип ХОБЛ + БА, при этом наиболее тяжелое течение ХОБЛ было характерно для пациентов эмфизематозного и смешанного фенотипов, что в целом согласуется с результатами исследования SUPPORT в других регионах России.

Региональной особенностью течения ХОБЛ являлась высокая частота встречаемости у пациентов бронхитического фенотипа конкурирующих сосудистых заболеваний, таких как ХИМ, ИБС и СД.

Анализ проводимой фармакотерапии в амбулаторных и стационарных условиях показал ряд особенностей в лечении исследуемых пациентов. Выявлена низкая приверженность в применении базисной бронходилатационной терапии в амбулаторной практике, составившей 34,7 % случаев, преимущественно в бронхитическом (42,9 %) и смешанном (54 %) фенотипах. Недостаточное применение базисной терапии создает условия для прогрессирования коморбидности, тем самым существенно отягощая течение ХОБЛ, способствуя снижению выживаемости пациентов в перспективе ближайшего десятилетия, что требует дальнейшей интенсификации в обеспечении пациентов препаратами базисной терапии, в особенности препаратов, включающих тройную бронходилатационную терапию, что будет способствовать улучшению легочной функции, качества жизни и к дополнительному уменьшению частоты тяжелых обострений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Corlateanu A., Mendez Y., Wang Y. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art. *Pulmonology*. 2020;26(2):95–100. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.10.006.
2. Трушенко Н.В., Сопова М.И., Сопова В.И. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких – путь к персонализированной терапии. *Практическая пульмонология*. 2019;3:32–39.
3. Lazić Z., Stanković I., Milinković B. et al. Characteristics of COPD Phenotypes in Serbia. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021;16(16):643–654. doi: 10.2147/COPD.S300693.
4. Bao H., Jia G., Cong S. et al. Phenotype and management of chronic obstructive pulmonary disease patients in general population in China: a nationally cross-sectional study. *Nature Partner Journals Primary Care Respiratory Medicine*. 2021; 31(1):32. doi: 10.1038/s41533-021-00243-x.
5. Kania A., Krenke R., Kuziemski K. et al. Distribution and characteristics of COPD phenotypes – results from the Polish sub-cohort of the POPE study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;13:1613–1621. doi: 10.2147/COPD.S154716.
6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356–392. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
7. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:3255–3262. doi: 10.2147/COPD.S142997.
8. Кочетова Е.В. Комплексная оценка больных хронической обструктивной болезнью легких с помощью многокомпонентного индекса ADO и индекса коморбидности

Charlson. *Медицинский совет*. 2018;12:182–184. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-182-184.

9. Charlson M.E., Pompei P. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

10. Halpin D.M.G., Krinner J.G., Papi A. et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(1):24–36. doi: 10.1164/rccm.202009-3533SO.

11. Miravittles M., Barrecheguren M., Roman-Rodriguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(8):992–998. doi: 10.5588/ijtld.15.0021.

12. Кузьмичев Б.Ю., Прокофьева Т. В., Полунина О.С., Воронина Л.П. Частота осложнений инфаркта миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в зависимости от уровня гомоцистеина. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020;27(2):39–40. doi: 10.24411/1609-2163-2020-16632.

13. Беккер К.Н., Мишланов В.Ю., Каткова А.В. и др. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(1):24–30. doi: 10.20969/VSKM.2019.

14. Карнаушкина М.А., Федосенко С.В., Сазонов А.Э. и др. Клинико-функциональные фенотипы хронической обструктивной болезни легких, их влияние на тяжесть течения заболевания и прогностическое значение при оценке риска прогрессирования болезни. *Клиническая медицина*. 2016;94(6):613–619. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-613-19

15. Terry P.D., Dhand R. Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports. *Advances in Therapy*. 2020;37(5):1812–1828. doi: 10.1007/s12325-020-01289-y.

REFERENCES

1. Corlateanu A., Mendez Y., Wang Y. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art. *Pulmonology*. 2020;26(2):95–100. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.10.006.

2. Trushenko N.V., Sopova M.I., Sopova V.I. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes – the way to personalized therapy. *Prakticheskaja pul'monologija = Practical pulmonology*. 2019;3:32–39. (In Russ.).

3. Lazić Z., Stanković I., Milinković B. et al. Characteristics of COPD Phenotypes in Serbia. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021;16(16):643–654. doi: 10.2147/COPD.S300693.

4. Bao H., Jia G., Cong S. et al. Phenotype and management of chronic obstructive pulmonary disease patients in general population in China: a nationally cross-sectional study. *Nature Partner Journals Primary Care Respiratory Medicine*. 2021;31(1):32. doi: 10.1038/s41533-021-00243-x.

5. Kania A., Krenke R., Kuziemski K. et al. Distribution and characteristics of COPD phenotypes – results from the Polish sub-cohort of the POPE study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;13:1613–1621. doi: 10.2147/COPD.S154716.

6. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pul'monologija = Pulmonology*. 2022;32(3):356–392. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392..

7. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:3255–3262. doi: 10.2147/COPD.S142997.

8. Kochetova E.V. Comprehensive assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease using the multi-component ADO index and Charlson comorbidity index. *Meditsinskii sovet = Medical advice*. 2018;12:182–184. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-182-184.

9. Charlson M.E., Pompei P. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

10. Halpin D.M.G., Krinner J.G., Papi A. et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(1):24–36. doi: 10.1164/rccm.202009-3533SO.

11. Miravittles M., Barrecheguren M., Roman-Rodriguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(8):992–998. doi: 10.5588/ijtld.15.0021.

12. Kuzmichev B.Y., Prokofieva T.V., Polunina O.S., Voronina L.P. The frequency of complications of myocardial infarction against the background of various phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease depending on the level of homocysteine. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij = Herald of New Medical Technologies*. 2020;27(2):39–40. (In Russ.) doi: 10.24411/1609-2163-2020-16632.

13. Becker K.N., Mishlanov V.Y., Katkova A.V. et al. Prevalence of cardiovascular pathology in patients with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019;12(1):24–30. (In Russ.) doi: 10.20969/VSKM.2019.

14. Karnaushkina M.A., Fedosenko S.V., Sazonov A.E. et al. Clinical and functional phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease, their effect on the severity of the course of the disease and prognostic significance in assessing the risk of disease progression. *Clinical medicine = Clinical medicine*. 2016;94(6):613–619. (In Russ.) doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-613-19.

15. Terry P.D., Dhand R. Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports. *Advances in Therapy*. 2020;37(5):1812–1828. doi: 10.1007/s12325-020-01289-y.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Владимир Иванович Петров – академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; brain@sprintnet.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5177-846X>

Екатерина Алексеевна Орлова – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии Астраханского государственного медицинского университета, Астрахань, Россия, eorlova56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>

Инна Петровна Дорфман – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; inna1977@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1561-0592>

Михаил Александрович Орлов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; orlovdoc56@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8995-6572>

Ольга Викторовна Шаталова – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; shov_med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7311-4549>

Кристина Александровна Татжикина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; tatzhikova_k_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3757-8757>

Статья поступила в редакцию 06.09.2023; одобрена после рецензирования 21.12.2023; принята к публикации 15.02.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Vladimir I. Petrov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; brain@sprintnet.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5177-846X>

Ekaterina A. Orlova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology of Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, eorlova56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>

Inna P. Dorfman – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; inna1977@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1561-0592>

Mikhail A. Orlov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; orlovdoc56@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8995-6572>

Olga V. Shatalova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; shov_med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7311-4549>

Kristina A. Tatzhikova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; tatzhikova_k_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3757-8757>

The article was submitted 06.09.2023; approved after reviewing 21.12.2023; accepted for publication 15.02.2024.