

Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-study

К.А.Зыков^{1,2}, С.И.Овчаренко³, С.Н.Авдеев^{1,3}, А.В.Жестков⁴, М.М.Илькович⁵, В.А.Невзорова⁶,
У.Р.Фархутдинов⁷, Р.Ф.Хамитов⁸, А.В.Рвачева², А.Г.Чучалин⁹

- 1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;
- 3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Российская Федерация, Дальневосточный федеральный округ, Приморский край, Владивосток, проспект Острякова, 2;
- 7 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;
- 8 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Казань, ул. Бултерова, 49;
- 9 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Информация об авторах

Зыков Кирилл Алексеевич — д. м. н., профессор Российской академии наук, заместитель директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональной патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 413-61-50; e-mail: kirillaz@inbox.ru

Овчаренко Светлана Ивановна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-45-23; e-mail: svetfk@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения Научно-исследовательский институт пульмонологии. Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Жестков Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Илькович Михаил Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последилового образования, директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-32; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru

Невзорова Вера Афанасьевна — д. м. н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4232) 45-63-67; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Фархутдинов Усман Раульевич — д. м. н., профессор кафедры профилактики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (347) 272-41-73; e-mail: babe@bk.ru

Хамитов Рустэм Фидагевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 224-51-31; e-mail: rhamitov@mail.ru

Рвачева Анна Валерьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 661-16-37; e-mail: arvatcheva@mail.ru

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой значительную проблему для российского здравоохранения. При выделении различных клинических фенотипов заболевания подходы к лечению пациентов с этой патологией возможно индиви-

дуализировать, однако данных о фенотипических характеристиках пациентов с ХОБЛ в странах Восточной и Центральной Европы недостаточно. **Материалы и методы.** Приведены данные амбулаторных пациентов с ХОБЛ ($n = 356$) со стажем курения > 10 пачко-лет, включенных в исследование в случайном порядке без предварительного отбора или приглашения. У 57,6 % больных частых обострений не наблюдалось. Пациентов с частыми обострениями выявлено 33,7 %, при этом без наличия хронического бронхита (ХБ) — 9,3 %, с наличием ХБ — 24,4 %. Сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ выявлено у 8,7 % включенных больных. В соответствии с критериями Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2011) к группе А относились 7 % включенных в исследование больных, к группам В, С и D — 26,4, 4,2 и 63,4 % пациентов соответственно. **Результаты.** По результатам российской части международного исследования *Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe (POPE)* представлены данные о клинических фенотипах ХОБЛ у российских пациентов с верифицированным диагнозом ХОБЛ. Приведена детальная характеристика спирометрических данных, коморбидной патологии и назначаемых лекарственных препаратов в зависимости от клинических фенотипов. Выявлен высокий уровень назначения ингаляционных глюкокортикостероидов, которые даже пациенты без частых обострений получали в 54 % случаев. **Заключение.** Полученные данные окажут существенную помощь при разработке оптимальных подходов к устранению различий между рекомендациями по ведению пациентов с ХОБЛ и реальной клинической практикой. **Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, фенотипы, лечение, коморбидные заболевания, клиническая практика.

Для цитирования: Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., Жестков А.В., Илькович М.М., Невзорова В.А., Фархутдинов У.Р., Хамитов Р.Ф., Рвачева А.В., Чучалин А.Г. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-study. *Пульмонология*. 2020; 30 (1): 42–52. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52

Phenotypic characteristics of COPD patients with a smoking history in POPE-study in the Russian Federation

Kirill A. Zykov^{1,2}, Svetlana I. Ovcharenko³, Sergey N. Avdeev^{1,3}, Aleksandr V. Zhestkov⁴, Mikhail M. Il'kovich⁵, Vera A. Nevzorova⁶, Usman R. Farkhutdinov⁸, Rustem F. Khamitov⁸, Anna V. Rvacheva², Aleksandr G. Chuchalin⁹

1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

2 – A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Moscow: Moscow, ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia;

3 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;

4 – Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Chapayevskaya 89, Samara, 443099, Russia;

5 – Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197089, Russia;

6 – Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pr. Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia;

7 – Bashkir State Medical University: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Bashkortostan Republic, Russia;

8 – Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia;

9 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

Kirill A. Zykov, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Academic Affairs and Innovation, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Laboratory of Pulmonology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 413-61-50; e-mail: kirillaz@inbox.ru

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Department No.1 of General Internal Medicine, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 248-45-23; e-mail: svetfk@mail.ru

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of pulmonology Department of Postgraduate School, Director of Interstitial and Orphan Lung Diseases Research Institute of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-32; e-mail: mih.il'kovich@yandex.ru

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4232) 45-63-67; e-mail: vgm.nauka@mail.ru

Usman R. Farkhutdinov, Doctor of Medicine, Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4232) 45-63-67; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Rustem F. Khamitov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (843) 224-51-31; e-mail: rhamitov@mail.ru

Anna V. Rvacheva, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Pulmonology, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 661-16-37; e-mail: arvacheva@mail.ru

Aleksandr G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmo@pulmonology.ru

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is a significant problem for Russian healthcare. The identification of different clinical phenotypes of the disease may allow individualizing approaches to the treatment of patients with this pathology, while there is insufficient data on the phenotypic characteristics of patients with COPD in Eastern and Central Europe. **Methods.** The article presents data from 356 outpatient patients with COPD with a smoking history of more than 10 pack/years, who were included in the study randomly without prior selection or invitation. 57.6% of persons were patients without frequent exacerbations. Patients with frequent exacerbations were 33.7% (without the presence of chronic bronchitis — 9.3% and with the presence of chronic bronchitis — 24.4%). An overlap of bronchial asthma and COPD was revealed in 8.7% of the included patients. According to the GOLD (2011), 7% of patients belong to group A, 26.4% to group B, 4.2% to group C, and 63.4% to group D. **Results.** This paper presents the results of the Russian part of the international POPE-study (Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe), which contains data on COPD clinical phenotypes in Russian patients with a verified diagnosis of COPD. A detailed description of spirometric data, comorbid patholo-

gy, and prescribed medications depending on clinical phenotypes is given. A high level of administration of inhaled glucocorticosteroids was revealed, which even patients without frequent exacerbations received in 54% of cases. **Conclusion.** The obtained data will help to develop optimal approaches to eliminate discrepancies between clinical recommendations for managing patients with COPD and actual clinical practice in Russia.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, phenotypes, treatment, comorbid diseases, clinical practice.

For citation: Zikov K.A., Ovcharenko S.I., Avdeev S.N., Zhestkov A.V., Il'kovich M.M., Nevzorova V.A., Farkhutdinov U.R., Khamitov R.F., Ryacheva A.V., Chuchalin A.G. Phenotypic characteristics of COPD patients with a smoking history in POPE-study in the Russian Federation. *Russian Pulmonology*. 2020; 30 (1): 42–52 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являясь одной из основных причин смерти в мире, представляет собой не только медицинскую, но и важную социально-экономическую проблему [1].

До 2011 г. оценка тяжести течения ХОБЛ и подбор терапии проводились исключительно на основе показателя постбронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) у пациентов с признаками фиксированной бронхообструкции (соотношение ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 0,7) в соответствии с критериями актуальной на тот момент версии Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2011). При этом понимание того, что для полноценной оценки ХОБЛ только спирометрических параметров недостаточно, становится все актуальнее, т. к. отмечается лишь слабая корреляция между спирометрическими показателями, симптомами заболевания и статусом здоровья пациента [2], а тяжесть течения ХОБЛ далеко не всегда определяется степенью ограничения воздушного потока [3].

С учетом гетерогенности ХОБЛ возникла необходимость выделять отдельные группы пациентов на основании не только спирометрических показателей, но и выраженности симптомов и частоты обострений. Этот подход и составил основу редакции GOLD (2011) [3]. Появление в классификации ХОБЛ групп ABCD (GOLD) не всеми воспринято однозначно, однако с некоторыми изменениями это деление присутствует и в современной версии GOLD [1].

Различия в клинических проявлениях ХОБЛ стали основанием для формирования концепции клинических фенотипов, которые представляют собой «признак или совокупность признаков, характеризующих клинические проявления и значимые исходы заболевания, в т. ч. смерть пациента» [4]. В настоящее время не существует единого подхода к выделению конкретных фенотипов, в разных странах выделяется различное их число. Например, в Чехии – 6 вариантов (бронхитический, эмфизематозный, сочетание ХОБЛ с бронхоэктазами, сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА), ХОБЛ с частыми обострениями, ХОБЛ с легочной кахексией) [5], в Испании – 4 фенотипа (без обострений, с обострениями и клинической картиной хронического бронхита (ХБ), с обострениями и отсутствием клинической картины ХБ, а также сочетание БА и ХОБЛ). Именно испанский вариант как наиболее распространенный и обоснованный послужил прототипом деления на фенотипы в рамках проекта

Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe study (POPE-study).

Единая оценка фенотипических характеристик пациентов с ХОБЛ, проживающих в Центральной и Восточной Европе, позволяет провести сравнение особенностей течения заболевания в разных странах, наличия факторов риска, распространенности коморбидной патологии, а также различий в назначении терапии в условиях реальной клинической практики [6].

Материалы и методы

Проект POPE-study представляет собой международное многоцентровое наблюдательное поперечное исследование с участием больных ХОБЛ, проживающих в 11 странах Центральной и Восточной Европы и Российской Федерации. Обоснование, структура и методология исследования POPE-study подробно представлены в предшествующих международных публикациях [7].

Основной целью исследования POPE-study в России явилось определение распространенности фенотипов ХОБЛ в соответствии с predetermined критериями в случайной группе амбулаторных пациентов с ХОБЛ в стабильном состоянии в условиях реальной клинической практики. Вторичными целями исследования являлись анализ различий симптомов, спирометрических характеристик, сопутствующих заболеваний и терапии, стратифицированной согласно фенотипам [7].

В Российской Федерации набор пациентов проводился в 8 пульмонологических центрах.

В рамках исследования осуществлялось деление пациентов на 4 фенотипические группы [7, 8]:

- без частых обострений;
- с частыми обострениями и клиническими проявлениями ХБ;
- с частыми обострениями и отсутствием клинических проявлений ХБ;
- с сочетанием БА и ХОБЛ.

Частыми считались ≥ 2 среднетяжелых / тяжелых обострений за предшествующий год. У пациентов с фенотипом без обострений в течение последних 12 мес. отмечено максимум 1 обострение (независимо от степени тяжести). ХБ определялся при наличии кашля и экспекторации мокроты в течение как минимум 3 мес. за последние 2 года, не связанных с другими бронхолегочными процессами или поражением других органов и систем [7]. У пациентов с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями и отсутствием проявлений ХБ в анамнезе отмечено как

минимум ≥ 2 среднетяжелых / тяжелых обострений за предшествующий год, а периоды кашля и экспекторации мокроты продолжались в течение < 3 мес. за последние 2 года. В случае сочетания БА + ХОБЛ обострение определялось при установленном диагнозе БА в возрасте до 40 лет или на основании результатов положительного бронходилатационного теста в течение предыдущих 12 мес. с атопией и / или аллергией в анамнезе [7, 8].

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на группы в соответствии с критериями GOLD (2011) на основании показателей спирометрии (постбронходилатационный ОФВ₁), числа обострений за 1 год, результатов теста по оценке степени тяжести ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) и степени выраженности одышки по модифицированной шкале (Modified Medical Research Council – mMRC) [3].

В исследование были включены лица в возрасте от 40 лет с диагнозом ХОБЛ, подтвержденным постбронходилатационным модифицированным значением индекса Тиффно (ОФВ₁ / ФЖЕЛ, или индекс Генслера) $< 0,7$ во время стабильного состояния (≥ 4 нед. без обострения или ухудшения любой сопутствующей патологии). В исследование включались курящие в настоящее время со стажем курения > 10 пачко-лет и бывшие курильщики, а также лица с другими признанными факторами риска развития ХОБЛ, например профессиональными вредностями и / или экологическими факторами. В рамках данной статьи представлены только результаты обследования пациентов с факторами риска и курением.

Больные включались в исследование на амбулаторном приеме пульмонолога без предварительного отбора или приглашения в случайном порядке. Все пациенты подписывали информированное согласие для участия в исследовании. Для проведения исследования на территории России получено разрешение Межвузовского комитета по этике.

У каждого пациента оценивались жалобы, анамнез, в т. ч. атопический, наличие вредных привычек и других факторов риска развития ХОБЛ, число обострений ХОБЛ и сопутствующих заболеваний. Все пациенты осматривались пульмонологом, а диагноз ХОБЛ верифицировался руководителем соответствующего центра. Обострение ХОБЛ и его тяжесть устанавливались на основании жалоб пациента об усилении симптомов ХОБЛ, при которых требуется увеличение объема терапии. Обострения, для лечения которых использовались системные глюкокортикостероиды (ГКС) и / или антибактериальные препараты, рассценивались как среднетяжелые, при госпитализации – как тяжелые [7].

Коморбидная патология оценивалась на основании данных анамнеза и имевшейся у пациента документации. Бремя сопутствующей патологии определялось с использованием индекса коморбидности Чарльсона (Charlson comorbidity index) [9]. Данные легочной функции получены с использованием стандартного оборудования (компьютерных спиро-

метров) в соответствии с рекомендациями Американского торакального (American Thoracic Society – ATS) и Европейского респираторного (European Respiratory Society – ERS) обществ [10, 11] и нормативами Европейского сообщества угля и стали [12]. Также оценивалось любое фармакологическое и нефармакологическое лечение в течение 1 мес. до включения пациента в исследование.

Статистический анализ проводился с использованием компьютерной программы Statistica 7.0. Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали W-тест Шапиро–Уилка. Сравнение средних значений количественных непрерывных переменных между двумя независимыми группами проводилось с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Динамика повторных измерений оценивалась с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа (ANOVA) критерия Фридмана. Статистическое сравнение количественных признаков в нескольких параллельных группах проводилось с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа ANOVA – метода Краскела–Уоллиса. В случае если по результатам этого теста устанавливалось наличие статистически значимых различий, проводились дальнейшие попарные сравнения групп. Переменные представлены как абсолютные и относительные значения; среднее $\pm SD$ ($m \pm SD$) или медиана, дополненные 5-м и 95-м перцентилями. Статистическая значимость различий качественных признаков между группами пациентов проводилась с использованием точного теста Фишера. Уровень значимости для всех использованных критериев $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование проводилось с апреля 2014 г. по июль 2015 г. на территории Российской Федерации. В исследование были включены пациенты ($n = 381$) с диагнозом ХОБЛ; у 25 из них стаж курения отсутствовал. Демографические данные, симптомы, результаты оценки функции легких, наличие сопутствующих заболеваний и число обострений представлены в табл. 1. В анализ также включены лица ($n = 356$; возраст – $63,7 \pm 8,2$ года) со стажем курения ≥ 10 лет. Диагноз ХОБЛ установлен в возрасте $58,9 \pm 8,6$ года. Большая часть включенных пациентов ($n = 293$) были мужского пола; 55,6 % обследуемых на момент включения в исследование продолжали курить. Показатель ОФВ₁ составил в среднем $54,1 \pm 20,3$ % долж., выраженность клинических симптомов, рассчитанная с помощью CAT, – $16,9 \pm 7,3$ балла (высокая симптоматика определяется при сумме баллов ≥ 10 ; группы B и D по GOLD, 2011).

Категории GOLD и фенотипы хронической обструктивной болезни легких

Характеристики пациентов были стратифицированы в соответствии с predetermined фенотипами (рис. 1) и классификацией GOLD (2011).

Таблица 1
Характеристика обследованных пациентов
(n = 356); m ± SD
Table 1
Characteristics of surveyed patients (n = 356); m ± SD

Возраст включения в исследование, годы	63,7 ± 8,2
Возраст установки диагноза, годы	58,9 ± 8,6
Пол, n:	
• мужчины	293
• женщины	63
Статус курения, n (%):	
• экс-курильщики	198 (55,6)
• курят в настоящее время	158 (44,4)
Проживание, n (%):	
• в городе	344 (96,6)
• за городом	12 (3,4)
ИМТ	26,9 ± 5,9
САТ	16,9 ± 7,3
mMRC	2,0 ± 0,9
ОФВ ₁ , л	1,6 ± 0,6
ОФВ ₁ , %	54,1 ± 20,3
ФЖЕЛ, л	2,9 ± 0,9
ФЖЕЛ, %	78,3 ± 23,2
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	0,54 ± 0,10
Обострения средней степени тяжести	0,90 ± 1,06
Обострения тяжелые	0,5 ± 0,8
Индекс коморбидности Чарльсона, n (%):	
• 1	127 (35,7)
• 2	86 (24,2)
• 3	57 (16,0)
• ≥ 4	86 (24,2)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; САТ (COPD Assessment Test) – тест по оценке уровня выраженности симптомов ХОБЛ; mMRC (Medical Research Council) – модифицированная шкала выраженности одышки; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Характеристика пациентов с различными фенотипами ХОБЛ представлена в табл. 2. Показано, что у 57,6 % пациентов с ХОБЛ и стажем курения > 10 пачко-лет не отмечено обострений заболевания в течение 1 года или выявлено 1 обострение легкой или средней степени, при котором не потребовалась госпитализация (группа пациентов без обострений). Добровольцев с частыми обострениями выявлено 33,7 %, при этом без ХБ – 9,3 % (группа с частыми

обострениями без ХБ), с ХБ – 24,4 % (группа с частыми обострениями и ХБ). Сочетание БА + ХОБЛ отмечено у 8,7 %.

Средний возраст пациентов в группах с частыми обострениями и без таковых не различался (в группе с частыми обострениями и ХБ – 63,7 ± 7,8 года; без ХБ – 62,4 ± 5,6 года, без обострений – 64,5 ± 8,4 года), при этом лица с БА + ХОБЛ были моложе (средний возраст – 59,4 ± 9,3 года) по сравнению с обследуемыми группы без обострений. Возраст установления диагноза ХОБЛ у больных без обострений был достоверно выше. При распределении по полу выявлено большее число мужчин в группах (170 мужчин и 35 женщин – в группе без обострений; 73 мужчины и 14 женщин – в группе с частыми обострениями и ХБ; 31 мужчина и 2 женщины – в группе с частыми обострениями без ХБ; 19 мужчин и 12 женщин – в группе лиц с сочетанием БА + ХОБЛ), при этом женщин в процентном отношении было достоверно больше в группе БА + ХОБЛ по сравнению с другими фенотипами. По индексу массы тела (ИМТ) различий не установлено, этот параметр соответствовал уровню избыточной массы тела во всех фенотипических группах. Аллергические реакции отмечались у 83,8 % пациентов группы БА + ХОБЛ – достоверно выше по сравнению с другими группами (11,2 % – в группе без обострений, 11,5 и 12,1 % – у больных с частыми обострениями и без ХБ соответственно). Обострения средней степени чаще отмечались в группе с частыми обострениями без ХБ, а тяжелые – в группе больных ХБ. Бремя сопутствующей патологии по индексу коморбидности не различалось в фенотипических группах.

На основании данных спирометрии, опросников и анамнеза пациенты были классифицированы в соответствии с критериями GOLD (2011) (рис. 2).

При распределении пациентов в соответствии с классификацией GOLD (2011) получены следующие результаты: к группе А отнесены 25 (7 %) пациентов; к группе В – 94 (26,4 %); к группе С – 15 (4,2 %); к группе D – 222 (63,4 %). Соответствие фенотипических групп и GOLD (2011) представлено в табл. 3. Среди больных БА + ХОБЛ к группе А отнесены 16,1 % пациентов, к группе В – 29 %, к группе D – 54,9 %. Во всех фенотипических группах максимальное число больных отнесены к группе D.



Figure 1. Distribution of patients with chronic obstructive pulmonary disease in Russia by phenotypes

Рис. 1. Распределение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в России по фенотипам; %
Примечание: ХБ – хронический бронхит; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

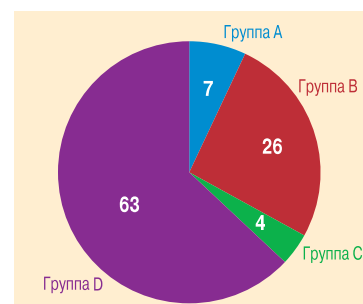


Figure 2. Distribution of patients with chronic obstructive pulmonary disease according to the GOLD criteria (2011); %

Рис. 2. Распределение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в соответствии с критериями GOLD (2011); %
Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по диагностике, лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких.

Таблица 2
Характеристика пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
в зависимости от predetermined фенотипа (n = 356)
Table 2
Characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease on the basis of
a predetermined phenotype (n = 356)

Характеристика	Без обострений*	Частые обострения с ХБ**	Частые обострения без ХБ***	БА + ХОБЛ	p
	a	b	c	d	
Число пациентов, n (%)	205 (57,6)	87 (24,4)	33 (9,3)	31 (8,7)	–
Возраст при включении в исследование, годы (m ± SD)	64,5 ± 8,4 ^d	63,7 ± 7,8 ^d	62,4 ± 5,6	59,4 ± 9,3 ^{a, b}	0,027
Возраст установления диагноза, годы (m ± SD)	60,5 ± 8,5 ^{b, c, d}	58,0 ± 8,6 ^{a, d}	56,4 ± 7,5 ^a	54,2 ± 8,1 ^{a, b}	0,005
Пол:					–
• мужской, n	170	73	31	19	
• женский, n (%)	35 (14) ^d	14 (16,1) ^d	2 (6,1) ^d	12 (38,7) ^{a, b, c}	0,004
ИМТ, m ± SD	27,1 ± 6,3	26,6 ± 5,5	26,9 ± 4,7	27,2 ± 6,4	0,480
Курение:					
• экс-курильщики, n	114	46	17	21	
• курят в настоящее время, n (%)	91 (44,4)	41 (47,1)	16 (48,5)	10 (32,3)	0,203
ОФВ ₁ , % _{доп} , m ± SD	57,3 ± 20,3 ^{a, b}	47,9 ± 17,0 ^{a, d}	42,9 ± 18,5 ^{c, d}	62,1 ± 22,2 ^{b, c}	0,015
ФЖЕЛ, %, m ± SD	81,3 ± 22,9 ^{a, b, d}	71,6 ± 21,2 ^{a, d}	65,7 ± 19,3 ^{c, d}	91,3 ± 24,6 ^{a, b, c}	0,000
CAT, m ± SD	15,1 ± 6,6 ^{b, c}	20,6 ± 7,4 ^{a, d}	18,3 ± 7,9 ^a	16,4 ± 6,3 ^b	0,001
mMRC, m ± SD	1,9 ± 0,9 ^b	2,3 ± 0,8 ^{a, d}	2,2 ± 0,9	1,9 ± 1,0 ^b	0,017
6-минутный шаговый тест, m ± SD	378,6 ± 104,8 ^c	345,8 ± 99,5 ^c	507,5 ± 106,6 ^{b, c}	400,1 ± 83,1	0,048
Атопия, n (%)	23 (11,2) ^d	10 (11,5) ^d	4 (12,1) ^d	26 (83,8) ^{a, b, c}	0,000
Обострения средней степени тяжести, m ± SD	0,3 ± 0,5 ^{b, c, d}	1,6 ± 1,2 ^{a, d}	1,8 ± 0,9 ^{a, d}	1,3 ± 1,4 ^{a, b, c}	0,000
Обострения тяжелые, m ± SD	0,2 ± 0,4 ^{b, c}	1,2 ± 1,1 ^{a, c, d}	0,6 ± 0,8 ^{a, b, d}	0,3 ± 0,7 ^{b, c}	0,000
Положительный бронходилатационный тест, n (%)	50 (24,4) ^{b, d}	10 (11,5) ^{a, d}	5 (15,1) ^d	20 (64,5) ^{a, b, c}	0,000
Индекс коморбидности Чарльсона, n (%):					
• 1	72 (35,1)	27 (31,0)	13 (39,4)	15 (48,4)	0,154
• 2	50 (24,4)	22 (25,3)	9 (27,3)	5 (16,1)	0,311
• 3	35 (17,1)	12 (13,8)	6 (18,2)	4 (12,9)	0,560
• ≥ 4	48 (23,6)	26 (29,9)	5 (15,1)	7 (22,6)	0,918

Примечание: ХБ – хронический бронхит; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; CAT (COPD Assessment Test) – тест по оценке уровня выраженности симптомов ХОБЛ; mMRC (Medical Research Council) – модифицированная шкала выраженности одышки; p – уровень достоверности является значимым при p < 0,05; в переменных, где выявлена достоверная разница, индексами ^{a, b, c, d} обозначена статистически значимая разница между 2 фенотипами; * – пациенты с ХОБЛ без обострений заболевания в течение последних 12 мес. или максимум с 1 обострением (независимо от степени тяжести); ** – пациенты с ХОБЛ с частыми обострениями и без хронического бронхита; *** – пациенты ХОБЛ, частыми обострениями и хроническим бронхитом.

Note: p, the level of reliability is significant at p < 0.05; in the variables, where a reliable difference is detected, the indices ^{a, b, c, d} indicate a statistically significant difference between 2 phenotypes; *, patients with chronic obstructive pulmonary disease without exacerbations during the last 12 months or maximum with 1 exacerbation (regardless of the severity); **, patients with chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations and without chronic bronchitis; ***, patients with chronic obstructive pulmonary disease, frequent exacerbations and chronic bronchitis.

Таблица 3
Распределение пациентов по группам соответственно классификации GOLD (2011); n (%)
Table 3
Distribution of patients by groups according to GOLD classification (2011); n (%)

Группа по классификации GOLD (2011)	Без обострений*	Частые обострения с ХБ**	Частые обострения без ХБ***	БА + ХОБЛ
	n = 205	n = 87	n = 33	n = 31
A	20 (9,8)	–	–	5 (16,1)
B	85 (41,5)	–	–	9 (29,0)
C	11 (5,4)	2 (2,3)	2 (6,1)	–
D	89 (43,3)	85 (97,7)	31 (93,9)	17 (54,9)

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по диагностике, лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких; ХБ – хронический бронхит; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – пациенты с ХОБЛ без обострений заболевания в течение последних 12 мес. или максимум с 1 обострением (независимо от степени тяжести); ** – пациенты с ХОБЛ с частыми обострениями и без хронического бронхита; *** – пациенты с ХОБЛ, частыми обострениями и хроническим бронхитом.

Note: *, patients with chronic obstructive pulmonary disease without exacerbation during the last 12 months or maximum 1 exacerbation (regardless of the severity); **, patients with chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations and without chronic bronchitis; ***, patients with chronic obstructive pulmonary disease, frequent exacerbations and chronic bronchitis.

Сопутствующие заболевания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в соответствии с фенотипами

В рамках исследования оценивалось наличие у пациентов коморбидной патологии. Распределение по фенотипам представлено в табл. 4.

У больных группы без обострений реже встречались ишемическая болезнь сердца, заболевания печени, почек, тревожные расстройства, нарушения сна, синдром ночного апноэ. При этом чаще эти заболевания отмечались в группе с частыми обострениями и ХБ. Не установлено достоверной разницы по частоте встречаемости хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, солидных опухолей, анемии, остеопороза, бронхоэктазов.

Лечение хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в соответствии с фенотипами

Терапия пациентов с распределением по фенотипам представлена в табл. 5. Лечение длительно действующими β -агонистами (ДДБА) и длительно действующими М-холинолитическими препаратами (ДДАХП), комбинированными длительно действующими

препаратами (ДДАХП + ДДБА), монотерапия ингаляционными ГКС (иГКС) не различались между фенотипическими группами. Меньшее число больных с фенотипом без обострений получали комбинацию ДДБА и иГКС. Отмечена достоверно более высокая частота приема комбинированного лечения при фенотипах с частыми обострениями, а также теофиллина и рофлумиласта. В группах БА + ХОБЛ и частыми обострениями с ХБ чаще отмечалось назначение мукоактивных препаратов. Короткодействующие препараты достоверно чаще использовались в группе с частыми обострениями и ХБ.

POPE-study является инициативным исследованием пациентов с ХОБЛ в реальной жизни для оценки распространенности определенных клинических фенотипов в большой выборке пациентов в Центральной и Восточной Европе. Одна из важных особенностей исследования POPE-study в том, что набор пациентов и выполнение спирометрических исследований производились только в специализированных пульмонологических центрах, а верификация диагноза осуществлялась ведущими российскими пульмонологами — руководителями этих центров. Этот факт является крайне важным, т. к. позволяет утверждать, что в исследование были включены именно лица с верифицированной ХОБЛ, а не больные с формальным соответствующим диагнозом

Таблица 4
Распределение коморбидной патологии у пациентов (n = 356) по фенотипам; n (%)
Table 4
Distribution of comorbid pathology in patients (n = 356) by phenotypes; n (%)

Патология	Без обострений*	Частые обострения с ХБ**	Частые обострения без ХБ***	БА + ХОБЛ	p
	a	b	c	d	
Число пациентов	205 (57,6)	87 (24,4)	33 (9,3)	31 (8,7)	—
Инфаркт миокарда	34 (16,6) ^{b, d}	6 (6,9) ^a	6 (18,2) ^d	1 (3,2) ^{a, c}	0,051
Хроническая сердечная недостаточность	31 (15,1)	18 (20,7)	7 (21,2)	5 (16,1)	0,884
Цереброваскулярные заболевания	44 (21,5)	22 (25,3)	7 (21,2)	6 (19,4)	0,789
Ишемическая болезнь сердца	80 (39,0) ^b	46 (52,9) ^a	18 (54,5)	12 (38,7)	0,029
Артериальная гипертензия	135 (65,9)	60 (68,9)	24 (72,7)	22 (70,9)	0,573
Фибрилляция предсердий	20 (9,8)	11 (12,6)	1 (3,0)	3 (9,7)	0,989
Заболевания печени	16 (7,8) ^{b, d}	15 (17,2) ^a	4 (12,1)	5 (16,1) ^a	0,029
ГЭРБ	19 (9,3)	10 (11,5)	5 (15,2)	4 (12,9)	0,524
Заболевания почек	16 (7,8) ^b	14 (16,1) ^a	4 (12,1)	3 (9,7)	0,033
Солидные опухоли	8 (3,9)	2 (2,3)	0	1 (3,2)	0,854
Гиперлипидемия	58 (28,3)	27 (31,0)	8 (24,2)	13 (41,9)	0,123
Анемия	8 (3,9)	3 (3,5)	0	2 (6,5)	0,511
Остеопороз	6 (2,9)	5 (5,7)	0	1 (3,2)	0,927
Депрессия	9 (4,4) ^{b, c}	17 (19,5) ^{a, d}	6 (18,2) ^{a, d}	0 ^{b, c}	0,007
Тревога	25 (12,2) ^b	23 (26,4) ^{a, d}	6 (18,2)	2 (6,5) ^b	0,019
Нарушения сна	39 (19,0) ^b	37 (42,5) ^{a, c, d}	6 (18,2) ^b	4 (12,9) ^b	0,003
Апноэ	18 (8,8) ^b	23 (26,4) ^a	2 (6,1)	4 (12,9)	0,001
Бронхоэктазы	17 (8,3)	9 (10,3)	2 (6,1)	3 (9,7)	0,802

Примечание: ХБ – хронический бронхит; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; p – значимый уровень достоверности ($p < 0,05$); в переменных, где выявлена достоверная разница, индексами ^{a, b, c, d} обозначена статистически значимая разница между 2 фенотипами; * – пациенты с ХОБЛ без обострений заболевания в течение последних 12 мес. или максимум с 1 обострением (независимо от степени тяжести); ** – пациенты с ХОБЛ с частыми обострениями и без хронического бронхита; *** – пациенты с ХОБЛ, частыми обострениями и хроническим бронхитом.

Note: p, significant level of reliability ($p < 0.05$); in the variables, where a significant difference is detected, indices ^{a, b, c, d} indicate statistically significant difference between 2 phenotypes; *, patients with chronic obstructive pulmonary disease without exacerbation during the last 12 months or maximum with 1 exacerbation (regardless of the severity); **, patients with chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations and without chronic bronchitis; ***, patients with chronic obstructive pulmonary disease, frequent exacerbations and chronic bronchitis.

Таблица 5
Терапия пациентов ($n = 356$) с хронической обструктивной болезнью легких; n (%)
Table 5
Therapy of patients ($n = 356$) with chronic obstructive pulmonary disease; n (%)

Терапия	Без обострений*	Частые обострения с ХБ**	Частые обострения без ХБ***	БА + ХОБЛ	p
	a	b	c	d	
Число пациентов, n	205	87	33	31	
Монотерапия:					
• ДДАХП	16 (7,8)	2 (2,3)	5 (15,2) ^d	0 ^c	$> 0,05$
• ДДБА	12 (5,9)	4 (4,6)	3 (9,1)	2 (6,5)	$> 0,05$
• иГКС	2 (0,9) ^b	4 (4,6) ^a	0	2 (6,5)	0,05
ДДАХП + ДДБА	12 (5,9)	2 (2,3)	1 (3,0)	2 (6,5)	$> 0,05$
ДДБА + иГКС	42 (20,5)	21 (24,1)	9 (27,3)	7 (22,6)	$> 0,05$
ДДАХП + иГКС	2 (0,9)	0	1 (3,0)	0	$> 0,05$
ДДБА + ДДАХП + иГКС	65 (31,7) ^b	42 (48,3) ^a	12 (36,4)	13 (41,9)	0,007
Системные ГКС	3 (1,5)	3 (3,4)	1 (3,0)	0	$> 0,05$
Мукоактивные препараты	57 (27,8) ^{b, d}	42 (48,3) ^{a, c}	7 (21,2) ^{b, d}	15 (48,4) ^{a, c}	0,020
Теофиллин	4 (1,9) ^b	8 (9,2) ^a	2 (6,1)	0	0,004
Рофлумиласт	2 (0,9) ^b	7 (8,0) ^a	0	1 (3,2)	0,001
КДАХП	12 (5,9)	8 (9,2)	0	3 (9,7)	$> 0,05$
КДБА	31 (15,1)	8 (9,2)	3 (9,1)	6 (19,4)	$> 0,05$
КДАХП + КДБА	112 (54,6) ^b	60 (68,9) ^a	23 (69,7)	16 (51,6)	0,023
Без терапии	54 (26,3) ^{b, c}	12 (13,8) ^a	2 (6,1) ^a	11 (34,4)	0,011

Примечание: ХБ – хронический бронхит; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ГКС – глюкокортикостероиды; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты; p – значимый уровень достоверности ($p < 0,05$); в переменных, где выявлена достоверная разница, индексами ^{a, b, c, d} обозначена статистически значимая разница между 2 фенотипами; * – пациенты с ХОБЛ без обострений заболевания в течение последних 12 мес. или максимум с 1 обострением (независимо от степени тяжести); ** – пациенты с ХОБЛ с частыми обострениями и без хронического бронхита; *** – пациенты с ХОБЛ, частыми обострениями и хроническим бронхитом.

Note: p , significant level of reliability ($p < 0.05$); in the variables, where a significant difference is detected, indices ^{a, b, c, d} indicate statistically significant difference between 2 phenotypes; *, patients with chronic obstructive pulmonary disease without exacerbation during the last 12 months or maximum with 1 exacerbation (regardless of the severity); **, patients with chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations and without chronic bronchitis; ***, patients with chronic obstructive pulmonary disease, frequent exacerbations and chronic bronchitis.

в истории болезни. Отмечено, что существует как выраженная гипо-, так и гипердиагностика ХОБЛ, в большом числе случаев диагноз ХОБЛ не подтверждается в дальнейшем [13]. В ряде ситуаций это обусловлено недостаточным качеством спирометрических исследований в рутинной практике (или отсутствием возможности их проведения), которые осуществляются без соблюдения современных требований ATS и ERS. Особенностью настоящего исследования является включение всех больных ХОБЛ, приходящих на прием в соответствующие центры случайным образом, без специального поиска и приглашений, в т. ч. лиц, которым соответствующий диагноз установлен впервые. Это также является важной характеристикой настоящей работы, т. к. не является секретом, что в ведущих специализированных центрах существует определенное число т. н. профессиональных пациентов с ХОБЛ, которые участвуют во многих клинических исследованиях и «удобны» для включения в новую работу, однако такая выборка больных была бы преселективной, а результаты работы нельзя было бы экстраполировать на всех пациентов с ХОБЛ в России. Таким образом, можно утверждать, что полученные в ROPE-study результаты относятся к случайной выборке российских пациентов с верифицированной ХОБЛ, приходящих на амбулаторный прием в специализированные пульмонологические центры.

Эта статья посвящена особенностям распространения предопределенных фенотипов ХОБЛ у пациентов со стажем курения > 10 пачко-лет в России. Как известно, фенотип ХОБЛ – это признак или совокупность признаков, характеризующих клинические проявления и значимые исходы заболевания, в т. ч. смерть пациента [4]. Несмотря на то, что фенотипы ХОБЛ не используются в стратегии GOLD, сама концепция фенотипирования все чаще признается в различных локальных рекомендациях по ведению и лечению пациентов [14]. Попытки определить и количественно оценить распространенность различных фенотипов ХОБЛ привели к формированию B. Burrows (1966) [15] таких вариантов, как эмфизематозный и бронхитический вариант. Однако выделение 2 основных фенотипов не позволяет охарактеризовать все разнообразие клинических проявлений и влияющих на течение заболевания факторов. Сравнительно часто выделяются и иные фенотипы заболевания, такие как сочетание ХОБЛ и БА, пациенты с частыми обострениями (≥ 2 обострения в год или ≥ 1 обострений, при которых потребовалась госпитализация) [6]. Важность последнего определяется тем, что частота обострений оказывает прямое влияние на продолжительность жизни больных [6].

Фенотипическая классификация, используемая в настоящей работе, основана на испанских реко-

мендациях по лечению пациентов с ХОБЛ (*Spanish guideline for COPD (GesEPOC)*) без обострений, с обострениями и клинической картиной ХБ, с обострениями и отсутствием клинической картины ХБ, а также с сочетанием БА и ХОБЛ [8]. Стабильность предложенных фенотипов ранее продемонстрирована в исследовании [16], по результатам которого показано, что предложенные фенотипы пациентов с ХОБЛ ($n = 831$) сохраняли свою актуальность при наблюдении в течение 1 года.

По результатам международного исследования *ROPE-study* выявлены различия в преобладании того или иного фенотипа между странами [17]. В России 57,6 % пациентов относятся к фенотипу без обострений, что не отличается от распространенности этого фенотипа в исследовании *ROPE-study* в целом (63,2 %), хотя между странами упомянутый показатель различался. Такие пациенты (средний возраст — $64,5 \pm 8,4$ года) оказались старше больных, включенных в исследование, по сравнению с группой БА + ХОБЛ (средний возраст — $59,4 \pm 9,3$ года); диагноз ХОБЛ у них также был установлен в более старшем возрасте ($60,5 \pm 8,5$ года); также отмечено, что по сравнению с больными групп с частыми обострениями функция легких у данных лиц оказалась лучше, ниже был уровень одышки и достоверно меньше симптомов ХОБЛ (15,1 балла по САТ). У этих пациентов реже встречалась такая коморбидная патология, как ишемическая болезнь сердца, заболевания печени, почек, тревожные расстройства, нарушения сна, синдром ночного апноэ.

На следующем месте по распространенности у лиц с частыми обострениями стоит фенотип с частыми обострениями с ХБ (24,4 %). У таких больных отмечают не только низкие показатели функции внешнего дыхания и более выраженная одышка по сравнению с другими группами, но и наблюдается больше клинических симптомов (20,6 балла по САТ), достоверно больше тяжелых обострений за год, а также ишемическая болезнь сердца, заболевания печени, почек, тревожные расстройства, нарушения сна, синдром ночного апноэ, более высокий риск смерти по сравнению с другими фенотипами ХОБЛ. При лечении пациентов этой группы требуются большие затраты [18, 19]. Выявление таких больных необходимо, т. к. ХБ у пациентов данной группы может поддаваться лечению специфическими противовоспалительными препаратами, такими как ингибиторы фосфодиэстеразы-4, макролидные препараты [20]. У лиц указанной группы отмечается более высокий риск смерти, поэтому они имеют большее значение для системы здравоохранения с учетом более тяжелой клинической симптоматики и объема необходимой терапии [18–21].

Группа пациентов с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями и отсутствием проявлений ХБ в анамнезе сформирована из 9,3 % всех больных, принимавших участие в исследовании. Примечательно, что у этих пациентов отмечались не только самые низкие показатели $ОФВ_{1\text{долж.}}$ и $ФЖЕЛ_{\text{долж.}}$ по сравнению с таковыми в других группах, но и тенденция

к повышению частоты инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца. При этом важно отметить, что объяснение повышения частоты обострений ХОБЛ у этих пациентов исключительно проявлениями коморбидной сердечно-сосудистой патологии является не совсем правильным, т. к. самые высокие показатели, полученные при выполнении 6-минутного шагового теста ($507,5 \pm 106,6$ м), продемонстрированы у лиц именно этой группы.

Не менее важным является сочетание БА и ХОБЛ, которое отличается от других фенотипов, что отражено в совместном консенсусе Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention* — GINA) и GOLD [22]. Распространенность фенотипа БА + ХОБЛ в России составила 8,7 % (на уровне других стран) [5]. Важно отметить, что пациенты отличались по возрасту включения и возрасту установки диагноза от таковых при фенотипе без обострений и были моложе (59,4 и 54,2 года соответственно). Можно предположить, что это связано с более яркой респираторной симптоматикой за счет наличия БА, что приводит к более раннему выявлению ХОБЛ при спирометрических исследованиях. Это единственная группа в России, в которой отмечено преобладание женского пола по сравнению с другими фенотипами. У пациентов данной группы выявлены достоверно более высокие показатели легочной функции — $ФЖЕЛ$ и $ОФВ_1$. Выраженность одышки и клинических проявлений ХОБЛ, наличие коморбидной патологии не отличались от таковых в группе без обострения.

При распределении больных согласно классификации GOLD (2011) показано, что большая их часть, даже в группах без обострений и БА + ХОБЛ, относится к группам В и D. Однако при пересмотре рекомендаций GOLD (2017), в которых определение ABCD-классификации пациентов с ХОБЛ основано на оценке исключительно симптомов и истории обострений без учета спирометрии [23], ситуация изменилась, и значительная часть больных групп С и D были перераспределены в группы А и В соответственно [24]. Результаты анализа полученных в рамках российской части исследования *ROPE-study* данных будут представлены в дальнейших публикациях.

Необходимо отметить, что 71 % пациентов с БА + ХОБЛ получали ГКС. Отсутствие терапии иГКС при БА может быть объяснено как развитием ХОБЛ у больных интермиттирующей БА, так и тем, что они не получали рекомендованные препараты из-за низкой приверженности лечению. При частых обострениях в большинстве случаев назначаются иГКС, особенно в комбинации с ДДБА, при этом основным критерием назначения иГКС пациентам с ХОБЛ является наличие частых обострений и клинической картины ХБ [1]. Действительно, в рамках настоящего исследования у пациентов с частыми обострениями и клинической картиной ХБ иГКС назначались в 77 % случаев, в то время как без таковой — в 66,7 % (рис. 3).

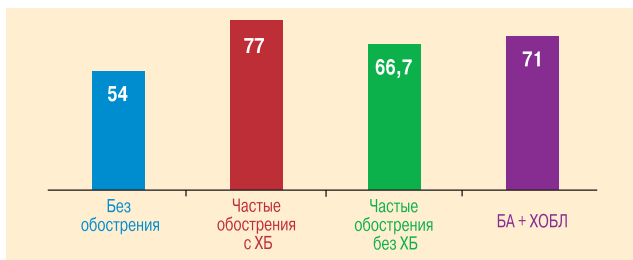


Рис. 3. Распределение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по частоте терапии ингаляционными глюкокортикостероидами в соответствии с predetermined фенотипами; % от числа больных в соответствующей группе

Примечание: ХБ – хронический бронхит; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 3. Distribution of patients with chronic obstructive pulmonary disease by treatment frequency with inhaled glucocorticosteroids according to predetermined phenotypes (% of the number of patients in the corresponding group)

Согласно полученным в рамках настоящего исследования данным продемонстрирован очень высокий уровень назначения ИГКС пациентам с ХОБЛ, что не соответствует современным рекомендациям, т. к. 54 % больных без обострений получали ГКС. Очевидно, что в реальной практике существует традиционный подход к назначению ИГКС без индивидуализированной оценки необходимости их использования. На основании полученных данных необходимо переосмыслить алгоритмы ведения пациентов с ХОБЛ, поскольку современная возможность терапии в виде двойной комбинации ДДБА + ДДАХП использовалась врачами в гораздо меньшем числе случаев во всех группах ХОБЛ по сравнению с ИГКС. Это диктует необходимость более активного контроля над назначением ИГКС пациентам с ХОБЛ с одной стороны, а с другой – отмены этих препаратов больным с побочными эффектами гормональных препаратов или отсутствием их эффективности.

При проведении исследования отмечен ряд ограничений. Во-первых, дизайн поперечного исследования POPE-study не позволил проспективно подтвердить клиническую значимость выделения различных фенотипов. Тем не менее при использовании почти идентичной фенотипической классификации в настоящей работе, B.G.Cosio et al. [16] недавно показаны значимые различия в годичной летальности между пациентами с БА + ХОБЛ и лицами с частыми обострениями. Во-вторых, оценка сопутствующих заболеваний была основана на имеющейся у врача документации, что может привести к недооценке влияния коморбидной патологии [16].

По данным проекта POPE-study оценивались фенотипические характеристики пациентов с ХОБЛ в России, а полученные данные сравнивались с таковыми, полученными по результатам аналогичных исследований в других странах Европы. Также в рамках POPE-study в разных странах Европы не установлено принципиальных отличий российской когорты пациентов со стажем курения > 10 пачколет от таковой в других странах Европы по основным характеристикам [17]. Это очень важно, т. к. дает возможность сравнивать эффективность лечеб-

ных практик, применяемых в разных странах с выбором оптимальных подходов ведения пациентов с ХОБЛ.

Заключение

В заключение необходимо отметить, что по результатам исследования POPE-study получены не только данные о клинических фенотипах ХОБЛ на большой популяции российских пациентов с верифицированным диагнозом ХОБЛ, но и детальная характеристика коморбидной патологии и назначаемых лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. Полученная информация окажет существенную помощь при разработке оптимальных подходов к устранению различий между рекомендациями по ведению пациентов с ХОБЛ и реальной клинической практикой.

Спонсор исследования

Спонсором исследования POPE-study является Ludwig Boltzmann Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Вена, Австрия). Этот исследовательский институт получил неограниченный исследовательский грант от Boehringer Ingelheim, который оказал частичную поддержку этому исследованию, но не влиял на обоснование, методологию или анализ.

Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность старшему научному сотруднику лаборатории пульмонологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, О.Ю.Агаповой за статистическую обработку материалов для статьи.

Funding

The POPE study is funded by the Ludwig Boltzmann Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Vienna, Austria). This research institute received an unlimited research grant from Boehringer Ingelheim, which provided partial support for this study, but did not affect the rationale, methodology or analysis.

Acknowledgements

The authors of the article give thanks to O.Yu.Agapova, Senior Researcher of the Pulmonology Laboratory of the Research Medical and Dental Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov" of the Ministry of Health of the Russian Federation for statistical processing of materials for the article.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2020 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
2. Jones P.W. Health status and the spiral of decline. *J. COPD*. 2009. 6 (1): 59–63. DOI: 10.1080/15412550802587943.
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2011 Report. Available at: <http://www.goldcopd.org/>
4. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 182 (5): 598–604. DOI: 10.1164/rccm.200912-1843CC.

5. Koblizek V., Chlumsky J., Zindr V. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013; 157 (2): 189–201. DOI: 10.5507/bp.2013.039.
6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Russian Respiratory Society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
7. Zbozinkova Z., Barczyk A., Tkacova R. et al. POPE study: rationale and methodology of a study to phenotype patients with COPD in Central and Eastern Europe. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11 (1): 611–622. DOI: 10.2147/COPD.S88846.
8. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M. et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch. Bronconeumol.* 2014; 50 (Suppl. 1): 1–16. DOI: 10.1016/S0300-2896(14)70070-5.
9. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic. Dis.* 1987; 40 (5): 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
10. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
11. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
12. Roca J., Burgos F., Sunyer J. et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 1998; 11 (6): 1354–1362. DOI: 10.1183/09031936.98.11061354.
13. Diab N., Gershon A.S., Sin D.D. et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (9): 1130–1139. DOI: 10.1164/rccm.201804-0621CI.
14. Miravittles M., Vogelmeier C., Roche N. et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 625–637. DOI: 10.1183/13993003.01170-2015.
15. Burrows B., Hopkins J., Fletcher C.M. et al. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction: A clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet.* 1966; 287 (7442): 830–835. DOI: 10.1016/s0140-6736(66)90181-4.
16. Cosio B.G., Soriano J.B., López-Campos J.L. et al. Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to guide COPD management: results from the CHAIN cohort. *PLoS One.* 2016; (11): e0160770. DOI: 10.1371/journal.pone.0160770.
17. Koblizek V., Milenkovic B., Barczyk A. et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1601446. DOI: 10.1183/13993003.01446-2016.
18. Pasquale M.K., Sun S.X., Song F. et al. Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012; 7: 757–764. DOI: 10.2147/COPD.S36997.
19. Lindberg A., Sawalha S., Hedman L. et al. Subjects with COPD and productive cough have an increased risk for exacerbations and death. *Respir. Med.* 2015; 109 (1): 88–95. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.12.001.
20. Martinez F.J., Calverley P.M., Goehring U.M. et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2015; 385 (9971): 857–866. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62410-7.
21. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1153–1162. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.05.013.
22. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016 Update. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf [Accessed: May 26, 2016].
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2017 Report. Available at: <http://gold-copd.org> [Accessed: January 8, 2017].
24. Tudoric N., Koblizek V., Miravittles M. et al. GOLD 2017 on the way to a phenotypic approach? Analysis from the phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe (POPE) Cohort. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (4): 1602518. DOI: 10.1183/13993003.02518-2016.

Поступила 27.02.20
Received: February 27, 2020