

Бремя тяжелых обострений, их связь с клиническими исходами и использованием ресурсов здравоохранения в российской популяции пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субанализ российской популяции международного исследования EXACOS International

С.Н.Авдеев^{1,2}, И.В.Лещенко³⁻⁵, Г.Л.Игнатова⁶, В.Н.Антонов⁶, Н.Э.Костина⁷, Е.Ю.Кочегарова⁸, А.И.Аристов⁹, Н.В.Трушенко^{1,2} ✉, С.Ю.Чикина¹, Г.С.Нуралиева^{1,2}, Н.В.Попова¹⁰, Д.А.Свиридо¹¹, С.В.Скальский¹², Д.А.Тиханов¹³, Э.Л.Тихонович¹⁴

- 1 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- 2 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- 3 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- 4 Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 5
- 5 Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29
- 6 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, Воровского, 64
- 7 Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»: 394066, Россия, Воронеж, Московский проспект, 151
- 8 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»: 675004, Россия, Благовещенск, ул. Калинина, 22
- 9 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»: 660037, Россия, Красноярск, Коломенская ул., 26, корп. 1
- 10 Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница РЖД-Медицина города Новосибирск» Открытого акционерного общества «Российские железные дороги»: 630003, Россия, Новосибирск, Владимирский спуск, 2А
- 11 Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Больница № 26»: 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2
- 12 Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница “РЖД-медицина” города Омск» Открытого акционерного общества «Российские железные дороги»: 644020, Россия, Омск, ул. Карбышева, 41
- 13 Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Покровская больница»: 199106, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, 85
- 14 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А.Баранова»: 185019, Петрозаводск, ул. Широкова, 3

Резюме

По данным литературы, риск смерти пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) увеличивается по мере роста как частоты, так и тяжести обострений заболевания. Однако клиническое бремя и использование ресурсов системы здравоохранения, связанные с тяжелыми обострениями ХОБЛ, в российской популяции пациентов изучены недостаточно. **Целью** исследования явилась оценка клинического бремени тяжелых обострений ХОБЛ в Российской Федерации путем изучения связи между частотой тяжелых обострений ХОБЛ, клиническими исходами и использованием ресурсов системы здравоохранения среди российских пациентов. **Материалы и методы.** Проведено международное наблюдательное одномоментное исследование EXACOS *International* по изучению обострений и их исходов с регистрацией ретроспективных данных, полученных из медицинской документации за 5 лет наблюдения. В исследование включена широкая популяция пациентов с ХОБЛ ($n = 326$: 87,1 % – мужского пола; средний возраст – 64,8 года), наблюдаемых пульмонологами.

В рамках исследования оценивались частота тяжелых обострений, при которых потребовалась госпитализация (с переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии или без такового) или поступление в отделение неотложной помощи в результате ухудшения симптомов ХОБЛ. **Результаты.** У большинства пациентов отмечена среднетяжелая (137 (42,0 %) или тяжелая (135 (41,4 %)) степень тяжести ХОБЛ, а также сопутствующие заболевания (275 (84,4 %)), среди которых наиболее часто регистрировались артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и сахарный диабет. За период наблюдения 120 (40,0 %), 158 (48,5) и 247 (75,8 %) пациентов получали курсы терапии пероральными, инъекционными глюкокортикостероидами и антибактериальными препаратами соответственно. У 250 (76,7 %) пациентов отмечено по меньшей мере 1 тяжелое обострение ХОБЛ, а общее количество таких событий во всей популяции достигло 1 026 случаев, при этом у 102 (31,3 %) больных зарегистрировано > 3 тяжелых обострений. В динамике отмечалось увеличение ежегодного числа тяжелых обострений (со 128 до 294; $p < 0,0001$) и доли пациентов с тяжелыми обострениями (с 23,6 до 57,4 %). **Заключение.** Значительное клиническое бремя тяжелых обострений ХОБЛ в российской популяции пациентов с ХОБЛ свидетельствует о высокой потребности в дальнейшем изучении и модификации факторов, приводящих к развитию указанных событий и необходимости оптимизации терапии у отдельных пациентов для эффективной профилактики обострений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), обострение ХОБЛ, глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при информационной поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

Этическая экспертиза. Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*) и принципам Хельсинкской декларации. У всех участников до включения в исследование получено письменное добровольное информированное согласие.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2024

Для цитирования: Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Костина Н.Э., Кочегарова Е.Ю., Аристов А.И., Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Нуралиева Г.С., Попова Н.В., Свиридо Д.А., Скальский С.В., Тиханов Д.А., Тихонович Э.Л. Бремя тяжелых обострений, их связь с клиническими исходами и использованием ресурсов здравоохранения в российской популяции пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субанализ российской популяции международного исследования EXACOS International. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 427–440. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-427-440

The burden of severe exacerbations, their relationship to clinical outcomes and the use of health resources in the Russian population of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a subanalysis of the Russian population of EXACOS International Study

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Igor V. Leshchenko³⁻⁵, Galina V. Ignatova⁶, Vladimir N. Antonov⁶, Natal'ya E. Kostina⁷, Eketarina U. Kochegarova⁸, Alexander I. Aristov⁹, Natal'ya V. Trushenko^{1,2} ✉, Svetlana Yu. Chikina¹, Galiya S. Nuralieva^{1,2}, Nadezhda V. Popova¹⁰, Dmitrii A. Svirido¹¹, Sergey V. Skal'skiy¹², Dmitry A. Tikhonov¹³, Ella L. Tikhonovich¹⁴

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural Federal State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

⁴ Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

⁵ Limited Liability Company "Novaya bol'nitsa" Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

⁷ Budget Healthcare Institution of the Voronezh Region "Voronezh Regional Clinical Hospital No.1": Moskovsky Prospekt 151, Voronezh, 394066, Russia

⁸ Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration": ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk, 675004, Russia

⁹ Federal State Budgetary Institution "Federal Siberian Scientific and Clinical Center under Federal Medical and Biological Agency": ul. Kolomenskaya 26, build. 1, Krasnoyarsk, 660037, Russia

¹⁰ Private Healthcare Institution "Clinical Hospital Russian Railways-Medicine, Novosibirsk City", Open Joint Stock Company "Russian Railways": Vladimirovskiy spusk 2A, Novosibirsk, 630003, Russia

- ¹¹ St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “City Hospital No.26”: ul. Kostyushko 2, Saint Petersburg, 196247, Russia
- ¹² Private Healthcare Institution “Clinical Hospital Russian Railways-Medicine, Omsk City”, Open Joint Stock Company “Russian Railways”: ul. Karbysheva 41, Omsk, 644020, Russia
- ¹³ St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “City Pokrovskaya Hospital”: Bolshoy Prospekt 85, Saint Petersburg, 199106, Russia
- ¹⁴ State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia “V.A.Baranov Republican Hospital”: ul. Pirogova 3, Petrozavodsk, 185019, Russia

Abstract

According to the literature, the risk of death in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) increases with both frequency and severity of the disease exacerbations. However, the clinical burden and healthcare resource utilization associated with severe COPD exacerbations in the Russian population have not been adequately studied. **The aim** of this study was to assess the clinical burden of severe COPD in Russia by examining the relationship between frequency of severe exacerbations, clinical outcomes, and healthcare utilization among the Russian patients. **Methods.** The EXACOS International Study on Exacerbations and Outcomes was an observational, cross-sectional study that collected retrospective data from medical records over a five-year period. The study population included a broad range of COPD patients monitored by pulmonologists. The purpose of the study was to assess the frequency of severe exacerbations that were defined as hospitalizations (with or without admission to an intensive care unit) or emergency department visits due to worsening of COPD symptoms. **Results.** A total of 326 patients with COPD were included (mean age: 64.8 years, 87.1% male). Most participants had moderate (137 (42.0%)) or severe COPD (135 (41.4%)), as well as comorbidities (275 (84.4%)). The most common comorbidities included hypertension, heart failure, and diabetes. During the study period, 120 (40.0%), 158 (48.5%), and 247 (75.8%) patients received courses of oral corticosteroids, injectable corticosteroids and antibiotics, respectively. 250 (76.7%) patients experienced at least one severe COPD exacerbation, with a total of 1,026 events; and 102 (31.3%) had more than 3 exacerbations. The annual number of exacerbations increased from 128 in 2019 to 294 in 2021 ($p < 0.0001$), and the proportion of patients with severe exacerbations also increased from 23.6% in 2009 to 54.7% in 2021. **Conclusion.** The high clinical burden of severe COPD exacerbations among the Russian population indicates a significant need for further research into factors leading to these events, modification of these factors and optimization of therapy to prevent the exacerbations.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD exacerbation; corticosteroids; antibiotics.

Conflict of interests. No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding. The article was published with the information support of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC.

Ethical examination. The study complies with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Helsinki Declaration. All participants gave voluntary written informed consent before enrollment in the study.

© Avdeev S.N. et al., 2024

For citation: Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Ignatova G.V., Antonov V.N., Kostina N.E., Kochegarova E.U., Aristov A.I., Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Nuralieva G.S., Popova N.V., Svirido D.A., Skal'skiy S.V., Tikhonov D.A., Tikhonovich E.L. The burden of severe exacerbations, their relationship to clinical outcomes and the use of health resources in the Russian population of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a subanalysis of the Russian population of EXACOS International Study. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 427–440 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-427-440

По данным Всемирной организации здравоохранения, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2] и занимает 3-ю позицию среди наиболее частых причин смерти.

Обострение ХОБЛ — это усугубление симптомов ХОБЛ (одышка, кашель, увеличение объема и степени гнойности мокроты) сверх обычных суточных колебаний. Как минимум 1 обострение ХОБЛ в год испытывают 30–50 % пациентов с ХОБЛ [3, 4]. Клиническая значимость обострений ХОБЛ заключается в ускорении темпов снижения функции легких [5, 6], отрицательном влиянии на качество жизни пациентов [7], а также увеличении риска госпитализаций и смерти [8]. Указание на наличие обострений в анамнезе является наиболее серьезным фактором риска их развития в будущем [3, 9, 10]. В рамках естественного течения ХОБЛ обострения заболевания становятся все более частыми и тяжелыми по мере увеличения выраженности имеющихся патологических изменений. Таким образом, единственное обострение может запустить «порочный круг» прогрессирования ХОБЛ [3, 9].

По данным крупных ретроспективных исследований показано увеличение риска смерти по мере роста как частоты, так и тяжести обострений ХОБЛ. В частности, при изучении базы данных CPRD (Ве-

ликобритания) ($n = 99\,574$; средний период наблюдения — 4,9 года) отношение рисков (ОР) смерти у пациентов с ХОБЛ при 2 среднетяжелых обострениях составило 1,10 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,03–1,18), а при ≥ 5 эпизодах среднетяжелых обострений этот показатель составлял 1,57 (95%-ный ДИ — 1,45–1,70) в сравнении с пациентами, исходно не имевшими обострений в анамнезе. Тяжелые обострения были ассоциированы с еще более высоким риском смерти (ОР — 1,79; 95%-ный — 1,65–1,94) [9].

Продемонстрировано также, что тяжелые обострения ХОБЛ, т. е. обострения, при которых требовалось стационарное лечение, были связаны с высокими показателями летальности, а также экономическими расходами и использованием ресурсов системы здравоохранения [2, 11, 12]. По результатам когортного исследования *S.Suissa et al.* с участием пациентов ($n = 73\,106$), впервые госпитализированных по причине ХОБЛ, показано сокращение интервалов между тяжелыми обострениями и увеличение риска смерти по мере роста числа таких событий [13].

В единственном крупном эпидемиологическом отечественном поперечном исследовании (12 регионов Российской Федерации) распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8 %, а в общей популяции — 15,3 %, однако в данной работе не изучались ни частота, ни клини-

ческие, ни экономические последствия обострений заболевания [14]. По данным других российских и зарубежных работ обострения разной тяжести объединялись в одну категорию [9, 15, 16], при этом интерпретация полученных результатов, безусловно, была затруднена. К тому же по данным недавнего медико-социологического исследования установлено, что значительная доля врачей-пульмонологов полагают, что фактические показатели заболеваемости (59,7%), инвалидности (49,7%) и смертности (39,2%) от ХОБЛ в Российской Федерации выше официальных показателей статистической отчетности [17], но даже без учета этих данных экономический ущерб от ХОБЛ может составлять до 0,34% внутреннего валового продукта страны [18]. Таким образом, клиническое бремя и использование ресурсов системы здравоохранения в популяции пациентов с ХОБЛ, связанные с тяжелыми обострениями заболевания, в Российской Федерации изучены недостаточно.

Целью настоящего исследования являлась количественная оценка бремени тяжелых обострений ХОБЛ в Российской Федерации путем изучения связи между частотой тяжелых обострений ХОБЛ, клиническими исходами и использованием ресурсов системы здравоохранения среди российских пациентов, включенных в международное исследование EXACOS International.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В 12 странах мира проведено международное обсервационное одномоментное исследование EXACOS (*EXACerbatations and their OutcomeS*) International с регистрацией ретроспективных данных, полученных из медицинской документации по изучению обострений ХОБЛ и их исходов. В рамках исследования был предусмотрен 1 визит, при котором осуществлялось внесение данных в электронные индивидуальные регистрационные карты. Сбор проспективных данных не предусматривался. Период ретроспективного наблюдения составлял 5 лет до индексной даты (даты подписания информированного согласия). От Российской Федерации в исследовании принимали участие 11 исследовательских центров.

Исследование соответствовало стандартам надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*) и принципам Хельсинкской декларации. Перед включением в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Исследуемая популяция

В исследование включены пациенты с ХОБЛ ($n = 326$: 87,1% — мужского пола; средний возраст — 64,8 года), наблюдаемые пульмонологами 11 исследовательских центров Российской Федерации.

Критерии включения:

- возраст старше 40 лет;
- лечение у пульмонолога в связи с диагнозом ХОБЛ, установленным ≥ 5 лет назад;

- анамнез курения в прошлом (прекратившие курить не более чем за 15 лет до визита в рамках исследования) или в настоящее время;
- наличие данных о течении ХОБЛ, внесенных в (электронную) медицинскую документацию на протяжении как минимум 5 лет, включая результаты спирометрии, оценку выраженности одышки по модифицированной шкале одышки Британского совета по исследованиям в области медицины (*modified Medical Research Council dyspnea scale — mMRC*) и сведения о назначенных лекарственных препаратах;
- подписание письменной формы информированного согласия.

Критерии исключения:

- установленный диагноз: бронхоэктазы, саркоидоз, интерстициальные заболевания легких или идиопатический легочный фиброз.

Таким образом, было предусмотрено изучение максимально широкой популяции пациентов с ХОБЛ в реальной клинической практике.

Вмешательства и клинические исходы

Основным методом, применяемым в данном исследовании, являлась оценка частоты тяжелых обострений. Тяжелым считалось обострение, при котором потребовалась госпитализация с переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии или без такового или отделение неотложной помощи в результате прогрессирования симптомов ХОБЛ.

Регистрировались следующие контрольные точки:

- среднее число тяжелых обострений в год (0, 1, 2, 3 и > 3);
- ежегодная доля пациентов с тяжелыми обострениями;
- временной интервал между тяжелыми обострениями;
- изменение функции легких в динамике путем сравнения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), полученного при исходном измерении (дата проведения 1-й спирометрии) и при последующих измерениях с интервалом ≥ 6 мес. между ними (популяция ОФВ₁).

Также оценивалась частота сопутствующей патологии, включая заболевания сердечно-сосудистой системы. Число эозинофилов в периферической крови измерялось во время визита.

За весь период наблюдения оценивалось количество выписанных рецептов на пероральные глюкокортикостероиды (ГКС), инъекционные системные ГКС и антибактериальные препараты. За 5 лет, предшествовавших включению в исследование, учитывалась также ингаляционная терапия ХОБЛ для контроля над симптомами и снижения риска обострений.

Статистические методы

Категориальные переменные описывались с использованием численных значений и доли пациентов в каждой категории. Непрерывные переменные

представлены описательно с указанием медианы (*Me*) (диапазон) или среднего значения (стандартного отклонения – *CO*). Данные о количестве тяжелых обострений, доле пациентов, у которых регистрировались тяжелые обострения, и временных интервалах между тяжелыми обострениями были стратифицированы по взаимоисключающим категориям (пациенты, у которых регистрировались 0, 1, 2, 3 и > 3 тяжелых обострений в год).

Статистическая значимость среднего изменения $ОФВ_1$ от исходного уровня в дальнейшем анализировалась с использованием парного *t*-критерия. Статистический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения SAS (версия 9.4 или выше) (SAS Institute Inc., США).

Результаты

Из российских пациентов с ХОБЛ ($n = 330$), подписавших информированное согласие, в исследование были включены 326 участников, соответствовавших критериям отбора. Основные демографические характеристики включенных пациентов представлены в табл. 1.

Средний возраст больных составил 64,8 года; доля пациентов мужского пола в общей популяции –

87,1 %. У всех пациентов выявлялся анамнез курения: в прошлом курили 49,08 %, в настоящее время – 50,9 %. Примерно у 3 из 4 пациентов, включенных в исследование, регистрировались избыточная масса тела (42,3 %) или ожирение (31,6 %). Распределение пациентов по степени выраженности клинических симптомов согласно шкале mMRC отображено на рис. 1, при этом у 182 (55,8 %) больных выявлена одышка средней степени (mMRC-2).

Оценка эозинофилии крови проводилась у 301 (92,3 %) пациента. *Me* уровня эозинофилов составила 83 кл. / мкл, у 135 (44,9 %) больных регистрировались показатели ≥ 100 кл. / мкл, у 32 (10,6 %) – ≥ 300 кл. / мкл. Сопутствующие заболевания выявлены у подавляющего большинства (84,36 %) пациентов (табл. 2). Наиболее часто отмечались такие коморбидные состояния, как артериальная гипертензия, стойкая сердечная недостаточность и сахарный диабет – у 247 (89,8 %), 64 (23,3 %) и 59 (21,45 %) пациентов соответственно.

Распределение пациентов по степени нарушения бронхиальной проходимости представлено на рис. 2. У большинства участников выявлена среднетяжелая (137 (42,0 %)) или тяжелая (135 (41,4 %)) степень ХОБЛ.

Оценка спирометрических данных в динамике (промежуток ≥ 6 мес.) проводилась у 25 пациентов. *Me* $ОФВ_1$ при исходном измерении составила 1,040 л,

Таблица 1
Основные демографические характеристики пациентов ($n = 326$)

Table 1
Main demographic characteristics of the patients ($n = 326$)

Характеристика	Число пациентов, n (%)
Средний возраст, годы (CO)	64,8 (9,21)
Мужской пол	284 (87,12)
Антропометрические данные:	
• средний рост, см (CO)	172,7 (7,65)
• средняя масса тела, кг (CO)	83,3 (15,48)
• средний индекс массы тела, кг / м ² (CO)	83,3 (15,48)
• нормальная масса тела	77 (23,62)
• ожирение	103 (31,60)
• избыточная масса тела	138 (42,33)
• дефицит массы тела	8 (2,45)
Данные о страховом покрытии:	
• полное	98 (30,06)
• отсутствует	147 (45,09)
• частичное	81 (24,85)
Данные об образовании:	
• среднее специальное	162 (46,69)
• среднее общее	35 (10,74)
• высшее	95 (29,14)
• нет данных	34 (10,43)
Данные о курении:	
• курил в прошлом	160 (49,08)
• курит в настоящее время	166 (50,92)

Примечание: CO – среднее отклонение.

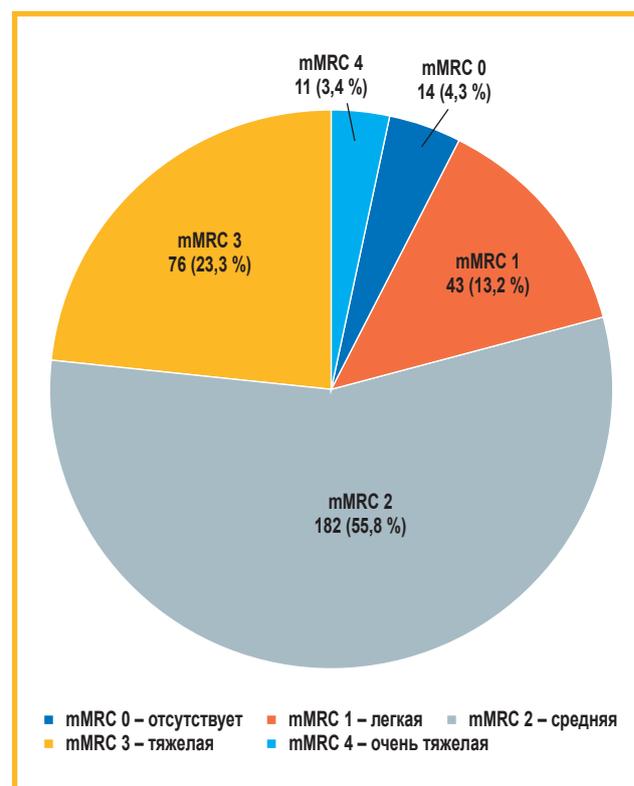


Рис. 1. Распределение пациентов по степени выраженности клинических симптомов (одышки) согласно шкале mMRC ($n = 326$)
Примечание: mMRC (*modified Medical Research Council dyspnea questionnaire*) – модифицированный опросник Британского медицинского совета.

Figure 1. Distribution of patients by severity of clinical symptoms (shortness of breath) according to the mMRC scale ($n = 326$)

Таблица 2
Распространенность сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов (n = 326)

Table 2
Prevalence of concomitant diseases and conditions (n = 326)

Сопутствующее заболевание / состояние	Число пациентов, n (%)
Любая сопутствующая патология	275 (84,36)
Перенесенный инфаркт миокарда	29 (10,55)
Застойная сердечная недостаточность	64 (23,27)
Перенесенный инсульт	14 (5,09)
Сахарный диабет	59 (21,45)
Артериальная гипертензия	247 (89,82)
Депрессия	0
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	31 (11,27)
Рак легких	11 (4,00)
Тревожное расстройство	10 (3,64)
Почечная недостаточность	10 (3,64)

при последующем – 0,910 л (снижение показателя на 130 мл) (*Me*; *p* = 0,0343), что свидетельствовало о прогрессировании дыхательной недостаточности.

За период наблюдения 120 (40,5 %) пациентов получали курсы терапии пероральными ГКС, при этом *Me* количества таких курсов на 1 больного составила 2, *Me* продолжительности каждого курса – 10 дней. Инъекционные ГКС и антибактериальные препараты применялись у 158 (48,5 %) и 247 (75,8 %) пациентов соответственно (табл. 3).

В качестве поддерживающей терапии за предшествующий включению в исследование год наиболее часто назначались комбинация длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) с длительно действующими β₂-агонистами (ДДБА) – у 148 (45,4 %) пациентов, монотерапия ДДАХП – у 137 (42,0 %) больных или комбинация ДДБА с ингаляционными ГКС (иГКС) – в 115 (35,3 %) случаев. Сведения о назначениях других ингаляционных лекарственных средств обобщены в табл. 4.

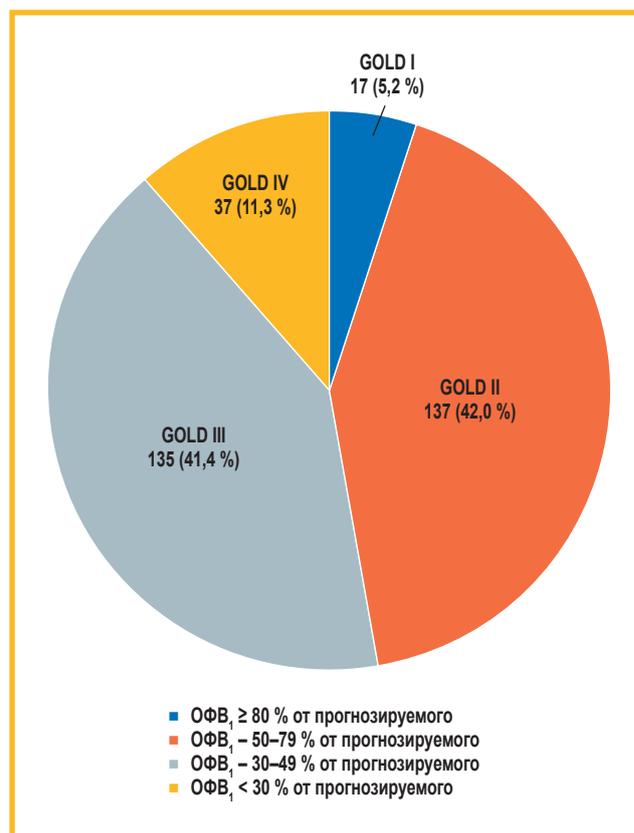


Рис. 2. Распределение пациентов по степени нарушения бронхиальной проходимости в соответствии с классификацией GOLD (n = 326)

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких.

Figure 2. Distribution of patients according to the degree of bronchial patency impairment in accordance with GOLD classification (n = 326)

За 5 лет, предшествовавших включению в исследование, у 250 (76,7 %) пациентов отмечено по меньшей мере 1 тяжелое обострение ХОБЛ, а общее количество таких событий во всей популяции достигло 1 026 случаев. За исследуемый период 1 тяжелое обострение ХОБЛ произошло у 73 пациентов, в то время как у 102 больных зарегистрировано > 3 тяжелых обострений. Изменение количества и частоты тяжелых

Таблица 3
Применение системных глюкокортикостероидов и антибактериальных препаратов; n (%)

Table 3
The use of systemic corticosteroids and antibiotics; n (%)

Характеристика	ГКС		Антибактериальные препараты
	пероральные	инъекционные	
Пациенты	132 (40,5)	158 (48,5)	247 (75,8)
Суммарное количество курсов лечения	305	463	597
Количество курсов лечения на 1 пациента (СО)	2,3 (1,39)	2,9 (2,31)	2,4 (1,73)
<i>Me</i> (min-max) курсов лечения на 1 пациента	2,0 (1; 9)	2,0 (1; 20)	2,0 (1; 10)
Суммарная продолжительность всех курсов, дни	1761	1033	2343
Продолжительность 1 курса, дни (СО)	13,3 (7,33)	6,5 (3,54)	9,5 (3,85)
<i>Me</i> (min-max) продолжительности 1 курса, дни	10,0 (3; 60)	5,0 (1; 30)	8,0 (1; 24)

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды; *Me* – медиана; СО – среднее отклонение.

Таблица 4
Данные о назначениях ингаляционных лекарственных препаратов (n = 326)
Table 4
Prescribed inhaled medicines (n = 326)

Название препарата / группы препаратов	Число пациентов, n (%)
Рофлумиласт	1 (0,31)
Теофиллин	4 (1,23)
КДБА	115 (35,28)
иГКС	42 (12,88)
ДДБА	30 (9,20)
ДДАХП	137 (42,02)
Комбинация препаратов в 1 устройстве:	
ДДБА + ДДАХП	148 (45,40)
иГКС + ДДБА	115 (35,28)
иГКС + ДДАХП + ДДБА	14 (4,29)
Поддерживающая терапия пероральными ГКС	5 (1,53)

Примечание: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты адrenoрецепторов; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты.

обострений с течением времени представлено в табл. 5 и на рис. 3.

Отмечалось постепенное увеличение как абсолютного ежегодного числа тяжелых обострений (с 128 до 294; $p < 0,0001$), так и доли пациентов с тяжелыми обострениями (от 23,6 до 57,3 %) в динамике от наиболее раннего года наблюдения до года, предшествующего включению в исследование. Минимум 2 тяжелых обострения, сопровождавшихся госпитализациями, средний интервал между которыми составил 407,7 (СО – 304,8) дня, т. е. примерно 13,6 мес., пережили 148 (43,6 %) пациентов.

Обсуждение

Представленный субанализ результатов наблюдательного исследования EXACOS *International* с участием российских пациентов с ХОБЛ является первой отечественной работой, специально направленной на установление частоты тяжелых обострений в широкой популяции больных и выявление ассоциации указанных событий с клиническими исходами и использованием ресурсов здравоохранения.

В настоящем исследовании подробно описаны характеристики пациентов, наблюдаемых пульмонологами в связи с ХОБЛ в рутинной практике. Тяжелая или крайне тяжелая (GOLD III или IV) стадия ХОБЛ выявлена у 52,7 % участников, что чуть выше соответствующих международных данных, полученных в популяциях экономически развитых стран. Так, распространенность тяжелой или крайне тяжелой (GOLD III или IV) стадии заболевания в по результатам объединенного анализа 22 исследований из 7 стран (Дания, Франция, Норвегия, Испания, Швейцария, Великобритания, США), выполненном *J.B.Soriano et al.*, составила 39 % [19].

У 79,1 % пациентов, включенных в исследование, установлена средняя или тяжелая выраженность одышки по шкале mMRC. Эта цифра превышает значения, полученные *H.Müllerová et al.* при анализе базы данных пациентов с ХОБЛ в Великобритании (40,4 % пациентов с умеренной и тяжелой одышкой) [20]. Можно предположить, что причинами этого являются сложности профилактики, ранней диагностики и лечения ХОБЛ на ранней стадии в связи с ограниченностью ресурсов для оказания медицинской помощи в Российской Федерации [21].

Согласно литературным данным, эозинофилия мокроты выявляется примерно у $1/3$ пациентов с ХОБЛ

Таблица 5
Распределение частоты и количества тяжелых обострений в динамике; n (%)
Table 5
Distribution of frequency and number of severe exacerbations over time; n (%)

Число тяжелых обострений ХОБЛ	Число пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ (n = 326)					
	год «-5»	год «-4»	год «-3»	год «-2»	год «-1»	суммарно за 5 лет
Число событий:						
• 0	249 (76,38)	210 (64,42)	194 (59,51)	195 (59,82)	139 (42,64)	76 (23,31)
• 1	41 (12,58)	72 (22,09)	83 (25,46)	74 (22,70)	114 (34,97)	73 (22,39)
• 2	26 (7,98)	32 (9,82)	35 (10,74)	38 (11,66)	53 (16,26)	55 (16,87)
• 3	7 (2,15)	8 (2,45)	10 (3,07)	12 (3,68)	15 (4,60)	20 (6,13)
• > 3	3 (0,92)	4 (1,23)	4 (1,23)	7 (2,15)	5 (1,53)	102 (31,29)
Число пациентов с тяжелыми обострениями в год:						
• общее	77 (23,61)	116 (35,58)	132 (40,49)	131 (40,18)	187 (57,36)	250 (76,69)
• среднее	128,6 (39,44)					
<i>p</i>	–	0,0082	< 0,00001	< 0,00001	< 0,00001	–
Общее количество тяжелых обострений	294	223	203	178	128	1 026

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

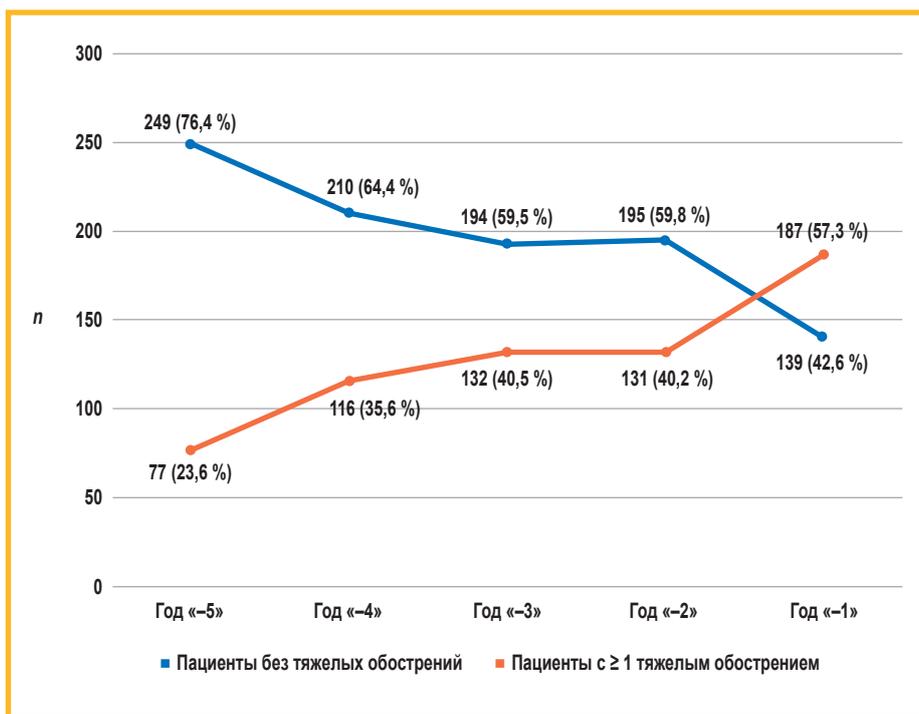


Рис. 3. Изменение ежегодного числа пациентов с тяжелыми обострениями хронической обструктивной болезни легких в динамике

Figure 3. Change in the annual number of patients with severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease over time

как отражение соответствующего характера воспаления в дыхательных путях [22, 23]. Несмотря на существующие разногласия по определению диагностического порога, свидетельствующего о клинической значимости эозинофилии крови, по результатам ряда исследований продемонстрировано, что определение эозинофилии может помочь выявить пациентов, у которых более вероятен положительный ответ на терапию и ГКС [24, 25]. Стоит отметить, что оценка эозинофилии проводилась у 92,3 % включенных в настоящее исследование пациентов, что указывает на соответствие рутинной практики современным рекомендациям в этом аспекте. Доля пациентов, у которых регистрировалась эозинофилия ≥ 300 кл. / мкл, составила 10,2 %, что немного ниже, чем 20%-ная распространенность данных значений в других работах [26], при этом *Me* (83 кл. / мкл) тоже была более низкой в сравнении с литературными данными, где этот показатель обычно колебался между 150 и 300 кл. / мкл [27–29]. Можно предположить, что это является следствием широкого и частого применения системных (как пероральных, так и инъекционных) ГКС.

Сердечно-сосудистые заболевания широко распространены среди пациентов с ХОБЛ, ассоциируются с увеличением риска госпитализаций и летального исхода [30–32] и являются причиной смерти примерно в $1/3$ случаев [33, 34]. Самым распространенным сопутствующим состоянием была артериальная гипертензия (89,8 %), за которой следовали застойная сердечная недостаточность (23,3 %) и сахарный диабет (21,6 %). Высокая доля пациентов с кардиологической патологией была ожидаемой. Так, по результатам других исследований показано увеличение риска острых сердечно-сосудистых событий в период, следующий за тяжелым обострением ХОБЛ, по сравнению с периодом вне обострения [35, 36]. Также датскими учеными выявлено, что шансы развития сердечно-со-

судистых событий были в 1,5 раза выше у пациентов с умеренным обострением и в 6 раз выше — у больных с тяжелым обострением ХОБЛ по сравнению с лицами без обострений [37]. Для объяснения взаимосвязи обострений ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний предложено несколько гипотез. Начальный период обострения ХОБЛ сопровождается повышением системного уровня маркеров воспаления, таких как фибриноген и интерлейкин-6 [38, 39]. Эти маркеры также являются протромботическими факторами, которые в ряде работ были ассоциированы с сердечно-сосудистыми событиями [38–40]. Другая теория заключается в том, что системное воспаление при ХОБЛ и патологические изменения сосудистой стенки вследствие стойкой или преходящей гипоксии могут приводить к оксидативному стрессу, дисфункции эндотелия и повышению артериальной жесткости, что в свою очередь способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний [41].

Согласно последней версии GOLD (2024), для пациентов с невыраженными симптомами (mMRC 0–1) и низким риском обострений терапия ДДБА или ДДАХП в большинстве случаев предпочтительней таковой короткодействующими β_2 -агонистами. При наличии обострений и / или выраженных симптомах (mMRS ≥ 2 балла) пациенты, получающие ДДБА или ДДАХП, должны быть переведены на комбинацию этих препаратов, а в случае тяжелых или частых обострений рекомендовано усиление терапии до тройной комбинации с иГКС [1]. Самым часто назначаемым ингаляционным препаратом для терапии ХОБЛ (45,4 %) была комбинация ДДБА и ДДАХП в одном устройстве, затем следовала монотерапия ДДАХП, адекватность которой у части пациентов может вызывать сомнения, поскольку доля получавших ее больных (42,0 %) выше таковой у пациентов без тяжелых обострений (23,3 %). Это указывает на то, что часть

пациентов с анамнезом тяжелых обострений могли получать лишь монотерапию ДДАХП, что противоречит представленному выше подходу. Также вызывает беспокойство частое (35,3 %) применение комбинации иГКС и ДДБА, которое также не согласуется с наиболее современным подходом к терапии [1]. Тем не менее очевидно, что часть пациентов получали терапию сразу несколькими препаратами, например, сочетанием фиксированной комбинации иГКС и ДДБА с другим устройством для ингаляции, содержащим ДДАХП. Можно предположить, что вследствие этого число пациентов, получавших тройную терапию с использованием различных устройств, больше числа больных, использовавших комбинацию иГКС + ДДАХП + ДДБА в одном устройстве.

Применение системных ГКС рекомендуется как при тяжелых, так и при умеренных обострениях ХОБЛ, поэтому соответствующие данные позволяют также оценить дополнительное бремя умеренных обострений в изучаемой популяции [3, 42]. Обращает внимание более высокая частота назначения инъекционных ГКС по сравнению с таковой при приеме аналогичных пероральных препаратов, что расходится с подходом, предлагаемым в клинических рекомендациях ввиду сопоставимой эффективности двух обозначенных способов введения и, соответственно, отсутствия необходимости применения парентеральных лекарственных форм в большинстве случаев [1, 4]. Отмечено также частое и нередко повторное применение антибактериальных препаратов, которое может указывать на отсутствие учета признаков бактериальной инфекции (гнойный характер мокроты, увеличение объема мокроты и одышки) при принятии решения о назначении антибактериальных препаратов [1, 4]. Согласно клиническим рекомендациям, такие лекарственные средства должны применяться при наличии всех 3 или 2 перечисленных признаков, если один из них — это гнойный характер мокроты [1].

За 5-летний период наблюдения по меньшей мере 1 тяжелое обострение ХОБЛ зарегистрировано у 76,7 % пациентов, что говорит о значительном клиническом бремени данного заболевания в Российской Федерации. В среднем каждый год тяжелое обострение развивалось у 2 (39,4 %) из 5 пациентов, а в общей популяции зарегистрировано 0,63 тяжелых обострения на каждого пациента ежегодно. Эти цифры выше многих ранее опубликованных показателей. В частности, по данным рандомизированного исследования азитромицина как средства профилактики обострений ХОБЛ, частота таких событий составила 0,33 на 1 пациенто-год [43], а в популяционном британском исследовании частота встречаемости тяжелых обострений колебалась от 11 до 43 на 1 000 пациенто-лет [44].

Проведение исследования в период пандемии коронавируса могло обусловить снижение числа госпитализаций в связи с профилактическими мерами по снижению риска заражения. Так, по данным *J.S. Alqahtani et al.*, частота госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в это время снизилась на 50 % [45], что указывает на возможность заниженных оценок на протяжении средней части настоя-

щего исследования (годы «–3» и «–4» соответствуют 2021 и 2020 гг.). Тем не менее в течение всего срока наблюдения у 43,6 % пациентов зарегистрировано ≥ 2 тяжелых обострений, при которых потребовалась госпитализация, а период между эпизодами стационарного лечения в среднем был немного больше 1 года, что определило высокую нагрузку на систему здравоохранения [46].

По данным ряда работ показано, что обострения ХОБЛ приводят к ускорению темпов снижения функции легких [5, 6], однако небольшое количество повторных измерений спирометрических показателей в настоящем исследовании не позволило изучить указанную взаимосвязь. Тем не менее удалось продемонстрировать статистически значимое снижение показателя $ОФВ_1$ в динамике, свидетельствующее об ухудшении легочной функции за относительно короткий промежуток времени.

В совокупности представленные результаты свидетельствуют об сохраняющейся потребности в эффективной профилактике тяжелых обострений ХОБЛ в Российской Федерации. Более глубокое понимание ключевых факторов, приводящих к развитию тяжелых обострений, в сочетании с оптимизацией терапии конкретных пациентов с целью снижения риска таких событий являются важнейшими терапевтическими целями для пациентов с ХОБЛ, особенно в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения, невысоких доходов населения и неоптимальной доступности современных диагностических и терапевтических средств [47–50].

Результаты исследования следует интерпретировать в свете ряда ограничений. Наличие бронхиальной астмы в анамнезе не считалось критерием исключения, что могло привести к завышению показателей частоты тяжелых обострений: показано, что риск обострений, при которых требуется госпитализация, выше у пациентов с комбинацией ХОБЛ и бронхиальной астмы по сравнению с лицами, страдающими только ХОБЛ [51]. Настоящая работа подвержена ограничениям, характерным для наблюдательных исследований [52]. Госпитализации пациентов с ХОБЛ могли не всегда означать наличие серьезного обострения, а являться следствием доступности стационарного лечения для лиц, у которых имеются сложности с получением медицинской помощи амбулаторно [53]. В этих ситуациях возможна завышенная оценка частоты тяжелых обострений, основанная на госпитализациях и лечении в условиях отделения неотложной помощи. С учетом ретроспективного характера исследования полученные результаты основаны на данных, внесенных в электронные индивидуальные регистрационные карты, которые могли быть неточными. Кроме того, по этой же причине не проведена оценка качества данных, поэтому невозможно определить, к какому периоду заболевания (обострение или вне обострения) относятся отдельные показатели. Данные об ингаляционной терапии и эозинофилии крови были доступны только в течение 12-месячного периода, предшествовавшего визиту в рамках исследования. Не изучались также данные пациентов с ХОБЛ, возникшей вследствие воздействия профес-

сиональных или иных факторов, за исключением табакокурения. Наконец, в исследование не включались пациенты, умершие вследствие тяжелых обострений или по другой причине. Тем не менее ключевым преимуществом проведенного исследования является возможность оценки частоты тяжелых обострений в динамике за 5-летний период на репрезентативной выборке российских пациентов с ХОБЛ с подробным описанием клинических характеристик, особенностей терапии и влияния на систему здравоохранения.

Заключение

Субанализ международного наблюдательного исследования EXACOS *International* является первой работой, результаты которой позволяют охарактеризовать частоту тяжелых обострений, связанные с ними клинические характеристики (эозинофилия крови, сопутствующие заболевания, применяемое лечение и др.) и исходы, а также использование ресурсов здравоохранения у российских пациентов с ХОБЛ. По меньшей мере 1 тяжелое обострение ХОБЛ за 5-летний период наблюдения зарегистрировано у 250 (76,7 %) пациентов. Каждый год тяжелое обострение развивалось в среднем у 39,4 % пациентов, причем ежегодное число больных с тяжелыми обострениями и число указанных событий увеличивались с течением времени.

Полученные результаты свидетельствуют о высоком клиническом бремени тяжелых обострений ХОБЛ, необходимости дальнейшего изучения и модификации факторов, приводящих к развитию тяжелых обострений, и оптимизации терапии у отдельных пациентов для эффективной профилактики тяжелых обострений в российской популяции.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> [Accessed: March 27, 2024].
- World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2023. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(COPD\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(COPD)) [Accessed: March 27, 2024].
- Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
- 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.
- Watz H., Tetzlaff K., Magnussen H. et al. Spirometric changes during exacerbations of COPD: a post hoc analysis of the WISDOM trial. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 251. DOI: 10.1186/s12931-018-0944-3.
- Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57 (10): 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
- Miravittles M., Ferrer M., Pont A. et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax.* 2004; 59 (5): 387–395. DOI: 10.1136/thx.2003.008730.
- Wedzicha J.A., Brill S.E., Allinson J.P., Donaldson G.C. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.* 2013; 11: 181. DOI: 10.1186/1741-7015-11-181.
- Rothnie K.J., Mullerova H., Smeeth L., Quint J.K. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practice-based population with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (4): 464–471. DOI: 10.1164/rccm.201710-2029OC.
- Whittaker H., Rubino A., Mullerova H. et al. Frequency and severity of exacerbations of COPD associated with future risk of exacerbations and mortality: a UK routine health care data study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 427–437. DOI: 10.2147/COPD.S346591.
- Hoogendoorn M., Hoogenveen R.T., Rutten-van Molken M.P. et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (3): 508–515. DOI: 10.1183/09031936.00043710.
- Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest.* 2002; 121 (5): 1449–1455. DOI: 10.1378/chest.121.5.1449.
- Suissa S., Dell’Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-201518.
- Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С. и др. Эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированного обострения. *Пульмонология.* 2023; 33 (6): 739–749. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-739-749.
- 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.
- Ризаханова О.А., Авдеева М.В., Никитина Л.Ю., Авдеев С.Н. Состояние, проблемы и направления совершенствования пульмонологической помощи больным хронической обструктивной болезнью легких по результатам многоцентрового медико-социологического исследования. *Пульмонология.* 2023; 33 (4): 517–524. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-517-524.
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К. и др. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году. *Пульмонология.* 2022; 32 (4): 507–516. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516.
- Soriano J.B., Lamprecht B., Ramirez A.S. et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3: 443–450. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00157-5.
- Mullerova H., Lu C., Li H., Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e85540. DOI: 10.1371/journal.pone.0085540.
- Brakema E.A., Tabyshova A., van der Kleij R. et al. The socioeconomic burden of chronic lung disease in low-resource settings across the globe – an observational FRESH AIR study. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 291. DOI: 10.1186/s12931-019-1255-z.
- Eltboli O., Bafadhel M., Hollins F. et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 112. DOI: 10.1186/1471-2466-14-112.
- Leigh R., Pizzichini M.M., Morris M.M. et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (5): 964–971. DOI: 10.1183/09031936.06.00072105.
- Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (2): 117–126. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
- Harries T.H., Rowland V., Corrigan C.J. et al. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing

- COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 3. DOI: 10.1186/s12931-019-1268-7.
26. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
 27. Kreindler J.L., Watkins M.L., Lettis S. et al. Effect of inhaled corticosteroids on blood eosinophil count in steroid-naïve patients with COPD. *BMJ Open Respir. Res.* 2016; 3 (1): e000151. DOI: 10.1136/bmjresp-2016-000151.
 28. Negewo N.A., McDonald V.M., Baines K.J. et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1495–1504. DOI: 10.2147/COPD.S100338.
 29. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P. et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 965–974. DOI: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
 30. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 962–969. DOI: 10.1183/09031936.00012408.
 31. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (2): 155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
 32. Miller J., Edwards L.D., Agusti A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
 33. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A. et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax.* 2007; 62 (5): 411–415. DOI: 10.1136/thx.2006.072348.
 34. Berry C.E., Wise R.A. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD.* 2010; 7 (5): 375–382. DOI: 10.3109/15412555.2010.510160.
 35. Reilev M., Pottegard A., Lykkegaard J. et al. Increased risk of major adverse cardiac events following the onset of acute exacerbations of COPD. *Respirology.* 2019; 24 (12): 1183–1190. DOI: 10.1111/resp.13620.
 36. Kunisaki K.M., Dransfield M.T., Anderson J.A. et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (1): 51–57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
 37. Løkke A., Hilberg O., Lange P. et al. Exacerbations predict severe cardiovascular events in patients with COPD and stable cardiovascular disease—a nationwide, population-based cohort study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023; 18: 419–429. DOI: 10.2147/COPD.S396790.
 38. Polosa R., Malerba M., Cacciola R.R. et al. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients. *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8 (7): 567–574. DOI: 10.1007/s11739-011-0636-1.
 39. Groenewegen K.H., Dentener M.A., Wouters E.F. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbations of COPD. *Respir. Med.* 2007; 101 (11): 2409–2415. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.05.026.
 40. Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279 (18): 1477–1482. DOI: 10.1001/jama.279.18.1477.
 41. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.
 42. Jenkins C.R., Celli B., Anderson J.A. et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 38–45. DOI: 10.1183/09031936.00194610.
 43. Sadatsafavi M., Sin D.D., Zafari Z. et al. The association between rate and severity of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: an application of a joint frailty-logistic model. *Am. J. Epidemiol.* 2016; 184 (9): 681–689. DOI: 10.1093/aje/kww085.
 44. Oshagbemi O.A., Keene S.J., Driessen J.H.M. et al. Trends in moderate and severe exacerbations among COPD patients in the UK from 2005 to 2013. *Respir. Med.* 2018; 144: 1–6. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.09.010.
 45. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021; 16 (8): e0255659. DOI: 10.1371/journal.pone.0255659.
 46. Pujolar G., Oliver-Angles A., Vargas I., Vazquez M.L. Changes in access to health services during the COVID-19 pandemic: a scoping review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19 (3): 1749. DOI: 10.3390/ijerph19031749.
 47. Rylance S., Bateman E.D., Boulet L. et al. Key messages and partnerships to raise awareness and improve outcomes for people with asthma and COPD in low- and middle-income countries. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2022; 26 (12): 1106–1108. DOI: 10.5588/ijtld.22.0544.
 48. Tabyshova A., Hurst J.R., Soriano J.B. et al. Gaps in COPD guidelines of low- and middle-income countries: a systematic scoping review. *Chest.* 2021; 159 (2): 575–584. DOI: 10.1016/j.chest.2020.09.260.
 49. Hurst J.R., Buist A.S., Gaga M. et al. Challenges in the implementation of chronic obstructive pulmonary disease guidelines in low- and middle-income countries: an official American Thoracic Society workshop report. *Ann. Am. Thorac Soc.* 2021; 18 (8): 1269–1277. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-284ST.
 50. Stolbrink M., Thomson H., Hadfield R.M. et al. The availability, cost, and affordability of essential medicines for asthma and COPD in low-income and middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob. Health.* 2022; 10 (10): e1423–1442. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00330-8.
 51. Colak Y., Nordestgaard B.G., Lange P. et al. Prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease not eligible for major clinical trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (3): 271–280. DOI: 10.1164/rccm.202110-2441OC.
 52. Boyko E.J. Observational research — opportunities and limitations. *J. Diabetes Complications.* 2013; 27 (6): 642–648. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.07.007.
 53. Sheiman I., Shishkin S., Shevsky V. The evolving Semashko model of primary health care: the case of the Russian Federation. *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2018; 11: 209–220. DOI: 10.2147/RMHP.S168399.

Поступила: 02.04.21
Принята к печати: 15.05.24

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> [Accessed: March 27, 2024].
2. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2023. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(COPD\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(COPD)) [Accessed: March 27, 2024].
3. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
4. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonologiya.* 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
5. Watz H., Tetzlaff K., Magnussen H. et al. Spirometric changes during exacerbations of COPD: a post hoc analysis of the WISDOM trial. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 251. DOI: 10.1186/s12931-018-0944-3.
6. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57 (10): 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
7. Miravittles M., Ferrer M., Pont A. et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax.* 2004; 59 (5): 387–395. DOI: 10.1136/thx.2003.008730.

8. Wedzicha J.A., Brill S.E., Allinson J.P., Donaldson G.C. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.* 2013; 11: 181. DOI: 10.1186/1741-7015-11-181.
9. Rothnie K.J., Mullerova H., Smeeth L., Quint J.K. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practice-based population with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (4): 464–471. DOI: 10.1164/rccm.201710-2029OC.
10. Whittaker H., Rubino A., Mullerova H. et al. Frequency and severity of exacerbations of COPD associated with future risk of exacerbations and mortality: a UK routine health care data study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 427–437. DOI: 10.2147/COPD.S346591.
11. Hoogendoorn M., Hoogenveen R.T., Rutten-van Molken M.P. et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (3): 508–515. DOI: 10.1183/09031936.00043710.
12. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest.* 2002; 121 (5): 1449–1455. DOI: 10.1378/chest.121.5.1449.
13. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-201518.
14. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
15. Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S. et al. [Efficacy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced exacerbations]. *Pulmonologiya.* 2023; 33 (6): 739–749. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-739-749 (in Russian).
16. 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.
17. Rizakhanova O.A., Avdeeva M.V., Nikitina L.Y., Avdeev S.N. [Status, problems and directions of improvement of pulmonological care for patients with chronic obstructive pulmonary disease according to the results of multicenter medical and sociological study]. *Pulmonologiya.* 2023; 33 (4): 517–524. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-517-524 (in Russian).
18. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K. et al. [Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022]. *Pulmonologiya.* 2022; 32 (4): 507–516. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516 (in Russian).
19. Soriano J.B., Lamprecht B., Ramirez A.S. et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3: 443–450. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00157-5.
20. Mullerova H., Lu C., Li H., Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e85540. DOI: 10.1371/journal.pone.0085540.
21. Brakema E.A., Tabyshova A., van der Kleij R. et al. The socioeconomic burden of chronic lung disease in low-resource settings across the globe – an observational FRESH AIR study. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 291. DOI: 10.1186/s12931-019-1255-z.
22. Eltboli O., Bafadhel M., Hollins F. et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 112. DOI: 10.1186/1471-2466-14-112.
23. Leigh R., Pizzichini M.M., Morris M.M. et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (5): 964–971. DOI: 10.1183/09031936.06.00072105.
24. Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (2): 117–126. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
25. Harries T.H., Rowland V., Corrigan C.J. et al. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 3. DOI: 10.1186/s12931-019-1268-7.
26. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
27. Kreindler J.L., Watkins M.L., Lettis S. et al. Effect of inhaled corticosteroids on blood eosinophil count in steroid-naïve patients with COPD. *BMJ Open Respir. Res.* 2016; 3 (1): e000151. DOI: 10.1136/bmjresp-2016-000151.
28. Negewo N.A., McDonald V.M., Baines K.J. et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1495–1504. DOI: 10.2147/COPD.S100338.
29. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P. et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 965–974. DOI: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
30. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 962–969. DOI: 10.1183/09031936.00012408.
31. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (2): 155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
32. Miller J., Edwards L.D., Agusti A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
33. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A. et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax.* 2007; 62 (5): 411–415. DOI: 10.1136/thx.2006.072348.
34. Berry C.E., Wise R.A. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD.* 2010; 7 (5): 375–382. DOI: 10.3109/15412555.2010.510160.
35. Reilev M., Pottegard A., Lykkegaard J. et al. Increased risk of major adverse cardiac events following the onset of acute exacerbations of COPD. *Respirology.* 2019; 24 (12): 1183–1190. DOI: 10.1111/resp.13620.
36. Kunisaki K.M., Dransfield M.T., Anderson J.A. et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (1): 51–57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
37. Løkke A., Hilberg O., Lange P. et al. Exacerbations predict severe cardiovascular events in patients with COPD and stable cardiovascular disease—a nationwide, population-based cohort study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023; 18: 419–429. DOI: 10.2147/COPD.S396790.
38. Polosa R., Malerba M., Cacciola R.R. et al. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients. *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8 (7): 567–574. DOI: 10.1007/s11739-011-0636-1.
39. Groenewegen K.H., Dentener M.A., Wouters E.F. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbations of COPD. *Respir. Med.* 2007; 101 (11): 2409–2415. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.05.026.
40. Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279 (18): 1477–1482. DOI: 10.1001/jama.279.18.1477.
41. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.
42. Jenkins C.R., Celli B., Anderson J.A. et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 38–45. DOI: 10.1183/09031936.00194610.
43. Sadatsafavi M., Sin D.D., Zafari Z. et al. The association between rate and severity of exacerbations in chronic obstructive pulmonary

- disease: an application of a joint frailty-logistic model. *Am. J. Epidemiol.* 2016; 184 (9): 681–689. DOI: 10.1093/aje/kww085.
44. Oshagbemi O.A., Keene S.J., Driessens J.H.M. et al. Trends in moderate and severe exacerbations among COPD patients in the UK from 2005 to 2013. *Respir. Med.* 2018; 144: 1–6. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.09.010.
 45. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021; 16 (8): e0255659. DOI: 10.1371/journal.pone.0255659.
 46. Pujolar G., Oliver-Angles A., Vargas I., Vazquez M.L. Changes in access to health services during the COVID-19 pandemic: a scoping review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19 (3): 1749. DOI: 10.3390/ijerph19031749.
 47. Rylance S., Bateman E.D., Boulet L. et al. Key messages and partnerships to raise awareness and improve outcomes for people with asthma and COPD in low- and middle-income countries. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2022; 26 (12): 1106–1108. DOI: 10.5588/ijtld.22.0544.
 48. Tabyshova A., Hurst J.R., Soriano J.B. et al. Gaps in COPD guidelines of low- and middle-income countries: a systematic scoping review. *Chest.* 2021; 159 (2): 575–584. DOI: 10.1016/j.chest.2020.09.260.
 49. Hurst J.R., Buist A.S., Gaga M. et al. Challenges in the implementation of chronic obstructive pulmonary disease guidelines in low- and middle-income countries: an official American Thoracic Society workshop report. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (8): 1269–1277. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-284ST.
 50. Stolbrink M., Thomson H., Hadfield R.M. et al. The availability, cost, and affordability of essential medicines for asthma and COPD in low-income and middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob. Health.* 2022; 10 (10): e1423–1442. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00330-8.
 51. Colak Y., Nordestgaard B.G., Lange P. et al. Prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease not eligible for major clinical trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (3): 271–280. DOI: 10.1164/rccm.202110-2441OC.
 52. Boyko E.J. Observational research – opportunities and limitations. *J. Diabetes Complications.* 2013; 27 (6): 642–648. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.07.007.
 53. Sheiman I., Shishkin S., Shevsky V. The evolving Semashko model of primary health care: the case of the Russian Federation. *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2018; 11: 209–220. DOI: 10.2147/RMHP.S168399.

Received: April 02, 2024

Accepted for publication: May 15, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Лешенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института физиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»» главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association, Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования,

директор Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, Director, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Chief Pulmonologist, Ural Federal District; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Антонов Владимир Николаевич — д. м. н., профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (SPIN: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Vladimir N. Antonov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Chief Researcher, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (SPIN: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Костина Наталья Эдуардовна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»; главный внештатный пульмонолог Департамента здравоохранения Воронежской области; тел.: (960) 102-42-40; e-mail: kostina@okb.vrn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5128-5005>)

Natalia E. Kostina, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, Budget Healthcare Institution of the Voronezh Region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”; Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Department of the Voronezh Region; tel.: (960) 102-42-40; e-mail: kostina@okb.vrn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5128-5005>)

Кочегарова Екатерина Юрьевна — к. м. н., врач-пульмонолог Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (962) 284-64-42; e-mail: matas7@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-9973>)

Ekaterina U. Kochegarova, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration”; tel.: (962) 284-64-42; e-mail: matas7@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-9973>)

Аристов Александр Иванович — врач-пульмонолог, врач-терапевт Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; главный специалист-пульмонолог Федерального

медико-биологического агентства Сибирского федерального округа; тел.: (904) 895-52-26; e-mail: aiaristov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2662-4459>)

Alexander I. Aristov, Pulmonologist, Therapist, Federal State Budgetary Institution “Federal Siberian Scientific and Clinical Center under Federal Medical and Biological Agency”; Chief Pulmonologist, Federal Medical and Biological Agency of the Siberian Federal District; tel.: (904) 895-52-26; e-mail: aiaristov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2662-4459>)

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Чикина Светлана Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (SPIN-код: 4463-8203; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (SPIN-code: 4463-8203; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Нуралиева Галия Сериковна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 843-55-96; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

Galiya S. Nuralieva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (926) 843-55-96; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

Попова Надежда Валерьевна — к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая отделением терапии Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница РЖД-Медицина города Новосибирск» Открытого акционерного общества «Российские железные дороги»; тел.: (913) 925-98-98; e-mail: Nadezda@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6438-6514>)

Nadezhda V. Popova, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Head of Therapy Department, Private Healthcare Institution “Clinical Hospital Russian Railways-Medicine, Novosibirsk City”, Open Joint Stock Company “Russian Railways”; tel.: (913) 925-98-98; e-mail: Nadezda@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6438-6514>)

Свиридо Дмитрий Александрович — врач-пульмонолог, клинический фармаколог, заведующий пульмонологическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская Больница № 26»; тел.: (911) 756-06-55; e-mail: teratology@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>)

Dmitrii A. Svirido, Pulmonologist, Clinical Pharmacologist, Head of the Pulmonology Department, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “City Hospital No.26”; tel.: (911) 756-06-55; e-mail: teratology@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>)

Скальский Сергей Викторович — д. м. н., доцент, врач-клинический фармаколог Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница “РЖД-медицина” города Омск» Открытого акционерного общества «Российские железные дороги»; тел.: (3812) 44-22-67; e-mail: sergalskiy@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2973-0974>)

Sergey V. Skal'skiy, Doctor of Medicine, Associate Professor, Clinical Pharmacologist, Private Healthcare Institution “Clinical Hospital Russian Railways-Medicine, Omsk City”, Open Joint Stock Company “Russian Railways”; tel.: (3812) 44-22-67; e-mail: sergalskiy@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2973-0974>)

Тиханов Дмитрий Александрович — врач-пульмонолог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская Покровская больница»; тел.: (921) 975-96-45; e-mail: dkhan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-9247>)

Dmitry A. Tikhonov, Pulmonologist, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “City Pokrovskaya Hospital”; tel.: (921) 975-96-45; e-mail: dkhan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-9247>)

Тихонович Элла Леонидовна — к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая респираторным центром, заведующая отделением интенсивной респираторной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А.Баранова»; тел.: (921) 224-03-91; e-mail: tikhonovich.ella@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5416-9536>)

Ella L. Tikhonovich, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Head of the Respiratory Center, Head of the Intensive Respiratory Therapy Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia “V.A.Baranov Republican Hospital”; tel.: (921) 224-03-91; e-mail: tikhonovich.ella@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5416-9536>)

Участие авторов

Авдеев С.Н. — национальный координатор исследования, сбор и обработка данных, написание текста

Лешенко И.В. — статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка выводов

Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Костина Н.Э., Кочегарова Е.Ю., Аристов А.И., Чикина С.Ю., Тиханов Д.А., Тихонович Э.Л. — подготовка и редактирование текста

Трушенко Н.В., Нуралиева Г.С., Попова Н.В., Свиридо Д.А. — подготовка и редактирование текста, интерпретация полученных данных

Скальский С.В. — сбор и обработка данных, написание обсуждения

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Avdeev S.N. — national coordinator of the study, data collection and processing, text writing

Leshchenko I.V. — statistical data processing, analysis and interpretation of the obtained data, preparation of conclusions

Ignatova G.L., Antonov V.N., Kostina N.E., Kochegarova E.U., Aristov A.I., Chikina S.Yu., Tikhonov D.A., Tikhonovich E.L. — preparation and editing of the text

Trushenko N.V., Nuralieva G.S., Popova N.V., Svirido D.A. — preparation and editing of the text, interpretation of the collected data

Skal'skiy S.V. — data collection and processing, writing the discussion

All authors made a significant contribution to the search, and analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.