

На правах рукописи

ДОЛБИН Сергей Сергеевич

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ВЕДЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В
АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Адашева Татьяна Владимировна

Официальные оппоненты:

Котовская Юлия Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, обособленное структурное подразделение – Российский геронтологический научно-клинический центр федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе.

Шмелев Евгений Иванович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отдел дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, главный научный сотрудник отдела.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Защита диссертации состоится 06 июня 2023 в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 111398, г. Москва, ул. Кусковская, д. 1А, стр. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <https://dissov.msmsu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.016.01

доктор медицинских наук, профессор

Лобанова Елена Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой. Отмечается рост показателей заболеваемости населения хроническими заболеваниями легких. ХОБЛ имеет важное социально-экономическое значение для общества и государства, прогрессирующее течение заболевания ежегодно приводит к развитию новых случаев инвалидности и преждевременной смертности.

По результатам исследования GARD, которое было проведено в России по инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21.8%, а среди общей популяции – 15.3%. Это более чем в 9,3 раза больше официальных статистических данных - 1,6 % (Chuchalin A., 2014).

По данным анализа «Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2019 году» МЗ РФ ХОБЛ зарегистрирована у 1,2% женщин старше 55 лет и мужчин старше 60 лет, показатель «хронический бронхит неуточненный и эмфизема» составил 2,1% (Александрова Г.А., 2020)

На сегодняшний день выявляемость ХОБЛ на ранних стадиях в Российской Федерации остается низкой, в связи с отсутствием четких алгоритмов оценки рисков развития ХОБЛ и скрининговых программ диагностики заболевания. При этом по данным ВОЗ, ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смертности в мире (Agust A. 2017).

В связи с увеличением распространенности ХОБЛ и отсутствием четко сформулированной методологии оценки рисков и выявления заболевания особо актуальным является вопрос о необходимости введения обязательных методов стратификации рисков и ранней диагностики ХОБЛ, учитывая высокую смертность и частоту коморбидной патологии у больных ХОБЛ. Раннее выявление, адекватное ведение больных ХОБЛ на этапах диспансерного наблюдения приведет к замедлению прогрессирования заболевания, улучшению качества жизни пациентов, уменьшению госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, снижению

смертности. В связи с этим необходимо разработать программы скрининга для ранней диагностики ХОБЛ и оптимизации диспансерного наблюдения.

Степень разработки темы исследования

Вопросам ранней диагностики ХОБЛ и обсуждению проблемы снижения смертности у больных ХОБЛ посвящены работы отечественных и многих зарубежных авторов [Górecka D, Чучалин А.Г., Halbert R.J., Diaz-Guzman E, Diab N, Айсанов З.Р., А. Г. Малявин, Mohamed Hoesein FA, Blanco I, Martinez CH.].

Однако в России данные исследования не носили углубленного характера и не содержат обоснованный алгоритма ранней диагностики ХОБЛ на амбулаторном этапе с выделением групп пациентов, нуждающихся в дополнительном обследовании. Также в отечественной литературе отсутствуют данные, обосновывающие подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных ХОБЛ и внедрению ранних профилактических стратегий.

Цель исследования

Разработать методологию выявления риска развития ХОБЛ и алгоритм диагностики ХОБЛ в амбулаторно-поликлинической практике, оценить структуру факторов сердечно-сосудистого риска и коморбидной патологии у пациентов с впервые выявленной ХОБЛ.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность и выявляемость ХОБЛ при проведении активного скрининга в амбулаторно-поликлинических условиях.
2. Изучить эффективность определения риска развития ХОБЛ с помощью различных методов (шкалы и опросники).
3. Изучить распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и другой коморбидной патологии у больных ХОБЛ в сравнении с контрольной группой с коррекцией по полу и возрасту.
4. Провести стратификацию сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ в сравнении с контрольной группой и определить особенности его коррекции.

5. Сформулировать предложения по совершенствованию выявления ХОБЛ в амбулаторно-поликлинических условиях для внедрения в реальную медицинскую практику.

Научная новизна

Впервые разработан алгоритм диагностики ХОБЛ в амбулаторно-поликлинической практике, основанный на ранней скрининговой оценке стандартных шкал и установлены пороговое значение опросников - САТ-теста 7,5 баллов, вопросника CDQ (COPD diagnostic questionnaire) - 10,5 баллов, что является основанием для выделения пациентов высокого риска развития ХОБЛ и дальнейшего их направления для проведения диагностической спирометрии.

У лиц с впервые диагностированной ХОБЛ проведена комплексная оценка сердечно-сосудистого риска с помощью различных шкал и получены показатели по шкале SCORE 7,1, шкале Рейнольдса 17,4 баллов, указывающие на высокий сердечно-сосудистый риск. Изучена распространенность коморбидной патологии у больных ХОБЛ при использовании индекса Charlson (от 2,51 до 5,1 баллов), проанализирована эффективность применяемых профилактических стратегий.

Впервые осуществлен комплексный сравнительный корреляционный анализ взаимосвязи клинических и функциональных показателей у больных ХОБЛ и выявлены высокие корреляционные связи между основными клиническими симптомами по опроснику САТ-теста с ОФВ₁ ($r = -0,839$), по вопроснику CDQ с ОФВ₁ ($r = -0,658$), по индексу коморбидности Charlson и ОФВ₁ ($r = -0,502$).

Теоретическая и практическая значимость

Применение опросника (САТ) для оценки влияния ХОБЛ на жизнь пациента, вопросника (CDQ) для диагностики ХОБЛ позволит оценить встречаемость ключевых респираторных симптомов в разных возрастных и социальных группах, определить группы лиц с высоким риском развития заболевания, а также лиц, которым необходимо дальнейшее углубленное обследование для диагностики ХОБЛ. Предложенный алгоритм ранней диагностики ХОБЛ будет способствовать повышению выявляемости ХОБЛ в амбулаторной практике, приведет к внедрению

ранних терапевтических, профилактических стратегий, снижению темпов прогрессирования болезни и улучшению прогноза у этой категории пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для ранней диагностики ХОБЛ в рутинной клинической практике целесообразно использовать САТ-тест и CDQ-опросник для определения группы пациентов с риском развития ХОБЛ, нуждающихся в проведении спирометрии. Значение САТ-теста 7,5 баллов и/или опросника CDQ (COPD diagnostic questionnaire) 10,5 баллов является показанием для проведения дальнейшего обследования с целью диагностики ХОБЛ.
2. ХОБЛ – состояние высокого сердечно-сосудистого риска, однако это заболевание не включено в существующие шкалы оценки сердечно-сосудистого риска. В рутинной клинической практике целесообразно определять сердечно-сосудистый риск с помощью различных шкал (SCORE, Рейнольдс) для раннего внедрения профилактических стратегий у больных ХОБЛ.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведено планирование работы, поиск и анализ отечественных и зарубежных источников по изучаемой проблеме.

Весь материал, представленный в диссертационной работе, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован автором лично.

Внедрение результатов исследования в практику

В работу терапевтического отделения медицинского учреждения «Больница Центросоюза РФ» внедрен алгоритм ранней диагностики ХОБЛ, и оценка ССР.

Результаты проведенного исследования внедрены в учебный процесс и педагогическую практику кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

Степень достоверности результатов исследования

Основные положения диссертации доложены на XLIII Итоговой научной конференции общества молодых учёных МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры поликлинической терапии, кафедры пульмонологии и фтизиатрии, кафедры паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава Российской Федерации (протокол № 9 от 20 апреля 2022 года).

Апробация материалов исследования

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры поликлинической терапии, кафедры пульмонологии и фтизиатрии, кафедры паллиативной медицины ФГБУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (протокол № 9 от 20 апреля 2022 года).

Основные положения диссертации доложены на XLIII Итоговой научной конференции общества молодых учёных МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Публикации по материалам исследования

По теме диссертации общее количество публикаций 8 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий рекомендуемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста. Состоит из введения, пяти глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы, включающий 161 источник, из них 24 отечественных и 137 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 11 рисунками, 18 таблицами и 3 клиническими примерами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 1000 человек прикрепленного контингента амбулаторного учреждения ведомственного подчинения г. Москвы, в качестве случайного отбора были взяты два терапевтических участка в количестве по 600 человек, в возрасте от 40 до 75 лет. Представляло собой клиническое

одноцентровое исследование, состоящее из двух этапов: первый этап – кросс-секционное исследование, второй этап - исследование «случай – контроль».

Критерии включения в исследование: Случайным отбором были взяты два терапевтических участка в количестве по 600 человек, в возрасте от 40 до 75 лет, прикрепленного населения амбулаторного учреждения ведомственного подчинения. Перед началом обследования из данной группы было исключено 28 человек, не удовлетворяющим условиям включения (у 2 человек ранее диагностирована ХОБЛ, 2 человека в анамнезе имели рак легких, 3 человека имели в анамнезе туберкулез легких, 21 человек отказался от обследования).

Критерии невключения в исследование: Наличие тяжелых, декомпенсированных заболеваний печени и почек, сердечно-сосудистой системы; наличие тяжелых, декомпенсированных эндокринных заболеваний, включая сахарный диабет; аутоиммунные заболевания; онкологические заболевания; нежелание участвовать в исследовании; беременность; состояния алкоголизма и наркомании; острые или хронические психиатрические заболевания; терминальные состояния; Участие пациента в любом другом исследовании в течение последних 30 дней перед отбором в данное исследование.

7 пациентов были исключены из исследования на этапе набора в связи с их несоответствием критериям включения и/или наличием критериев невключения. 21 пациент отказался от участия в исследовании и отозвал свое информированное согласие аргументирую своим нежеланием участвовать в исследовании.

В результате проведенного первого этапа исследования была сформирована группа с впервые диагностированной ХОБЛ.

Учитывая, что одной из задач исследования была оценка сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ, потребовалось формирование группы контроля. Группу контроля составили лица из когорты первичного скрининга в количестве 41 человек, сопоставимые по полу, возрасту и индексу пачко/лет с основной группой.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

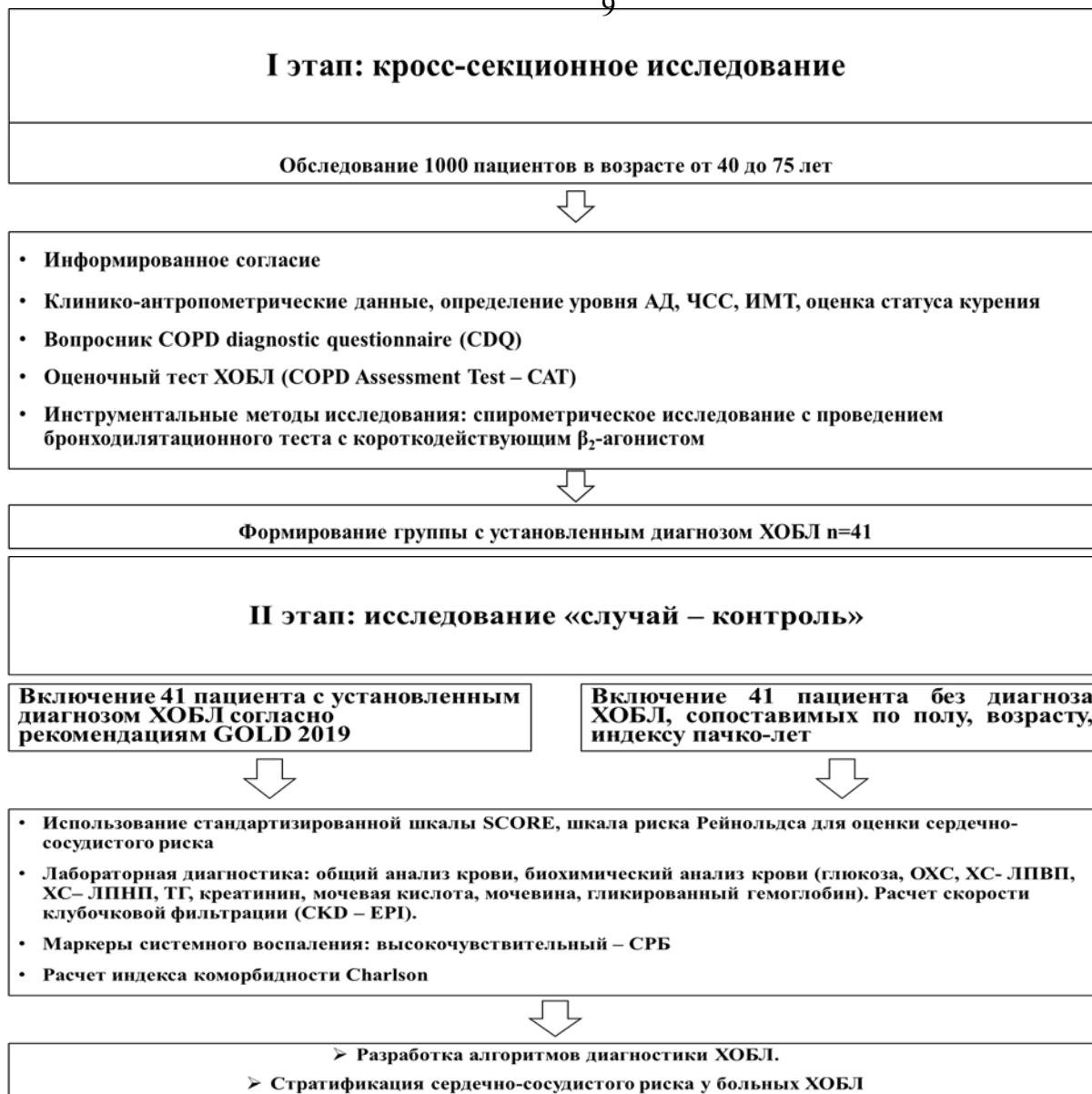


Рисунок 1. Дизайн исследования

В результате проведенного первого этапа исследования была сформирована группа с диагностированной ХОБЛ. Учитывая, что одной из задач исследования была оценка сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ потребовалось формирование группы контроля. Группу контроля составили лица из когорты первичного скрининга в количестве 41 человек, сопоставимые по полу, возрасту и индексу пачко/лет с основной группой.

На каждого, включенного в обследование, заполнялась информация с основными данными: ФИО; дата рождения; статус курения; данные о перенесенных, сопутствующих заболеваниях, факторах ССР; наследственный

анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям; употребление алкоголя и наркотических веществ, а также получаемой терапии

Проводилось измерение роста, массы тела и измерение окружности талии.

Измерение артериального давления производилось механическим сфигмоманометром, двукратно с 2-х минутным интервалом в положении сидя на правой руке после 5-ти минутного отдыха. Систолическое артериальное давление (САД) фиксировали при появлении I тона Короткова (I фаза), диастолическое артериальное давление (ДАД) - при исчезновении тонов (V фаза). Для анализа регистрировали среднюю величину из двух измерений.

Оценка статуса курения

Определение индекса курения (ИК) производилось по следующей формуле:

$$\text{ИК} = \frac{\text{кол.} - \text{во сигарет в день} * \text{стаж в годах}}{20}$$

Заполнение стандартизированного вопросника COPD diagnostic questionnaire (CDQ), включенный в качестве диагностического инструмента в «Федеральных клинических рекомендациях по ХОБЛ» (2018) и клинических рекомендациях МЗ РФ «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2021). Данный опросник направлен на выявление хронических заболеваний легких.

Состоит из восьми вопросов, его заполнение не занимает много времени, это делает его удобным для использования в лечебно-профилактических учреждениях.

Вопросы оценивают возраст обследуемого, данные о курении, ИМТ, респираторные симптомы. Каждый вопрос оценивается индивидуально согласно CDQ – анкете. Возможное количество баллов от 0 до 38 баллов. Обследуемому при заполнении задаются вопросы медицинским работником, в связи с необходимостью расчета ИМТ и ИК. При завершении анкетирования при наборе 17 баллов и более, согласно данному опроснику, можно предполагать диагноз ХОБЛ, если обследуемый набирает 16 и менее баллов, то следует рассмотреть бронхиальную астму, либо другое заболевание.

Оценочный САТ – тест (COPD -Assessment Test – САТ)

Данный тест в первую очередь используется для пациентов уже с установленным диагнозом ХОБЛ с целью определения выраженности симптомов и оценки влияния на качество жизни. Учитывая универсальность данного опросника, его наличие в рекомендациях GOLD, высокий уровень валидации в странах Северной Америки, Западной Европы, Азии предпринята попытка использовать данный тест с целью ранней диагностики ХОБЛ.

Шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation систематическая оценка коронарного риска)

Данная шкала риска используется с 2003 года, прошла внешнюю валидацию. В настоящее время шкалу SCORE используют, с целью оценки сердечно-сосудистых рисков в предстоящие 10 лет.

Шкала риска Рейнольдса (Reynolds Risk Score)

Шкала используется для оценки суммарного 10 - летнего ССР.

Оценивает следующие критерии пол, возраст, САД, ОХЛ, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), СРБ, инфаркт миокарда в анамнезе у ближайших родственников (отец, мать) до 60 лет, данные о табакокурении, уровень гликированного гемоглобина у лиц с сахарным диабетом. Расчет предлагается проводить с помощью онлайн-калькулятора находящемся по адресу <http://www.reynoldsriskscore.org/default.aspx>. При введении всех показателей калькулятор рассчитывает сердечно – сосудистый риск, дополнительно дает информацию пациенту о коррекции отдельных факторов риска и указывает на сколько возможно снижение 10 – летнего суммарного ССР для большей наглядности.

Индекс коморбидности Charlson

Оценка сопутствующей патологии занимает особое место в современном медицинском сообществе. Для оценки коморбидности существует несколько анкет. Наибольшую распространенность в клинической практике получил индекс коморбидности Charlson предложенный в 1987 г.

Спирометрическое исследование

Исследование вентиляционной функции легких производилось на оборудовании Spirolab III (MIR (МИР), Италия) с компьютерным расчетом показателей. Для оценки обратимости обструкции всем обследуемым проводился бронходилатационный тест с КДБА (сальбутамолом 400 мкг через дозированный аэрозольный ингалятор). Всем обследуемым выполнено следующее лабораторное обследование: клинический анализ крови, биохимический анализа крови с определением следующих показателей: общий холестерин (ОХЛ ммоль/л), липопротеины низкой плотности (ЛПНП ммоль/л), липопротеины высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л), уровень глюкозы сыворотки (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), мочевины (мкмоль/л), мочевая кислота (мкмоль/л). Определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ, мг/л) методом иммунотурбодиметрии. Расчет скорости клубочковой фильтрации выполнен по формуле СКД -ЕРІ (2009).

Статистический анализ выполнялся с помощью программы IBM SPSS Statistics 22. При проведении проверки на нормальность распределения с помощью двухстороннего критерия согласия Колмагорова–Смирнова большая часть выборки не удовлетворяла условиям, в связи с чем нами использовались статистические методы для непараметрических распределений. Описательная статистика выборок представлена в виде медианы, первого и третьего квартилей. При сравнении двух независимых выборок применяли U-критерий Манна -Уитни. Сравнение двух независимых выборок, сводимых к дихотомическим, проводили по двустороннему точному критерию Фишера. Сравнение нескольких независимых выборок было осуществлено путем сравнения посредством однофакторного дисперсионного анализа с поправкой Бонферрони (выборки имели нормальное распределение) Корреляционный анализ выполнялся методом Спирмена. С целью оценки прогностической способности опросников САТ и CDQ был проведен ROC-анализ по методу Hanley J.A., McNeil B.J. Анализировалась площадь под кривой AUC (area under curve), которая характеризует прогностическую способность показателя. Оптимальная точка отсечения (Cut-off Value) рассчитывалась по максимуму суммы чувствительность (Sensitivity) + специфичность (Specificity) в

различных точках отсечения ROC- кривой. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе первой части исследования были получены показатели нормальной спирометрии у 917 человек (94,2 %). Впервые диагноз ХОБЛ в соответствии с критериями GOLD 2019 был установлен у 41 человека, распространенность составила 4,2 %. Распространенность до начала скрининга составляла в исследуемой группе 0,2 %, что ниже, более чем в 20 в сравнении с полученными результатами. Общая распространенность с учетом ранее установленного диагноза ХОБЛ составила 4,4 %. При повторном анализе медицинской документации в группе с впервые установленным диагнозом ХОБЛ - 20 человек наблюдалось с диагнозом «хронический бронхит». До проведения скрининга диагноз ХОБЛ был установлен у 2-х человек. При анализе медицинской документации оба пациента имели тяжелые обструктивные нарушения согласно классификации GOLD 2019.

После проведенного скрининга основной целью было определение критериев отбора пациентов с высоким риском развития ХОБЛ для дальнейшего проведения спирометрии с целью уточнения диагноза. Для этого была выполнена предсказательная способность рутинных опросников, используемых в лечебно-профилактической работе. На основании полученных нами результатов были построены ROC-кривые для оценочного САТ – теста, представленная на Рисунке 2 и для вопросника CDQ, представленная на Рисунке 3.

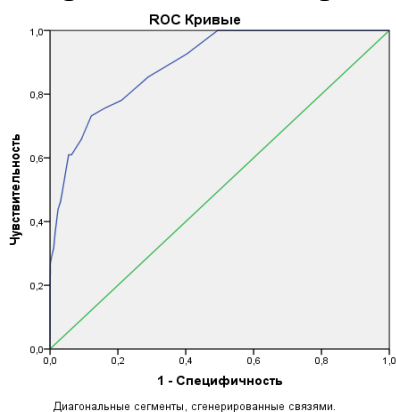


Рисунок 2. ROC – кривая прогностической модели для САТ-теста

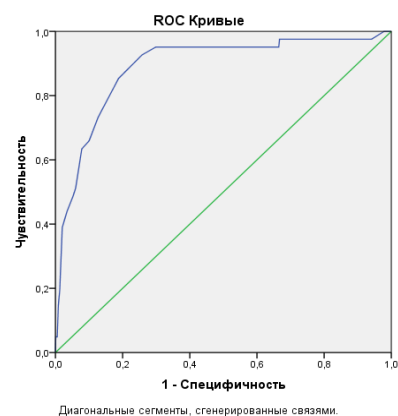


Рисунок 3. ROC – кривая прогностической модели для CDQ

Площадь под ROC-кривой (AUC) для оценочного теста САТ составила 0,895 (95% ДИ 0,85–0,93). При этом пороговое значение для теста САТ=7,5.

ROC AUC для опросника COPD diagnostic questionnaire (CDQ), составил 0,89 (95 % доверительный интервал 0,834-0,945). Значение CDQ = 10,5. Данные опросников оценивались по количеству баллов в исследуемой группе с впервые выявленным диагнозом ХОБЛ. Обнаружена обратная линейная зависимость результаты САТ-теста и ОФВ₁ с высоким коэффициентом корреляции ($r=-0,839$), (Рисунок 4; Таблица 1). Данная зависимость говорит о том, что величина набранных баллов лежит в основе диагностики ХОБЛ.

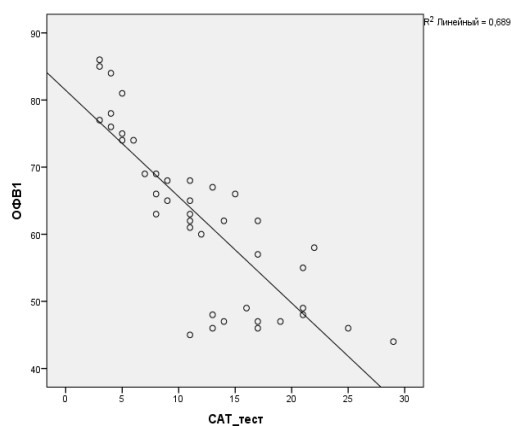


Рисунок 4. Зависимость САТ - Теста и ОФВ₁

Таблица 1. Сводка для модели и оценки параметров

Сводка для модели					Оценки параметров	
R ²	F	ст. св.1	ст. св.2	Знач.	Константа	b1
,689	86,308	1	40	,000	81,451	-1,585

Обнаружена обратная линейная зависимость результаты CDQ - опросника и ОФВ₁ с высоким коэффициентом корреляции ($r=-0,658$), (Рисунок 5; Таблица 2). Данная зависимость говорит о том, что количество набранных баллов по опроснику лежит в основе диагностики ХОБЛ.

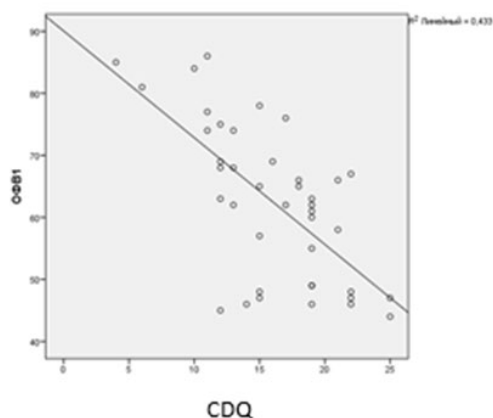


Рисунок 5. Зависимость CDQ опросника и ОФВ₁

Таблица 2. Сводка для модели и оценки параметров

Сводка для модели					Оценки параметров	
R ²	F	ст. св.1	ст. св.2	Знач.	Константа	b1
,433	29,816	1	40	,000	90,037	-1,720

Обнаружена обратная линейная зависимость между ОФВ₁ и индексом коморбидности Charlson с высоким коэффициентом корреляции ($r=-0,502$) (Рисунок 6; Таблица 3). Данная зависимость указывает на тяжесть коморбидной патологии в зависимости от снижения уровня ОФВ₁, и говорит о том, что при росте индекса Charlson уменьшается выживаемость данных пациентов в ближайшие 10 лет.

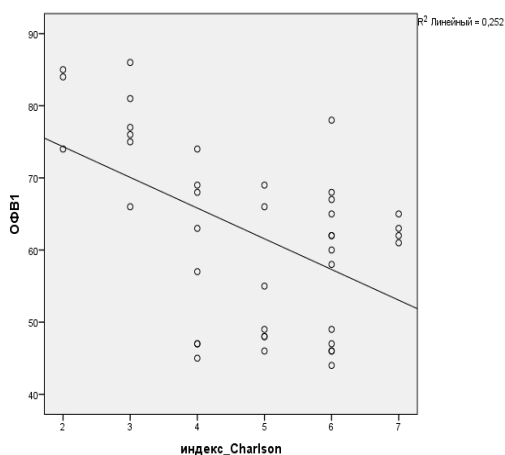


Рисунок 6. Зависимость ОФВ₁ и индекса Charlson

Таблица 3. Сводка для модели и оценки параметров

Сводка для модели					Оценки параметров	
R ²	F	ст. св.1	ст. св.2	Знач.	Константа	b1
,252	13,159	1	40	,001	8,503	-,502

Связь клиничко-функциональных характеристик ХОБЛ и маркеров системного воспаления

Выявлены корреляционные связи между маркерами системного воспаления (вч-СРБ) и клиничко-функциональными характеристиками ХОБЛ. Отмечена обратная зависимость вч-СРБ и ОФВ₁ ($r=-0,280$). (Рисунок 8; Таблица 5), полученная зависимость характеризуется высокой статистической значимостью и отражает формирование у больных ХОБЛ системного воспаления.

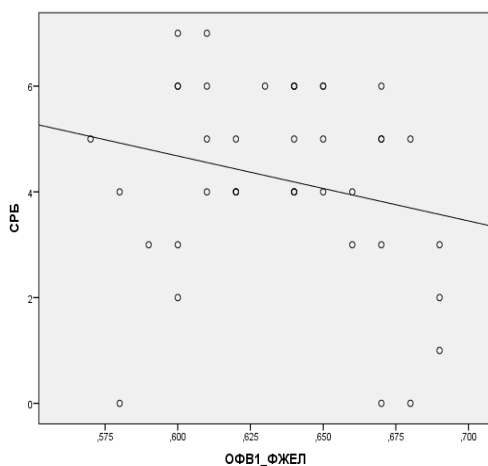


Рисунок 8. Зависимость вч- СРБ и ОФВ₁

Таблица 5. Сводка для модели и оценки параметров

Сводка для модели					Оценки параметров	
R ²	F	ст. св.1	ст. св.2	Знач.	Константа	b1
,078	3,317	1	40	,076	70,490	-1,909

По мере прогрессирования ХОБЛ, нарастания бронхиальной обструкции, что выражается падением значений $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ увеличивается уровень системного воспаления, что отражается в росте вч-СРБ в сыворотке крови.

Таким образом, в результате проведенного корреляционного и регрессионного анализа у больных ХОБЛ были обнаружены следующие взаимосвязи:

1. Обнаружена зависимость данных опросников с прогрессированием бронхиальной обструкции и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ : обратная зависимость САТ и $ОФВ_1$ ($r = -0,839$, $p = 0,001$), CDQ и $ОФВ_1$ ($r = -0,658$, $p < 0,001$), индекса Charlson и $ОФВ_1$ ($r = -0,502$, $p < 0,001$), индекса пачко/лет $ОФВ_1$ ($r = 0,468$, $p < 0,001$), что свидетельствует о тесных взаимосвязях между данными снижения легочной функции, тяжестью коморбидной патологией у больных ХОБЛ и 10-летней выживаемостью.
2. Выявлена зависимость системного воспаления и нарушения легочной функции: обратная зависимость вч-СРБ и $ОФВ_1$ ($r = -0,280$, $p = 0,007$), вч-СРБ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($r = -0,222$, $p = 0,008$). Между клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ обнаружены корреляционные связи с маркерами системного воспаления, что указывает на ХОБЛ, как на заболевание с активацией системного воспаления.

На втором этапе исследование проводилось сравнение двух групп -пациентов с впервые установленным диагнозом ХОБЛ и группа курящих лиц без ХОБЛ. В основную группу вошел 41 пациент со степенью ограничения скорости воздушного потока GOLD I-III и группа контроля также составила 41 человек. Все обследуемые не имели статистически значимых отличий по полу, возрасту, ИМТ кг/м², и соответствовали критериям включения/исключения. Данные представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Сравнительная характеристика обследуемых групп

Показатель	Группа ХОБЛ (n=41)	Контрольная группа (n=41)	p
Возраст (годы)	62,0 [55,0-67,5]	59,2 [54,0-64,5]	= 0,081
Пол	М 35 Ж 6	М 35 Ж 6	1

Индекс пачко -лет	45,8 [37,2-50,0]	37,6 [30,0-45,0]	< 0,001
GOLD	I - 9,7 %; II – 60,9%; III – 29,2 %	нет	
АГ	75,6 % (31 человек)	60,9 % (25 человек)	= 0,157
ИМТ кг/м2	26,9 [24,3-29,8]	27,1 [24,5-29,5]	= 0,996
ОХС ммоль/л	5,8 [5,3-6,3]	5,6 [4,9-6,5]	= 0,222
ЛПНП ммоль/л	3,7 [3,2-4,2]	3,4 [2,9-4,1]	=0,158
ТГ ммоль/л	1,7 [1,4-2,0]	1,5 [1,1-1,8]	= 0,075
Шкала SCORE	7,1 [5,0-9,3]	4,92 [3,35-6,49]	= 0,157
вч-СРБ мг/л	4 ,5 [4,0-6,0]	2,17 [1,0-3,0]	<0,001

Примечание: данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me [k25%; k75%]. Для расчета статистической значимости различий – р между двумя группами использован двухсторонний U-критерий Манна- Уитни. В графе пол представлены абсолютные значения.

Уровень распространенности АГ не достиг статистической значимости между группами, но в сравнении с контрольной группой был выше на 15 % в группе больных с ХОБЛ. Контрольная группа отличалась по индексу пачко – лет 37,6 [30,0-45,0], в сравнении с группой ХОБЛ 45,8 [37,2-50,0], $p < 0.001$.

При оценке исходных данных, обращает на себя внимание тот факт, что уровень вч-СРБ был значимо выше в группе ХОБЛ, в сравнении с группой контроля. Для данного показателя были получены статистически значимые различия в контрольной и основной группах - 2,17 [1,0-3,0] и 4,5 [4,0-6,0] соответственно, $p < 0.001$. При первичной оценке сердечно-сосудистого риска у лиц контрольной группы был автоматически определен очень высокий ССР у 24,4 %, в связи с наличием ССЗ, хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета и у 36,5 % в группе ХОБЛ соответственно.

У остальных пациентов был оценен 10-летний риск возможных фатальных событий по шкале SCORE - у лиц с ХОБЛ он составил 7,1 [5,0-9,3], что соответствует показателям высокого и очень высокого ССР, в контрольной группе данный показатель составил 4,92 [3,35-6,49]. Следует отметить, что согласно современным представлениям ХОБЛ является системным заболеванием. В рамках

исследования определялся маркер системного воспаления - вч-СРБ, полученный уровень 4,5 [4,0-6,0] характеризовал группу ХОБЛ, как лиц с высоким уровнем системного воспаления и указывал на высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, что согласуется с данными других исследований [Rabe KF и соавт. 2018, Linden F и соавт. 2014, Miller J и соавт. 2013, Liu Y и соавт. 2014, Hogg JC 2004, Rogliani P 2019]. Наиболее часто встречаемые сопутствующие заболевания относятся к заболеваниям сердечно-сосудистой системы. На первом месте стоит АГ, распространенность АГ в мире в настоящее время в общей популяции колеблется от 40 до 50 %, достигая по ряду исследований показателя более 70 %, что указывает на мировую социально-значимую проблему [Poulter NR, и соавт. 2015]. У лиц с ХОБЛ данное заболевание занимает первое место по распространенности среди коморбидных заболеваний. По данным отечественных и зарубежных авторов частота встречаемости АГ у лиц с ХОБЛ, имеет различные колебания от 43 % до 76,3 % [Miller J и соавт. 2013]. Для своевременного проведения профилактических мероприятий необходима диагностика ХОБЛ на ранних стадиях заболевания, с расчетом сердечно-сосудистых рисков даже у лиц без манифестирующей сердечно-сосудистой патологии, что значительно повлияет. Данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8. Характеристика пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени ограничения скорости воздушного потока

Показатель	Контрольная группа (n=41)	ХОБЛ (n=41)		p
		GOLD I, II (n=29)	GOLDIII (n=12)	
Средний возраст, годы	59,2 [54,0-64,5]	60,8 [54,5-66,5]	64,8 [60,0-68,5]	= 0,073
Пол	М 85,4 % (n=35) Ж 14,6 % (n=6)	М 89,6 % (n=26) Ж 12 % (n =3)	М 75 % (n=9) Ж 25 % (n=3)	= 0,492
Индекс пачко-лет	37,6 [30,0-45,0]	41,2 [37,0-45,0]	57,0 [47,7-69,3]	< 0,001
Шкала SCORE	4,92 [3,35-6,49]	6,7 [4,8-9,0]	9,0 [6,7-10,7]	< 0,001
Индекс Charlson	4,0 [3,0-5,0]	4,6 [3,0-6,0]	5,1 [4,2-6,0]	= 0,051
Шкала риска Рейнольдса	10,09 [6,0-14,5]	17,4[10,0-22,5]	23,1[17,0-28,2]	< 0,001
ИМТ кг/м ²	27,1 [24,5-29,5]	26,7 [24,2-29,8]	27,4 [24,5-29,8]	= 0,851
СРБ	2,17 [1,0-3,0]	4,3 [3,0- 5,5]	4,5[3,0-6,0]	< 0,001
СКФ*	70,0 [61,0-78,0]	68,5 [58,0-77,0]	65,0 [56,5-76,7]	= 0,434

Показатели липидного профиля				
ОХ ммоль/л	5,6 [4,9-6,5]	5,8 [5,3-6,3]	5,8 [5,1-6,3]	= 0,510
ЛПНП ммоль/л	3,4 [2,9-4,1]	3,6 [3,2-4,1]	3,8 [3,7- 4,2]	= 0,191
ТГ ммоль/л	1,5 [1,1-1,8]	1,7 [1,4-2,1]	1,7 [1,4- 1,9]	= 0,180
Показатели опросников				
Опросник САТ	4,09 [2,0-6,0]	9,5 [5,0-12,5]	18,0 [13,2-21,0]	< 0,001
Опросник САД	14,5 [12,0-17,0]	14,8 [12,0-19,0]	19,0 [15,0-22,0]	= 0,002
АГ	61% 25 человек	68,9% 20 чел	91,6% 11 чел.	= 0,135

*Расчет СКФ (скорость клубочковой фильтрации) производился по формуле СКД- EPI; АГ Артериальная гипертензия, вч-СРБ – С-реактивный белок; ИМТ-индекс массы тела; ОХ – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды. Примечание: данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me[k25%;k75%]. р- достоверность различий между контрольной группой, группой GOLD I, II и группой GOLD III. Сравнение независимых средних выполнено с помощью параметрического способа однофакторного дисперсионного анализа, с поправкой Бонферрони (**выборки имели правильное распределение**).

При проведении сравнительного анализа группы ХОБЛ в зависимости от степени ограничения скорости воздушного потока отмечалось увеличения ССР по мере увеличения степени тяжести заболевания данный показатель достоверно различался между группами и был значимо выше в группе пациентов с диагностированным ХОБЛ, так для групп по классификации GOLD I, II показатель по шкале SCORE составил 6,7 %. Для GOLD III – 9,0 %, что указывает на возрастающую вероятность возможных фатальных событий при прогрессировании ХОБЛ. Концентрация вч-СРБ была выше в группе ХОБЛ в сравнении с курящими пациентами без ХОБЛ и по мере прогрессирования заболевания, отмечалось повышение уровня вч-СРБ. При оценке по шкале риска Рейнольдса, были получены достоверные различия между группами и показатель был значимо выше в группе ХОБЛ: GOLD I, II – 17,4, GOLD III – 23,1, против 10,9 в группе контроля, что указывает на высокую вероятность фатальных событий и риск увеличивается при прогрессировании стадии заболевания. При проведении корреляционного анализа по Спирмену между уровнем вч-СРБ и степенью тяжести ХОБЛ коэффициент корреляции r составил 0,518, что соответствует среднему уровню корреляционной связи. Связь между признаками прямая, зависимость статистически значима ($p < 0,005$). Статистически значимые различия получены для калькуляторов ССР (шкала риска Рейнольдса, шкала SCORE), показатели которых увеличивались в зависимости от стадии прогрессирования заболевания. Было

выявлено достоверное увеличение набора количества баллов опросников, которые изменялись в зависимости от степени прогрессирования заболевания. CAT: GOLD I, II -9,5, GOLD III – 18,0. CDQ – опросник: GOLD I, II – 14,8, GOLD III – 19,5. Статистически значимые различия получены для опросников CAT ($p < 0,001$), CDQ ($p < 0,002$), в сравнении с контрольной группой пациентов. В полученных результатах нашего исследования отражено, что количество баллов в опросниках CAT, CDQ достоверно различается между группами и выше в группе у лиц с ХОБЛ, чем в группе контроля и показатели увеличиваются при утяжелении степени тяжести заболевания. Следовательно, можно предположить, что использование обоих этих опросников может быть рекомендовано в качестве алгоритма ранней диагностики ХОБЛ. Таким образом, в настоящем исследовании нами были получены следующие результаты. В группе больных ХОБЛ был более высокий ССР, чем в группе у курящих без ХОБЛ, эти показатели были статистически выше по оценкам двух шкал ССР, уровень вЧ-СРБ имел также статистически значимые различия, что может быть отражением взаимосвязи ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии, учитывая, что группы сопоставимы по возрасту, полу, индексу пачколет. При исследовании сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ. Была произведена сравнительная оценка коморбидности у лиц с ХОБЛ и курящих пациентов без ХОБЛ. Данные представлены в Таблице 9.

Таблица 9. Характеристика групп по коморбидной патологии

Заболевание	Контрольная группа	Группа ХОБЛ	p
Инфаркт миокарда	14,6 %	17,0 %	= 0,551
Сердечная недостаточность	9,2 %	12,1 %	= 0,486
Поражение периферических сосудов	4,8%	7,3 %	= 0,362
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	17,0 %	17,0 %	= 1,0
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	2,4 %	4,8 %	= 0,244

Хронические неспецифические заболевания легких	19,5%	100 %	< 0,001
Цирроз печени без портальной гипертензии	2,4 %	2,4 %	1,0
Язвенная болезнь желудка и/ или двенадцатиперстной кишки	14,6 %	19,5 %	= 0,246
Сахарный диабет без конечно- органичных поражений	19,5 %	14,6 %	= 0,246
Сахарный диабет с конечно-органичными поражениями	7,3 %	12,1 %	= 0,139

Индекс коморбидности Charlsona увеличивается в зависимости от стадии прогрессирования ХОБЛ. Он имеет прямую зависимость от степени тяжести ХОБЛ. Данные представлены в Таблице 10.

Таблица 10. Индекс коморбидности Charlson у больных ХОБЛ

	GOLD I	GOLD II	GOLD III
Индекс коморбидности Charlson	2,5 [2,0-3,0]	4,9 [3,5-6,0]	5,1 [4,2-6,0]

Анализ стратегий первичной и вторичной профилактики в группах ХОБЛ и без ХОБЛ

Для первичной профилактики сердечно - сосудистых заболеваний назначение гиполипидемической терапии было показано в 58,6 %, учитывая факт, что ХОБЛ является одним из отягощающих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе проведенного исследования гиполипидемическая терапия была назначена в качестве первичной профилактики у 45,8 % в группе ХОБЛ. Данные представлены в Таблице 11.

Таблица 11. Показания для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ

ХОБЛ (n=41)	
Первичная профилактика	Вторичная профилактика

Стадия заболевания	Показано, кол-во человек	Назначено, кол-во человек	Достигли целевых значений	Показано, кол-во человек	Назначено, кол-во человек	Достигли целевых значений
GOLD I	7,3 % (3)	0	0	2,4 % (1)	2,4 % (1)	0
GOLD II	43,9 % (18)	19,5 % (8)	0	17,0 % (7)	12,1 % (5)	0
GOLD III	7,3 % (3)	7,3 % (3)	0	21,9 % (9)	21,9 % (9)	0

Обращает внимание, что самая низкая доля назначения гиполипидемической терапии наблюдалась у пациентов с легким и умеренным ограничением воздушного потока (GOLD I-II). Целевые уровни ХС-ЛПНП при первичной профилактике не были достигнуты ни у одного пациента. Лица с GOLD I, GOLD II относились к группе с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Наибольшее количество нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений относится к пациентам со стадией ХОБЛ GOLD III. Гиполипидемические препараты в этой группе были назначены всем пациентам, но целевые уровни липидного обмена не были достигнуты при проведении вторичной профилактики ни у одного пациента. Целевые уровни ОХ и ЛПНП для лиц с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний составляют для ОХ менее 4,5 ммоль/л, а ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л. [François Mach и соавт. 2020].

ВЫВОДЫ

1. В проведенном исследовании распространенность ХОБЛ составила 4,2 %, что более чем в 20 раз выше показателей до проведения активного скрининга в исследуемой группе и более чем в 3 раза выше статистических данных в России за 2019 год.
2. При выполнении анализа предсказательной способности рутинных опросников с помощью ROC-анализа установлены показатели чувствительности и специфичности: для опросника CDQ чувствительность составила 92,7 %, специфичность 74,2 %, для САТ чувствительность 73,2 %, специфичность 87,9 % - для диагностики ХОБЛ; определены пороговые значения, при которых показано проведение спирометрии (CDQ=10,5 и САТ=7,5). Обнаружена

обратная линейная зависимость результатов САТ-теста и CDQ - опросника и ОФВ₁ с высоким коэффициентом корреляции ($r=-0,839$ и $r=-0,658$, соответственно, $p < 0,001$), что также обосновывает возможность применения данных опросников для диагностики ХОБЛ.

3. При анализе сопутствующей патологии в изучаемых группах было выявлено увеличение распространенности коморбидных заболеваний в группе ХОБЛ в сравнении с группой контроля и увеличение индекса коморбидности Charlson по мере прогрессирования ХОБЛ. Индекс Charlson для GOLD I - 2,5 [2,0-3,0], GOLD II - 4,9 [3,5-6,0], GOLD III - 5,1 [4,2-6,0]. Обнаружена обратная линейная зависимость между ОФВ₁ и индексом коморбидности Charlson с высоким коэффициентом корреляции ($r=-0,502$, $p=0,001$).
4. В исследуемой группе с диагностированной ХОБЛ регистрировался более высокий сердечно-сосудистый риск по шкалам SCORE 7,1 [5,0-9,3] ($p < 0,001$) и Рейнольдса 19,2 [13,0-26,0] ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой по шкале SCORE 4,92 [3,35-6,49] и Рейнольдса 10,09 [6,0-14,5]. Отмечается увеличение показателей риска по шкалам по мере прогрессирования ХОБЛ. По шкале SCORE для GOLD I, II показатель сердечно-сосудистого риска составил 6,7 [4,8-9,0] и 17,4 [10,0-22,5] по шкале Рейнольдса. Для GOLD III по шкале SCORE 9,0 [6,7-10,7] и 23,1 [17,0-28,2] по шкале Рейнольдса.
5. У пациентов с диагностированной ХОБЛ в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний нуждалось 58,5% обследуемых, гиполипидемическая терапия была назначена 45,8 % пациентам. Вторичная профилактика была показана у 41,3 %, гиполипидемическая терапия была назначена 36,5 % пациентам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем лицам с факторами риска развития ХОБЛ целесообразно использовать следующий алгоритм диагностики ХОБЛ:
 - анкетирование с использованием опросников CDQ и САТ
 - при получении пороговое значение для теста САТ=7,5 или CDQ = 10,5 показано проведение спирометрии.

2. Больным с ХОБЛ необходимо производить расчет сердечно-сосудистого риска в рутинной практике в целях своевременного выявления группы лиц, нуждающихся в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

вч-СРБ - высокочувствительный С-реактивный белок

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ - доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ОХС - общий холестерин

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР- сердечно-сосудистый риск

СН – сердечная недостаточность

ФП – фибрилляция предсердий

ТГ – триглицериды

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС ЛОНП - холестерин липопротеинов очень низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

AUC - area under curve

САТ - оценочный САТ – тест

CDQ – вопросник для диагностики ХОБЛ, 2005 г.

n – число случаев

ROC - receiver operating characteristics

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Долбин С.С., Адашева Т.В., Задюченко В.С., Малявин А.Г., Павлов С.В., Бабак С.Л.** Анализ распространенности и совершенствование методологии выявления хронической обструктивной болезни легких в амбулаторно-поликлинической практике. Терапия 5/2019 С.45-52.
2. **Долбин С.С., Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Малявин А.Г., Ли В.В., Высоцкая Н.В., Задюченко В.С.** Стратификация сердечно-сосудистого риска у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапия 5/2020 С.69-77.
3. **Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Долбин С.С., Ли В.В., Задюченко В.С., Высоцкая Н.В.** Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: существуют ли особенности ведения пациентов? «РМЖ» №3 от 30.03.2020 стр. 32-38.
4. **Долбин С.С.** Анализ распространенности ХОБЛ в амбулаторно-поликлинической практике Сборник тезисов XLII Итоговой научной конференции ОМУ МГМСУ им. А.И. Евдокимова 2020; 217-218
5. **Высоцкая Н.В., Ли В.В., Долбин С.С.** Особенности параметров артериальной жесткости пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Материалы «Российского национального конгресса кардиологов» 2020:543
6. **Долбин С.С., Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Ли В.В., Высоцкая Н.В.** Стратификация сердечно-сосудистого риска у больных хронической обструктивной болезнью легких. Материалы «XV Национальный Конгресс терапевтов» 2020;76.
7. **Высоцкая Н.В., Ли В.В., Задюченко В.С., Адашева Т.В., Долбин С.С.** Жесткость сосудистой стенки у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапия 2021; №8: 54-65.
8. **Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Долбин С.С.** Подходы к терапии пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей бронхолегочной патологией (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма). Атмосфера. Новости кардиологии. – 2022. - №1. С.16-23.

Подписано в печать 22.03.2023

Объем 1 усл.п.л.

Тираж 100 экз. Заказ № 1308

Отпечатано в типографии «Реглет»

г. Москва, пр-т Мира, д.38

+7(495)979-98-99, www.reglet.ru