На правах рукописи

Иванова Марина Андреевна

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

3.1.29. Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор **Пунин Александр Алексеевич**

Научный консультант - доктор медицинских наук, профессор **Ваулин Сергей Викторович**

Официальные оппоненты:

Айсанов Заурбек Рамазанович, доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, профессор

Зыков Кирилл Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корр. РАН, ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», заместитель директора по научной и инновационной работе

Ведущая организация:
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 11.04.2023 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; www. critub.ru)

Автореферат разослан «____» _____ 20____ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой современной медицины в связи с широкой распространенностью, влиянием на продолжительность и качество жизни, а также значительным потреблением ресурсов здравоохранения (Kleinsinger F., 2018г., Samuelson D.R., 2017г., Wood A.M., 2018г.). Эффективность лечебно-профилактических мероприятий при ХОБЛ зависит от многих факторов, в том числе от наличия сопутствующих заболеваний. Наличие у пациента с ХОБЛ алкогольной зависимости потенциально способно изменить стереотип поведения человека, вносить свой вклад в критичность отношения к курению табака, снизить комплаенс при проведении лечебных мероприятий, что в перспективе может повлиять на эффективность лечения ХОБЛ и прогноз. Принимая во внимание, что распространенность ХОБЛ в РФ составляет 668,4 на 100000 населения, а синдрома алкогольной зависимости - 1344,11 на 100000 населения, вероятность сочетания этих заболеваний у одного пациента достаточно высока (Надеждин А.В., 2016г., Суховская О.А., 2018г.). Имеющиеся в литературе данные по каждой отдельно рассматриваемой нозологии, ХОБЛ и алкоголизму, в полной мере отражают актуальность проблемы и стоящие перед здравоохранением цели, однако в какой степени имеет место влияние этих заболеваний друг на друга остается нерешенной научной и медицинской задачей.

Степень разработанности темы исследования

Стоит отметить, что предшествующее изучение сочетания респираторной патологии с ассоциированными с алкоголем расстройствами (ААР) основано, как правило, на количественных параметрах. Требуемый в ходе анализа учет ежедневных, еженедельных доз алкоголя в пересчете на этиловый спирт зачастую затруднителен как для врача, так и для пациента. Более того, усредненные показатели, сообщаемые больными, позволяют охватить относительно короткий период, предшествующий обращению. Характер отношения к алкоголю в свою очередь подразумевает изменение количества, интенсивности, длительности, эмоционального контекста злоупотребления, а также вида спиртных напитков в течение многих лет. Сама по себе клиническая картина ААР характеризуется выраженным полиморфизмом. Эти факторы препятствуют широкому внедрению результатов исследований в повседневную клиническую практику. Отсутствие четких параллелей между дозой принятого этанола и соматическими последствиями, в том числе риском фатальных осложнений, снижает ценность полученных данных (Dhamane A.D., 2016г., Sharma R., 2014г.). В частности, об этом

свидетельствует противоречивость результатов исследования влияния этилового спирта на бронхолегочную систему. Решение задачи оценки течения ХОБЛ на фоне приверженности к алкоголю возможно за счет рассмотрения параметров бронхиальной обструкции у лиц с установленной согласно существующим стандартам формой злоупотребления спиртным. Синдром алкогольной зависимости представляет особый интерес как в связи с тяжестью соматических проявлений, затрагивающих в том числе респираторный тракт, так и в связи с неблагоприятными социальными последствиями. Поскольку САЗ – отдельная нозологическая единица, наличие установленных диагностических критериев позволяют решить задачу оценки течения ХОБЛ у таких пациентов на основании совокупности клинических данных, а не отдельных показателей.

Цель исследования

Изучение особенностей клинического течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов с синдромом алкогольной зависимости для повышения эффективности диагностических мероприятий и формирования прогноза.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку клинических проявлений и функциональных данных у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия у них синдрома алкогольной зависимости.
2. Изучить особенности распределения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по классификационным стратам A, B, C, D при наличии синдрома алкогольной зависимости.
3. Оценить прогноз риска смерти по шкале BODE у пациентов с хронической обструктивной болезни легких и синдромом алкогольной зависимости.
4. Провести анализ табачной зависимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на различных этапах алкоголизации.
5. Оценить комплаенс к терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии синдрома алкогольной зависимости.

Научная новизна исследования

Проведен анализ результативности методов оценки субъективных симптомов хронической обструктивной болезни легких на фоне алкоголизма. Показана тенденция к недооценке уровня одышки и влияния хронической обструктивной болезни легких на повседневную жизнь лиц с алкогольной зависимостью II и III стадии, в том числе при заявленном высоком уровне

кооперативности.

Проведено изучение особенностей стратификации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по группам A, B, C, D при наличии у них САЗ. Особенности субъективной оценки одышки и выраженности влияния болезни на повседневную жизнь при ответах на опросники CAT и mMRC привели к преобладанию группы с малосимптомным течением и редкими обострениями хронической обструктивной болезни легких среди лиц, страдающих алкогольной болезнью II и III стадии.

Показана высокая информативность индекса BODE для оценки клинического течения и прогноза исхода хронической обструктивной болезни легких у больных с сопутствующим алкоголизмом, позволяющего объективизировать соматическое состояние пациента.

Проведена оценка уровня никотиновой зависимости и комплаенса у лиц с хронической обструктивной болезнью легких на фоне алкоголизма в аспекте перспектив отказа от курения. Показано, что алкоголизм ассоциируется с меньшей вероятностью ограничения потребления табака пациентами с хронической обструктивной болезнью легких, в том числе при заявленной высокой приверженности терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведен анализ параметров оценки хронической обструктивной болезни легких у лиц с разной стадией синдрома алкогольной зависимости.

Обоснована необходимость расширения стандартного плана обследования пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующим алкоголизмом II, III стадий за счет объективных методик оценки соматического статуса — теста с шестиминутной ходьбой, индекса BODE.

У пациентов с ХОБЛ подверженных САЗ следует принять во внимание несоответствие между субъективными (по опросникам CAT и mMRC) и объективными данными (по результатам шагового теста) вследствие снижения критичности оценки своего состояния, что необходимо учитывать при оценке тяжести состояния пациента с САЗ.

Обоснована необходимость участия врача-нарколога в реализации антисмокинговых программ среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующим алкоголизмом II, III стадий, в связи с более высокими показателями никотиновой зависимости при низкой мотивации отказа от курения даже в случаях декларирования высокой приверженности к терапии.

Методология и методы исследования

В исследование включено 147 пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ, из которых 56 человек страдали синдромом алкогольной зависимости II и III стадии, и 91 пациент с САЗ I

стадии, либо с отсутствием алкоголизма – составили контрольную группу. Обследование пациентов проводилось на базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1». Для решения поставленных задач применены клинические и инструментальные методы исследования, создана компьютерная база данных результатов обследования. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием лицензионного пакета специализированных программ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких легкой и средней степени и сопутствующей тяжелой алкоголизацией имеют тенденцию к недооценке субъективных симптомов бронхиальной обструкции – одышки и бытового дискомфорта, что сказывается на их распределении по классификационным стратам A, B, C, D.
2. Методы оценки состояния здоровья – шаговая проба, индекс BODE, - являются важными дополнительными инструментами объективизации клинической картины хронической обструктивной болезни легких при сочетании с алкогольной зависимостью.
3. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких имеется тенденция к снижению уровня приверженности к лечению и повышению интенсивности курения на фоне сопутствующей тяжелой алкогольной зависимости. При этом заявленная высокая комплаентность не является предиктором эффективного ограничения курения и критичного восприятия субъективных симптомов у этой категории пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в научноквалификационной работе, подкреплены фактическими данными, наглядно представленными в таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Автор исследования прошел клиническую ординатуру по специальности «Внутренние болезни», первичную профессиональную переподготовку по специальности «Пульмонология» и имеет соответствующие сертификаты по указанным специальностям.

Основные положения работы и ее результаты доложены и обсуждены на XXXV межобластной научно–практической конференции (Бороховские чтения) 24 ноября 2014г., Смоленск; XXXVI межобластной научно–практической конференции (Бороховские чтения) 26 ноября 2015г., Смоленск; XXXVII межобластной научно–практической конференции

(Бороховские чтения) 24 ноября 2016г., Смоленск; областном конкурсе молодых ученых (III место в номинации «Исследования в области естественных наук»), 2016г., Смоленск; IV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и достижения в медицине», 11 апреля 2017г., Самара; LXXII Международной научно-практической конференции «European Research: Innovation in Science, Education and Technology/Европейские научные исследования: инновации в науке, образовании и технологиях», 8 июня 2021г., London, 83 Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ 18 февраля 2022г., Орел.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру научной специальности 3.1.29. Пульмонология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности паспорта научных специальностей ВАК (медицинские науки) в пунктах:

1. в п.1. Изучение органов дыхания в эксперименте у человека с использованием инструментальных методов исследований.
2. в п.3. Изучение патогенетических механизмов становления и развитияприобретенных болезней респираторной системы (ХОБЛ) с использованием функциональных методов исследований.
3. в п.5. Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов дыхания, совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней органов дыхания.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику пульмонологического и терапевтического отделений ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска, ОГБУЗ «Смоленская центральная районная больница», в учебный процесс ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации результатов исследования

По материалам исследования опубликовано 9 печатных работ (статей – 9), из них: 1 в издании, индексируемом в базе данных Scopus, 6 статей в рецензируемых журналах, включенных в число изданий, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов исследования.

Связь темы диссертации с планом научных работ организации

Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ (НИР) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа выполнена на кафедре факультетской терапии на базе Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница №1» в соответствии с темой: «Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов с алкогольной зависимостью», РК №01201452575.

Личный вклад автора

Автором лично проведен анализ отечественных и иностранных литературных источников по изучаемой проблеме, выполнено планирование диссертационной работы. Самостоятельно проведено клиническое обследование пациентов, анкетирование пациентов с использованием CAT и mMRC вопросников, теста Фагерстрема, теста Мориски-Грина, выполнена шаговая проба, рассчитан индекс BODE.

Анализ, интерпретация, статистическая обработка, изложение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов к опубликованию выполнены автором лично.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, состоит из введения и 7 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы, включающего 220 источников, из них 24 отечественных и 196 зарубежных. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 9 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проспективное обсервационное когортное исследование проведено за период 2013-2020 гг. с участием 147 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 40 до 88 лет, проживающих в сельских районах Смоленской области и находящихся на диспансерном учете в центре респираторной медицины ОГБУЗ Клинической больницы №1 г. Смоленска с длительностью наблюдения не менее года.

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины в возрасте старше 40 лет с диагнозом ХОБЛ согласно критериям GOLD 2014 при отсутствии обострения заболевания на момент включения; согласие пациента на исследование в соответствии с дизайном работы, утвержденным этическим комитетом ФГБУ ВО «Смоленский государственный медицинский

университет», протокол от 6.12.2013 года, и подписание информированного согласия.

Критерии исключения: наличие на момент осмотра других значимых бронхо-легочных заболеваний: бронхиальной астмы, пневмонии, интерстициальной болезни легких, активного туберкулеза легких либо выраженных метаспецифических изменений; онкологические заболевания; заболевания сердечно-сосудистой системы с признаками декомпенсации, сердечной недостаточности II Б - III стадии - 3-4 функционального класса вследствие вторичной метаболический кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, врожденных и приобретенных пороков; наличие декомпенсированных заболеваний, ассоциированных с алкогольной интоксикацией: декомпенсация цирроза печени, токсический панкреатит, психозы; наличие у больного в анамнезе профессиональных вредностей (вдыхание пылей, содержащих кадмий, кремний; угольной, бумажной и цементной пыли, паров металлов).

Дизайн исследования. Проспективное обсервационное когортное исследование проведено с участием 147 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 40 до 88 лет, проживающих в сельских районах Смоленской области и находящихся на диспансерном учете в центре респираторной медицины ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска с длительностью наблюдения не менее года. Верификация диагноза проведена в соответствии с клиническими рекомендациями GOLD 2014 года при исключении в ходе диагностического поиска других бронхолегочных заболеваний со схожей клинической симптоматикой. Каждый пациент, включенный в исследование, осмотрен психиатром-наркологом с целью установления отсутствия или стадии алкогольной зависимости в случае ее наличия.

Описание проведенных исследований.

Первый этап работы проходил в рамках текущего визита диспансерного наблюдения в центр респираторной медицины. В скрининге участвовали 372 пациента.

Описание использованных методик.

1) Спирометрия выполнена на спирографе MicroSpiro I с оценкой стандартных показателей функции внешнего дыхания с тестом на обратимость бронхиальной обструкции с применением 400мкг сальбутамола.

2) Уровень одышки определен по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (mMRC) (Aisanov Z., 2018г., Munari A.B., 2018г.).

3) Толерантность к физической нагрузке оценена с помощью общепринятой универсальной методики – тест шестиминутной ходьбой (GOLD 2011-2017).

4) Оценка тяжести клинического течения ХОБЛ и прогноза летальности проведена с помощью шкалы BODE (Pirard L., 2018г.).

5) Пациенты оценили влияние ХОБЛ на повседневную жизнь согласно CAT-тесту (COPD Assessment Test, CAT) (Aisanov Z., 2018г.).

6) Стратификация пациентов на группы выполнена согласно интегральной классификации ХОБЛ (GOLD 2011 – 2017; Cui Y., 2018г.).

7) Уровень комплаенса оценен по тесту Мориски-Грина (ТМГ) (Лукина Ю.В., 2016г.).

8) Анализ табачного анамнеза предполагал выяснение уровня никотиновой зависимости с применение теста Фагерстрема, интенсивности предшествующего и текущего потребления сигарет с помощью индексов курящего человека (ИКЧ) и количества пачка-лет (КПЛ) (Сахарова Г.М., 2001г.).

Выбранный спектр инструментов является рациональным, поскольку:

- включает основные и вспомогательные методы, позволяющие сформировать полный диагноз ХОБЛ согласно существующим международным руководствам;
- все методы являются валидизированными, воспроизводимыми, доступными в повседневной клинический практике;
- анкеты просты для восприятия, подходят для людей разных возрастных категорий и разным уровнем когнитивных функций.

На II этапе с помощью опросника CAGE сформирована группа лиц, готовых обсуждать свое отношение к алкоголю (Choe Y.M., 2019г.). Согласие на прохождение теста дали 212 человек, все получили направление на осмотр психиатром – наркологом.

III этап - осмотр психиатром – наркологом. Поскольку и ХОБЛ, и токсические эффекты этанола – процессы, растянутые во времени, учет количества принимаемого спиртного или анкетирование по текущим симптомам не позволяют установить надежные закономерности между патологиями.

Выявление диагноза алкогольной зависимости либо ее отсутствия имеет ряд преимуществ:

- исключает необходимость точного расчета количества потребляемого алкоголя в единицу времени; фактор важен, однако крайне лабилен в течение длительных отрезков времени, при этом толерантность к алкоголю не одинакова на разных этапах формирования зависимости; в ряде случаев оценка затруднена в связи с употреблением нетипичных видов напитков, суррогатов, а также попыткой пациента скрыть эту информацию;
- САЗ как нозологическая форма предполагает спектр соматических патологий, соответствующих каждой стадии, тогда как характер интоксикации конкретным

количеством спиртного имеет значительные индивидуальные различия;

- в анализ включены социальные аспекты злоупотребления – потеря работы, смена квалификации, возможное пребывание в учреждениях пенитенциарной системы, - что более доступно для выяснения в рамках терапевтического приема;
- также в анализ включены соматические проявления, ассоциированные со злоупотреблением алкоголя: эпизоды обострения хронических заболеваний печени, поджелудочной железы, неврологические проявления, расстройства сна, - что также более доступно для выявления врачом-пульмонологом или терапевтом как при обследовании пациента, так и при анализе имеющейся документации;
- исключение субъективных факторов – отрицание пациентом приема спиртного на актуальный момент времени не является достаточным для отнесения его к группе контроля, поскольку может быть вызвано как попыткой скрыть реальные проблемы со здоровьем, так и непониманием разницы между воздержанием от алкоголя и отсутствием первичного влечения к нему.

Таким образом, сравнительный анализ проявлений ХОБЛ проведен в полученной совокупности из 147 человек, у которых отношение к алкоголю зафиксировано психиатром – наркологом как в случае наличия САЗ, так и в случае отсутствия алкогольной зависимости.

Описание метода интервьюирования и критериев постановки диагноза врачом-наркологом. Согласно существующим Национальным рекомендациям, применим термин «алкогольная зависимость», «алкоголизм», «синдром алкогольной зависимости». В англоязычных источниках присутствует термин «алкогольная болезнь» («alcohol disease»), соответствующий российским вариантам формулировки диагноза. Диагностика САЗ и стратификация по стадиям проведена с использованием международной классификации болезней (рубрика F1), описывающей 3 стадии алкогольной зависимости: начальную (I), развернутую (II), терминальную (III). В ходе клинического интервью с пациентом устанавливались признаки, соответствующие той или иной стадии САЗ. К I стадии САЗ относили пациентов со следующими особенностями анамнеза: частые, более 3 раз в неделю, злоупотребления алкоголем; первичное влечение к алкоголю; рост толерантности к алкоголю; снижение количественного контроля; эпизодические псевдозапои по 2 - 3 дня злоупотребления без изменения аффекта с возможностями остановки под влиянием окружающей обстановки; начало формирования синдрома отмены с возможностью ситуационного контроля; первые признаки изменения простого алкогольного опьянения. При II стадии САЗ у пациентов выявлялись четко выраженные псевдозапои или постоянное злоупотребление; максимальная толерантность; максимальные дозы спиртного, необходимые для достижения состояния

эйфории; атипичные варианты простого алкогольного опьянения (дисфорический, депрессивный, истерический, параноидный, эксплозивный, эпилептоидный, маниакальный и др.); выраженный синдром отмены алкоголя; формирование органического расстройства личности; социальные и соматические последствия зависимости. Терминальная стадия САЗ предполагала выявление следующих основополагающих симптомов: перемежающаяся форма злоупотребления алкоголя, в том числе суррогатов, алкоголизация преимущественно в одиночку; утяжеление синдрома отмены до крайне выраженного характера; нарушения сна; снижение толерантности к алкоголю; истинные запои (тяжелые органические депрессивные состояния); выраженные и стойкие изменения личности с формированием деменции (Иванец Н.Н., 2016г.).

Формирование группы исследования и контрольной.

Группу исследования составили пациенты с II и III стадиями алкогольной зависимости, группу контроля – лица с отсутствием алкоголизма и САЗ I стадии.

В основе указанного распределения лежат:

- аспекты патофизиологии формирования алкогольной зависимости – I стадия предполагает в большей степени психопатологические изменения и минимальное токсическое повреждение соматического характера – то есть развитие токсического повреждения тканей метаболитами этанола с вовлечением респираторного тракта крайне маловероятно. Пациенты на этом этапе способны критически осмысливать свое состояние, выполнять профессиональную, интеллектуальную деятельность, что также предполагает адекватное отношение к анкетам объективизации симптомов ХОБЛ. Когнитивные дисфункции на этом этапе возможны, однако они не сказываются на привычной жизни пациента и их диагностика требует углубленного обследования.
- Практический аспект – в работе врача соматического профиля определение первичного влечения к алкоголю – наиболее важного фактора в постановке диагноза алкогольной зависимости – крайне трудная задача, поскольку требует особых навыков опроса и сбора анамнеза. При условии закономерно предполагаемого малого влияния продуктов метаболизма этанола на респираторный тракт, а также недостаток данных о влиянии САЗ на клиническую картину ХОБЛ, отдельный анализ этой когорты пациентов не представляется целесообразным.
- Пациентов с САЗ II и III стадией, в свою очередь, объединяет системный характер воздействия этанола на организм, что позволяет рассматривать респираторный тракт как мишень токсических для эффектов этанола. Этим же фактором обусловлены неврологические, когнитивные изменения, присутствующие при II, и прогрессирующие на III стадии САЗ. Обе

стадии САЗ имеют яркие клинические проявления, что может быть учтено в практике врача соматического профиля, а также потенциально могут повлиять на оценку состояния здоровья, работу с анкетами и взаимодействие с врачом.

Эти факты позволяют включить пациентов с клинически манифестным алкоголизмом II и III стадии (56 человек, 38%) в основную группу, лиц с САЗ I стадии и лиц, не страдающих алкоголизмом - в группу контроля (91 человек, 62%), для проведения сравнительной оценки аспектов клинического течения ХОБЛ.

В зависимости от поставленных задач в ходе работы предприняты дополнительные стратификации на подгруппы по результатам применения отдельных методов исследования.

Статистическая обработка произведена с помощью лицензионной программы SPSS 17. Для проверки гипотезы соответствия выборочных данных нормальному закону распределения использовался критерий $\chi 2$ (Пирсона). В нашем случае все распределения носили ненормальный характер, поэтому для описания центральных тенденций вычислялась медиана (ME) и интерквартильный размах в виде 25% и 75%.

При оценке долей биноминальных признаков (Д) в совокупности применен непараметрический биноминальный критерий.

Для сравнения двух независимых выборок применялся непараметрический критерий Манна-Уитни, для оценки значимости различий частот - критерий χ^2 Пирсона (критерий Фишера) с поправкой Йетсена.

При сравнении трех и более независимых выборок по какому-либо количественному признаку сначала проводился дисперсионный анализ с применением непараметрического Н-критерия Краскела-Уолиса. С целью описания взаимосвязи количественных признаков проводился корреляционный анализ с применением коэффициента Спирмана (ρ). Использовались следующие уровни значимости различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения особенностей субъективной оценки пациентом своей болезни обследовано 147 пациентов с ХОБЛ, из которых 85 (58%) человек имели синдром алкогольной зависимости, 62 (42%) - не были подвержены САЗ.

Среди пациентов с ХОБЛ преобладали лица с умеренным ограничением воздушного потока (FEV1≥50%, 69%), средний возраст составил 62,00 [57,00; 68,50] года.

При рассмотрении возрастных особенностей прослеживалась тенденция к ухудшению спирометрических показателей в старших возрастных группах, в то же время наиболее тяжелые формы алкоголизма выявлены у относительно молодых пациентов - лица с САЗ II, III стадии

были в среднем на 7 лет моложе, с преимущественно легким и умеренным ограничением воздушного потока.

С целью оценки субъективных проявлений симптомов ХОБЛ проведена стратификация больных на группы в зависимости от уровня FEV1,% и САЗ. По отношению к алкоголю выделены подгруппы лиц с отсутствием алкоголизма и его I стадией (САЗ 0-I), и II и III стадиями САЗ (САЗ II-III). По уровню бронхиальной обструкции проведено деление на две группы. В первую группу вошли 102 человека группу с FEV1 ≥ 50% (средний возраст 60 [56,00; 67,00] лет). Из них развернутую клиническую картину алкогольной болезни (САЗ II и III стадии) имели 43 пациента (42%), 59 человек (58%) составили контрольную группу (САЗ 0-I).

Группа с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (FEV1 < 50%) состояла из 45 мужчин, средний возраст 63,00 [58,00; 69,00] года. Из них 13 пациентов (29%) страдали запущенной формой алкогольной зависимости (САЗ II и III стадий) и 32 человека (71%) с САЗ 0-I стадии составили контрольную группу.

Объективизация симптомов бронхиальной обструкции выполнена с применением опросников mMRC, CAT. Для оценки влияния САЗ на субъективное восприятие ХОБЛ проведен сравнительный анализ доли больных с «малосимптомным» и «полисимптомным» течением заболевания (mMRC < 2, CAT < 11 и mMRC > 1, CAT > 10 соответственно, с учетом наибольшего показателя) в группе с тяжелым алкоголизмом и контрольной страте. Получено, что среди лиц с умеренным ограничением воздушного потока (FEV1 = 50% и более), страдавших САЗ II и III стадии, 84% заявили об отсутствии значимой одышки (mMRC = 0-1 балл), 88% - отрицали влияние ХОБЛ на повседневную жизнь (CAT = 0-10 баллов). В контрольной группе соответствующие доли были значительно меньше и составили 56% (χ^2_{mMRC} = 8,78, p = 0,005) и 46% (χ^2_{CAT} = 19,54, p < 0,001). Большинство обследованных с тяжелым и крайне тяжелым ограничением вентиляции демонстрировали выраженную одышку и ограничение бытовой активности вне зависимости от наличия и стадии алкогольной зависимости. Относительно пациентов с FEV1 < 50% алкоголизация не оказывала существенного влияния на результаты анкетирования: как в группе с САЗII-III, так и в контрольной страте преобладали лица с выраженной одышкой, mMRC > 1 (77% и 91% соответственно) и значительным ограничением бытовой активности с CAT > 10 (77% и 94%, соответственно).

Для уточнения аспектов клинической картины ХОБЛ и соответствия анкетной информации объективным данным рассмотрены показатели уровня одышки по шкале mMRC, влияния ХОБЛ на повседневную жизнь согласно CAT-тесту, а также расстояние, пройденное за 6 минут, как интегральный показатель состояния здоровья пациента, на фоне алкоголизации. Поскольку характерной особенностью нашей выборки явилось выявление тяжелых форм САЗ у

относительно молодых пациентов, возраст так же учитывался как возможный фактор модификации субъективного статуса. Результаты анализа возраста, баллов по шкале mMRC и CAT-тесту, толерантности к физической нагрузке на фоне САЗ, представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Возраст, балльная оценка по шкале mMRC, CAT-тесту, толерантность к физической нагрузке у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне алкоголизма, n = 147.

Параметры ME [25%; 75%]	FEV1 ≥ 50%, n = 102		p	FEV1 < 50%, n = 45		p
	САЗ0-I (n = 59)	САЗ II-III (n = 43)		САЗ0-I (n = 32)	САЗ II-III (n = 13)	
mMRC, баллы	1,00 [1,00; 2,00]	1,00 [0,00; 1,00]	0,001	3,00 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 3,00]	>0,05
CAT-тест, баллы	12,00 [7,00; 22,00]	8,00 [3,00; 9,00]	<0,001	22,50 [18,00; 34,00]	24,00 [10,00; 36,00]	>0,05
6MWT, м	253,00 [178,45; 335,25]	286,20 [217,25; 327,15]	>0,05	165,20 [79,62; 230,50]	112,40 [96,20; 308,00]	>0,05
Возраст, лет	63,00 [58,00; 70,50]	58,00 [51,50; 62,50]	0,034	63,50 [60,00; 72,00]	60,00 [52,00; 66,00]	0,013

Примечание: САЗ0-I – отсутствие синдрома алкогольной зависимости и синдром алкогольной зависимости I стадии; САЗII-III – синдром алкогольной зависимости II и III стадии; CAT – тест - COPD-assessment test — тест оценки влияния симптомов ХОБЛ на повседневную жизнь; FEV1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; mMRC – modified Medical Research Council - шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки; 6MWT – тест с шестиминутной ходьбой

Пациенты с умеренной бронхиальной обструкцией (FEV1 ≥ 50%) при наличии САЗ II-III демонстрировали меньшую балльную оценку выраженности одышки, чем пациенты с САЗ0-I. Однако, при оценке дистанции, пройденной в ходе шаговой пробы, пациенты с САЗ II-III показали схожую с пациентами САЗ 0-1 толерантность к физической нагрузке, несмотря на более молодой возраст и ожидаемое превосходство по переносимости нагрузочного теста.

Далее в ходе исследования проведена оценки влияния САЗ на распределение пациентов ХОБЛ по классификационным стратам A, B, C, D. Изучены показатели субъективной картины болезни (CAT, mMRC), количества предшествующих обострений (КПО), показатели спирометрии в исследуемой группе (56 человек с САЗ II и III стадий), и в группе контроля (91 пациент с ХОБЛ без САЗ, либо с алкогольной болезнью I стадии). В качестве критерия объективизации оценки состояния здоровья у «бессимптомных» и «полисимптомных» пациентов параллельно проведен тест на изучение толерантности к физической нагрузке в шаговой пробе (6MWT).

Стратификация по фенотипическим кластерам проведена согласно GOLD 2014-2017. При анализе распределения классификационных страт отмечено, что в общей совокупности группы A, B, C, D составили 41%, 24%, 2%, 33% соответственно, среди лиц с САЗ II, III стадии - 64%, 11%, 2%, 23% соответственно, в контрольной группе – 28%, 32%, 2%, 38% соответственно. Отмечено, что доля ведущей в изучаемой совокупности группы A составила 64% среди лиц с

САЗ II, III, что значительно превышало аналогичный показатель в группе контроля (с САЗ 0, I стадии) (χ^2 = 19,35, p < 0,001).

На сегодняшний день основными критериями определения фенотипа являются количество предшествующих обострений и уровень симптомов бронхиальной обструкции. Поскольку различий в КПО на фоне САЗ среди участников исследования не выявлено (медиана КПО составила 1 эпизод обострений за предшествующий год, p > 0,05), проведен анализ информативности анкет mMRC и CAT при определении фенотипа согласно интегральной классификации. С этой целью выполнен анализ объективных показателей - FEV1, толерантности к физической нагрузке у «бессимптомных» и «полисимптомных» пациентов (mMRC < 2 и CAT < 10, и mMRC > 1 и CAT > 9 соответственно с учетом наибольшего показателя) на фоне САЗ II и III стадией, n = 56, и в контрольной группе (лица с САЗ 0 и САЗ I стадии), n = 91. Усредненные показатели FEV1 и 6MWT представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Ограничение вентиляции, толерантность к нагрузке и выраженность симптомов у лиц с хронической обструктивной болезнью легких на фоне алкоголизма, n = 147.

САЗ 0-I, n = 91			p
Параметры (ME [25%; 75%])	mMRC < 2, CAT < 10 (n = 29)	mMRC > 1, CAT > 9 (n = 62)	
FEV1, %	66,00 [59,00; 75,00]	51,50 [42,00; 62,00]	<0,001
6MWT, м	298,00 [221,10; 347,50]	195,15 [112,00; 275,00]	0,001
САЗ II-III, n = 56			p
Параметры (ME [25%; 75%])	mMRC < 2, CAT < 10 (n = 41)	mMRC > 1, CAT > 9 (n = 15)	
FEV1, %	76,00 [62,00; 87,00]	42,00 [34,30; 55,50]	<0,001
6MWT, м	304,00 [231,60; 352,00]	125,80 [97,10; 241,75]	0,001

Примечание: САЗ0-I – отсутствие синдрома алкогольной зависимости и синдром алкогольной зависимости I стадии; САЗII-III – синдром алкогольной зависимости II и III стадии; CAT – тест - COPD-assessment test — тест оценки влияния симптомов ХОБЛ на повседневную жизнь; FEV1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; mMRC – modified Medical Research Council - шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки; 6MWT – тест с шестиминутной ходьбой

Отмечено, что вне зависимости от приверженности к этанолу манифестация клинических проявлений ХОБЛ ассоциировалась с ухудшением показателей спирометрии и толерантности к нагрузке.

Для оценки прогноза риска смерти проведено определение индекса BODE у 147 пациентов ХОБЛ, со сравнительным анализом в исследуемых группах. Полученное количество баллов

свидетельствовало о риске летального исхода по истечении одного года, двух лет и 52 месяцев.

В группе с сопутствующим САЗ II, III стадии усредненные значения индекса BODE составили 4,00 [2,00; 5,50] баллов, в группе контроля - 2,00 [1,00; 4,00] баллов (p = 0,015). Лучший прогноз лиц с тяжелой алкоголизацией наиболее вероятно связан с особенностями выборки — меньшим уровнем ограничения вентиляции, одышки и более молодым возрастом. В группе с отсутствием и начальной стадией САЗ сумма баллов по шкале BODE закономерно возрастала с падением легочной вентиляции (FEV1,%), о чем свидетельствует сильная корреляционная взаимосвязь между этими показателями - $ро_{САЗ0\text{-}I}$ = 0,74, p < 0,001. Среди лиц с тяжелой алкогольной болезнью выявлена аналогичная тенденция ($ро_{САЗII\text{-}III}$ = 0,78, p < 0,001). Таким образом, тяжелый алкоголизм не сказался на общей закономерности роста индекса BODE с прогрессом степени бронхиальной обструкции.

Для оценки информативности различных параметров шкалы BODE в контексте возраста и стадии САЗ проведена группировка пациентов на 4 группы согласно риску летальности от ХОБЛ. В первую страту вошли пациенты, набравшие 0-2 балла, во вторую — 3-4 балла, в третью — 5-6 баллов, в четвертую — 7-10 баллов по шкале BODE. В каждой страте выполнен сравнительный анализ составных критериев индекса BODE – уровня падения вентиляции, одышки, толерантности к нагрузке - у больных с алкоголизмом II и III стадии и лиц с отсутствием либо I стадией САЗ. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Критерии шкалы BODE у лиц с хронической обструктивной болезнью легких при сопутствующем алкоголизме, n = 147.

Индекс BODE, баллы (n)	Уровень алкоголизации	6MWT, м	FEV1, %	mMRC, баллы
0-2 (n = 60)	САЗ0-I, n = 29	318,00 [282,50; 371,15]	68,00 [59,00; 76,00]	1,00 [1,00; 1,00]
	САЗII-III, n = 31	315,60 [282,18; 358,75]	81,00 [67,50; 93,00]	1,00 [0,00; 1,00]
P		> 0,05	0,004	> 0,05
3-4 (n = 39)	САЗ0-I, n = 26	213,30 [176,20; 275,00]	61,50 [54,00; 74,00]	2,00 [1,00; 2,00]
	САЗII-III, n = 13	235,70 [214,50; 272,00]	68,00 [53,00; 72,00]	1,00 [1,00; 2,00]
p		0,070	> 0,05	> 0,05
5-6 (n = 28)	САЗ0-I, n = 21	177,00 [123,00; 227,00]	46,00 [43,00; 55,00]	2,00 [2,00; 3,00]
	САЗII-III, n = 7	167,00 [119,10; 200,63]	46,00 [39,00 53,00]	2,00 [2,00; 2,50]
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
7-10 (n = 20)	САЗ0-I, n = 15	75,24 [60,30; 103,85]	36,00 [26,50; 47,00]	3,00 [3,00; 4,00]
	САЗII-III, n = 5	91,20 [60,86; 98,00]	28,00 [24,00; 34,00]	3,00 [3,00; 3,00]
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: САЗ0-I – отсутствие синдрома алкогольной зависимости и синдром алкогольной зависимости I стадии; САЗII-III – синдром алкогольной зависимости II и III стадии; BODE — body mass index, obstruction, dyspnea, endurance index – шкала BODE; FEV1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; mMRC – modified Medical Research Council - шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки; 6MWT – тест с шестиминутной ходьбой

Отмечено, что как среди пациентов с ХОБЛ и САЗ, так и в группе контроля рост индекса BODE наблюдался за счет ухудшения всех составных критериев - показателей ограничения вентиляции, толерантности к нагрузке и степени одышки.

Проведена оценка индекса BODE относительно возраста пациентов при различном отношении их к алкоголю. В группе лиц, набравших 0-2 балла по индексу BODE, медианы возраста составили 62 [58; 66] года для пациентов группы контроля, и 55 [50; 60] лет для пациентов с САЗ II и III стадии (p = 0,005); в группе лиц с индексом BODE 3-4 балла аналогичные показатели составили 65,5 [58; 73] и 59 [56; 60] лет (p = 0,023); в группе лиц с индексом BODE 5-6 баллов аналогичные показатели составили 63 [58; 71] и 66 [63; 71,5] лет; в группе лиц с индексом BODE 7-10 баллов аналогичные показатели составили 64 [61,5; 75,5] и 60 [59; 66] лет. Таким образом отмечена тенденция к ухудшению прогноза исхода ХОБЛ в более молодом возрасте при наличии тяжелого алкоголизма.

В отношении формирования прогноза летальности от ХОБЛ в рамках шкалы BODE критическое значение имеет гипотрофия со снижением индекса массы тела ниже 21см^2/кг. При наиболее неблагоприятном прогнозе (BODE = 7-10 баллов) тяжелый алкоголизм ассоциировался с меньшей массой тела при сопоставимости остальных показателей (p = 0,010). Все пациенты с САЗ II, III имели ИМТ < 21кг/м2, тогда как в контрольной группе выраженная гипотрофия выявлена у 3 человек из 15 (доли составили 100% и 20% соответственно, χ^2 = 10,0, p = 0,004).

С целью исследования особенностей отношения к курению на фоне алкогольной зависимости у 147 пациентов определена степень никотиновой зависимости с помощью теста Фагерстрема, рассмотрены количество пачка - лет (КПЛ, КПЛ = количество выкуриваемых сигарет в день×количество лет курения/20) и индекс курящего человека (ИКЧ, ИКЧ = количество выкуриваемых сигарет в день×количество месяцев курения в году).

В исследуемой совокупности наибольший сегмент (32%) составили лица с очень сильной никотиновой зависимостью. В рамках каждой страты, выделенной согласно степени приверженности никотину, рассмотрены доли пациентов исследуемой группы (лица с САЗ II и III стадии, n = 56) и группы контроля (n = 91). У пациентов с САЗ II и III стадий наблюдались более высокие значения уровня никотиновой зависимости. Доля лиц с САЗ II-III в группе пациентов с очень высокой НЗ (51%) значительно превышала таковую в страте с очень слабой НЗ (25%) - χ^2 = 4,93, p = 0,021.

Показатель ИКЧ для пациентов контрольной группы составил 180,00 [0,00; 240,00] сигарет×месяцев, среди лиц с САЗII-III - 240,00 [130,00; 330,00] сигарет×месяцев (χ^2 = 12,73, p = 0,002). КПЛ не демонстрировало изменений на фоне САЗ ($КПЛ_{САЗ0-I}$ = 45,00 [33,50; 64,50] пачка×лет; $КПЛ_{САЗII-III}$ = 45,50 [33,50; 60,00] пачка×лет), что могло быть обусловлено разным

отношением к курению в течение жизни и возрастом - в исследуемой выборке алкоголизмом страдали относительно молодые пациенты.

В связи с этой особенностью - противоположной направленностью возраста и уровня алкоголизации пациентов, - для изучения параметров табакокурения предпринята дополнительная стратификация. Выделены группы с умеренной (от слабой до средней НЗ — ТФ = 0-5 баллов, n = 57), сильной (6-7 баллов по ТФ, n = 43) и очень сильной НЗ (8-10 баллов, n = 47) никотиновой зависимостью. Проведен сравнительный анализ параметров ИКЧ, КПЛ с учетом возрастных особенностей у лиц с разным уровнем НЗ на фоне развернутой клиники алкогольной болезни (САЗII-III) и в контрольной группе с САЗ 0, I стадии.

Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Параметры табакокурения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне алкоголизма, n = 147.

ТФ, баллы	Уровень алкоголизации	ИКЧ (ME [25%; 75%]), сигарет×месяцев	КПЛ (ME [25%; 75%]), пачка×лет
0-5, n = 57	САЗ0-I, n = 44	0,00 [0,00; 126,00]	38,50 [21,75; 51,00]
	САЗII-III, n = 13	72,00 [0,00; 160,00]	32,00 [10,00; 42,00]
p		> 0,05	> 0,05
6-7, n = 43	САЗ0-I, n = 24	240,00 [150,00; 240,00]	43,50 [34,75; 59,75]
	САЗII-III, n = 19	240,00 [240,00; 360,00]	50,00 [39,50; 60,50]
p		0,004	> 0,05
8-10, n=47	САЗ0-I, n=23	240,00 [220,00; 255,00]	64,50 [46,00; 87,00]
	САЗII-III, n=24	240,00 [240,00; 360,00]	50,50 [42,50; 64,50]
p		> 0,05	0,054

Примечание: КПЛ – количество пачка-лет (количество выкуриваемых сигарет в день×количество лет курения/20); ИКЧ – индекс курящего человека (количество выкуриваемых сигарет в день×количество месяцев курения в году); САЗ0-I – отсутствие синдрома алкогольной зависимости и синдром алкогольной зависимости I стадии; САЗII-III – синдром алкогольной зависимости II и III стадии; ТФ — тест Фагерстрема

Все пациенты, вне зависимости от уровня алкоголизации, имели длительный табачный анамнез. Стаж табакокурения и текущее потребление сигарет закономерно возрастали параллельно росту никотиновой зависимости как среди пациентов с САЗ I стадии и не страдавших алкогольной болезнью, так и среди лиц, подверженных САЗ II, III стадий ($\rho_{ИКЧ}$ = 0,50, p < 0,001; $\rho_{КПЛ}$ = 0,40, p < 0,001 и $\rho_{ИКЧ}$ = 0,48, p < 0,001; $\rho_{КПЛ}$ = 0,39, p = 0,003 соответственно). Прослеживалась тенденция к более интенсивному курению пациентами с

тяжелым алкоголизмом при одинаковой степени НЗ, на всех ее уровнях.

В связи с возрастными особенностями исследуемой выборки рассмотрены усредненные показатели возраста пациентов с разным отношением к алкоголю, имевших сходные уровни НЗ. При ТФ=0-5 баллов медиана возраста лиц контрольной группы составила 65,5 лет, пациентов исследуемой группы – 58 лет; при ТФ = 6-7 баллов показатели составили 63,5 и 59 лет соответственно (p = 0,009); при ТФ = 8-10 баллов показатели составили 62 и 58 лет соответственно (p = 0,029). Получена тенденция к более быстрому формированию никотиновой зависимости у лиц с тяжелым алкоголизмом.

С целью оценки комплаентности 147 участникам исследования была предложена анкета Мориски-Грина. Результаты тестирования показали преобладание некомплаентных пациентов с ТМГ = 0-2 балла (81 человек, 55%). Усредненные показатели приверженности терапии составили 0,00 [0,00; 2,00] в группе с САЗ II и III стадии, и 3,00 [2,00; 4,00] балла в контрольной группе ($p < 0,001$). Среди лиц с САЗ II, III стадии (n = 56), демонстрировавших широкий спектр клинических симптомов алкоголизации, доля пациентов с низким уровнем кооперации (ТМГ = 0-2 балла) значительно превышала таковую в контрольной группе пациентов с САЗ I стадии, либо не страдавших алкоголизмом (77% и 42% соответственно, $\chi^2 = 17,19$, $p < 0,001$).

Предпринято изучение отношения больных к табаку при разном уровне комплаентности у лиц с ХОБЛ и сочетанной патологией. С этой целью проведен сравнительный анализ актуальной табачной нагрузки (ИКЧ) и уровня никотиновой зависимости (согласно ТФ) у лиц с низким комплаенсом (ТМГ = 0-2), и высоким уровнем приверженности терапии (ТМГ = 3-4) - как среди 56 пациентов с клинически манифестным САЗ (II и III стадии), так и в контрольной группе (с отсутствием либо I стадией САЗ, n = 91). Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Уровень никотиновой зависимости, актуальная табачная нагрузка и уровень комплаенса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и алкоголизмом, n = 147.

Параметры, ME [25%; 75%]	САЗ 0-I, n = 91		p
	ТМГ = 0-2 балла, n = 38	ТМГ = 3-4 балла, n = 53	
ТФ, баллы	6,00 [4,00; 8,00]	5,00 [0,00; 7,00]	>0,05
ИКЧ	220,00 [96,00; 240,00]	120,00 [0,00; 240,00]	0,043
САЗ II-III, n = 56			
	ТМГ = 0-2 балла, n = 43	ТМГ = 3-4 балла, n = 13	
ТФ, баллы	7,00 [6,00; 8,00]	7,00 [4,00; 8,00]	>0,05
ИКЧ	240,00 [182,00; 360,00]	240,00 [120,00; 240,00]	>0,05

Примечание: ИКЧ – индекс курящего человека (количество выкуриваемых сигарет в день×количество месяцев курения в году); САЗ0-I – отсутствие синдрома алкогольной зависимости и синдром алкогольной зависимости I стадии; САЗII-III – синдром алкогольной зависимости II и III стадии; ТФ — тест Фагерстрема; ТМГ — тест Мориски - Грина

Отмечено, что среди пациентов, не подверженных САЗ, либо с его начальной стадией, высокий уровень комплаенса ассоциировался с более низкими значениями никотиновой зависимости и актуальной табачной нагрузки. Существенные различия выявлены и в показателях НЗ и ИКЧ в подгруппах с разной приверженностью терапии. Заявленная больными ХОБЛ с САЗ II, III стадии готовность к кооперации не распространялась на отказ от сигарет: наблюдались сопоставимые показатели НЗ и ИКЧ в подгруппах с ТМГ = 0-2 и 3-4 балла, значительной разницы в показателях не отмечено.

Как среди некомплаентных, так и среди лиц, заявивших о достаточно высокой кооперативности, алкоголизация ассоциировалась с большими показателями никотиновой зависимости и интенсивности курения (в группе с ТМГ = 0-2, $p > 0,05$, в группе с ТМГ = 3-4, $p < 0,05$ для обоих показателей).

Поскольку кооперация — необходимое условие качественной диагностики, предпринято рассмотрение уровня субъективных симптомов ХОБЛ у лиц с разным значением оценки комплаенса и стадией алкогольной болезни. Значения баллов mMRC, CAT-теста проанализированы среди пациентов с разным уровнем алкоголизации в группе лиц с низким комплаенсом (ТМГ = 0-2 балла, n = 81) и с высокой кооперативностью (ТМГ = 3-4 балла, n = 66). Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Уровень субъективной симптоматики у пациентов с разным уровнем кооперативности на фоне алкоголизма, n = 147.

Параметры, ME [25%; 75%]		ТМГ = 0-2 балла, n=81	ТМГ = 3-4 балла, n = 66
mMRC, баллы	САЗ 0-I	2,00 [1,00; 3,00]	2,00 [1,00; 3,00]
	САЗ II-III	1,00 [0,00; 2,00]	1,00 [1,00; 1,00]
p		0,004	0,022
CAT, баллы	САЗ 0-I	14,00 [7,00; 22,00]	18,00 [9,00; 27,00]
	САЗ II-III	8,00 [4,50; 12,50]	9,00 [6,00; 9,00]
p		0,076	0,012

Примечание: САЗ0-I – отсутствие синдрома алкогольной зависимости и синдром алкогольной зависимости I стадии; САЗII-III – синдром алкогольной зависимости II и III стадии; ТМГ — тест Мориски – Грина; CAT – тест - COPD-assessment test — тест оценки влияния симптомов ХОБЛ на повседневную жизнь; mMRC – modified Medical Research Council - шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки

Получено, что не зависимо от степени приверженности к лечению пациенты с САЗ II, III стадии демонстрировали меньший уровень диспноэ и бытового дискомфорта, связанного с ХОБЛ.

При первичном визите в ходе интервью проведена оценка соблюдения рекомендаций по приему ингаляционных препаратов. Ошибки в реализации назначений условно разделены на две категории. Первая группа предполагала редкие – «ситуативные» - пропуски, обусловленные непредвиденными обстоятельствами, при этом большую часть времени режим терапии

соблюдается. Вторая страта предполагала систематическое несоблюдение предписаний по любым причинам.

В контрольной группе пациенты имели следующие рекомендации: 7 человек принимали короткодействующие препараты (Ipratropium bromide, Ipratropium bromide+Fenoterol) 4 раза в день, 55 человек – препараты для двукратного приема (Salmeterol+Fluticasone, Beclometasone), и 19 пациентов – ингалятор с однократным режимом дозирования (tiotropium bromide). В исследуемой группе больных с сопутствующим тяжелым алкоголизмом распределение составило 21, 12 и 23 человека соответственно. При оценке приверженности к соблюдению терапии получено, что в группе контроля системные пропуски совершали 4 человека из 7 при использовании препарата с четырехкратным режимом приема, 7 человек из 55 при использовании препарата с двукратным режимом приема (p = 0,009), и 2 человека из 19 при использовании препарата с однократного приема (p = 0,032). В исследуемой группе пациентов с САЗ II, III стадии 18 человек из 21 заявили о системных пропусках приема препаратов с четырехкратным режимом дозирования (p = 0,041), 9 из 12 регулярно пропускали прием ингаляторов с двухкратным режимом приема, и 4 из 23 человек пропускали прием, предписанный однократно в сутки (p = 0,039).

Отмечено, что меньшая кратность дозирования ассоциировалась с большей приверженностью к соблюдению режима как среди пациентов контрольной группы, так и среди лиц с II и III стадией алкогольной зависимости.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких легкой и средней степени и алкогольной зависимостью II и III стадии демонстрировали меньшую балльную оценку по опросникам CAT(8,00 [3,00; 9,00] баллов против 12,00 [7,00; 22,00], p=0,001) и mMRC (1,00 [0,00; 1,00] балл против 1,00 [1,00; 2,00]) по сравнению с пациентами без алкогольной зависимости при сопоставимой толерантности к физической нагрузке (286,20 [217,25; 327,15] м против 253,00 [178,45; 333,25] м), что свидетельствовало в пользу недооценки тяжести симптомов ограничения вентиляции. Различия сохранялись в том числе на фоне заявленного высокого комплаенса.

2. Наличие у пациентов с ХОБЛ алкогольной зависимости влияет на распределение их по стратам A, B, C, D. При алкогольной зависимости II и III стадий распределение пациентов с хронической обструктивной болезнью в страту A составило 64% против 28% для пациентов без алкоголизации, в страту B 11% против 32%, в страту C 2% для обоих групп, в группу D 23% против 39% соответственно при достоверности различий для групп A, B и D.

3. Балльная оценка по шкале BODE у пациентов с хронической обструктивной болезнью

легких демонстрировала прогрессирующее ухудшение прогноза по мере роста вентиляционных нарушений и не зависела от наличия алкогольной зависимости; отмечен сопоставимый риск летальности от хронической обструктивной болезни легких у пациентов с алкоголизмом II и III стадии наблюдался в более молодом возрасте по сравнению с контрольной группой при BODE < 5 баллов.

4. Синдром алкогольной зависимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ассоциировался с более интенсивным курением при оценке показателей индекса курящего человека (медианы составили 240,00 против 180,00 в контрольной группе) и степени никотиновой зависимости (43% лиц с алкоголизмом II, III стадии демонстрировали очень высокую никотиновую зависимость против 26% в контрольной группе).

5. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких алкогольная зависимость ассоциировалась с меньшим комплаенсом: 0,00 [0,00; 2,00] баллов против 3,00 [2,00; 4,00] в контрольной группе. Заявленная высокая приверженность к терапии у лиц с алкоголизмом II, III стадии не ассоциировалась с ограничением курения: медианы показателя индекса курящего человека составили 240,00 единиц как при низком, так и при достаточно высоком комплаенсе. Прием препаратов с однократным режимом дозирования ассоциировался с меньшими отклонениями от предписанного режима терапии вне зависимости от наличия и стадии алкогольной зависимости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующим алкоголизмом II, III стадии нуждаются в расширении стандартного плана диагностических мероприятий в связи со снижением порога критичности к своему состоянию и демонстрированием более низких значений субъективной оценки одышки и бытового дискомфорта. Объективные методики — тест толерантности к нагрузке, шкала BODE - рекомендованы в качестве дополнительного обследования как эффективные методы оценки клинического течения и прогноза хронической обструктивной болезни легких, в том числе при сопутствующем алкоголизме.

2. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких группы А при наличии тяжелого алкоголизма необходимо в большей степени ориентироваться на объективные данные - спирометрию и тест толерантности к нагрузке, для адекватной оценки тяжести состояния в связи с тенденцией к субъективному занижению выраженности симптомов по опросникам CAT и mMRC.

3. Поскольку тяжелый алкоголизм ассоциируется с более интенсивным курением, наблюдение психиатра – нарколога с проведением мероприятий по контролю как никотиновой,

так и алкогольной зависимости рекомендовано для повышения эффективности мероприятий по отказу от курения у пациентов с алкоголизмом II, III стадий.

4. У пациентов ХОБЛ при наличии сопутствующего тяжелого алкоголизма тест Мориски-Грина имеет ограниченное применение, а заявленную высокую готовность к кооперации при анкетировании не рекомендовано рассматривать как предиктор критичного отношения к ограничению курения и оценке субъективных симптомов бронхиальной обструкции.

5. В терапии пациентов с сопутствующим алкоголизмом предпочтительно использовать препараты с однократным режимом дозирования.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Иванова, М.А. Применение САТ-теста у лиц с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующим алкоголизмом / М.А. Иванова, А.А. Пунин, С.В. Ваулин // Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2020. - Т. 8, №2. - с. 172-180
2. Пунин, Д.А. Взаимосвязь показателей бодиплетизмографии, спирометрии и результатов САТ-теста у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Д.А. Пунин, В.А. Милягин, М.А. Иванова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, №6. – С.54–59.
3. Иванова, М. А. Особенности субъективной оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких при наличии синдрома алкогольной зависимости / М.А. Иванова, А.А. Пунин, С.В. Ваулин, Д.А. Пунин // Медицинская наука и образование Урала. - 2019. - Т. 20, №3. - с. 14-17
4. Иванова, М.А. Никотиновая зависимость у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне алкоголизма / М.А. Иванова, А.А. Пунин, С.В. Ваулин // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2019. - Т. 18, №1. - с. 81-89
5. Иванова, М.А. Никотиновая зависимость и комплаенс у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующим алкоголизмом / М.А. Иванова, А.А. Пунин, С.В. Ваулин // Трудный пациент. - 2019. - Т. 17, № 10. - с. 38-42.
6. Иванова, М.А. Особенности фенотипической стратификации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии синдрома алкогольной зависимости / М.А. Иванова, А.А. Пунин, С.В. Ваулин // Вестник Смоленской государственной медицинской академии - 2018. - Т. 17, №4. - с. 37-42
7. Иванова, М.А. Оценка риска смерти больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне синдрома алкогольной зависимости / М.А. Иванова, А.А. Пунин, С.В.

Ваулин // Врач-аспирант. - 2019. - №1. - с. 28-36.

8. Пунин, А.А. Особенности оценки риска по шкале BODE у лиц с легким и среднетяжелым течением хронической обструктивной болезни легких при синдроме алкогольной зависимости / А.А. Пунин, М.А. Иванова // Международна научна школа "Парадигма". Лято-2015. - Т. 7. Медицина: Сб. науч. тр. / Под ред. А. В. Берлов, Т. Попов и Л. Ф. Чупров. – Варна: ЦНИИ «Парадигма». – 2015. – 420 с.
9. Иванова, М.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и алкоголь: Актуальное сочетание / М.А. Иванова, А.А. Пунин, С.В. Ваулин // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и достижения в медицине». – Самара. – 2017. – С.20-24.

Список сокращений

ААР — ассоциированные с алкоголем расстройства
АЭ - алкогольная энцефалопатия
ИКЧ — индекс курящего человека
ИМТ — индекс массы тела
КПЛ — количество пачка-лет
КПО - количество предшествующих обострений
НЗ — никотиновая зависимость
ПАВ - психически активные вещества
САЗ - синдром алкогольной зависимости
САЗ0-I – отсутствие синдрома алкогольной зависимости и синдром алкогольной зависимости I стадии
САЗII-III – синдром алкогольной зависимости II и III стадии
ТМГ — тест Мориски - Грина
ТФ — тест Фагерстрема
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

BODE — body mass index, obstruction, dyspnea, endurance index – шкала BODE
CAT – тест - COPD-assessment test — тест оценки влияния симптомов ХОБЛ на повседневную жизнь
COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease
FEV1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду
GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
mMRC – modified Medical Research Council - шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки
6MWT – тест с шестиминутной ходьбой