

На правах рукописи

Салахова Ирина Николаевна

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ
РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ
НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

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 «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Визель Ирина Юрьевна**

Официальные оппоненты:

Зайцев Андрей Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения "Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко" Министерства обороны Российской Федерации

Айсанов Заурбек Рамазанович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «14» февраля 2023 года в 14.30 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 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 «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Хронические обструктивные заболевания органов дыхания представляют собой серьезную проблему для практического здравоохранения. Среди причин смерти в мире хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает третье место. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 3,29 млн человек, что составляет 6% всех причин смерти в мире (WHO Global Health Estimates, 2020). Обострения являются неотъемлемой частью ХОБЛ и имеют большое значение при рассмотрении клинической картины заболевания. По данным российского исследования SUPPORT установлено наличие частых обострений у 56 % пациентов с ХОБЛ, необходимость в госпитализации отмечена у 48% (Авдеев С.Н. и др., 2018; Arkhipov V.V. et al., 2017). Частота обострений заболевания является важным параметром, который определяет темпы прогрессирования бронхиальной обструкции, качество жизни пациентов и является независимым фактором риска смертности (Зайцев А.А. и др., 2017). Существующие классификации ХОБЛ не лишены противоречий, в частности между спирометрическим делением Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) и клинической классификацией ABCD (Vogelmeier C., Vestbo J., 2014). Роль эозинофилов периферической крови у пациентов ХОБЛ в прогнозе обострений и исходов неоднозначна (Авдеев С.Н., 2019; Miravittles M. et al., 2020). Такой доступный для оценки признак, как синдром усталости, при ХОБЛ оценивался редко, а Российским Респираторным Обществом валидизирован вопросник Fatigue Assessment Scale (FAS), разработанный в Нидерландах (Hendriks C. et al., 2018). Таким образом, научный и практический интерес представляет оценка состояния пациентов с ХОБЛ, обратившихся на третий уровень оказания медицинской помощи в условиях реальной клинической практики в Республике Татарстан (РТ) и оценка факторов, влияющих на частоту обострений, уровень приверженности и выбор назначаемой терапии.

Степень разработанности темы

Проблемы несопоставимости классификаций GOLD, поиск причин частых обострений и вопросы приверженности к терапии неоднократно обсуждались в международных публикациях, посвященных проблемам хронической обструктивной болезни легких. Особенности эпидемиологии и фармакоэпидемиологии ХОБЛ в РФ отслеживались в течение ряда лет (Визель А.А. и др., 2007), проводилась оценка пациентов с ХОБЛ в реальной клинической практике (Хамитов Р.Ф. и др., 2009), многолетнее наблюдение за функциональным состоянием этих пациентов (Визель И.Ю., 2009). Однако многофакторного анализа оказания специализированной медицинской помощи больным ХОБЛ в условиях меняющихся международных классификаций и федеральных клинических рекомендаций, с персональным обследованием пациентов, с оценкой уровня их терапевтического сотрудничества и уровня усталости за последние 10 лет не проводилось.

Цель исследования

Выявить особенности клинических проявлений и методов лечения хронической обструктивной болезни легких у пациентов, обратившихся на третий уровень оказания медицинской помощи в Республике Татарстан, оценить их связь с обострениями, синдромом усталости и приверженностью пациентов к врачебным назначениям для оптимизации оказания медицинской помощи в условиях реальной клинической практики.

Задачи исследования

1. Изучить клинические и функциональные параметры пациентов с ХОБЛ, обратившихся на третий уровень оказания медицинской помощи, а также структуру распределения пациентов в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями и меняющимися классификациями ХОБЛ глобальной инициативы GOLD.

2. Оценить взаимосвязь обострений ХОБЛ с клиническими, лабораторными и функциональными данными пациентов, а также приверженностью к назначаемой терапии.

3. Изучить частоту применения лекарственных препаратов различных групп у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести течения заболевания, частоты обострений и уровня терапевтического сотрудничества.

4. Оценить значимость эозинофилии периферической крови для клинических проявлений ХОБЛ, частоты обострений и выбора терапии, включая назначение ингаляционных глюкокортикостероидов.

5. Установить частоту синдрома усталости и оценить взаимосвязь с выраженностью симптомов ХОБЛ, тяжестью вентиляционных нарушений, частотой обострений/госпитализаций, сопутствующими заболеваниями и проводимой терапией.

Научная новизна исследования

Впервые в условиях отечественной реальной клинической практики проведено сопоставление разных способов стратификации тяжести течения ХОБЛ в соответствии с отечественными и международными рекомендательными документами. Установлена разнородность результатов, что делает рациональным их одновременное применение.

Впервые при ХОБЛ использован отечественный вопросник оценки приверженности пациентов врачебным назначениям, на основании применения которого установлена связь приверженности со степенью тяжести течения заболевания, частотой обострений, степенью функциональных нарушений, типом проводимой терапии. Впервые отмечено, что приверженность лечению при ХОБЛ связана с более тяжёлыми проявлениями заболевания.

Впервые в отечественной клинической практике для оценки состояния пациентов с ХОБЛ использован валидизированный Российским Респираторным обществом вопросник FAS, который позволил оценить и установить связь синдрома усталости с тяжестью течения заболевания, степенью бронхообструктивного синдрома, частотой обострений и сопутствующими заболеваниями.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании выявлены объективные причины попадания пациентов с ХОБЛ на третий уровень оказания медицинской помощи. Выявлена важная особенность этих пациентов — выполнение назначений врача только при значимых для пациента более тяжёлых проявлениях болезни. Установлены причины низкого контроля над заболеванием, связанные с оказанием медицинской помощи — только $\frac{3}{4}$ врачей 1-го и 2-го уровня медицинской помощи обучали пациентов технике ингаляций, и только 12% контролировали технику на каждом визите.

В работе на достаточной популяции пациентов сопоставлены отечественный и международные способы стратификации пациентов с ХОБЛ по тяжести, и установлена взаимно дополняющая информация при одновременном применении COLD 1234 и COLD ABCD.

Работа показала информативность и практическую целесообразность двух вопросников, ранее не применявшихся при ХОБЛ, внедрение которых в практику повысит объективность оценки качества жизни этих пациентов и их приверженность к врачебным назначениям.

В работе проведена оценка значимости эозинофилии крови при ХОБЛ, как показателя, не зависящего от тяжести заболевания, но определяющего время и эффективность применения ингаляционных глюкокортикостероидов.

Проведённая работа подтвердила глобальную проблему в пульмонологии — избыточно частое применение бронхолитиков короткого действия, преодолеть которое пока не удалось ни в одной стране.

Методология и методы диссертации

Проведено клиническое проспективное не интервенционное наблюдательное исследование. Объектом исследования являлись пациенты с установленным диагнозом хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести. Предметом исследования послужили клинические, лабораторные, функциональные показатели пациентов. Всем больным проводился сбор анамнеза с прицельной оценкой и детализацией жалоб, особенностей состояния, оценка

применявшихся препаратов и средств их доставки, фиксировались результаты клинических, лабораторных исследований, статус курения, комплаентность и уровень усталости. У всех пациентов учитывались все сопутствующие заболевания, производился подсчет количества обострений и госпитализаций за предыдущий год. Анализировались данные опросника COPD Assessment Test (CAT), шкала modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC), отечественного опросника приверженности терапии Фофановой Т.В. и соавторов (2014) и шкала оценки усталости FAS (Hendriks C. et al., 2018). Хранение и обработку собранных данных проводили в программе SPSS-27, для чего была создана база данных в соответствии с задачами исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов с ХОБЛ, обратившихся в медицинские учреждения третьего уровня, преобладают пациенты с тяжёлым течением ХОБЛ, частыми обострениями, сниженным ОФВ₁, высокой частотой синдрома усталости. Проводимое лечение не полностью соответствует федеральным клиническим рекомендациям ввиду избыточного назначения КДБА.

2. Существующие критерии GOLD 2007 и 2017 годов, разделяющие пациентов с ХОБЛ по степени тяжести, не равнозначны и дополняют друг друга. Целесообразно оценивать пациентов как по спирометрической, так и по клинической классификации одновременно.

3. Частые обострения ХОБЛ имеют значимую связь с выраженностью симптомов, согласно вопросу CAT, с выраженностью одышки согласно вопросу mMRC, с количеством жалоб, наличием усталости согласно вопросу FAS и не связаны с индексом массы тела и эозинофилией.

4. Приверженность к лечению значимо выше у пациентов с более тяжёлым течением ХОБЛ и связана с обучением пациентов технике ингаляций и последующим контролем правильности использования средств доставки аэрозолей.

5. Усталость, выявленная по вопросу FAS, является распространенным симптомом у пациентов с ХОБЛ старшего возраста с

неблагоприятным течением и сопутствующими заболеваниями, и имеет связь с факторами, модифицирующими течение заболевания и влияющими на прогноз.

Личный вклад автора

Совместно с научным руководителем доктором мед. наук Визель И.Ю. разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи, определены методы их достижения. Автором самостоятельно был проведён анализ литературных данных, осуществлено обследование всех пациентов и сбор информации из медицинской документации, проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

1. в п.4. Диагностика и клиника приобретенных болезней респираторной системы, с привлечением спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных.
2. в п.5. Изучение эффективности терапии болезней органов дыхания, совершенствование тактики и стратегии терапии болезней органов дыхания.
3. в п.10. Организация специализированной пульмонологической помощи населению.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования используются при проведении практических занятий и чтении лекций по ХОБЛ у обучающихся на кафедрах фтизиопульмонологии, внутренних болезней, госпитальной терапии, а также при проведении циклов последипломного образования по пульмонологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, а также в практической работе ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», ГАУЗ «Городская Клиническая

Больница №16» г. Казани» (Городской пульмонологический центр) и АО «Городская клиническая больница №12» г. Казани.

Степень достоверности полученных результатов и апробация диссертационной работы

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений как в целом, так и выделенных подгруппах, применением стандартизированных и валидизированных вопросников, использованием данных лабораторной диагностики и проведением спирометрии в соответствии с методическими рекомендациями Российского респираторного общества. Для оценки значимости полученных результатов использованы статистические методы, соответствующие распределениям выборок и задачам исследования.

Апробация работы проведена на предметной комиссии по терапевтическим дисциплинам и центральной проблемной комиссии Казанского государственного медицинского университета Минздрава России.

Результаты работы были доложены в рамках сессии молодых ученых на XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания г. Москва в 2018 году, на Всероссийском конгрессе клинической медицины с международным участием им. С.С. Зимницкого г. Казань в 2018 году, на XXIX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания г. Москва в 2019 году, на VII Международном молодежном научно-медицинском форуме «Белые цветы» г. Казань в 2019 году и XXX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания г. Москва в 2020 году.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 23 научных работы, из них в 12 статей – в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, в том числе 2 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главой с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 12 рисунками. Список литературы включает в себя наименование 41 отечественных и 195 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование проводилось на кафедре фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся на базе ГАУЗ «Республиканская Клиническая Больница» МЗ РТ», ГАУЗ «Городская Клиническая Больница № 16» г. Казани, АО «Городская Клиническая Больница № 12» г. Казани, ФКУЗ «МСЧ МВД России по РТ» и ГАУЗ «Городская поликлиника №10 г. Казани».

Критериями включения больных с диссертационное исследование были: установленный диагноз хронической обструктивной болезни легких, (подтверждённый спирометрически, где отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ после проведения бронхолитической пробы), наличие стажа курения и/или подтверждённой профессиональной вредности в анамнезе. Критериями исключения были следующие: отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких ($ФЖЕЛ$) больше 0,7 после проведения бронхолитической пробы, отсутствие стажа курения или профессиональной вредности, наличие любого другого сопутствующего легочного заболевания (бронхиальная астма, пневмония, интерстициальные заболевания лёгких, саркоидоз, поражения плевры, туберкулез), сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы (АСО).

Всем больным проводился сбор анамнеза с прицельной оценкой и детализацией жалоб, особенностей состояния, оценка применявшихся препаратов

и средств их доставки, фиксировались результаты клинических, лабораторных исследований, статус курения и комплаентность. Блок – схема диссертационного исследования представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 - Блок-схема диссертационного исследования

Лабораторные методы исследования: процентное и абсолютное число эозинофилов крови, процент палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов крови, лимфоцитов и моноцитов были заимствованы из первичной документации пациента. Инструментальные методы исследования включали измерение частоты сердечных сокращений, насыщения крови кислородом посредством пульсоксиметрии и производилась запись спирограммы в режимах спокойного дыхания и форсированного выдоха. Анкетирование пациентов проводилось с использованием оценочного теста САТ, модифицированной шкалы выраженности одышки mMRC, отечественного опросника приверженности терапии Т.В.Фофановой и соавторов (2014) и шкалы оценки усталости FAS (Hendriks C. et al., 2018).

Статистическая обработка результатов исследования

База данных пациентов с ХОБЛ была создана при помощи программы SPSS-27. Для оценки распределения значений применяли критерии Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, критерий Шапиро – Уилка, графическое

сравнение нормального распределения с фактическим. Если количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, для их описания применяли медиану (Me) и процентиля (IQR). При сравнении средних значений параметрических величин производили проверку равенства дисперсий (вариабельности) с помощью теста Ливиня, при сопоставимых дисперсиях ($p > 0,05$) производили расчёт t-критерия Стьюдента, в случае различных дисперсий ($p < 0,05$) рассчитывали t-критерий Уэлча. При оценке непараметрических величин производили расчёт критерия Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Сравнение двух независимых групп номинальных данных проводили с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Если ожидаемое число наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы 2×2 оказывалось меньше 10, то применяли точный критерий Фишера. Для оценки вероятности событий рассчитывали коэффициент несогласия OR (Odds Ratio), именуемый также отношением шансов.

Результаты собственного исследования и их обсуждение

В исследование включено 330 пациентов с установленным диагнозом хронической обструктивной болезни легких, из них мужчин - 327 или 99,1% и женщин — 3 или 0,9%. Средний возраст составил $64,06 \pm 8,76$ года, большинство пациентов были в группе от 60 до 69 лет. Медиана индекса массы тела составила $24,85 \text{ кг/м}^2$, 22,1% пациентов имели ожирение. При детальном анализе симптомов, 28,8% отметили, что регулярно применяют бронхолитик короткого действия в ночное время, 55,8% пациентов испытывают трудности с засыпанием и 57% пациентов говорят, о том, что, что беспокоят преждевременные пробуждения, связанные с проявлением симптомов ХОБЛ.

Медиана суммы баллов по результатам ответов на вопросник САГ составила 19 баллов [IQR: 14-25], до 10 баллов по шкале набрали 14,2% пациентов, что соответствует незначительному влиянию ХОБЛ на жизнь пациента, чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь оказывало у 5,8%. При анализе выраженности одышки согласно шкале mMRC, большая часть пациентов – 43% ответили, что

одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояния около 100 метров или через несколько минут ходьбы по ровной местности. Большую группу пациентов составили больные с тяжелой и среднетяжелой степенью бронхиальной обструкции (43% и 32,4% соответственно), 19,1% имели крайне тяжелые нарушения и 5,5% имели нормальное значение ОФВ за 1 секунду. Большая часть обследованных пациентов относилась к группе D (Рисунок 2).

Тяжесть	ОФВ1%	%
Легкая	≥ 80%	5,5%
Средняя	50–79%	32,4%
Тяжелая	30–49%	43,0%
Крайне тяжелая	< 30%	19,1%

(C) 4 %	(D) 78,2 %
(A) 4,8 %	(B) 13 %

Рисунок 2 – Распределение обследованных пациентов по классификациям

Наиболее частой нозологией во всех группах больных была гипертоническая болезнь 64,8% (214 человек), за ней следовала ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 33,9% и хроническая сердечная недостаточность – 35,8%, сахарный диабет 2 типа был у 5,2% пациентов, включенных в исследование. Наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания наблюдалось у 78,2% пациентов.

На момент опроса и обследований 86,4% больных постоянно получали бронхолитики короткого действия (БКД), бронхолитики длительного действия без ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) получали только 37 (11,2%) пациентов, сочетание ИГКС/длительно действующие β2-агонисты (ДДБА) получали 54,2% больных (45,8% – будесонид/ формотерол и 7,9% – флутиказон/ сальметерол и 0,6% беклометазон/формотерол). Назначение ИГКС имело сопряженность с наличием эозинофилии крови — 300 и более клеток в мкл ($\chi^2=5,632$; d.f.=1; $P < 0,05$) и сильную сопряженность с наличием частых обострений ХОБЛ ($\chi^2=17,645$; d.f.=1; $P < 0,001$). Только 69 (20,9%) пациентов получали двойную бронходилатацию и не

получал ИГКС, тройную терапию получали 52 (15,8%) больных. Чаще всего больные ХОБЛ получали ИГКС/ДБА регулярно и короткодействующие β 2-агонисты по потребности (32,4%). Частота применения сочетаний препаратов различных отражена на Рисунке 3.

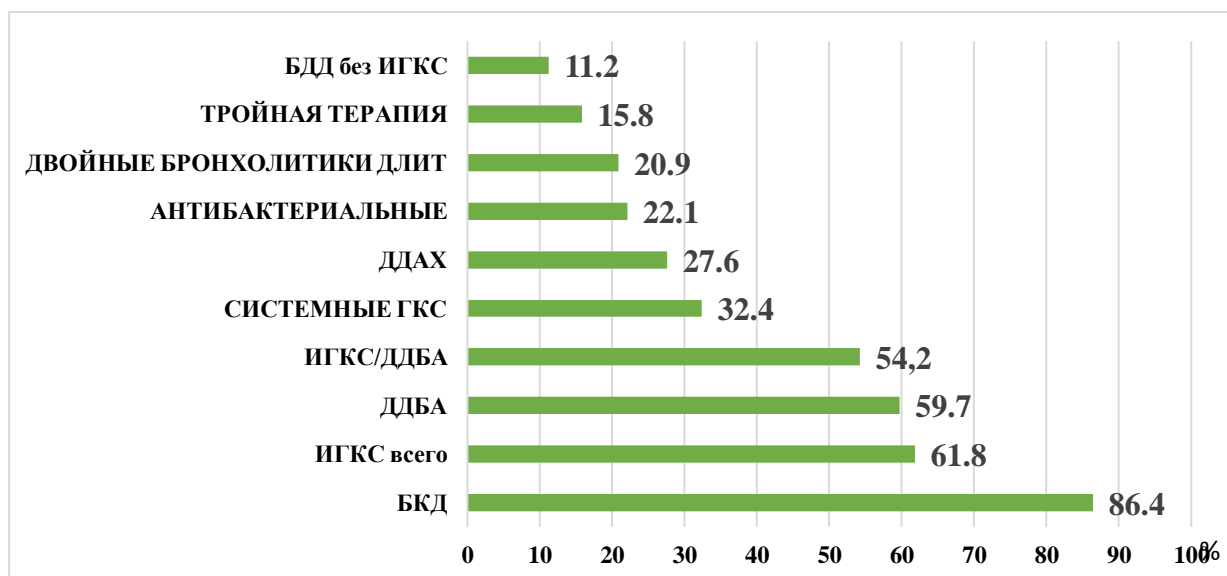


Рисунок 3 — Общее количество назначений препаратов различных групп.

Анализ проводившейся терапии пациентов с ХОБЛ выявил характерные для этого заболевания проблемы, среди которых избыточно частое применение бронхолитиков короткого действия в 86,4% случаев, избыточное назначение ИГКС в 61,8% случаев (во всех случаях в сочетании с различными бронхолитиками), тогда как двойные бронхолитики длительного действия получал только каждый пятый пациент. Выявленные проблемы характерны в целом для практики ведения больных ХОБЛ и согласуются с результатами международных исследований (Fan V.S. et al., 2016).

Анализ распределения пациентов с ХОБЛ согласно трём классификациям GOLD, которые менялись в течение последних 10 лет показал, что первая (на основании спирометрии, GOLD 2007) и последняя (GOLD 2017) существенно дополняли друг друга, отражая различные признаки одной болезни. При анализе данных пациентов с ХОБЛ согласно типам ABCD они были неоднородны по распределению спирометрических нарушений. Тяжесть вентиляционных нарушений нарастала в последовательности А-С-В-Д. В подгруппе с типом D более

четверти пациентов имели лёгкое или среднетяжёлое течение ХОБЛ согласно GOLD 2007. Распределение пациентов в зависимости от различных классификаций GOLD представлено в Таблице 1. Анализ литературы и проведённое нами исследование свидетельствуют в поддержку позиции отечественных экспертов, которые не включили градации ХОБЛ в обязательную формулировку диагноза согласно GOLD 2017, а создали лаконичные рекомендации и оптимальную схему лечения этих пациентов.

Таблица 1 — Распределение больных ХОБЛ, согласно различным классификациям GOLD и их различным трактовкам (N=330)

Стадии GOLD	GOLD1 %	GOLD2 %	GOLD3 %	GOLD4 %
GOLD-2007	5,5%	32,4%	43 %	19,1%
ABCD GOLD	A	B	C	D
GOLD-2011	4,8 %	7,6%	3,6%	83,9 %
GOLD-2017	4,8%	13 %	3,9%	78,2%
ABCD GOLD без госпитализаций	A	B	C	D
GOLD-2011	6,7 %	16,1 %	2,1 %	75,2 %
GOLD-2017	7,0 %	40,0 %	1,8 %	51,5 %

Большую часть когорты пациентов составлял фенотип «частые обострения» - 53,3%. При анализе сопряжённости частых обострений (2 и более в течение года) значимая связь была выявлена с высокими баллами по результатам опросников САТ и mMRC, с частотой синдрома усталости, со снижением уровня ОФВ₁ менее 50% от должного и степенями тяжести ХОБЛ по GOLD 2007, в то время как количество эозинофилов $300 \times 10^9/\text{л}$ и $150 \times 10^9/\text{л}$ периферической крови, индекс массы тела не имели значимой сопряжённости (Таблица 2).

Таблица 2 - Факторы, имевшие сопряжённость с частыми обострениями ХОБЛ

Факторы	XI квадрат	d.f.	P value
Усталость по FAS	27,3	1	< 0,001
mMRC 2 балла и более	23,01	1	< 0,001
ОФВ ₁ <50%	16,04	1	< 0,001
САТ 10 баллов и более	15,68	1	< 0,001
Эозинофилов >300 в мкл	0,07	1	> 0,1

При оценке уровня терапевтического сотрудничества пациентов с ХОБЛ, полностью привержены к лечению были лишь 29,4% (97 пациентов). Пациенты с выраженными клиническими симптомами значительно чаще были привержены к терапии, чем пациенты, набравшие менее 10 баллов по шкале САТ ($\chi^2=6,39$; d.f.=1; $p < 0,05$). Пациенты, имевшие в анамнезе частые обострения (2 и более обострений в год) так же были более привержены к назначенной терапии ($\chi^2=5,04$; d.f.=1; $p < 0,05$). Более выраженные обструктивные нарушения (ОФВ₁ менее 50%) так же влияли на уровень приверженности пациентов с ХОБЛ ($\chi^2=8,55$; d.f.=1; $p < 0,01$). Чем ниже значение ОФВ₁, тем более привержены пациенты к лечению. Исследование доказало положительное влияние на приверженность активной позиции медработника в отношении обучения больного технике ингаляций и последующего контроля за техникой ($\chi^2= 6,89$; d.f.=1; $p=0,01$) (Рисунок 4). Среди пациентов, получающих базисную терапию (бронхолитики длительного действия, двойные бронходилататоры, комбинации ингаляционных стероидов и длительно действующих бронхолитиков) уровень приверженности был статистически значительно больше, чем среди пациентов принимающих коротко действующие бронхолитики.

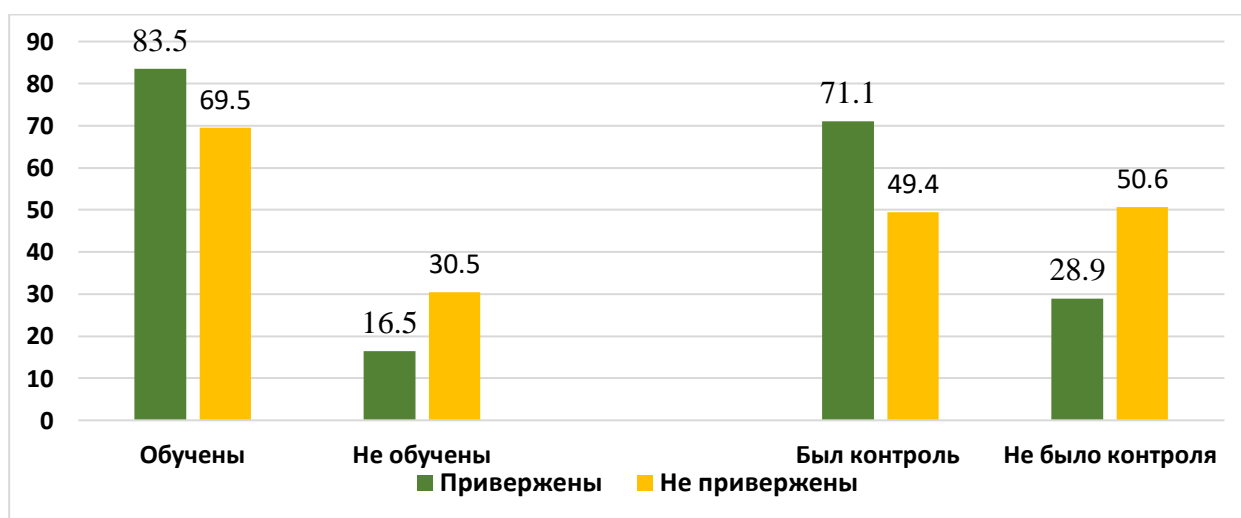


Рисунок 4 — Доля приверженных назначенной терапии пациентов среди обученных технике ингаляций на первом визите и среди тех, у кого в последующем контролировали технику ингаляций.

Доля пациентов с эозинофилией в обследованной группе пациентов с ХОБЛ составляла 18,58%. Проведённый анализ выявил значимую сопряжённость спирометрических критериев ХОБЛ (GOLD 2007) с уровнем эозинофилов. Среди пациентов с 300 и более эозинофилов в 1 мкл периферической крови реже встречались больные с крайне тяжёлой ХОБЛ (12,8% против 20,8%) и, наоборот, чаще со среднетяжёлым течением (44,7% против 27,2%). Статистически значимая сопряжённость была с назначением ингаляционных ГКС как всех в целом, так и комбинации ИГКС/ДДБА. Не было найдено статистически значимых различий между уровнем эозинофилов периферической крови и степенью вентиляционных нарушений, частотой обострений и госпитализаций.

Пациенты с ХОБЛ (N=273), включенные в исследование, были опрошены на предмет наличия общей усталости с помощью вопросника FAS. По итогам анализа опросника ответов 104 (38,1%) пациента не ощущали чувство усталости, 154 (56,4%) – имели усталость и 15 (5,5%) отмечали существенный уровень усталости. Пациенты со значимым уровнем усталости статистически значимо чаще были старше 60 лет, имели частые обострения в анамнезе, госпитализации, высокие баллы по опроснику САТ и шкале mMRC (рисунок 5) и более выраженные снижение спирометрических показателей (ОФВ₁ ниже 50%). Высокая частота усталости среди пациентов с типом D (72,3%) свидетельствовала о существенном вкладе этого синдрома в оценку своего состояния пациентами. Это подтверждалось значимой сопряженностью наличия усталости и шкалой вопросника САТ ($\chi^2=17,28$; d.f.=1; P<0,001). При детальном сравнении частоты усталости в зависимости на наличия сопутствующей патологии были получены статистически значимые различия у пациентов с наличием гипертонической болезни (p=0,014), ишемической болезни сердца (p=0,009), хронической сердечной недостаточностью (p=0,005) и сахарным диабетом (p=0,042). Пациенты получающие ингаляционные и системные стероиды в составе назначаемой терапии чаще испытывали выраженный уровень усталости, чем пациенты, получающие бронхолитики короткого и длительного действия.

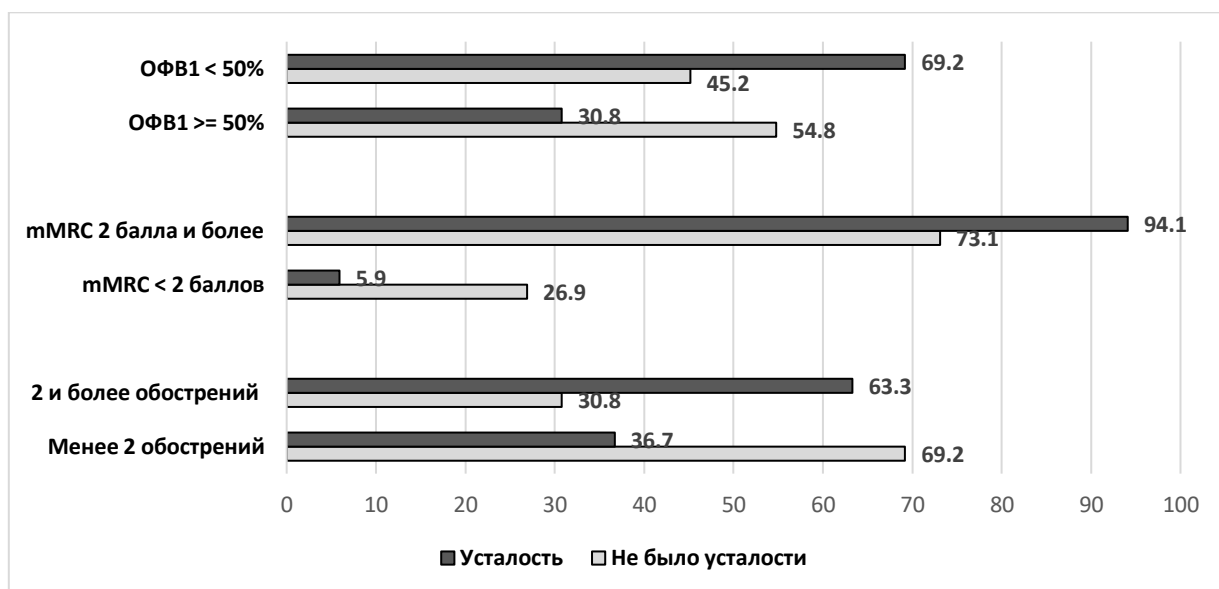


Рисунок 5 — Частота снижения ОФВ₁, увеличения баллов шкалы mMRC и обострений у пациентов с ХОБЛ с наличием усталости и без неё.

Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи уровня баллов по шкале FAS с суммой баллов по шкале CAT ($r_{xy}=0,490$; $p<0,0001$), с выраженностью одышки по шкале mMRC ($r_{xy}=0,554$; $p<0,0001$), числом обострений ($r_{xy}=0,346$; $p<0,0001$) и возрастом ($r_{xy}=0,180$; $p=0,003$). Обратные корреляционные связи уровня усталости по результатам баллов по шкале FAS были выявлены с уровнем ОФВ₁ ($r_{xy}=-0,322$; $p<0,0001$), уровнем сатурации крови ($r_{xy}=-0,182$; $p=0,003$) и показателями ФЖЕЛ ($r_{xy}=-0,360$; $p<0,0001$).

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с ХОБЛ, обратившихся на третий уровень оказания медицинской помощи в Республике Татарстан преобладали лица со спирометрическими нарушениями GOLD-III (44,8%), соответствующие типу D (78,2%), большинство из них имело 2 и более обострений в течение последнего года (53,3%). Подтверждено наличие «парадокса ожирения»: ИМТ имел значимую сопряженность обратную тяжести болезни, частота избыточной массы тела нарастала от крайне тяжёлой к лёгкой ХОБЛ от 31,7% до 72,2%.

2. Частые обострения и/или госпитализации статистически значимо чаще имели пациенты с mMRC ≥ 2 баллов и выше (95,5% против 79,9%; $p<0,001$) и CAT

≥ 10 баллов ($p < 0,001$), со значениями $ОФВ_1 \leq 50\%$ от должных (71% против 51,9%; $p < 0,001$). Доля приверженных назначением пациентов составила 29,4%. Среди приверженных назначением была выше доля пациентов с 2 и более обострениями, чем среди остальных пациентов (62,9% против 49,4%, $p < 0,05$), и доля пациентов с $ОФВ_1 < 50\%$ от должных (74,2% против 57,1%; $p < 0,01$).

3. В структуре назначений пациентам с ХОБЛ, обратившихся на третий уровень медицинской помощи, 86,4% составляли бронхолитики короткого действия, за которыми следовали ИГКС/ДДБА — 54,2%, двойные бронхолитики длительного действия — 18,8%, тройная ингаляционная терапия — 15,8%. Наиболее частой комбинацией была — ИГКС/ДДБА/КДБА (32,4%). Назначение КДБА не зависело от тяжести течения ХОБЛ, тогда как пациенты с GOLD D чаще других получали ИГКС (62%), ДДБА (65,9%) и тройную терапию (19%) ($p < 0,05$). Пациенты с частыми обострениями чаще получали ИГКС/ДДБА (62,3% против 41,6%, $p < 0,001$) и тройную терапию (22,2% против 8,4%, $p < 0,01$). Приверженные назначением пациенты значимо чаще получали бронхолитики длительного действия (90,7% против 57,5%, $p < 0,001$), двойные бронхолитики и ИГКС/ДДБА, что свидетельствовало об адекватности врачебных назначений. Приверженные назначением пациенты чаще были обучены использованию ингаляционного устройства (83,5% против 69,5%; $p < 0,05$) и у них чаще проверялась техника ингаляции (71,1% против 49,4%; $p = 0,01$).

4. Эозинофилия периферической крови (более 300 кл/мкл) не имела сопряженности с распределением по тяжести GOLD ABCD, и значимо чаще встречалась при GOLD 2 (44,7% против 27,2%, $p < 0,05$), не была сопряжена с частотой обострений всех типов и госпитализациями, сопровождалась большей частотой назначений ИГКС/ДДБА (70,2% против 53,4%, $p < 0,05$), но не бронхолитиков разного типа.

5. Синдром усталости был установлен с помощью вопросника FAS у 61,9% пациентов. Пациенты со значимым уровнем усталости, согласно вопроснику FAS чаще были старшего возраста ($p = 0,03$), чаще имели $ОФВ_1$ 50% и ниже от должного (69,2% против 45,2%; $p < 0,001$), более выраженные клинические

симптомы по шкале САТ и mMRC ($p < 0,001$), у них чаще было 2 и более обострения (63,3% против 30,8%; $p < 0,001$) и чаще имели сопутствующие заболевания ($p = 0,002$). Шкалы баллов FAS имели прямую корреляцию со шкалой баллов САТ ($r_{xy} = 0,490$; $p < 0,0001$), со шкалой баллов mMRC ($r_{xy} = 0,554$; $p < 0,0001$), числом обострений ($r_{xy} = 0,346$; $p < 0,0001$) и возрастом ($r_{xy} = 0,180$; $p = 0,003$). Обратные корреляционные связи уровня усталости по результатам баллов по шкале FAS были выявлены с уровнем ОФВ₁ ($r_{xy} = -0,322$; $p < 0,0001$), уровнем сатурации крови ($r_{xy} = -0,182$; $p = 0,003$) и показателями ФЖЕЛ ($r_{xy} = -0,360$; $p < 0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При обращении пациентов с ХОБЛ на третий уровень оказания медицинской помощи необходим анализ предшествующего ведения и его коррекция, направленная на повышение приверженности к врачебным назначениям, обучение технике ингаляций и её последующему контролю.

При оценке эффективности проводимой терапии перед её коррекцией целесообразно объективно оценить приверженность терапии, на основании использования валидизированного вопросника.

Оценка усталости, её выраженности и её компонентов, может быть использована при ХОБЛ, как инструмент, имеющий значимую сопряжённость с другими критериями качества жизни, связанного со здоровьем, и тяжестью заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективами дальнейшей разработки темы, посвященной проблеме уровня приверженности пациентов к лечению, является оптимизация существующих алгоритмов выбора терапии и персонафицированный подход к выбору устройства доставки.

Дальнейшее изучение клинических, лабораторных и спирометрических показателей у пациентов с ХОБЛ будет способствовать выявлению пациентов с факторами рисками тяжелого течения заболевания и частых обострений и поиск их причин.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Тройная терапия хронической обструктивной болезни легких: от анализа к практике / А.А. Визель, И.Ю. Визель, И.Н. Салахова и [и др.] // Фарматека. - 2017. - № 14 (347). - С. 34–41
2. Оценка ведения больных хронической обструктивной болезнью легких, направленных на госпитализацию в пульмонологические отделения Казани / А.А. Визель, И.Ю. Визель, И.Н. Салахова и [и др.] // Медицинский совет. -2017. - № 18. - С. 21–25
3. Салахова И.Н. Клинико-функциональная характеристика больных хронической обструктивной болезнью легких в реальной клинической практике / И.Н.Салахова // Сборник тезисов IV Всероссийского научного медицинского форума студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы». – Казань,2017. - С. 475–476.
4. Салахова И.Н. Лечение хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы в Республике Татарстан: выбор врача и больного, реальная практика и терапевтическое сотрудничество. Современные рекомендации и возможности фармакотерапии / И.Н.Салахова, А.Р. Вафина // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Безопасность фармакотерапии: NoliNocere!». - Казань, 2017. – С. 38–39
5. Салахова И.Н. Клиническое, инструментальное и фармакологическое сопоставление больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой в Республике Татарстан / И.Н.Салахова, А.Р. Вафина // Сборник трудов XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2018. – С.191-192.
6. Салахова И.Н. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких: оценка состояния и особенности терапии / И.Н.Салахова, А.Р. Вафина // Сборник тезисов V Всероссийского научного медицинского форума студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы». – Казань, 2018. – С. 110.

7. Салахова И.Н. Терапия хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы в Республике Татарстан: выбор врача и пациента, реальная практика и терапевтическое сотрудничество / И.Н.Салахова, А.Р. Вафина // Сборник тезисов I Всероссийского конгресса клинической медицины с международным участием им. С.С. Зимницкого по итогам работы секции молодых ученых. – Казань, 2018. – С.26-28.

8. Перераспределение больных хронической обструктивной болезнью лёгких в соответствии с изменениями классификации глобальной инициативы GOLD / И.Н. Салахова, А.А. Визель, А.Р. Вафина [и др.] // Фарматека. – 2018. – № 8 (361). – С. 66–71.

9. Больные хронической обструктивной болезнью легких: анализ реальной клинической практики / И.Ю. Визель, И.Н.Салахова, А.Р. Вафина [и др.] // Consilium Medicum. – 2018. – №3 (20). – С. 35–39.

10. The distribution of COPD in general practice using three different GOLD classification / I.N. Salakhova, A. A. VizeI, A.R. Vafina [et al.] // Europ. Resp. J. — 2018. — Vol. 52. — Suppl. 62. — PA1238.

11. Клиническое, инструментальное и фармакологическое сопоставление больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики / И.Ю. Визель, И.Н.Салахова, А.Р. Вафина [и др.] // Пульмонология. – 2019. – №4. – С. 448–456.

12. Приверженность при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: от проблемы к решению / И.Ю. Визель, И.Н.Салахова, А.Р. Вафина [и др.] // Фарматека. – 2019. – № 5. – С. 122–126.

13. Салахова И.Н. Терапия хронической обструктивной болезни легких: выбор врача и пациента. Реальная практика и терапевтическое сотрудничество / И.Н. Салахова, И.Ю. Визель, Е.И. Шмелев //Сборник трудов XXIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Москва, 2019. – С.159.

14. Салахова И.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности диагностики и лечения в условиях реальной клинической практики /

И.Н.Салахова, А.Р. Вафина // Вестник ЦНИИТ Материалы конференции молодых ученых ФГБНУ «ЦНИИТ». – Москва, 2019. – С.127.

15. Салахова И.Н. Терапевтическое сотрудничество пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: клиническая картина, вопросы выбора терапии и обучения технике ингаляции / И.Н. Салахова, А.Р. Вафина // Сборник тезисов VII Всероссийского научного медицинского форума студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы». – Казань, 2020. – С.72

16. Хроническая обструктивная болезнь легких: от рекомендаций к реальной практике в Республике Татарстан / И.Ю. Визель, И.Н. Салахова, Е.И. Шмелев [и др.]. // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – № 3. – С. 49–57.

17. Салахова И.Н. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких: фокус на приверженность к лечению / И.Н. Салахова, А.Р. Вафина // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – № 1. – С. 111–113.

18. Результаты острой бронхолитической пробы с отечественным генерическим бронхолитиком ипратропиум/ фенотеролом // И.Ю. Визель, Е.И. Шмелев, И.Н. Салахова [и др.] // Практическая пульмонология. - 2020. - № 1. - С. 121–126.

19. Тройная ингаляционная терапия: от свободного сочетания к фиксированной комбинации / А.А. Визель, А.С. Белевский, И.Ю. Визель [и др.] // Практическая пульмонология. - 2020. - № 2. - С. 42–49.

20. Салахова И.Н. Клиническая оценка усталости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / И.Н. Салахова, И.Ю. Визель // Сборник трудов конгресса. XXXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Москва, 2021. – С.91-92.

21. Салахова И.Н. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких: опыт реальной клинической практики / И.Н. Салахова, И.Ю. Визель // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2021. – № S1. – С. 114–115.

22. Частота и причины назначения ИГКС при ХОБЛ / И.Н. Салахова, И.Ю. Визель, А.А. Визель [и др.] // Сборник трудов конгресса. XXXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Москва, 2021. – С. 100–101.

23. Салахова И.Н. Комплексная оценка факторов частых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / И.Н. Салахова. С.А. Шаяхметова // Сборник тезисов VIII Всероссийского научного медицинского форума студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы». – Казань, 2021. – С.1095–1096.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CAT - COPD Assessment Test

FAS - Fatigue Assessment Scale

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Me - медиана

mMRC - – шкала Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

БКД – бронхолитик короткого действия

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероиды

ДАИ – дозирующий аэрозольный ингалятор

ДДАХ – длительно действующие антихолинергики

ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты

ДПИ – дозирующий порошковый ингалятор

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИМТ – индекс массы тела

ОФВ₁ - – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ФВД – функция внешнего дыхания

ФДЭ4 - фосфодиэстераза 4

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких