

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Смоленский государственный медицинский  
университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Иванова Марина Андреевна

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ  
ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

3.1.29. Пульмонология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –  
доктор медицинских наук  
профессор Александр Алексеевич Пунин

Научный консультант –  
доктор медицинских наук  
профессор Сергей Викторович Ваулин

Смоленск - 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Аспекты оценки клинико-функциональной трансформации, в том числе особенностей субъективной симптоматики, хронической обструктивной болезни легких у лиц с сопутствующим синдромом алкогольной зависимости.....	13
1.2 Распределение классификационных страт хронической обструктивной болезни легких – А, В, С, D – у лиц с сопутствующим синдромом алкогольной зависимости.....	23
1.3 Оценка прогноза риска смерти от хронической обструктивной болезни легких по шкале BODE на фоне алкогольной болезни.....	26
1.4 Анализ взаимосвязи табачной и алкогольной зависимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.....	32
1.5 COMPLIANCE пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии синдрома алкогольной зависимости.....	35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СИМПТОМАТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОПУТСТВУЮЩЕГО СИНДРОМА АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ .....	52
Глава 4. ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМ СИНДРОМОМ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ.....	60
Глава 5. ФОРМИРОВАНИЕ ПРОГНОЗА ЛЕТАЛЬНОСТИ ОТ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПО ШКАЛЕ BODE НА ФОНЕ СИНДРОМА АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ .....	68
Глава 6. ОТНОШЕНИЕ К ТАБАКУ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ	

ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПРИ НАЛИЧИИ СИНДРОМА АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ .....	77
Глава 7. ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ СИНДРОМА АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность 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 [77, 159, 200]. Данные о распространенности ХОБЛ в мире разнятся: если одни авторы сообщают о 328 миллионах больных, то другие говорят о 600 миллионах человек, страдающих этой патологией [11, 159]. На сегодняшний день ХОБЛ занимает третье место среди причин смертности, но, по мнению ученых, выйдет на лидирующие позиции уже через 15 лет [70, 106, 191]. Несмотря на накопленный многогранный клинический опыт, систематизированный в руководстве GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, успех в терапии достигается сравнительно редко [94, 130, 198]. В частности, в нашей стране это объясняют преобладанием тяжелых вентиляционных нарушений, высокой частотой обострений, тенденцией к гиподиагностике в связи с рядом как субъективных, так и объективных организационных и методологических причин [4, 7, 28].

Эффективность лечебно-профилактических мероприятий при ХОБЛ во многом зависит от наличия сопутствующих заболеваний, критичности отношения больных к состоянию своего здоровья, продолжения курения, кооперации врача и пациента.

Данных о частоте встречаемости синдрома алкогольной зависимости (в нашей стране также распространен термин «алкоголизм», в то время как в англоязычных рекомендациях фигурирует определение «алкогольная болезнь») среди больных ХОБЛ мало, а имеющиеся цифры крайне противоречивы. Согласно одним авторам, этот показатель составляет в среднем 17%, по другим исследованиям - от 4,8 до 53% (около 40% мужчин и 10% женщин) [45, 120, 216]. Принимая во внимание, что распространенность ХОБЛ в Российской Федерации составляет 668,4 на 100000 населения, а синдрома алкогольной зависимости - 1344,11 на

100000 населения, вероятность сочетания этих заболеваний у одного пациента достаточно высока [15, 19].

Имеющиеся в литературе данные по каждой отдельно рассматриваемой болезни, ХОБЛ и алкоголизму, в полной мере отражают актуальность проблемы и цели, стоящие перед здравоохранением. При этом в какой степени имеет место влияние этих заболеваний друг на друга остается нерешенной научной и медицинской задачей. С одной стороны, ХОБЛ является тяжелым заболеванием, эффективность лечения которого напрямую зависит от критичного восприятия пациентом своего состояния и строгого следования рекомендациям врача [94]. С другой, САЗ, являясь самостоятельным заболеванием с поражением внутренних органов и центральной нервной системы, потенциально способен влиять на клинические проявления ХОБЛ в рамках субъективных ощущений пациента, изменить психологическое восприятие своей болезни, исказить объективность ответов пациента на поставленные вопросы, связанные с одышкой и толерантностью к нагрузке [124]. Наличие у пациента с ХОБЛ алкогольной зависимости будет изменять стереотип поведения человека, вносить свой вклад в критичность отношения к курению табака, понижать комплаенс при проведении лечебных мероприятий, что в перспективе способно повлиять на эффективность лечения ХОБЛ и прогноз.

В связи с отсутствием у ассоциированных с алкоголем расстройств (ААР) географических и возрастных ограничений проблема носит глобальный характер и интересует специалистов в разных областях медицины [48, 105, 162]. Участие нашей страны в международных программах борьбы с распространением ААР привело к положительным результатам: снизились количественные показатели общего (на 43%), зарегистрированного (на 40%) и незарегистрированного (на 48%) употребления спиртного, сократилась смертности от всех причин, первичная заболеваемость САЗ и уровень госпитализации за период с 2003 по 2018г [14, 19]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, среднестатистический уровень потребления этилового спирта остается выше 11л/год [3]. Масштабное исследование, охватившее более 150000 человек, проживавших в крупных городах России,

продемонстрировало важную роль этанола в повышении риска преждевременной смерти. Подчеркивается, что большинство обследованных — курильщики, наиболее угрожаемая в отношении ХОБЛ группа пациентов [217]. В связи с вышеизложенным, изучение особенностей течения ХОБЛ на фоне САЗ — наиболее грозной формы алкоголизации, является актуальной проблемой здравоохранения, требующей проведения научных исследований для разработки комплекса мероприятий по улучшению диагностики, лечения и профилактики у этой категории пациентов [95].

**Степень разработанности темы исследования.** На сегодняшний день распространено изучение сочетания респираторной патологии с ААР, основанное 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 собрать данные за 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 [2]. Эти факторы препятствуют широкому внедрению результатов в повседневную клиническую практику. Отсутствие четких параллелей между дозой принятого этанола и соматическими последствиями, в том числе риском фатальных осложнений, снижает ценность полученных данных [39, 211]. 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 болезни. 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, лечебных мероприятий и формирования прогноза.

**Задачи исследования:**

1) Провести сравнительную оценку клинических проявлений и функциональных данных у пациентов ХОБЛ в зависимости от наличия и стадии синдрома алкогольной зависимости.

2) Изучить особенности распределения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по классификационным стратам А, В, С, D при наличии синдрома алкогольной зависимости.

3) Оценить прогноз риска смерти по шкале BODE у пациентов с хронической обструктивной болезнью 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 А, В, С, 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, что повышает объективность оценки соматического состояния пациента.

Проведена оценка уровня никотиновой зависимости и комплаенса у лиц с хронической обструктивной болезнью легких на фоне алкоголизма в аспекте перспектив отказа от курения и соблюдения рекомендаций по лечению. Показано, что алкоголизм ассоциируется с меньшей вероятностью ограничения потребления табака пациентами с хронической обструктивной болезнью легких, в том числе при заявленной высокой приверженности терапии. В свою очередь риск несоблюдения рекомендаций по применению лечебных препаратов возрастает с ростом кратности приема используемых ингаляторов.

### **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) в следствие снижения критичности оценки своего состояния, что необходимо учитывать при оценке тяжести пациента с САЗ.

Обоснована необходимость участия врача-нарколога в реализации отказа от курения пациентами с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующим алкоголизмом II, III стадий, в связи с более высокими показателями никотиновой зависимости при низкой мотивации отказа от сигарет даже в случаях заявленной высокой приверженности к терапии; при назначении лечения предпочтение следует отдавать препаратам с минимальной кратностью применения.

### **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 Клинической больницы №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 легкого и умеренно тяжелого течения и сопутствующей тяжелой алкоголизацией имеют тенденцию к недооценке субъективных симптомов бронхиальной обструкции – одышки и бытового дискомфорта, что сказывается на их распределении по классификационным стратам ABCD.

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 2016 года, III место в номинации «Исследования в области естественных наук» Смоленск; 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, XXXXII межобластной научно–практическая конференция врачей-терапевтов «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов (Бороховские чтения)» 25 ноября 2021 г., г. Смоленск, 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 развития приобретенных 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 в практику.** Результаты исследования внедрены в практику пульмонологического и терапевтического отделений ОГБУЗ Клинической больницы №1 г. Смоленска, ОГБУЗ Смоленской центральной районной больницы, в учебный процесс ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Публикация 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 САТ 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.

## Глава 1. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ КАК ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### **1.1. Аспекты оценки клинико-функциональной трансформации, в том числе особенностей субъективной симптоматики, хронической обструктивной болезни легких у лиц с сопутствующим синдромом алкогольной зависимости**

Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, страдающие алкоголизмом, при обострении соматической патологии поступают в профильные терапевтические, в том числе – пульмонологические отделения, что вносит дополнительные сложности в процесс обследования и лечения. E. Roberts и соавторы сообщают, что опасный уровень алкоголизации выявлен у каждого пятого, а синдром зависимости — у каждого десятого больного общей лечебной сети Великобритании [164]. В свою очередь группа ученых во главе с S.P. Gerke продемонстрировала взаимосвязь положительного скрининга на злоупотребление психически активными веществами (ПАВ) и большей вероятностью повторной госпитализации в отделения общего профиля в течение 30 дней [74]. По результатам анализа, проведенного на базе ОГБУЗ Клинической больницы №1 г. Смоленска, мужчины, страдающие ХОБЛ, употребляли более 200мл крепкого алкоголя около 1 раза в неделю, что создает предпосылки к поиску зависимости [16]. Данных о частоте встречаемости алкоголизма среди больных ХОБЛ очень мало, а имеющиеся цифры крайне противоречивы. Согласно одним авторам, этот показатель составляет в среднем – до 17%, по другим исследованиям - от 4,8 до 53% (около 40% мужчин и 10% женщин) [121, 196, 216].

Столь существенные различия могут быть обусловлены особенностями территориального быта населения [5]. Известно, что среди народов Севера этот показатель выше по сравнению с центральными регионами [35, 42]. Для оценки статистических данных используются критерии, малоприменимые в повседневной

врачебной практике: заболеваемость с впервые в жизни установленным диагнозом хронического алкоголизма и алкогольного психоза, экономические затраты на алкоголь [14]. Согласно этим параметрам, Смоленская область, к сожалению, демонстрирует неблагоприятную социально-экономическую картину.

Показатели заболеваемости с впервые в жизни установленным диагнозом хронического алкоголизма и алкогольных психозов в Смоленской области снизились с 2014г. по 2018г. на 58%, но в течение этого же периода были более чем на 20% выше аналогичной заболеваемости по Российской Федерации. В 2018 году средний по области уровень заболеваемости хроническим алкоголизмом составил 45,8 на 100 тыс. населения. При наличии положительной динамики к снижению показателей заболеваемости в течение последних 5 лет, ситуация продолжает быть неблагоприятной: в 2018г. средний по области уровень заболеваемости алкогольными психозами составил 26,5 на 100 тыс. населения [20].

Заболеваемость ХОБЛ не имеет выраженных территориальных различий и приблизительно одинакова по всей территории страны, так как в большей степени связана с курением, хотя загрязнение воздуха в промышленно развитых регионах и создает дополнительные предпосылки ее формирования. Принимая во внимание, что распространенность ХОБЛ в Российской Федерации составила 668,4 на 100000, а алкоголизма - 1344,11 на 100000 населения, вероятность сочетания этих заболеваний у одного пациента достаточно высока [7, 15].

Открытым остается вопрос, является ли наличие алкоголизма и ХОБЛ простым сочетанием двух болезней, или же они патогенетически связаны между собой.

Согласно различным авторам, изучение непосредственного влияния этилового спирта на бронхиальную обструкцию крайне сложно и практически неприменимо в повседневной практике: требуется учет количества, кратности приема, вида напитков за долгий период, так как развитие ограничения вентиляции имеет постепенный характер [31, 102]. Пациенты зачастую не способны детализировать эти параметры, в частности в связи с разными паттернами злоупотребления [97]. Синдром алкогольной зависимости как нозологическая форма с четкими клинико-

диагностическими критериями открывает перспективу систематизации влияния алкоголя на соматическую патологию, в том числе обструктивную болезнь легких.

Следует отметить, что ученые с начала XVIII века предпринимали попытки связать спирометрические показатели и употребление спиртного. История этих исследований полна противоречий. Само по себе экспериментальное изучение влияния алкоголя на больных ХОБЛ сопряжено со значительными трудностями, так как нет возможности получить немедленную реакцию в виде изменения спирометрических показателей или газового состава артериальной крови после употребления спиртного в связи с длительным хроническим характером течения заболевания [87, 102]. Многие авторы утверждали, что само по себе злоупотребление этанолом ведет к развитию респираторных нарушений [63, 71]. L. Kaphalia, W. J Calhoun в 2013г. сообщили о повреждении ткани легкого с развитием одышки, гиперпродукции мокроты, значительному снижению FEV1, что является предиктором развития бронхообструкции и респираторного дистресс-синдрома. Аналогичные данные получены M. Moss и соавторами в 2000г. при исследовании уровня интраальвеолярного глутатиона. Однако, уже в 1995г. J.H. Sisson описана стимуляция активности реснитчатого эпителия этанолом. Более того, результатом некоторых анализов стала гипотеза о протективном эффекте алкоголя на бронхи «злостных» курильщиков. Позже она получила свое развитие в виде теории о том, что умеренное употребление алкоголя снижает риск развития и летальности от ХОБЛ [102]. Так же представлены результаты ряда исследований, выявивших положительные аспекты влияния этанола: отмечено более медленное падение форсированной жизненной емкости легких в течение жизни, лучшие спирометрические показатели, отсутствие значительного угнетения, а у некоторых испытуемых — активация дыхания в ночное время на фоне приема этанола [57, 86, 201]. Однако, эти данные в большей степени касались незначительных доз спиртного [33]. В то же время описаны положительные эффекты сбалансированной диеты на функцию легких [172]. Поскольку в составе многих спиртных напитков присутствует ресвератрол

— антиоксидант, имеющий протективный эффект в том числе на респираторный тракт, есть основания предполагать взаимосвязь этих данных [25, 103, 168].

Известны так же отрицательные явления, связанные с алкоголем. Метод моделирования позволил выявить повреждающее воздействие этанола на цилиарный аппарат, а также механизмы локальной иммуносупрессии в виде угнетения фагоцитоза [104, 215]. Сопоставление количества потребляемого спиртного с диффузионной способностью углекислого газа выявило нарушение функции легких курильщиков на фоне тяжелого злоупотребления [201]. Отдельные данные сообщают о взаимосвязи потребления алкоголя с уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе, что может косвенно свидетельствовать о различных патологиях респираторного тракта [27].

В отличие от эпизодического и умеренного приема алкоголя, хронические формы алкоголизации предполагают мультиорганные поражения, в том числе с участием системы дыхания [148]. Избыточное накопление продуктов перекисного окисления липидов способствует формированию характерных изменений в легочной ткани: снижение резистентности слизистых с повышением проницаемости эпителиальных барьеров, нарушением мукоцилиарного клиренса, дисфункцией макрофагов [31, 170]. Изучается роль фактора некроза опухолей в альвеолярном повреждении, а также фибропролиферативные процессы в ткани легких на фоне воздействия этанола [123, 139, 193]. Несмотря на патогенное влияние алкоголя на организм в исследованиях не обнаружено прямой линейной зависимости между тяжестью бронхиальной обструкции, смертностью при ХОБЛ и алкоголизацией. С. Табак и соавторами за двадцатилетний период наблюдения в популяции получили взаимосвязи в виде U-образной кривой взаимосвязи количества этанола и летальности. Не подтвержденной осталась также гипотеза об учащении обострений ХОБЛ на фоне злоупотребления алкоголем, хотя алкогольные эксцессы несколько повышали потребность в неотложной помощи при ХОБЛ на фоне дефицита альфа-1-антитрипсина [89, 209].

Помимо спирометрических данных и частоты обострений особую важность приобретает изучение одышки и комплексного влияния заболевания на



повседневную жизнь. Объективизация симптомов с помощью валидизированных методик способствует индивидуализации терапевтического подхода к пациенту, во многом определяет последующий план лечения и реабилитации [183].

Для оценки диспноэ служит вопросник Британского медицинского совета - 5-балльная шкала, впервые опубликованная С.Fletcher в 1952 г., претерпевший небольшие изменения и получивший название "модифицированная шкала Medical Research Council" (mMRC) [135].

В начале отмечается ограничения при повышенной физической нагрузке, например, беге по ровной местности или ходьбе по ступенькам. По мере прогрессирования заболевания одышка усиливается и может ограничивать даже ежедневную активность, а в дальнейшем возникает и в покое. Шкала имеет простой формат – два варианта ответа (да/нет) на 5 утверждений. При наличии ограничений - пациенты не всегда могут сопоставить симптомы с определенной физической активностью, практически нет возможности оценить эффект терапевтических вмешательств и влияние сопутствующих заболеваний, - шкала mMRC является чувствительным инструментом прогноза выживаемости больных ХОБЛ, входит в критерии интегральной классификации, индекс BODE и одобрена к применению как GOLD, так и федеральными рекомендациями [113, 135].

С целью оценки качества жизни пациентов с ХОБЛ применяется САТ – тест (COPD-assessment test) – простая, удобная для самостоятельной работы анкета, позволяющий оценить кашель, мокроту, стеснение в грудной клетке, одышку при подъеме по лестнице, активность дома, уверенность при нахождении вне дома, качество сна, энергичность/утомляемость. Результаты хорошо коррелируют с риском обострений, данными вопросника клиники Святого Георгия – известного инструмента для определения качества жизни у больных ХОБЛ, а также с FEV1 [44, 65, 100].

При высокой эффективности этих методик в отношении ХОБЛ, многие их элементы являются неспецифичными и могут быть модифицированы сопутствующим САЗ. Это касается одышки, кашля, повседневной активности, энергичности, сна, поскольку поражение при алкоголизме носит разносторонний

характер. В настоящее время в литературе описано несколько подходов к рассмотрению причин возможной трансформации симптомов ХОБЛ под влиянием алкоголизма: изучение особенностей формирования гипоксии у пациента с ХОБЛ и САЗ; оценка воздействия САЗ-ассоциированных патологий на респираторный тракт; выявление САЗ-индуцированных эффектов на респираторный тракт, опосредованных иммунной системой; изучение влияния когнитивной дисфункции на диагностический процесс. Все эти факторы потенциально способны модифицировать субъективную картину бронхиальной обструкции.

**Особенности формирования гипоксии у пациента с ХОБЛ и САЗ.** Как известно, обе нозологии – ХОБЛ и САЗ - в основе своих системных проявлений имеют неспецифический патофизиологический процесс - тканевую гипоксию как первичного, так и вторичного характера. Сочетание различных вариантов дефицита кислорода, предположительно, ведет к усугублению одышки. В патогенезе ХОБЛ преобладает вторичная дыхательная гипоксия. Это следствие повреждения альвеолярных мембран компонентами табачного дыма – как напрямую, так и посредством свободнорадикального окисления [85, 142]. Ограничение дыхательных объемов, скорости воздушного потока, слабость дыхательной мускулатуры, изменения дисциркуляторного характера формируют механизмы кислородного голодания — нарушение механики дыхания, легочного газообмена и кислотно-основного соотношения [118? 142]. Описано повышение в соотношении вентиляции и выделения углекислого газа (вентиляционно — метаболической потребности) в ходе нагрузочных тестов даже на фоне незначительного снижения FEV1 при ХОБЛ легкой степени, что говорит о диспноэ вследствие респираторной патологии [138].

При САЗ первичная тканевая (и клеточная) гипоксия – результат поражения аппарата клеточного дыхания. Этанол и его метаболиты проявляют прямой мембранотоксичный эффект, активируют перекисное окисление липидов, повреждают системы ферментов [68, 107, 151]. На сегодняшний день изучается роль гипоксией индуцибельного фактора 1 — одного из ключевых регуляторов транскрипционного ответа на гипоксию — в патогенезе мультиорганного

поражения, характерного для этанола при длительном и интенсивном злоупотреблении [133]. В дополнение, как ХОБЛ, так и САЗ характеризуются системным воспалением [46, 91]. Таким образом, прослеживаются сходные элементы патогенеза заболеваний.

В ответ на дефицит кислорода в клетках развивается каскад компенсаторно-приспособительных реакций: алкоголизация сопровождается увеличением альвеолярной вентиляции – возникает компенсаторная одышка, а также стресс – синдром с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Глюкокортикоиды снижают повреждающее действие гипоксического фактора, и препятствуют развитию некробиоза, повышая устойчивость тканей к недостатку кислорода. Эти «острые» реакции неспецифичны и обеспечивают кратковременную компенсацию симптомов бронхиальной обструкции. Долгосрочные эффекты с большей вероятностью носят негативный характер. Имеющиеся данные об усугублении повреждения клеток этанолом на фоне гипоксии на примере гепатоцитов позволяют предполагать аналогичные эффекты в респираторном тракте [205]. Динамика симптомов на фоне комплексного воздействия гипоксии, вызванной ХОБЛ и САЗ, особенно в отношении срыва адаптации при длительном хроническом характере течения заболеваний, на сегодняшний день недостаточно изучена.

**Изучение влияния САЗ-ассоциированных патологий на респираторный тракт.** Для САЗ характерны так же варианты вторичной гипоксии - дыхательный, гемический, циркуляторный. Они реализуются посредством эффектов на респираторный тракт, в частности за счет гипотрофии дыхательной мускулатуры, опосредованная нарушением синтеза протеина в миоцитах [112, 181]. Наблюдается угнетение дыхательного центра ствола мозга [49]. Воздействие на сердечно-сосудистую систему приводит к развитию вторичной токсической кардиомиопатии, ангиопатии [116, 129, 154]. Повреждение органов кроветворения проявляется в виде характерной для САЗ железодефицитной и макроцитарной анемии [137]. Эти нозологии, аналогично ХОБЛ, характеризуются диспноэ как

одним из ведущих клинических проявлений, и влияют как на качество, так и продолжительность жизни пациентов [69, 179].

Клинические проявления ААР в виде асцита, плеврита, цирроза печени сказываются как на дыхательных объемах, так и на параметрах газового состава крови [149, 167]. Сочетание их с характерными проявлениями ХОБЛ, в частности – с эмфиземой, приводит к значительному ухудшению легочного газообмена [165].

Проявления полиорганной дисфункции с вовлечением центральной нервной системы, пищеварительного тракта, вызванной САЗ, косвенным образом затрагивает респираторный тракт [127, 128]. Как следствие, клиническое течение как хронической бронхиальной обструкции, так и алкоголизма отягощают такие осложнения как нарушение свертываемости крови и последующие легочные кровотечения, аспирация и пневмония [87, 120, 175].

Как ХОБЛ, так и синдром алкогольной зависимости сопровождаются явлениями иммунодефицита [93]. Синдром алкогольной зависимости сопровождается как общим снижением резистентности, так и нарушением иммунного ответа на уровне бронхолегочной системы [71, 141, 184, 185, 189]. У пациентов с хронической бронхиальной обструкцией, как правило, выявляется неблагоприятный микробный пейзаж респираторного тракта [1, 126]. Снижение общей реактивности, характерное для лиц, злоупотребляющих спиртным, приводит к нарастанию объема микробной контаминации, что потенциально способно усугубить клиническое течение ХОБЛ. Алкоголизация, согласно накопленным наблюдениям, ассоциируется с туберкулезом, легочным амебиазом, клебсиеллезной инфекцией, мелиоидозом [34, 132, 169]. Эпиглоттит, наблюдаемый у лиц, приверженных алкоголю, зачастую приводит к пневмонии и острой бронхиальной обструкции [45]. Описанные состояния чаще протекают тяжело и сопровождаются антибактериальной полирезистентностью, что может иметь критическое значение в терапии пациента с ХОБЛ [194].

Таким образом, уровень одышки, спирометрические параметры и показатели диффузии газов являются результатом сочетанного действия патологий – ХОБЛ и САЗ. Ученые предполагают, что пациент с наличием обоих заболеваний имеет

значительно более широкий спектр нарушений транспорта и утилизации кислорода, что, вероятно, влияет на субъективную симптоматику ХОБЛ. Этот вопрос на сегодняшний день не имеет широкого освещения в литературе.

**Изучение влияния когнитивной дисфункции на диагностический процесс у пациентов с ХОБЛ.** В ходе оценки статуса больного врач руководствуется как объективными данными, так и субъективным взглядом пациента на свое состояние.

Согласно общепринятому подходу, закрепленному в GOLD, больной должен самостоятельно оценить свой уровень одышки и степень влияния заболевания на повседневную жизнь с помощью анкет mMRC и CAT [113]. Применение указанных методик предполагает влияние личных – когнитивных, эмоционально-волевых, мотивационных особенностей пациента на результат. Больные хронической обструктивной болезнью легких по своим психологическим и когнитивным параметрам отличаются от здоровых лиц. Отмечается высокий уровень тревожности, снижение интеллектуальной активности, нарушение памяти и внимания, а также социальная депривация, ассоциированные с ХОБЛ [66, 121, 166]. На сегодняшний день известно, что в основе нарушений высшей нервной деятельности лежит нарушение газового состава крови — гипоксемия и гиперкапния [38, 62]. Wang Y. и соавт. продемонстрировали повышенный риск развития деменции на примере более 39000 больных ХОБЛ [206]. Поведенческие девиации, проистекающие из указанных нарушений, предполагают импульсивное поведение и склонность к риску, ассоциируются с количеством обострений ХОБЛ и субъективным восприятием одышки [210]. Так же учеными обсуждается проблема хронической боли — симптома, значительно влияющего на продуктивность работы с пациентом [115]. Существует мнение, что оценка психической деятельности должна являться неотъемлемой частью легочной реабилитации [29].

Что касается злоупотребления спиртным, церебральные нарушения являются неотъемлемыми проявлениями полиорганной дисфункции [99]. В основе патогенеза лежат мембранотоксичные свойства этанола, обуславливающие

развитие воспаления в нервной системе [197]. В настоящее время данные о механизмах повреждения головного мозга этанолом и его метаболитами постоянно пополняются [214]. Установлена роль дефицита питательных веществ, в частности — тиамина, нейровоспаления, нейродегенерации на фоне накопления алюминия, влияния агрессивных продуктов обмена при развитии печеночной энцефалопатии [55, 80, 192].

Аспекты функционирования головного мозга у лиц с ААР обуславливают определенные клинические и поведенческие проявления [204]. Описаны явления гиперметаболизма мозжечка, коррелирующего с регионарным гипометаболизмом в премоторной и лобной зонах коры, что клинически связано с атаксией и дефицитом рабочей памяти [163]. Усиление кровотока в префронтальной коре и лимбических структурах на фоне приема алкоголя, предположительно, определяет поведение при опьянении [187]. Таким образом, обе патологии — ХОБЛ и САЗ — имеют морфофункциональные основы нарушения высшей нервной деятельности и поведения.

Клиническим выражением множества вариантов альтерации является алкогольная энцефалопатия (АЭ), сопровождающаяся когнитивной дисфункцией, нарушением памяти и критического восприятия [111]. При этом мыслительные нарушения отмечаются в том числе у молодых участников исследований при злоупотреблении алкоголем [13, 108]. Алкогольная энцефалопатия вплоть до деградации личности входит в диагностические критерии САЗ II и III стадий, что свидетельствует о неизбежной деформации психической активности [13].

Сочетание этих психоневрологических проявлений с энцефалопатией на фоне ограничения воздушного потока, закономерно создает предпосылки к изменению субъективного восприятия одышки и симптомов дыхательного дискомфорта с последующим отражением в результатах валидизированных методик - тестов MRC, CAT.

Таким образом, работа с пациентами с сочетанной патологией – значительная часть терапевтической и пульмонологической практики.

Широкое распространение злоупотребления алкоголем и табаком при их относительной доступности повышает вероятность сочетания нозологий, что подтверждается клиническим опытом лечебных учреждений [16]. Эффекты САЗ на клиническое течение ХОБЛ требуют изучения с целью оптимизации диагностических и терапевтических подходов. На сегодняшний день в литературных источниках отсутствует однозначный ответ на опрос о взаимосвязи алкоголизма и клинико-инструментальных параметров бронхиальной обструкции. При этом описаны предпосылки, позволяющие предполагать отличия в оценке субъективных симптомов ХОБЛ у лиц, зависимых от алкоголя.

## **1.2. Распределение классификационных страт хронической обструктивной болезни легких – А, В, С, D – у лиц с сопутствующим синдромом алкогольной зависимости**

ХОБЛ – заболевание с различными клинико-функциональными вариантами течения. Исторически наиболее известно описание двух из них, сохраняющее актуальность более 50 лет: больные с эмфиземой, одышкой, без цианоза, со сниженной массой тела («розовые пыхтельщики»); больные с хроническим бронхитом, с цианозом и с отеками, с признаками правожелудочковой сердечной недостаточностью («синие отечники») [Dornhorst, 1955].

Затем, благодаря Burrows и соавт., было сформировано современное описание фенотипов ХОБЛ, которые отличались между собой по клинической, функциональной, рентгенологической и морфологической картине - эмфизематозного и *бронхитического* [Burrows et al., 1966].

В XXI веке объем знаний об этой нозологии многократно расширился: введен ряд методик оценки субъективного восприятия пациентом своего заболевания, влияния его на повседневную жизнь; подчеркнута важность учета частоты предшествующих обострений [8]. Предпринята попытка классификации ХОБЛ на группы, которые должны обладать клинической и прогностической ценностью -

демонстрировать сопоставимый риск неблагоприятных исходов и сходный профиль терапевтического ответа.

Эта идея многофакторного анализа получила развитие в формировании интегральной классификации, закрепленной в GOLD 2011. Она включает элементы объективной оценки степени ограничения вентиляции – FEV<sub>1</sub>; учет количества предшествующих обострений (КПО) за год, субъективного восприятия симптомов и качества жизни в виде индексов CAT и mMRC.

По результатам накопленного опыта в 2015 году опубликованы результаты многоцентрового исследования SUPPORT, согласно которому доля пациентов с малосимптомным течением болезни крайне мала (группы А и С - 1,44% и 1,80% соответственно), значительно преобладает страта наиболее тяжелых пациентов (группа D - 74,35%). Группа В – больные с умеренными нарушениями вентиляции, редкими обострениями и обилием симптомов - составила 22,41% [64].

Классификация продолжает претерпевать изменения, и на сегодняшний день принято решение о преимущественном учете субъективных данных и количества предшествующих обострений, тогда как спирометрические данные рассматриваются отдельно [54]. Мнения ученых об эффективности стратификации разнятся. Отдельные исследования сообщают об отсутствии улучшений в прогнозе смертности от всех причин и от респираторной патологии в сравнении с более ранними рекомендациями, и подчеркивают необходимость учета спирометрических параметров [73, 84]. Так же имеются данные о положительных результатах при изучении релевантности выявленной группы ХОБЛ прогнозу риска смерти по шкале BODE и вероятности будущих госпитализаций в связи с респираторными обострениями [114]. Согласно данным литературы, прослеживается гетерогенность пациентов, отнесенных к одной классификационной группе. Относительно страты D различия пациентов по уровню ограничения вентиляции (GOLD 2014), количеству обострений и симптомам известно, в отношении группы А появляются отдельные данные о разнице в прогнозе и степени бронхиальной обструкции в зависимости от баллов



mMRC [144, 202]. Группа В представляется наиболее клинически неоднородной; в отношении этих больных имеются сообщения о необходимости учета газов крови для прогнозирования исходов [37].

Алкоголизм, с учетом его широкого распространения, зачастую сопутствует ХОБЛ. С учетом особенностей своих клинических проявлений САЗ может рассматриваться как потенциальный модифицирующий фактор критериев стратификации, однако в литературе отсутствуют однозначные данные о влиянии алкоголизма на спирометрические показатели, что, вероятно, обусловлено объективными трудностями их изучения [87, 102].

Эффекты САЗ, опосредованные иммунной системой, вероятно, способны повлиять на частоту обострений. Важность этого фактора неоднократно подчеркивается в рекомендациях. Как учтенные эпизоды, так и те, что не попали в поле зрения врача, существенно влияют на прогноз ХОБЛ [40].

Связь приема алкоголя и КПО не подтверждена — в частности, E. Wetherbee и соавт. не выявили значимых закономерностей при обследовании 1142 пациентов с ХОБЛ, однако эти патологии характеризуются рядом сходных черт - снижением местной реактивности и патологической микробной контаминацией [31, 72, 209].

Алкоголизм в свою очередь обуславливает явления как общих, так и топических проявления иммунодефицита и ассоциируется с нетипичными, зачастую — резистентными к антибактериальным препаратам микроорганизмами, что неоднократно продемонстрировано в экспериментах [88, 132, 185, 194]. Что касается стрептококковых пневмоний, M.Bhatty и соавторами ещё в 2011г. продемонстрированы повышенные риски развития стрептококковых пневмоний в этой группе пациентов. Таким образом, описанные в литературе САЗ - индуцированные изменения заставляют предполагать риск учащения эпизодов обострения ХОБЛ [34, 45, 184].

Помимо анамнеза обострений классификация включает результаты самостоятельной работы пациента с опросниками mMRC, CAT. Особенности работы с анкетами существенно влияет на стратификацию. В частности, согласно отдельным данным, выбор шкалы способен значительно изменить результат: CAT-

тест позволяет отнести большее число пациентов к стратам В или D, чем изолированный уровень одышки по mMRC [44, 196].

Применение указанных методик предполагает влияние личных – когнитивных, эмоционально-волевых, мотивационных особенностей пациента на результат. В связи с мембранотоксичными свойствами этанола и повреждением клеток головного мозга от 30 до 70 % лиц с САЗ демонстрируют интеллектуально-мнестические расстройства различной степени выраженности [55, 59]. Нарушения прослеживаются в том числе в молодом возрасте при тяжелой алкоголизации [13]. Как следствие этих нарушений снижается критичность восприятия своего состояния – основное условие работы пациентов с анкетами. На основании данных литературы можно предполагать снижение диагностической ценности шкал CAT, MRC у лиц с САЗ.

Таким образом, закономерно предполагать отличия в результатах стратификации на группы А, В, С, D на фоне приверженности алкоголю. Так как указание «фенотипа» необходимо для формирования соответствующих терапевтических подходов, существует риск неудовлетворительных результатов лечения.

### **1.3. Оценка прогноза риска смерти от хронической обструктивной болезни легких по шкале BODE на фоне алкогольной болезни**

Степень выраженности бронхиальной обструкции остается важнейшей характеристикой ХОБЛ. Однако, в настоящее время имеется достаточная доказательная база для того, чтобы рассматривать ХОБЛ с точки зрения различных фенотипов, характеристики которых включают: выраженность, тип и распространение эмфиземы; выраженность гиперинфляции, выраженность нарушений газообмена; наличие системного компонента; переносимость физических нагрузок; выраженность одышки. Данные параметры могут быть интегрированы в мультикомпонентные инструменты, например, такие, как индекс BODE, который включает в себя следующие элементы: индекс массы тела (body

mass index – B), ОФВ<sub>1</sub> (obstruction – O), одышку (dyspnea – D), выносливость в тесте физической нагрузкой (endurance – E). Шкала разработана для комплексной оценки заболевания и прогноза риска смерти от ХОБЛ в 2004г. В ходе исследований рассматривалась летальность пациентов с хронической обструктивной болезнью легких от всех причин. Индекс массы тела (ИМТ) и тест толерантности к нагрузке являются интегральными показателями системных проявлений, в то время как FEV<sub>1</sub> отражает специфические изменения бронхиального дерева, а уровень одышки - субъективный статус пациента.

Индекс BODE оказался более чувствительным инструментом предсказания прогноза больных ХОБЛ, по сравнению с FEV<sub>1</sub>, а так же коррелировал с качеством жизни пациентов [155, 171]. Успешное применение методики подчеркивает ее практическую ценность - включение элементов различных фенотипов в одну интегративную систему оценки больного позволяет более точно предсказать вероятный исход заболевания [155, 158]. Риски можно оценить в динамике - все 4 компонента потенциально могут быть улучшены с помощью терапии [219].

Предположительно синдром алкогольной зависимости способен модифицировать все составляющие шкалы, влияя таким образом на конечный результат диагностики.

Изучение воздействия этанола на параметр FEV<sub>1</sub> представляет значительные трудности. ХОБЛ как нозология сравнительно «молода» - до начала XIX века бронхиальная обструкция рассматривалась в аспекте бронхиальной астмы, курение табака не было распространено до XX века, а спирометрия как метод диагностики не использовалась [87, 102]. Длительный характер течения заболевания не позволяет получить немедленную реакцию в виде изменения спирометрических показателей или газового состава артериальной крови после употребления спиртного. Исторически различные анализы подтверждали как отрицательное (1973г, 1986г), так и положительное (1980г, 1983г, 1989г, 2001г) влияние употребление алкоголя на бронхиальную проходимость. При этом рассматривались отдельные параметры либо жалобы без систематизации согласно

принятым стандартам. В аспекте исследований положительного влияния диеты, на примере 13651 участника голландского исследования MORGEN продемонстрировано повышение объема FEV1 и уменьшение выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ на фоне употребления 1-30 грамм алкоголя в сутки [186]. В 1993 году R. Jalleh и соавторами отмечено возрастание числа случаев развития правожелудочковой недостаточности у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, однако бронхопульмональные и кардиальные механизмы в данном анализе не дифференцировались [143]. На современном этапе однозначное мнение о взаимосвязи спирометрических параметров со злоупотреблением алкоголя так же отсутствует. Имеются отдельные свидетельства как положительных, так и отрицательных эффектов этанола на различные аспекты физиологии дыхания, в том числе у лиц с ХОБЛ [86, 102, 104, 201]. На сегодняшний день имеется доказательная база, свидетельствующая о нарушении мукоцилиарного клиренса под воздействием этанола [177, 215]. Полиорганные поражения, характерные для алкоголизма, предполагают в том числе развитие каскада патофизиологических реакций в системе респираторного тракта, что дает дополнительные основания предполагать последующую модификацию объемов вентиляции [128, 148, 193]. Однако, этот вопрос остается на сегодняшний день недостаточно изученным.

**Дистанция, пройденная за 6 минут, на фоне сочетанной патологии.** Тест с 6 минутной ходьбой прост (6MWT) в исполнении, хорошо отражает толерантность к нагрузке, не требует специального оснащения, является хорошо изученным ценным предиктором неблагоприятных исходов для многих нозологий [75, 130]. При этом на выполнение пробы влияет тренированность и настроение испытуемого, что снижает его воспроизводимость. Для шкалы BODE показатели были стандартизированы.

Дыхательная гипоксия на фоне необратимого ограничения вентиляции и следующий за ней сложный комплекс патофизиологических сдвигов клинически отражается в падении толерантности к физической нагрузке, что и отражает шаговая проба [67].

Описанная в литературе тканевая гипоксия в связи с прямым токсическим эффектом этанола, микро- и макроангиопатией, характерной для САЗ, приводит к аналогичным результатам [83, 87]. Не исключается так же взаимопотенцирование этих процессов.

Однако учеными описаны так же разнообразные положительные аспекты употребления спиртного. Некоторые известны достаточно давно: этанол повышает уровень липопротеидов высокой плотности и задерживает развитие атеросклероза в связи с антиоксидантным эффектом; понижает агрегационную активность тромбоцитов, что сопровождается снижением тромбообразования; стимулирует образование тканевого активатора плазминогена и снижает концентрацию фибриногена в крови; снижает резистентность тканей к инсулину, оказывает антистрессовое влияние, уменьшая концентрацию катехоламинов в крови [57, 143, 190].

Актуально обсуждение вопроса о сокращении признаков старения – регрессе явлений миокардиодистрофии, ангиопатии, возрастных изменений бронхолегочной системы мышцей на фоне приема ресвератрола - природного фитоалексина, присутствующего в некоторых спиртных напитках [25, 168].

Так же отдельные исследования сообщают о повышении эффективности физических тренировок животных на фоне приема ресвератрола [103]. В рамках обсуждения синдрома зависимости эти сведения малозначимы – как правило, имеются ввиду малые дозы спиртного. Однако, их нельзя игнорировать в отношении I стадии САЗ, при которой соматические и социальные эффекты не проявляются.

Тест с 6 минутной ходьбой – методика, апробированная для многих хронических заболеваний, с большей вероятностью способен отразить конечный результат воздействия этих разнонаправленных факторов.

**Субъективный уровень одышки на фоне сочетанной патологии.** При самостоятельной работе пациента с валидизированными анкетами особое значение имеет критическое отношение больного к своему состоянию.

Описанные в литературе нарушения высшей нервной деятельности, вызванные САЗ, реализуются в энцефалопатию с когнитивной дисфункцией. Эти явления различной степени выраженности характерны в том числе для молодых лиц на поздних стадиях алкоголизации [13, 29, 166]. На сегодняшний день особенности диагностики ХОБЛ при наличии сопутствующего САЗ недостаточно освещены в литературе. Можно предполагать искажение результатов анкетирования по mMRC с последующим отражением на прогнозе летальности от хронической бронхиальной обструкции.

**Индекс массы тела на фоне сочетанной патологии.** ИМТ применен как интегральный показатель состояния здоровья пациентов. Известно, что патогенез хронической бронхиальной обструкции предполагает дефицит веса. Однако, особенности питания, характерные для современного общества, создают предпосылки к относительно частому сочетанию ХОБЛ с ожирением [82, 212]. Данные отдельных исследований относительно роли избытка жировой ткани разнятся [98, 213]. В то же время гипотрофия является показателем системного воспаления, характерного для ХОБЛ. Литературные данные подчеркивают тесную взаимосвязь дефицита массы тела с наличием необратимого ограничения вентиляции, прогнозом обострений и летальности [213].

Установлено, что гуморальные факторы, вызывающие снижение ИМТ, непосредственно обуславливают изменение морфологии легочной ткани, что свидетельствует о тесной взаимосвязи габитуса пациентов и клинического течения бронхиальной обструкции. Активным метаболитом на фоне прогрессирующего снижения веса при стабильном течении ХОБЛ является фактор некроза опухолей (ФНО). Помимо активного участия в продукции воспалительных и провоспалительных цитокинов, хемокинов, активных форм кислорода и т.д., ФНО в легочной ткани стимулирует разрушение межальвеолярных соединительнотканых структур посредством разрушения коллагеновых волокон, эластина, гиалуроновой кислоты. Это приводит к формированию эмфиземы. Помимо прямого воздействия на экстрацеллюлярный матрикс, активированные ФНО нейтрофилы и макрофаги синтезируют ряд

протеолитических ферментов и свободных радикалов, значительно усугубляющих процесс разрушения альвеолярных структур. В период обострения ведущую роль в поддержании порочного круга играет интерлейкин 6 (ИЛ-6), обладающий множеством метаболических эффектов [92, 213]. Так же изучается роль адипонектина в процессе поддержания системной воспалительной реакции [98]. Хроническое воспаление имеет системный характер, так как апоптоза иммуноактивных клеток не происходит, и они активно функционируют в тканях организма [63].

Отдельные проявления этих процессов обуславливают разнонаправленные клинические проявления, ассоциированные с дефицитом веса.

Повышенный уровень катаболизма белка у лиц с ХОБЛ ведет к потере массы поперечно-полосатой мускулатуры, гипотрофии большей части скелетных мышц: плечевого пояса, рук, грудной клетки, брюшного пресса, нижних конечностей. Дыхательные мышцы в патологический процесс вовлекаются значительно позже - с развитием синдрома утомления нарастают признаки дыхательной недостаточности [108]. Остеопороз так же вносит свой вклад в снижение ИМТ у таких пациентов и ассоциируется с более низким ИМТ и содержанием жировой ткани, снижением показателей параметров функции дыхания по сравнению с больными, у которых диагностировалась остеопения [78]. Согласно исследованиям, у пациентов с ХОБЛ распространены желудочно-кишечные заболевания, что составляет предпосылку для мальдигестии и так же сказывается на ИМТ [43, 145].

Снижение нутритивного статуса – характерная черта алкоголизации. Повреждение этанолом предполагает, в первую очередь, поражение сосудистых и клеточных мембран. Сочетание этих процессов приводит к хронической гипоксии, которая вместе с непосредственным действием этанола на клетки и ткани, обуславливает развитие в органах дистрофических, атрофических и склеротических процессов, выраженность которых коррелирует с прогрессией алкогольной болезни. Наиболее ярким отражением указанных процессов является кахексия, обусловленная как избыточным катаболизмом белка, так и нарушением

метаболизма жировой ткани, снижением поступления и всасывания протеинов, липидов, углеводов на фоне внутри- и внешнесекреторной панкреатической недостаточности, сниженной функции печени, хронического гастроэнтероколита – соматических проявлений САЗ [52, 61, 151, 180].

Таким образом различная по своей природе патология – ХОБЛ и САЗ, - реализуется в неспецифические системные эффекты в виде снижения ИМТ вплоть до кахексии. На сегодняшний день неизвестно, насколько значимо влияние алкоголизации на этот параметр в рамках оценки прогноза по шкале BODE.

Согласно имеющимся литературным данным, критерии индекса BODE – ИМТ, mMRC, тест с шестиминутной ходьбой могут быть модифицированы сопутствующим САЗ. В настоящее время вопрос об особенностях оценки прогноза пациентов с сочетанной патологией недостаточно освещен в литературе.

#### **1.4. Анализ взаимосвязи табачной и алкогольной зависимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких**

Табачная зависимость занимает важное место среди медико-социальных проблем современного общества. Курение уносит жизни около 5 миллионов человек в мире ежегодно, что значительно превышает показатели летальности от других психически активных веществ. Россия не является исключением — проблема медицинского и социального бремени, связанная с никотином, подлежит государственному контролю [14, 101, 122]. Отмечено, что синдром зависимости может развиваться при ограниченном количестве потребляемых сигарет, что повышает риски для здоровья населения [53]. Описано важное влияние генетики, возраста, уровня жизни и образования в становлении приверженности [140, 176]. Поскольку ХОБЛ чаще всего представляет собой клиническую реализацию злоупотребления табаком, прекращение курения — важный аспект терапии этих пациентов [10, 150]. Однако, по мнению ученых, уровень оказания помощи в аспекте ограничения табачной нагрузки остается низким [153, 199]. В частности, в нашей стране это связано с широким спектром методологических,



организационных и клинических проблем [18]. Алгоритмы помощи пациентам постоянно совершенствуются и вводятся в клиническую практику [22, 24].

Никотиновая и алкогольная зависимости имеют много общего в связи с универсальными механизмами формирования аддикций, которые включают генетические факторы регуляции биохимических систем мозга; нейробиологические механизмы, такие как перекрестная толерантность и перекрестная сенсibilизация к обоим ПАВ; условные рефлексы, при которых тяга к алкоголю или никотину вызывается определенными воздействиями окружающей среды; психосоциальные факторы (например, личностные характеристики и сопутствующие психические расстройства) [51, 131, 178]. Морфологический субстрат для эффектов этанола и никотина составляют стволовые и мезолимбические структуры головного мозга – ретикулярная формация, при этом в большей степени затрагивается дофаминовое звено катехоламиновой нейромедиации. Дофамин, при сопутствующем дисбалансе содержания гаммааминомасляной кислоты и серотонина, активирует систему подкрепления через субъективно ощущаемые положительные эмоции, что, как следствие, приводит к становлению синдрома зависимости [2, 178]. Так же обсуждается роль дофаминергических нейронов среднего мозга в эффектах взаимного потенцирования эффектов указанных ПАВ [131].

Новые биомедицинские технологии дополняют взгляды ученых на глубину взаимосвязи приверженности алкоголю и табаку [152, 178]. Сложность и многофункциональность никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (НАР) позволили расширить представления об общих аспектах нейромедиации [117]. В частности, ведутся исследования по изучению роли холинергических структур базальных отделов переднего мозга как общего субстрата воздействия этанола и никотина. Основу рецепторного аппарата этой области составляют НАР, особенно  $\alpha 4\beta 2$  и  $\alpha 7$  подтипы [203]. В ходе исследований установлено, что одобренный в США препарат варениклин, применяемый для облегчения отказа от курения, частичный агонист рецепторов  $\alpha 4\beta 2$  – подтипа, снижает тягу к алкоголю у людей и грызунов [173]. Дополнительные инъекции никотина непосредственно в зону

базальных отделов переднего мозга в исследованиях *in vivo* значительно повысили потребление этанола подопытными мышами. Изолированное изучение никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, содержащих  $\alpha 6$  – субъединицу, преимущественно экспрессируемых дофаминергическим нейронами вентральной области покрышки, выявило взаимосвязь их высокой концентрации с повышенным потреблением алкоголя животными, а так же их участие в формировании приверженности этанолу [81, 157, 182]. Искусственная блокада  $\alpha 5$  - субъединиц НАР нарушает систему подкрепления тяги к алкоголю и открывает новые перспективы в терапии алкогольной зависимости [56]. Экспериментальные данные, наряду с накопленными результатами наблюдения за пациентами, указывают на перекрестное усиление действия этих ПАВ через мезолимбическую дофаминовую нейромедиацию и перекрестную толерантность, обусловленную общими генетическими и рецепторными факторами [26, 146].

Патофизиологические процессы, в свою очередь, реализуются в патологию мотивационно-волевой сферы: пациенты испытывают трудности с отказом как от табака, так и от алкоголя в ущерб социальным, профессиональным, духовным интересам [9]. Имеются данные о трансформации механизма принятия решений у лиц с ААР [32, 76]. Такое поведение формируется не только генетическими факторами — доступность спиртных напитков, время воздействия психически активных веществ так же влияют на характер злоупотребления [207]. По данным разных авторов, лица, приверженные этанолу, в 2 - 4 раза чаще оказываются курильщиками по сравнению с общей популяцией, а потребление сигарет возрастает с уровнем потребления алкоголя [208]. По данным Заридзе Д.Г. и совт., при обследовании 151000 лиц с ААР, большинство участников оказались курильщиками [217]. Согласно анализу распространения алкогольной и никотиновой зависимости (НЗ) в одном из регионов РФ, 74,4% больных с алкогольной зависимостью курили. Выявлено прогрессивное течение алкоголизма при табакокурении и никотиновой зависимости. САЗ ассоциировался с ранним началом курения и с большим уровнем НЗ по сравнению с популяционными показателями [9].

На сегодняшний день в литературе нет однозначного ответа на вопрос, каким образом алкогольная и табачная зависимость, сочетаясь между собой, влияют на показатели клинического течения ХОБЛ. Полученные результаты исследований позволяют предполагать трудности в отношении проведения антисмокинговых программ, подборе соответствующей терапии, профилактике обострений.

### **1.5. Комплаенс пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии сопутствующего синдрома алкогольной зависимости.**

Понятие комплаенса, что, согласно определению, означает «...добровольное следование пациента предписанного ему режиму лечения; готовность следовать рекомендациям врача», неразрывно связано с особенностями высшей нервной деятельности и затрагивает не только прием медикаментов, но и выполнение диагностических процедур. Мотивация, волевые импульсы, ответственность за выполнение назначений, критичное отношение к здоровью неизменно формируют процесс общения пациента с врачом. Практическая реализация каждого этапа курации, начиная с беседы о необходимости прекращения курения и до обучения технике ингаляции, напрямую зависит от адекватного восприятия, заинтересованности, убеждений больного [64].

Известно, что несоблюдение рекомендаций признается одной из самых серьезных и распространенных трудностей клинической практики [58, 110]. Особенно остро стоит проблема повышения эффективности взаимодействия с так называемыми «трудными» больными, к числу которых традиционно относят лиц с хронической обструктивной болезнью легких [119]. На примере австрийских клиник по данным Humenberger M. и соавт. приверженность к лечению составила не более 33,6%. Несоблюдение режимов лечения приводит к неудовлетворительным результатам терапии [36]. Пациенты с умеренным ограничением воздушного потока демонстрируют худшие показатели по сравнению с больными ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени — некомплаентность чаще связана с курением и меньшей потребностью в

препаратах [60]. Установлено, что высокая приверженность ассоциировалась с меньшим числом обострений и лучшим клиническим течением ХОБЛ [96]. Однако, сам процесс терапии, особенно тема прекращения курения, зачастую воспринимается пациентом негативно [199]. Установлено, что для когнитивных процессов лиц с ХОБЛ характерны лабильность, истощаемость, трудности сосредоточения внимания и нарушения непосредственной памяти. Характерен когнитивный дефицит, трудности в принятии решения, поведенческие девиации [59]. Эти факторы, а так же преобладание гипонозогнозического типа отношения к болезни, высокий уровень тревожности и агрессии, распространение депрессивных расстройств способствуют невыполнению рекомендаций [134, 156, 195]. Сопутствующие проблемы с социальной адаптацией – недоверчивость, сопротивление внешним воздействиям, распространяются в том числе на процесс взаимодействия с медицинскими работниками [136].

Алкоголизм в свою очередь характеризуется особым психо-эмоциональным статусом [23]. Важность этого клинического аспекта закреплена в «больших» диагностических критериях САЗ согласно МКБ X: «прогрессирующий отказ от альтернативных интересов в пользу употребления вещества; увеличение времени, необходимого для приобретения и приема вещества или восстановления после его действия; продолжение употребления вещества, несмотря на очевидные вредные последствия». Патологическое влечение к алкоголю меняет идеаторную, поведенческую, эмоциональную, вегетативную, сенсорную составляющие психической активности – пациент, страдающий алкоголизмом, во всех аспектах отличается от больного, не подверженного зависимости [90, 220]. Волевые установки, память, настроение, восприятие своих симптомов, уровень тревоги не позволяют сосредоточиться на выполнении указаний врача, так как основной потребностью является спиртное [23].

Социальный портрет этих пациентов чаще негативный. Отмечается высокая корреляция со злоупотреблением табаком [9, 217]. Согласно исследованиям, проведенным в США, выявлены психо-социальные особенности различных групп населения, подверженных алкоголизму. Молодые люди, редко попадающие в поле

зрения врача в связи с относительно благоприятными социальными условиями - 31,5%. Около 21% - пациенты 20-30 лет, склонные к антисоциальному поведению, депрессии, аффективному биполярному расстройству, более 75% этой категории – курильщики. 19,5% составил контингент средневозрастных представителей среднего класса, 50% имеют клинические проявления депрессии, 20% - биполярного аффективного расстройства. 19% - группа с аналогичными характеристиками, имеющие семьи. Большинство – курильщики. 9% составляют больные с тяжелой формой алкоголизма, склонны к асоциальному и криминальному поведению [125, 204].

Таким образом, каждая страта представляет собой сложный набор психических и поведенческих девиаций. Исследование, проведенное в России, указывает на алкоголь как один из факторов несоблюдения законодательства об ограничении курения [218].

Учитывая накопленные данные, можно предполагать ухудшение приверженности к лечению, заведомо низкой у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями, на фоне алкоголизации. Особенности влияния комплаенса пациентов с ХОБЛ, подверженных САЗ, на процесс диагностики и лечения остаются недостаточно изученными.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа была выполнена за период 2013-2020 гг. на базе центра респираторной медицины ОГБУЗ Клинической больницы №1, клинической базе ФГБОУ ВО Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России.

При обследовании пациентов использованы клинические и инструментальные методы исследования, результаты которых внесены в индивидуальные регистрационные карты. На основании формализованных данных создана компьютерная база данных.

**Критерии включения пациентов в исследование:** мужчины в возрасте старше 40 лет с установленным и верифицированным 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 бронхолегочных 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 метаболической 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 Клинической больницы №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.

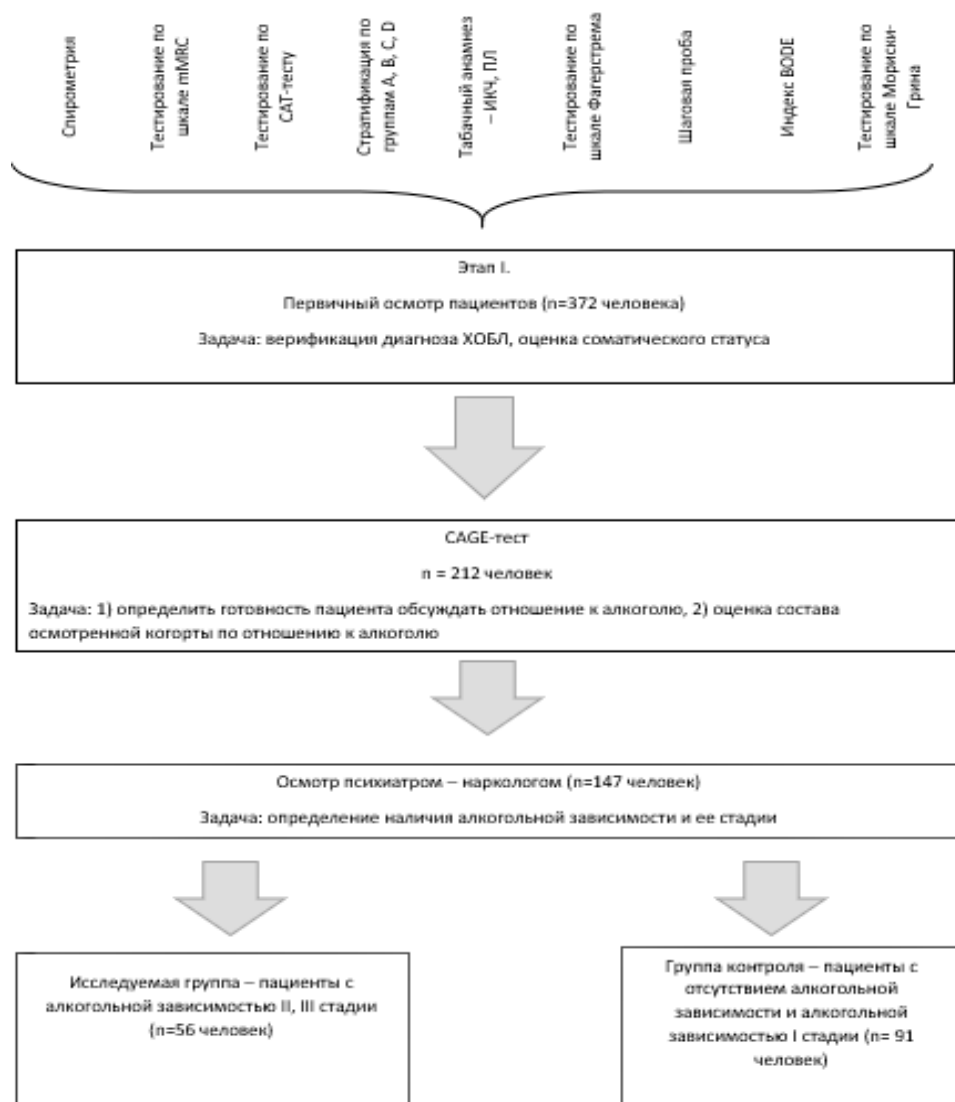


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

### **Описание проведенных исследований.**

#### **I этап.**

Первый этап работы проходил в рамках текущего визита диспансерного наблюдения в центр респираторной медицины. В скрининге участвовали 372 пациента прошли обследование по следующему перечню диагностических методик: спирометрия с проведением пробы с 400мкг сальбутамола, оценка субъективных симптомов ХОБЛ по шкалам mMRC и COPD-assessment test (CAT-тест), тест с шестиминутной ходьбой, прогноз риска летальности согласно шкалы BODE, определения уровня комплаентности согласно тесту Мориски-Грина, оценка уровня никотиновой зависимости и анамнеза курения с применением индекса курящего человека и пачка-лет.

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 клинической практике;
- анкеты просты для восприятия, подходят для людей разных возрастных категорий и разным уровнем когнитивных функций.

Испытуемые были вправе согласиться на прохождение полного перечня обследований и анкетирования или отдельных методик в рамках предложенного протокола. Оформлено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

#### **Описание использованных методик.**

1) Спирометрия выполнена на спирографе MicroSpiro I с оценкой стандартных показателей функции внешнего дыхания. Обратимость бронхиальной обструкции оценивалась по динамике объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV1) в ответ на 400мгк сальбутамола.

Согласно классификационным критериям ХОБЛ распределение пациентов по



степени вентиляционных нарушений в исследуемой совокупности произошло следующим образом: пациенты с ХОБЛ I степени ( $FEV_1 \geq 80\%$ ) составили 28 человек (19%), II степени ( $50\% \leq FEV_1 < 80$ ) - 74 человека (50%), III степени ( $30\% \leq FEV_1 < 50$ ) - 37 человек (25%), IV степени ( $FEV_1 < 30\%$ ), 8 человек (6%). Индекс Тиффно во всех случаях составлял менее 70%.

Известно, что показатели спирометрии напрямую не ассоциируются с субъективной картиной болезни. Однако прогрессирующее падение вентиляции связано с отягощенным течением ХОБЛ: риск тяжелых обострений и летальных исходов значительно возрастает при падении  $FEV_1$  ниже 50% [ГОЛД 2014], показатели снижения ожидаемой продолжительности жизни и потерянных лет жизни сопоставимы у лиц с I, II степенью ХОБЛ и значительно ниже таковых у больных с III и IV степенью ограничения вентиляции [174]. Учитывая сходные аспекты клинического течения и распределение степеней бронхиальной обструкции, полученное в нашей работе (ограниченное число лиц с начальной и терминальной степенью ХОБЛ), рассматривались группы с  $FEV_1 \geq 50\%$  - 102 человека, 69%, и группа лиц с  $FEV_1 < 50\%$  - 45 человек, 31%.

2) Уровень одышки определен по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (mMRC) [28, 135]. Исследование проводилось однократно при включении пациента в исследование. Пациент, согласно предложенной анкете, выбирал одно утверждение, наиболее полно описывающее диспноэ: чувство одышки возникает только при сильной физической нагрузке (0 баллов, диспноэ нет); одышка при быстрой ходьбе по ровной местности или вверх по пологому холму (1 балл, легкая одышка); более медленная в сравнении со сверстниками ходьба по ровной местности или остановка дыхания при ходьбе по ровной местности в привычном для пациента темпе (2 балла, средний уровень одышки); значительная одышка после ходьбы до ста метров или после нескольких минут ходьбы по ровной местности (3 балла, тяжелое диспноэ); одышка, которая не позволяет выйти из дома, или при одевании (раздевании) (4 балла, очень тяжелое диспноэ).

Согласно результатам анкетирования в исследуемой совокупности

сформированы 2 группы: пациенты с отсутствием значимой одышки: mMRC = 0-1 балл, 75 человек, 51%; и лица с клинически выраженной одышкой: mMRC = 2-4 балла - 72 человека, 49%.

3) Толерантность к физической нагрузке оценена с помощью общепринятой универсальной методики – тест шестиминутной ходьбой. Тест проводился однократно при включении в исследование. Перед началом исследования измерялись артериальное давление и пульс, при этом показатели находились в диапазоне значений, позволяющих провести исследование (систолическое АД не превышало 180 мм рт. ст., диастолическое — 100 мм рт. ст., пульс — 120 ударов в минуту — относительные противопоказания) [85]. Во время ходьбы исследователь сообщал пациенту об оставшемся времени (использовался таймер) и отмечал количество кругов. По сигналу таймера при истечении 6 минут исследователь останавливал пациента и отмечал место остановки с последующим подсчетом пройденной дистанции в метрах. В результате для каждого больного был выяснен субмаксимальный уровень физической нагрузки.

4) Оценка тяжести клинического течения ХОБЛ и прогноза летальности проведена с помощью шкалы BODE [155]. В рамках методики учтена объективизация одышки по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета – по шкале mMRC (0 баллов при mMRC = 0-1, 1 балл – при mMRC = 2, 2 балла – при mMRC = 3, 3 балла – при mMRC = 4); оценена толерантность к физической нагрузке - по итогам выполнения теста с шестиминутной ходьбой (6MWT) (0 баллов при пройденном расстоянии > 350м, 1 балл – при 6MWT = 250-349м, 2 балла – при 6MWT = 150-249м, 3 балла – при 6MWT < 150м). Индекс массы тела рассчитан по формуле: ИМТ = вес,кг / рост,м<sup>2</sup> (0 баллов при ИМТ > 21кг/м<sup>2</sup>, 1 балл при ИМТ < 21кг/м<sup>2</sup>). Индекс предполагал присвоение 0 баллов при FEV<sub>1</sub> > 64%, 1 балл – при FEV<sub>1</sub> = 50-64%, 2 балла – при FEV<sub>1</sub> = 36-49%, 3 балла – при FEV<sub>1</sub> < 36%. Полученное число баллов BODE соответствовало вероятности летального исхода по истечении года, двух лет, 52 месяцев: 0-2 балла – 2%, 6%, 19%; 3-4 балла – 2%, 8%, 32%; 5-6 баллов – 2%, 14%, 40%; 7-10 баллов – 5%, 31%, 80% соответственно.

В результате согласно распределению баллов BODE в исследуемой совокупности пациентов получено 4 группы : группа с BODE = 0-2 балла — 60 человек, (40%), 3-4 балла — 39 человек (27%), 5-6 баллов — 28 человек (19%), 7-10 баллов — 20 человек (14%).

5) Пациенты оценили влияние ХОБЛ на повседневную жизнь согласно САТ-тесту (COPD Assessment Test, CAT) [28, 44]. Анкета содержит 8 вопросов о кашле, мокроте, одышке, чувстве заложенности в грудной клетке, ограничении активности дома и вне дома, нарушения сна, энергичность. Каждый из вопросов оценивался от 0 до 5 баллов. При общей сумме баллов 10 и более, это свидетельствовало о высоком риске обструкции или наличии заболевания. От 0 до 10 баллов влияние ХОБЛ на жизнь пациента рассматривается как незначительное, 11 – 20 баллов – умеренное; 21 – 30 баллов – сильное, 31 – 40 баллов – отмечается чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на качество жизни [65].

По результатам анкетирования лиц в исследуемой выборке выделены группы с незначительным влиянием симптомов ХОБЛ на жизнь пациента — САТ = 0-10 баллов, 74 пациента, 50%; и группа со значимой выраженностью симптомов хронической бронхиальной обструкции — САТ = 11-40 баллов, 73 пациента, 50%.

6) Стратификация пациентов на группы выполнена согласно интегральной классификации ХОБЛ (GOLD 2011 - 2017) [54]. Учтены параметры FEV<sub>1</sub>, количество баллов САТ, mMRC, количество обострений за предшествующий год. Число обострений, не приведших к госпитализации, выяснено анамнестически со слов пациента. Фенотипы А, С – предполагали малосимптомное течение ХОБЛ при FEV<sub>1</sub> ≥ 50% и FEV<sub>1</sub> < 50% соответственно, и группы В, D – включающие полисимптомные варианты течения бронхиальной обструкции при FEV<sub>1</sub> ≥ 50% и FEV<sub>1</sub> < 50% соответственно.

При анализе распределения групп А, В, С, D в исследуемой совокупности получено: в группу А — ХОБЛ с ограниченной субъективной симптоматикой, без риска частых обострений, с умеренным ограничением вентиляции - вошел 61 человек (41%), в группу В (ХОБЛ с выраженной субъективной симптоматикой, без риска частых обострений, с умеренным ограничением вентиляции) – 35 человек

(24%), в группу С (высокий риск обострений, значительное ограничение воздушного потока, незначительные симптомы) — 3 человека (2%), к группе D, с наиболее неблагоприятным течением ХОБЛ как с точки зрения субъективных проявлений, так и по инструментальным показателям, отнесены 48 человек (33%).

7) Уровень комплаенса оценен по тесту Мориски-Грина (ТМГ) [17]. Анкета содержит четыре вопроса о соблюдении режима лечения, отрицательный ответ равен 1 балл. При одном и более положительном ответе пациент считается некомплаентным (3 балла – недостаточно приверженным, 0-2 – неприверженным к терапии).

В результате пациенты в исследуемой выборке распределены в 2 группы: лица с отсутствием или низкой приверженностью терапии – ТМГ = 0-2, 81 человек, 55%; и группа достаточно комплаентных больных – ТМГ = 3-4, 66 человек, 45%.

8) Анализ табачного анамнеза предполагал выяснение уровня никотиновой зависимости, интенсивность предшествующего и текущего потребления сигарет.

Оценка степени никотиновой зависимости проведена с помощью теста Фагерстрема (ТФ) [28]. Исследование проводилось однократно при включении в исследование. Оценка результатов анкетирования оценивалось по числу набранных баллов от 0 до 10 (0-2 балла - очень слабая зависимость, 3-4 слабая зависимость, 5 - средняя зависимость, 6-7 высокая зависимость, 8-10 очень высокая зависимость).

По степени никотиновой зависимости пациенты исследуемой выборки распределились следующим образом: очень слабая зависимость выявлена у 36 человек (24%), слабая зависимость у 14 человек (10%), средняя зависимость у 7 человек (5%), высокая зависимость у 43 человек (29%), очень высокая зависимость у 47 человек (32%).

Объем табачной нагрузки и интенсивность курения оценивались по индексу курящего человека (ИКЧ) и подсчету количества пачка-лет (КПЛ) однократно при включении в исследование. Расчет индекса курящего человека проводился по формуле (ИКЧ = количество сигарет в день × количество месяцев курения в году). Расчет количества пачка-лет, отражающего количество выкуриваемых сигарет в

день и стаж курения выполнен по формуле: количество лет курения×количество сигарет в день/20.

Об отказе от курения в течение 12 месяцев и более (ИКЧ = 0) сообщили 30 человек (21%), умеренная актуальная табачная нагрузка (ИКЧ < 120) зафиксирована у 15 человек (10%), 102 пациента (69%) из исследуемой совокупности заявили об интенсивном курении на момент проведения исследования — ИКЧ  $\geq$  120. Отягощенный табачный анамнез (КПЛ  $\geq$  15) отмечен у 136 человек (93%). 11 пациентов (7%) отрицали интенсивное курение в течение жизни (КПЛ < 15).

### **II этап.**

На II этапе с помощью опросника CAGE сформирована группа лиц, готовых обсуждать свое отношение к алкоголю [47]. Согласие на прохождение теста дали 212 человек. Пациентам было предложено ответить на 4 вопроса: «Возникало ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков? Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков? Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков? Возникало ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего места употребления алкогольных напитков?». Два и более положительных ответа свидетельствовали о факте употребления алкоголя с возможными отрицательными последствиями.

Из 212 мужчин 83 дали 2 и более положительных ответа. В результате сделан вывод о высокой вероятности наличия в полученной выборке лиц с разными стадиями алкогольной зависимости. 129 человек ответили положительно в одном случае или дали отрицательные ответы, что позволило предполагать релевантное количество участников в будущей группе сравнения. Все 212 пациентов 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 псевдозапой 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 псевдозапой или постоянное злоупотребление; максимальная толерантность; максимальные дозы спиртного, необходимые для достижения состояния эйфории; атипичные варианты простого алкогольного опьянения (дисфорический, депрессивный, истерический, параноидный, эксплозивный, epileптоидный, 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 алкоголем, 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 [17].

**Клинические примеры алкогольного анамнеза, собранного при первичном осмотре врачом-пульмонологом.**

Пример №1.

Пациент Л., 48 лет, включен в исследование 14.04.2017.

Со слов больного, алкоголь впервые попробовал в возрасте 15 лет. До 42 лет какие-либо злоупотребления отрицает, выпивал не более 6 - 7 стандартных доз «по праздникам» - 1 раз в 4 - 5 месяцев, в компании друзей или родственников, признаков абстиненции, изменения алкогольного аффекта не было. В 42 года на фоне стрессовой ситуации (потеря работы) появились эпизоды злоупотребления алкоголем (водка) по 1 - 2 недели подряд, в среднем каждые 3 месяца, заканчивались после волевого усилия пациента (необходимость собеседования или временного трудоустройства). С 44 лет после устройства на постоянную работу алкоголем не злоупотреблял. В 47 лет, после смерти родственника, употреблял алкоголь практически ежедневно (с периодом трезвости не более 3 дней) в течение 4 месяцев (водка, вино, пиво). Признаков абстиненции не было – иногда в день после злоупотребления алкоголь не принимал, существенных отклонений в общем состоянии здоровья не отмечено. В этот период обратился планово для контроля состояния, направлен к наркологу.

В результате консультации диагноз алкогольной зависимости не подтвержден, признаки первичного влечения к алкоголю не выявлены, присутствует паттерн злоупотребления по типу бытового пьянства, не исключаются признаки депрессии.

Пример №2.

Пациент В., 51 год, включен в исследование 27.02.2015 года.

Со слов пациента, проблемы с алкоголем начались после трудоустройства на станцию шиномонтажа, в 39 лет. Прием алкоголя стал регулярным, каждые



выходные, в компании друзей. К 45 годам появились эпизоды запойного пьянства, по 3 - 4 недели, каждые 5 - 6 месяцев. Прекращались в связи с непереносимостью алкоголя, после эпизодов многократной рвоты. Сменил несколько мест работы с квалификацией ниже исходной, неоднократно госпитализировался по поводу обострения хронического алиментарного гепатита. Затем помимо эпизодов многодневного злоупотребления стал эпизодически употреблять суррогаты алкоголя в связи с «головной болью». Жаловался на нарушения сна. С 48 лет по настоянию семьи воздерживается от алкоголя, что иногда сопровождается спонтанной агрессией, при «срывах» демонстрирует отсутствие качественного и количественного контроля. Продолжает работать (разнорабочий). Последний эпизод злоупотребления был 8 месяцев назад, длился 3 недели, прерван в терапевтическом стационаре, куда был госпитализирован в связи с обострением хронического панкреатита. В течение 8 месяцев спиртное не употреблял, однако сам фиксирует наличие у себя тяги к алкоголю.

В ходе консультации установлен диагноз алкогольной зависимости II стадии. Отмечен неблагоприятный прогноз относительно прогрессирования алкоголизма с формированием деменции при продолжении злоупотребления.

#### **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 нельзя считать 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 бинаминальных признаков (Д) в совокупности применен непараметрический бинаминальный критерий.

Для сравнения двух независимых выборок применялся непараметрический критерий Манна-Уитни, для оценки значимости различий частот - критерий  $\chi^2$  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 H-критерия Краскела-Уолиса. С целью описания взаимосвязи количественных признаков проводился корреляционный анализ с применением коэффициента Спирмана ( $\rho$ ). Использовались следующие уровни значимости различий:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ .

### Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СИМПТОМАТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОПУТСТВУЮЩЕГО СИНДРОМА АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

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. Распределение больных по уровню ограничения вентиляции и стадиям алкогольной болезни представлены в Таблице 1.

**Таблица 1 - Распределение пациентов с ХОБЛ и САЗ по степени тяжести, n = 147.**

	ХОБЛ I, n	ХОБЛ II, n	ХОБЛ III, n	ХОБЛ IV, n	Итого, n
САЗ 0	6	32	20	4	62
САЗ I	3	18	7	1	29
САЗ II	11	5	5	0	31
САЗ III	8	9	5	3	25
Итого	28	74	37	8	147

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

Возрастная медиана, составившая 62 года, а также преобладание I и II степени тяжести бронхиальной обструкции среди участников исследования, соотносится со средними популяционными показателями по стране. Согласно литературным данным, в большинстве случаев верификация диагноза ХОБЛ происходит у пациентов в возрастном диапазоне 50-69 лет, а средний возраст пациентов составляет 64,1 года, при этом в половине случаев имеет место легкая и умеренная степень ограничения вентиляции [8, 64, 70].

В ходе работы синдром алкогольной зависимости выявлен у 22,5% скринированных и у 58% пациентов исследуемой группы. Данный результат не является значимым с точки зрения эпидемиологии САЗ, поскольку обусловлен дизайном исследования и территориальными особенностями выборки. Смоленская область относится к числу «неблагополучных» регионов РФ в отношении алкогольной статистики [19]. Как следствие, не исключена взаимосвязь полученных данных как с региональными показателями распространения алкоголизации, так и с общей высокой распространенностью злоупотребления алкоголем в стране.

Распределение пациентов с ХОБЛ и САЗ по возрасту представлено на рисунке 2.

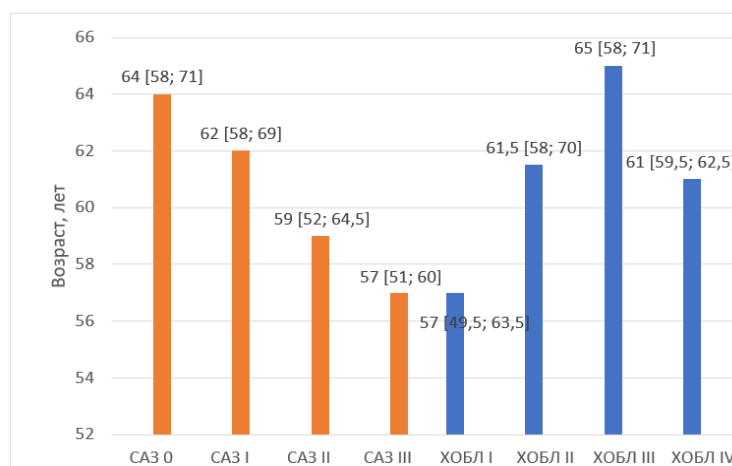


Рисунок 2 - Распределение пациентов с ХОБЛ и САЗ по возрасту (МЕ [25%, 75%]), n = 147.

При рассмотрении возрастных особенностей прослеживалась закономерная 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). Для первой группы (САЗ 0-I) характерно отсутствие либо наличие минимальных психопатологических изменений, для второй - широкий спектр соматических, социальных, психоневрологических маркеров алкоголизма.

По уровню бронхиальной обструкции проведено деление на две группы. В первую группу вошли 102 человека группы с  $FEV1 \geq 50\%$  (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) в группе с тяжелым алкоголизмом и контрольной группе. Результаты представлены в таблицах 2, 3.

**Таблица 2 - Оценка одышки по шкале mMRC пациентами хронической обструктивной болезнью легких с САЗ, n = 147.**

	ХОБЛ I, II (n=102)		p	ХОБЛ III, IV (n=45)		p
	mMRC = 0-1, n (%)	mMRC = 2-4, n (%)		mMRC = 0-1, n (%)	mMRC = 2-4, n (%)	
САЗ 0-I	33 (56)	26 (44)	>0,05	3 (9)	29 (91)	<0,001
САЗ II-III	36 (84)	7 (16)	<0,001	3 (23)	10 (77)	0,046

У пациентов с  $FEV1 \geq 50\%$  тяжелый алкоголизм преимущественно

ассоциировался с незначительной одышкой либо ее отсутствием: среди лиц с САЗ II-III значимо преобладали больные с минимальным проявлением диспноэ, и их доля превышала таковую в контрольной группе САЗ0-I ( $\chi^2_{\text{mMRC}} = 8,78$ ,  $p = 0,005$ ). Большинство обследованных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ демонстрировали выраженную одышку вне зависимости от наличия и стадии алкогольной зависимости.

**Таблица 3 - Оценка ограничений привычной активности по шкале САТ пациентами хронической обструктивной болезнью легких с САЗ, n = 147.**

	ХОБЛ I, II (n = 102)		p	ХОБЛ III, IV (n = 45)		p
	САТ = 0-10, n (%)	САТ = 11-40, n (%)		САТ = 0-10, n (%)	САТ = 11-40, n (%)	
САЗ 0-I	27 (46)	32 (54)	p>0,05	2 (6)	30 (94)	<0,001
САЗ II-III	38 (88)	5 (12)	<0,001	3 (23)	10 (77)	0,046

Отмечено, что большинство пациентов с  $FEV1 \geq 50\%$  и САЗ II, III стадии отрицали влияние симптомов ХОБЛ на повседневную жизнь, в отличие от больных контрольной группы, где «полисимптомные» и «малосимптомные» больные распределились практически эквивалентно. Также доля лиц с САТ = 0-10 была значительно выше среди пациентов с САЗ II-III по сравнению с группой контроля ( $\chi^2 = 19,54$ ,  $p < 0,001$ ). В случае падения  $FEV1$  ниже 50% большинство участников заявили о значительном ограничении бытовой активности вне зависимости от уровня алкоголизации.

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 САТ-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 САТ-тесту, толерантности к физической нагрузке на фоне САЗ, представлены в таблице 4.

**Таблица 4 - Возраст, балльная оценка по mMRC, САТ тестам и толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ на фоне алкоголизма, n = 147.**

Параметры ME [25%; 75%]	FEV1 $\geq$ 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
САТ-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

Пациенты с умеренной бронхиальной обструкцией (FEV1  $\geq$  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. Полученные



результаты свидетельствуют в пользу версии о влиянии алкогольной энцефалопатии на снижении критичности восприятия одышки. В большей степени тенденция прослеживалась при работе с САТ-тестом.

ХОБЛ III и IV степени ассоциировалась с выраженной клинической симптоматикой, вне зависимости от наличия САЗ.

В проведенном исследовании получено, что алкогольная болезнь в своей манифестной форме ассоциировалась с ограниченными субъективными симптомами ХОБЛ I и II степени. В случае тяжелой и крайне тяжелой бронхиальной обструкции больные отмечали значимую одышку и ограничение привычной деятельности вне зависимости от сопутствующего САЗ - закономерное возрастание баллов mMRC, САТ-теста с падением уровня вентиляции ниже 50% наблюдалось как среди зависимых лиц, так и среди пациентов без САЗ или его начальной стадией. Это позволило говорить о тяжелой бронхиальной обструкции как о ведущем факторе, обуславливающим тяжесть состояния пациента.

На сегодняшний день накоплены данные о негативных последствиях алкоголизма на респираторный тракт курильщиков. Однозначных выводов относительно роста летальности на фоне приема алкоголя в ходе крупных исследований на сегодняшний день не получено [89, 209]. В нашем исследовании первичный анализ анкетных данных демонстрировал тенденцию к положительной оценке картины болезни лицами с ХОБЛ I, II степени и сопутствующим САЗ III-III. Большинство обследованных этой страты заявили как о минимальном уровне одышки (mMRC = 0-1 балл в 84% случаев), так и об отсутствии значимого ограничения бытового дискомфорта (САТ = 0-10 баллов в 88% случаев). Доля лиц с отсутствием симптомов по каждой шкале превышала аналогичные показатели в контрольной группе: mMRC = 0-1 балл у 84% и 56% пациентов, САТ = 0-10 баллов у 88% и 46% пациентов соответственно. Указанное соотношение формирует картину более благоприятного течения ХОБЛ на фоне САЗ, что соотносится с отдельными научными наблюдениями [33, 102, 172].

При этом оценка толерантности физической нагрузки не показала увеличения пройденного за 6 минут расстояния на фоне тяжелого алкоголизма, ожидаемого в

связи с молодым возрастом и отсутствием симптомов ХОБЛ — медианы дистанции в 6MWT составили 286,20м для группы с СА3II-III, и 253,00м для группы с СА30-I. Таким образом, можно предполагать ухудшение соматического статуса лиц с алкогольной зависимостью, что соответствует выводам большинства крупных анализов [5, 33, 102, 172].

Несоответствие объективных показателей и субъективной картины болезни свидетельствует в пользу недооценки пациентом тяжести своего состояния, снижения порога критического осмысления угрозы здоровью и жизни, что достаточно типично для лиц, подверженных алкоголизации. Подобные нарушения высшей нервной деятельности зафиксированы в ряде работ, посвященных алкогольной энцефалопатии, связанной с токсическим воздействием метаболитов этанола на нейроны головного мозга [55, 108]. Описаны расстройства памяти, мышления, внимания, критичности в восприятии - в том числе своего состояния здоровья [111, 188]. Данные о структурно-функциональных основах изменений и соответствующих им модификациях поведения и восприятия, связанных с алкоголем, постоянно пополняются. Изучаются особенности церебрального кровоснабжения, аспектов алюминий-ассоциированной нейродегенерации, обмена тиамина и аммониевых соединений [27, 55, 80, 192]. Характерные клинические проявления варьируют от умеренной когнитивной дисфункции при становлении зависимости до деградации личности на терминальной стадии СА3, в том числе у молодых лиц [13, 108]. Так же нельзя исключать, что причиной полученного результата является не только изолированное токсическое воздействие продуктов метаболизма этанола на головной мозг, но и сочетание его с когнитивными нарушениями, характерными для ХОБЛ.

Доказано, что лица с ХОБЛ чаще демонстрируют высокий уровень тревожности, снижение интеллектуальной активности, нарушение памяти и внимания, в основном в связи с нарушением газового состава крови [36, 66, 121, 166]. Указанные явления – важная часть клинической картины, так как они имеют как медицинские последствия в виде высокого риска деменции, так и социальные – в связи с поведенческими девиациями [206, 210]. В аспекте диагностики ХОБЛ

эти факторы напрямую связаны с вероятностью получения релевантных анкетных данных.

Таким образом, причиной выявленных в ходе работы когнитивных нарушений может являться сочетание изучаемых нозологий, что потенциально способно привести к недооценке тяжести состояния, наблюдаемому в нашем исследовании.

Относительно пациентов с  $FEV1 < 50\%$  алкоголизация не оказывала существенного влияния на результаты анкетирования: как в группе с САЗ II-III, так и в контрольной группе преобладали лица с выраженной одышкой,  $mMRC > 1$  (77% и 91% соответственно) и значительным ограничением бытовой активности с  $CAT > 10$  (77% и 94%, соответственно). По всей вероятности, бронхиальная обструкция явилась ключевым фактором, определившим тяжесть состояния и характер субъективной картины болезни пациентов. Сопоставимые данные анкетирования и шаговой пробы при значительно более молодом возрасте пациентов с ХОБЛ III, IV степени и САЗ II-III стадии по сравнению с контрольной группой косвенно свидетельствовали в пользу ухудшения соматического статуса на фоне прогресса алкоголизма, что также соответствует имеющимся научным данным [127, 187, 205].

Вне зависимости от уровня алкоголизации прослеживался больший субъективный респираторный дискомфорт у лиц с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения по сравнению с группой с  $FEV1 \geq 50\%$ , что согласуется с общепринятыми представлениями и свидетельствует о диагностической ценности методик.

**Заключение по главе.** Таким образом, наблюдалось снижение информативности методик  $mMRC$ ,  $CAT$  при сочетании ХОБЛ легкой и умеренной степени тяжести с алкогольной болезнью II и III стадии. Как следствие, тяжелые формы САЗ ассоциировались с «малосимптомным» течением ХОБЛ I и II степени. У лиц с тяжелым и крайне тяжелым ограничением вентиляции риска гиподиагностики уровня одышки и ограничения бытовой активности на фоне САЗ не выявлено.

#### Глава 4. ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМ СИНДРОМОМ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ.

Для оценки потенциального влияния САЗ на распределение пациентов ХОБЛ по классификационным стратам А, В, С, D проведен анализ симптомов бронхиальной обструкции по опросникам mMRC, CAT в двух группах. Первую группу составили 56 человек с САЗ II и III стадий, вторую – 91 пациент с ХОБЛ без САЗ, либо с алкогольной болезнью I стадии. Стратификация основана на особенностях клинической картины алкогольной болезни — лица в исследуемой группе (с САЗ II и III стадий) имели ряд соматических, социальных, психоневрологических проявлений САЗ, в то время как пациенты контрольной группы (без САЗ и с САЗ I стадии) демонстрировали минимальные психопатологических изменения либо отсутствие таковых.

У всех пациентов выполнена спирометрия и проанализировано количество предшествующих обострений (КПО) за последний год. В качестве критерия объективизации оценки состояния здоровья у «бессимптомных» и «полисимптомных» пациентов параллельно проведен тест на изучение толерантности физической нагрузки - 6MWT.

Стратификация по фенотипическим кластерам проведена согласно GOLD 2014-2017. В группы А и В были включены пациенты соответственно с минимальной (mMRC < 2 баллов, CAT < 10 баллов) и выраженной (mMRC > 1 балла, CAT > 9 баллов) субъективной симптоматикой ХОБЛ, без риска частых обострений (КПО = 0-1 без потребности в госпитализации), умеренным снижением вентиляции (FEV1 ≥ 50%). Группы С и D предполагали наличие у пациентов частых предшествующих обострений (КПО > 1 за предшествующий год либо потребность в госпитализации), значительное ограничение воздушного потока (FEV1 < 50%), и незначительную (mMRC < 2 баллов, CAT < 10 баллов) и «полисимптомную» (mMRC > 1 балла, CAT > 9 баллов) субъективную симптоматику ХОБЛ соответственно. Распределение пациентов

по классификационным стратам GOLD [2014-2017] представлено на рисунке 3.

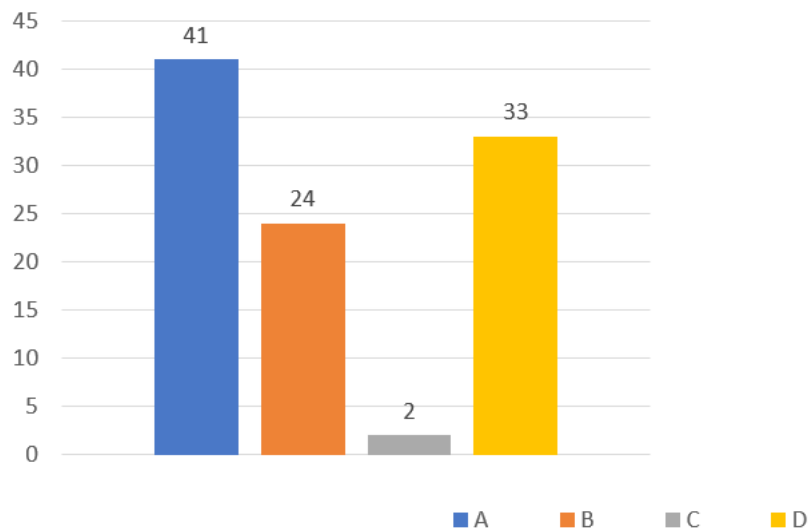


Рисунок 3 - Распределение пациентов ХОБЛ по классификационным стратам GOLD, n = 147.

Отмечено преобладание страты А в исследуемой выборке. Процентное распределение классификационных страт в группах с разным отношением к алкоголю представлено на рисунке 4, 5.

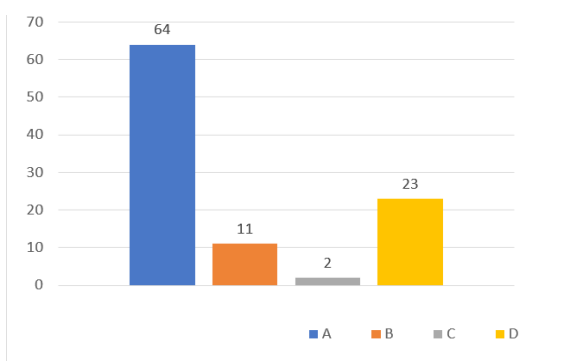


Рисунок 4 – Доли классификационных страт в когортах пациентов среди лиц с клинически манифестным САЗ, n = 56.

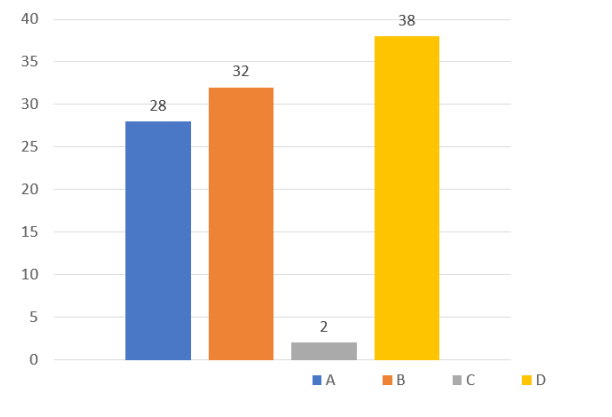


Рисунок 5 – Доли классификационных страт в когортах пациентов среди лиц контрольной группы, n = 91

Отмечено, что ведущая в изучаемой совокупности группа А — пациенты с ограниченной субъективной симптоматикой, без риска частых обострений, с умеренным ограничением вентиляции, ассоциировалась с клинически выраженной алкогольной болезнью - доля лиц этого фенотипа составила 64% среди лиц с САЗ II,III и значительно преобладала в сравнении с группой контроля (с САЗ 0, I стадии) ( $\chi^2 = 19,35$ ,  $p < 0,001$ ).

Результат анализа отношения к алкоголю пациентов каждой фенотипической группы А, В, С, D представлен на рисунке 6.

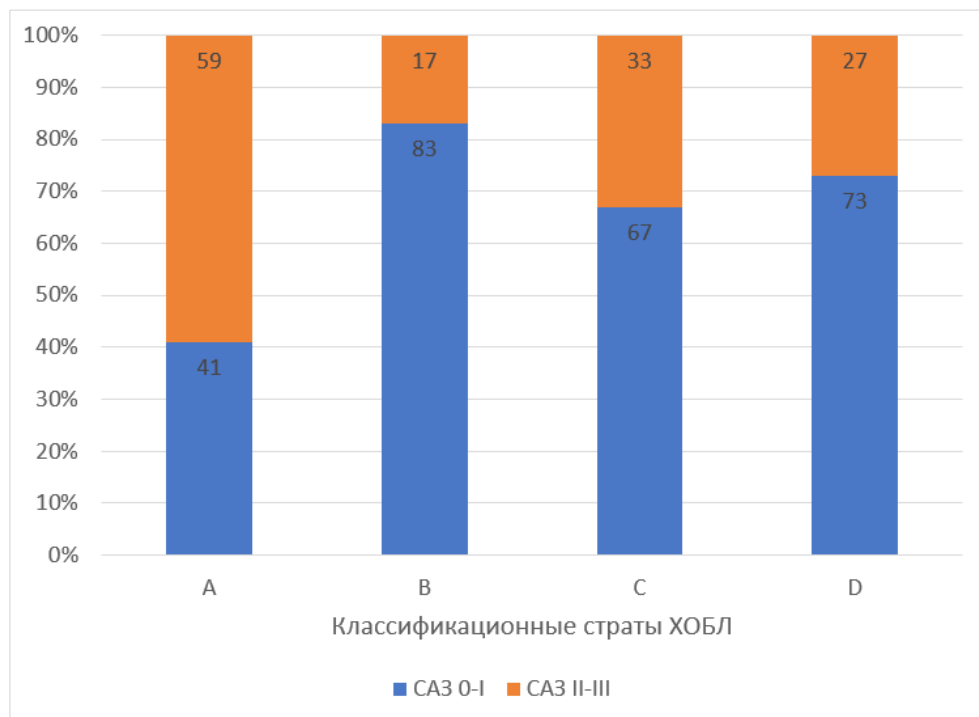


Рисунок 6 – Доли лиц с тяжелым алкоголизмом среди пациентов разных фенотипических страт,  $n = 147$ .

Группу С составили 3 человека, что недостаточно для анализа. Фенотипы В и D, предполагающие «полисимптомное», а в случае страты D – и наиболее тяжелое течение болезни, включали незначительное число лиц с алкоголизмом II и III стадии – 17% и 27% соответственно. Результат стратификации явился следствием наблюдаемой ранее тенденции к занижению симптомов ХОБЛ лицами с сопутствующим САЗ II и III стадии.

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) 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 5.

**Таблица 5 - Ограничение вентиляции, толерантность к нагрузке и выраженность симптомов у лиц с ХОБЛ на фоне САЗ,  $n = 147$ .**

САЗ 0-I, $n = 91$			р
Параметры (МЕ [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, $n = 56$			р
Параметры (МЕ [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

Отмечено, что вне зависимости от приверженности к этанолу манифестация клинических проявлений ХОБЛ ассоциировалась с ухудшением показателей спирометрии и толерантности к нагрузке. Однако отмечена разная интенсивность ухудшения объективных данных в зависимости от стадии сопутствующего алкоголизма.

В контрольной группе, включавшей пациентов с СА30-I стадии, высокие баллы при анкетировании ассоциировались с сокращением пройденной за 6 минут дистанции на 34,5%. Для лиц с СА3 II-III этот показатель составил 58,6%.

При незначительных симптомах ХОБЛ как в группе лиц с тяжелым алкоголизмом, так и в контрольной, большинство составили пациенты с FEV1  $\geq$  50%. Обилие симптомов у лиц с СА3 II, III стадии ассоциировалось с преобладанием ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения. Распределение степеней тяжести ХОБЛ на фоне алкоголизма при разной субъективной симптоматике представлено на рисунке 7.

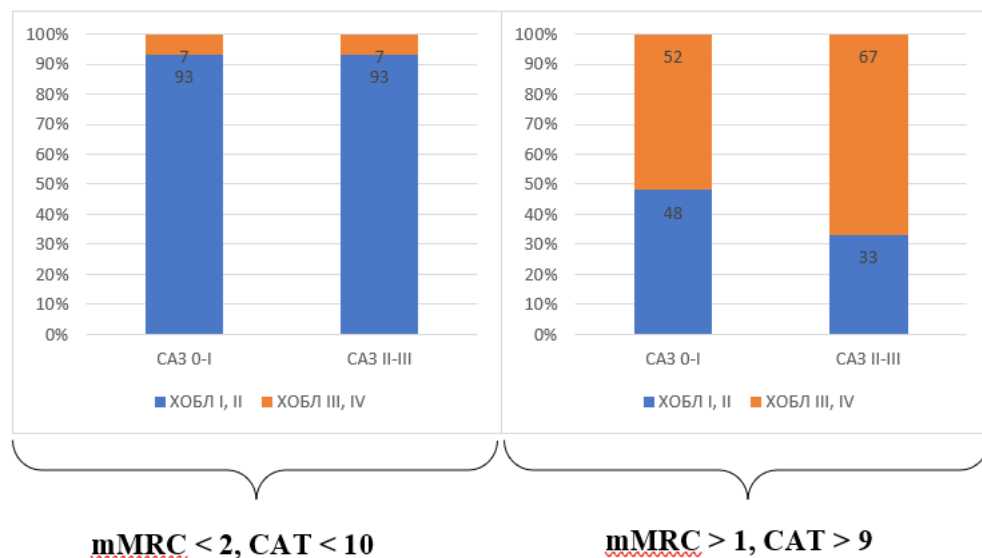


Рисунок 7. Вентиляционные нарушения и выраженность симптомов у пациентов с ХОБЛ на фоне алкоголизма,  $n = 147$ .

Среди больных контрольной группы с  $mMRC > 1, CAT > 9$  доли лиц с ХОБЛ I и II степени и III и IV степени были практически идентичны и составили 48% и



52%, в то время как в группе с тяжелым алкоголизмом и выраженными симптомами бронхиальной обструкции доля лиц с III и IV степенью ХОБЛ преобладала (67%).

Полученное нами распределение фенотипов отличалось от данных эпидемиологических исследований. Среди пациентов Российской Федерации по результатам анализа 2015 года доля пациентов с «малосимптомным» течением болезни была крайне мала (группы А и С – 1,44% и 1,80% соответственно), значительно преобладала страта наиболее тяжелых больных (группа D – 74,35%). Группа В – лица с умеренными нарушениями вентиляции, редкими обострениями и обилием симптомов – составила 22,41% [30]. При изолированном рассмотрении распределения классификационных страт в группах с тяжелой алкогольной болезнью и контрольной когортой лиц с СА30-I стадии, сделан вывод о взаимосвязи полученных результатов с алкогольной зависимостью.

Отмечено, что в страте с фенотипом А преобладала доля лиц с сопутствующим СА3 II и III стадии (59%). Среди пациентов с фенотипами В, D, отличавшихся «полисимптомным» течением хронической бронхиальной обструкции, большинство респондентов не страдали алкогольной зависимостью или имели ее начальную стадию. Результаты свидетельствовали о том, что тяжелая алкоголизация значительно смещала акценты в характере распределения классификационных групп ХОБЛ за счет доли лиц с ограниченными субъективными симптомами и незначительным ограничением воздушного потока.

Полученное в ходе работы распределение фенотипов среди лиц, не подверженных СА3 или с его начальными проявлениями, где преобладала страта D (38%), в большей степени соответствовало имеющимся литературным данным.

Таким образом, характер распределения групп ХОБЛ в значительной степени зависел от наличия и уровня сопутствующей алкоголизации. Преобладание фенотипа А в исследуемой совокупности явилось следствием полученных тенденций и значительной доли – 38% - больных с СА3 II, III стадии среди участников исследования.

Классификация, закрепленная в GOLD, призванная детализировать терапевтические подходы в зависимости от фенотипических особенностей пациентов, в настоящее время продолжает претерпевать изменения [62]. Наше исследование предполагало стратификацию согласно GOLD 2011-2017 с учетом спирометрии как одного из критериев [165, 209, 210]. С 2018 года интегральная оценка предполагает рассмотрение субъективных симптомов и количества предшествующих обострений [54]. Согласно полученным в ходе нашей работы результатам, манифестация симптомов у больных с САЗ II, III стадии ассоциировалась со значительным ухудшением объективных параметров.

Отмечено падение FEV<sub>1</sub>,% - среди «полисимптомных» пациентов с САЗ II-III 33% страдали ХОБЛ I и II степени, и 67% - ХОБЛ III и IV степени тяжести, тогда как в группе контроля показатели составили 48% и 52% соответственно. Наблюдалось снижение дистанции, пройденной за 6 минут, на 58,6% у лиц с САЗ II-III, и на 34,5% - в группе контроля. Таким образом, отрицательная субъективная картина заболевания у лиц с ХОБЛ и САЗ II и III ассоциировалась с отрицательной объективной динамикой.

Закономерно предполагать, что изолированный учет баллов САТ и mMRC не обеспечивал эффективный контроль состояния этой категории пациентов. Так же результаты отдельных исследований подчеркивают необходимость и высокую информативность спирометрии для мониторинга течения и прогнозирования исходов ХОБЛ, особенно при наличии сопутствующих заболеваний [84, 114].

**Заключение по главе.** Таким образом, САЗ значительно модифицировал характер распределения классификационных групп А, В, С, D в исследуемой совокупности. Выявлено, что больные с тяжелым алкоголизмом были склонны отмечать одышку и бытовой дискомфорт при более тяжелом течении ХОБЛ по сравнению с лицами с САЗ 0-I. Как следствие, повышалась вероятность распределения этих пациентов в страту А, о чем свидетельствовал разный характер распределения фенотипов в зависимости от стадии алкогольной болезни (среди лиц с САЗ II-III стадии преобладал фенотип А — 64%, среди больных с

СА30-I — фенотип D, 39%). Комплексная оценка фенотипа, спирометрии и толерантности к нагрузке способствуют уточнению характера течения ХОБЛ и рационализации диагностических и терапевтических подходов у пациентов с сопутствующей алкогольной болезнью.

## Глава 5. ФОРМИРОВАНИЕ ПРОГНОЗА ЛЕТАЛЬНОСТИ ОТ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПО ШКАЛЕ BODE НА ФОНЕ СИНДРОМА АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ.

Для оценки прогноза риска смерти проведено определение индекса BODE у 147 пациентов ХОБЛ, 85 (58%) из которых страдали синдромом алкогольной зависимости, 62 (42%) - не были подвержены САЗ. Стратификация по отношению к алкоголю выполнена в зависимости от клинической картины САЗ. Пациенты II и III стадий САЗ имели ряд соматических, социальных, психоневрологических проявлений, в то время как пациенты контрольной группы (без САЗ и с САЗ I стадии) демонстрировали минимальные психопатологические изменения либо отсутствие таковых. Полученное количество баллов свидетельствовало о риске летального исхода по истечении одного года, двух лет и 52 месяцев: 0-2 балла соответствовало риску летальности от ХОБЛ - 2%, 6%, 19%; 3-4 балла - риску летальности - 2%, 8%, 32%; 5-6 баллов - риску летальности 2%, 14%, 40% и 7-10 баллов – риску летальности 5%, 31%, 80%.

Характер распределения пациентов по группам прогноза представлен на рисунке 8.

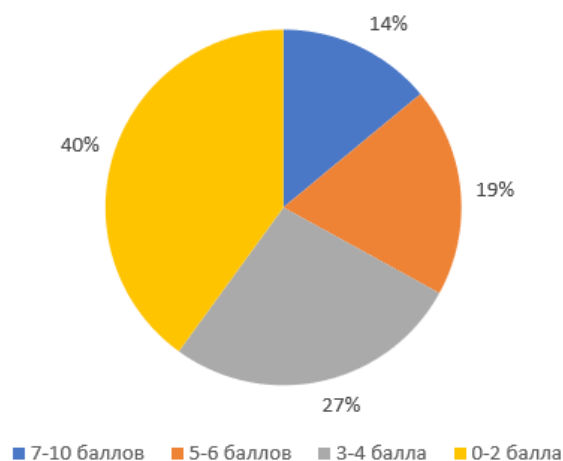


Рисунок 8 - Распределение пациентов с ХОБЛ по риску летальности на основе индекса BODE, n = 147.

Отмечено преобладание пациентов с наиболее благоприятным прогнозом летальности от ХОБЛ в исследуемой выборке.

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. Определение степени тяжести хронической бронхиальной обструкции по данным спирометрии - наиболее изученный и воспроизводимый этап диагностики ХОБЛ. В группе с отсутствием и начальной стадией САЗ сумма баллов по шкале BODE закономерно возрастает с падением легочной вентиляции ( $FEV1, \%$ ), о чем свидетельствует сильная корреляционная взаимосвязь между этими показателями -  $r_{\text{САЗ0-I}} = 0,74, p < 0,001$ . Среди лиц с тяжелой алкогольной болезнью выявлена аналогичная тенденция ( $r_{\text{САЗII-III}} = 0,78, p < 0,001$ ).

Полученные результаты прогноза согласно шкале BODE у лиц с разной степенью ХОБЛ и стадией алкогольной зависимости представлены на рисунке 9.

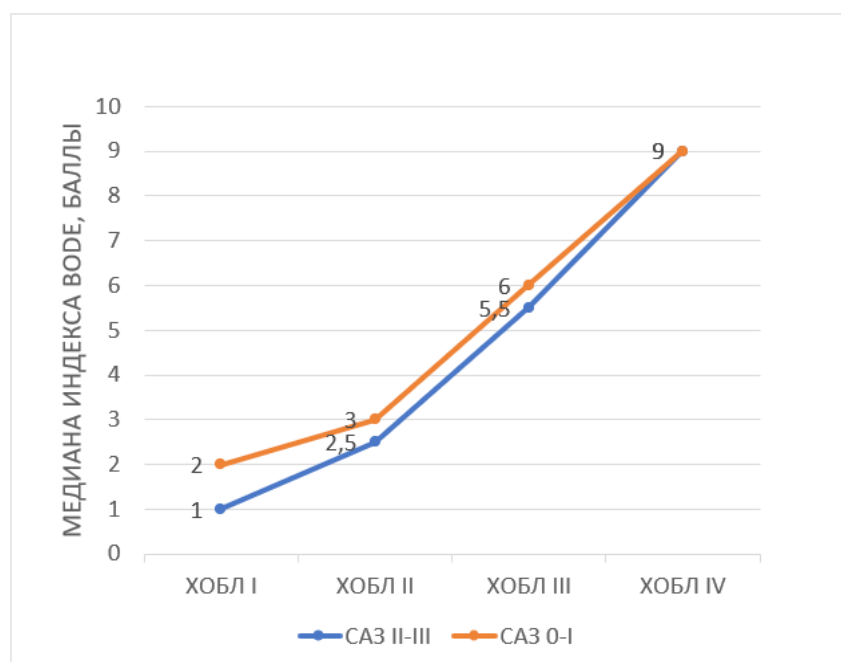


Рисунок 9 - Индекс BODE у пациентов с САЗ при разных степенях ограничения вентиляции,  $n = 147$ .

Таким образом, тяжелый алкоголизм не сказался на общей закономерности роста индекса BODE с прогрессом степени бронхиальной обструкции. Известно, что эффективность шкалы BODE обусловлена сочетанием объективных критериев — уровнем вентиляции, толерантности нагрузки, индексом массы тела с субъективно оцененной степенью диспноэ (баллы mMRC). Алкоголизм, как и ХОБЛ, так же способен в разной степени воздействовать на эти параметры в связи с генерализованным характером поражения.

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 6.

**Таблица 6 - Критерии шкалы BODE у лиц с хронической обструктивной болезнью легких при сопутствующем алкоголизме, n = 147.**

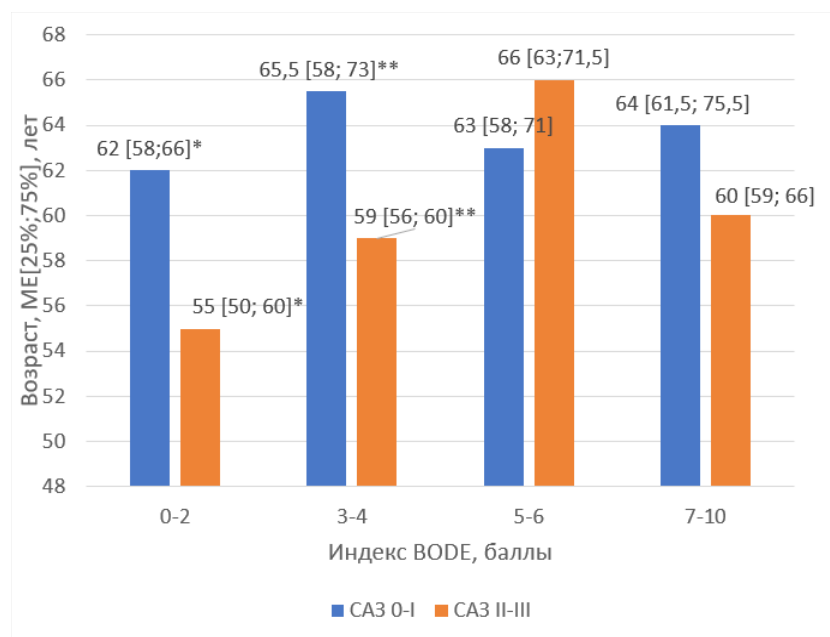
Индекс BODE, баллы (n)	Уровень алкоголизации	6MWT, м	FEV1, %	mMRC, баллы
0-2 (n = 60)	САЗ0-I, n = 29	318,00 [282,50; 371,15]	68,00 [59,00; 76,00]	1,00 [1,00; 1,00]
	САЗII-III, n = 31	315,60 [282,18; 358,75]	81,00 [67,50; 93,00]	1,00 [0,00; 1,00]
p		> 0,05	0,004	> 0,05
3-4 (n = 39)	САЗ0-I, n = 26	213,30 [176,20; 275,00]	61,50 [54,00; 74,00]	2,00 [1,00; 2,00]

**Продолжение таблицы 6 - Критерии шкалы BODE у лиц с хронической обструктивной болезнью легких при сопутствующем алкоголизме, n = 147.**

	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

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.

Оценка индекса BODE относительно возраста пациентов при различном отношении их к алкоголю представлена на рисунке 10.



Примечания: \* $p=0,005$ , \*\* $p=0,023$

Рисунок 10 - Возраст пациентов и индекс BODE при сочетании ХОБЛ и САЗ,  $n = 147$ .

Тяжелый алкоголизм ассоциировался с формированием сопоставимого риска летальности в более молодом возрасте в сравнении с группой с САЗ0-I. Тенденция была статистически значимой при  $BODE \leq 4$  балла. В результате анализа отмечена клиническая разнородность групп пациентов, демонстрировавших идентичный прогноз, связанная с сопутствующим САЗ. При наиболее благоприятном прогнозе ( $BODE = 0-2$  балла) лица с САЗ II и III стадии демонстрировали лучшие спирометрические показатели при сопоставимых данных уровня одышки. Однако, несмотря на лучшие показатели бронхиальной проходимости и молодой возраст ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,005$  соответственно), пациенты с сочетанной патологией прошли за 6 минут дистанцию, аналогичную контрольной группе с САЗ0-I ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, тест толерантности нагрузки позволял учесть ухудшение соматического статуса больных с начальными проявлениями ХОБЛ в сочетании с САЗ II, III стадии и обусловил результат оценки прогноза.

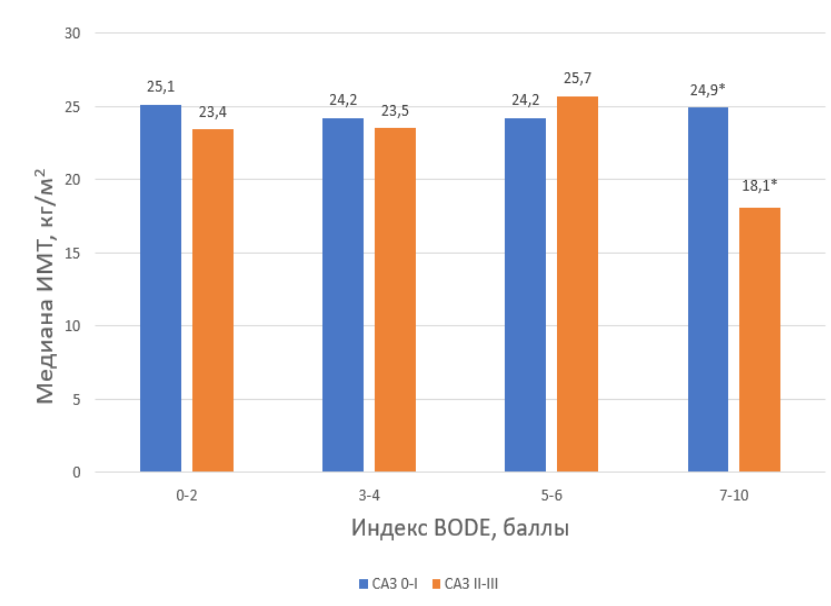
При рассмотрении группы с умеренным риском летальности от ХОБЛ ( $BODE = 3-4$  балла,  $BODE = 5-6$  баллов) каких-либо отличий показателей на фоне САЗ не выявлено.



В отношении формирования прогноза летальности от ХОБЛ в рамках шкалы BODE критическое значение имеет гипотрофия со снижением индекса массы тела ниже 21 кг/м<sup>2</sup>.

Рассмотрены усредненные показатели ИМТ в группах пациентов с разным прогнозом летальности от ХОБЛ и отношением к алкоголю.

Результаты представлены на рисунке 11.



Примечания: \* $p=0,010$

Рисунок 11 - Индекс массы тела и прогноз летальности по шкале BODE у пациентов ХОБЛ с САЗ,  $n = 147$ .

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/м<sup>2</sup>, тогда как в контрольной группе выраженная гипотрофия выявлена у 3 человек из 15 (доли составили 100% и 20% соответственно,  $\chi^2 = 10,0$ ,  $p = 0,004$ ). Это заставило предположить, что потеря массы тела на фоне сочетанной патологии в большей степени была обусловлена САЗ, а не отягощенным течением ХОБЛ. В этой страте негативные последствия тяжелой алкогольной болезни были отражены в прогнозе за счет модификации ИМТ.

Полученные в нашем исследовании тенденции: отсутствие влияния алкоголизма на информативность шкалы BODE, более вероятно, связаны с направленностью отдельных включенных в нее критериев на оценку общего статуса здоровья [155, 171, 219]. Совмещение в одной шкале как респираторных, так и интегральных показателей, повышает ее информативность в отношении фиксации последствий генерализованных токсических изменений, вызванных этанолом.

Анализ модификации отдельных критериев - FEV1, mMRC, 6MWT, ИМТ - сопутствующим САЗ позволил установить характер их сочетания, обуславливающий эффективную оценку ХОБЛ разного клинического течения.

В группе с благоприятным прогнозом – BODE = 0-2 балла, - пациенты с САЗ II-III стадии продемонстрировали сопоставимый уровень одышки по шкале mMRC, значительно лучшие спирометрические показатели, и отсутствие ожидаемого роста дистанции в шаговой пробе — для диспноэ показатели медианы составили 1 балл в обеих группах, для FEV1 — 68% и 81%, для 6MWT - 318м и 315,6м в стратах с САЗ0-I и САЗII-III соответственно. Уровень толерантности к нагрузке лиц с САЗII-III, сопоставимый с показателем больных группы САЗ0-I старшего возраста и худшими респираторными показателями, отражал негативные последствия алкогольной болезни. Учитывая генерализованный характер повреждения этанолом, тест с шестиминутной ходьбой как интегральный показатель статуса здоровья, более вероятно, позволил учесть в большей степени отрицательные «внереспираторные» эффекты алкоголизма у лиц с благоприятным течением ХОБЛ [42].

Тяжелый алкоголизм, сопутствующий ХОБЛ отягощенного течения (7-10 баллов по шкале BODE), ассоциировался с тенденцией к падению легочной вентиляции (медианы FEV1 составили 28% при САЗII-III и 36% - при САЗ0-I соответственно), и выраженной гипотрофией (медианы ИМТ<sub>САЗ0-I</sub> = 24,91 кг/м<sup>2</sup>; ИМТ<sub>САЗII-III</sub> = 18,10 кг/м<sup>2</sup>).

Однозначное мнение о поведении FEV1 на фоне злоупотребления алкоголем на сегодняшний день отсутствует, однако учеными описаны различные аспекты

отрицательного влияния этанола на респираторный тракт. В частности, изучены эффекты потенцирования развития перифокальной эмфиземы легких, нарушения образования альвеолярных макрофагов, активации перекисного окисления липидов с последующей иммуносупрессией [72, 104, 126]. Все эти факторы потенциально способствуют падению спирометрических показателей.

Снижение ИМТ в свою очередь характерно для обеих нозологий. Гипотрофия является проявлением системного воспаления, характерного для ХОБЛ [43, 82, 213]. Описан ряд гуморальных факторов (фактор некроза опухолей, интерлейкин – 6, адипонектин), активно представленных в этом процессе [107, 197, 213]. Их эффекты обуславливают изменение морфологии легочной ткани в сторону образования эмфиземы, а при системном воздействии в связи с отсутствием апоптоза иммуноактивных клеток – активный катаболизм белка. Это ведет к потере массы поперечно-полосатой мускулатуры, остеопорозу, гипотрофии большей части скелетных мышц: плечевого пояса, рук, грудной клетки, брюшного пресса, нижних конечностей [118, 127]. В частности, с развитием синдрома утомления дыхательных мышц нарастают признаки дыхательной недостаточности. Снижение ИМТ опосредуется так же нарушением пищеварения и мальабсорбцией [145, 203]. Однако доля пациентов с ИМТ < 21 кг/м<sup>2</sup> в группе с САЗ II-III значительно превышала таковую в контрольной группе (100% и 20% соответственно), на основании чего сделан вывод о преимущественной связи дефицита массы тела с последствиями алкогольной болезни. Нарушения нутритивного статуса на фоне САЗ связаны с непосредственным токсическим эффектом этанола, гипоксией, последующим усилением катаболизма белка, нарушением обмена в жировой ткани а также дефицитом питательных веществ на фоне мальабсорбции и дисфункции желудочно-кишечного тракта [52, 151, 180]. В результате наблюдения оказалось, что эти процессы явились более значимыми при формировании габитуса пациентов с самым высоким риском летальности от ХОБЛ и сопутствующей алкогольной болезнью II, III стадий.

Таким образом, разноплановые критерии дополняли друг друга и позволили получить более детальное представление о состоянии здоровья пациента с

сочетанием ХОБЛ и САЗ с последующей оценкой прогноза летальности. Результат соответствует данным ряда исследований, продемонстрировавших большую чувствительность индекса BODE для диагностики и контроля эффективности терапии по сравнению с FEV1 за счет включенных в него интегральных параметров оценки соматического статуса [155, 158, 219]. Так же подчеркивается успешное применение методики при наличии значимых сопутствующих заболеваний.

Обнаруженная тенденция к выявлению сходного риска летальности в относительно молодом возрасте, значительному снижению легочной вентиляции и гипотрофии при тяжелом течении ХОБЛ на фоне САЗ II, III стадий, позволяет говорить об отягощенном течении ХОБЛ у этой категории пациентов и соответствует современным представлениям о патогенезе и клинических аспектах ААР [72, 180].

**Заключение по главе.** Таким образом, отмечена высокая эффективность шкалы BODE при работе с пациентами с сопутствующим алкоголизмом за счет включенных в нее интегральных показателей состояния здоровья. Негативное воздействие САЗ на соматический статус пациента отражали тест с шестиминутной ходьбой - при наиболее благоприятном, и ИМТ — при отягощенном течении ХОБЛ соответственно. Это позволило более полно оценить перспективу развития заболевания и прогноз пациентов с хронической бронхиальной обструкцией и сочетанной патологией.

## Глава 6. ОТНОШЕНИЕ К ТАБАКУ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПРИ НАЛИЧИИ СИНДРОМА АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ.

С целью исследования особенностей отношения к курению на фоне алкогольной зависимости у 147 пациентов определена степень никотиновой зависимости с помощью теста Фагерстрема, рассмотрены индексы КПЛ и ИКЧ.

Распределение степеней НЗ в исследуемой совокупности представлено на рисунке 12.

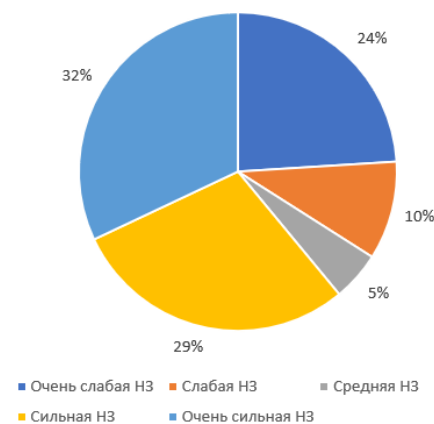


Рисунок 12 - Распределение степени никотиновой зависимости у пациентов с ХОБЛ, n=147.

В исследуемой совокупности пациентов наибольший сегмент составили лица с очень сильной никотиновой зависимостью. В рамках каждой страты, выделенной согласно степени приверженности никотину, рассмотрен состав пациентов с разным уровнем алкоголизации. Выделены 2 подгруппы: первая включала лиц с САЗ II и III стадии (n = 56) с широким спектром связанных с САЗ клинических проявлений; вторая группа (n = 91) состояла из пациентов, не страдавших САЗ, и лиц САЗ I стадии с минимальными САЗ-индуцированными проявлениями и являлась контрольной. Результаты представлены на рисунке 13.

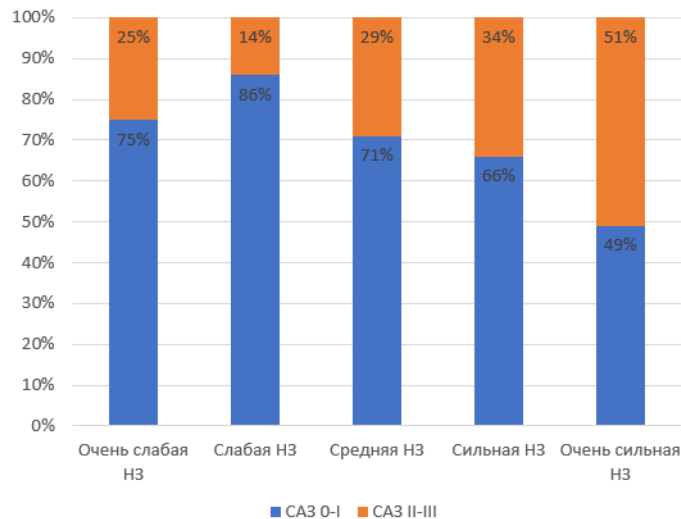


Рисунок 13 – Доля лиц с тяжелым алкоголизмом у пациентов с разным уровнем никотиновой зависимости,  $n = 147$ .

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 значительно превышала таковую в группе с очень слабой НЗ ( $\chi^2 = 4,93$ ,  $p = 0,021$ ). Результат свидетельствовал о тенденции к однонаправленному прогрессированию аддикций.

В клинической практике для описания табачного анамнеза широко используются показатели ИКЧ и КПЛ. Показатель ИКЧ для пациентов с ХОБЛ без САЗ составил 180,00 [0,00; 240,00], среди лиц с САЗ II-III - 240,00 [130,00; 330,00] ( $\chi^2 = 12,73$ ,  $p = 0,002$ ). Большинство пациентов в обеих группах являлись «злостными» курильщиками, однако возрастание актуальной табачной нагрузки с ростом алкоголизации свидетельствовало о больших трудностях в прекращении курения у пациентов на фоне САЗ II и III стадии. КПЛ не демонстрировало изменений на фоне САЗ (КПЛ<sub>САЗ0-I</sub> = 45,00 [33,50; 64,50]; КПЛ<sub>САЗII-III</sub> = 45,50 [33,50; 60,00]), 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 фоне развернутой клиники алкогольной болезни (САЗ II-III) и в контрольной группе с САЗ 0, I стадии. Результаты представлены в таблице 7.

**Таблица 7 - Параметры табакокурения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне алкоголизма, n = 147.**

ТФ, баллы	Уровень алкоголизации	ИКЧ (МЕ [25%; 75%])	КПЛ (МЕ [25%; 75%])
0-5, n = 57	САЗ0-I, n = 44	0,00 [0,00; 126,00]	38,50 [21,75; 51,00]
	САЗ II-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]
	САЗ II-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]
	САЗ II-III, n=24	240,00 [240,00; 360,00]	50,50 [42,50; 64,50]
p		> 0,05	0,054

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. Это свидетельствовало в пользу трудностей при отказе от табака на фоне сопутствующего САЗ.

В связи с возрастными особенностями пациентов в исследуемой выборке (более молодой возраст лиц с тяжелой алкогольной зависимостью, выявление терминального ограничения воздушного потока у лиц старшего возраста) рассмотрены усредненные показатели возраста у пациентов с разным отношением к алкоголю, имевших сходные уровни НЗ. Результаты представлены на рисунке 14.

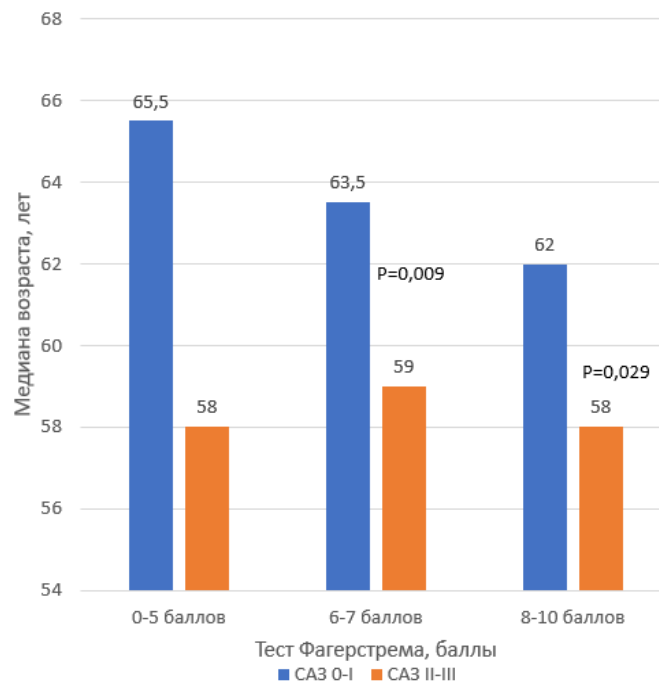


Рисунок 14 - Возраст пациентов со сходными показателями никотиновой зависимости на фоне сопутствующей алкогольной зависимости,  $n = 147$ .

Как следствие более интенсивного курения на фоне алкоголизма, сходные уровни НЗ формировались у лиц с САЗ II и III стадией в более раннем возрасте,



несмотря на несколько меньшее КПЛ.

Никотиновая зависимость и анамнез табакокурения, а также факторы, модифицирующие эти показатели, постоянно изучаются с целью разработки методов их коррекции и расширения возможностей терапии ХОБЛ [153, 170, 176]. В ходе нашего исследования выявлено преобладание пациентов с очень сильной НЗ (32%) в исследуемой выборке, что закономерно, поскольку курение – ведущая причина развития ХОБЛ. Доля лиц с САЗ II и III стадий неуклонно возрастала в стратах, выделенных согласно усугублению никотиновой зависимости, вплоть до 51% в когорте с очень сильной НЗ. Результат свидетельствовал о тенденции к однонаправленному прогрессированию зависимостей.

В литературе описаны различные факторы, лежащие в основе данного феномена. В частности, обе аддикции имеют общие механизмы формирования, включающие генетические факторы регуляции обмена нейромедиаторов; нейробиологические механизмы, такие как перекрестная толерантность и перекрестная сенсibilизация к обоим психически активным веществам (ПАВ); условные рефлексы, при которых тяга к алкоголю или никотину вызывается определенными воздействиями окружающей среды; психосоциальные факторы (например, личностные характеристики и сопутствующие психические расстройства) [51, 79, 178]. Оба ПАВ модифицируют обмен нейромедиаторов в стволовых и мезолимбических структурах головного мозга. В большей степени это касается дофамина — основного элемента активации системы подкрепления через субъективно ощущаемые положительные эмоции при сопутствующем дисбалансе содержания гамма-аминомасляной кислоты и серотонина. Следствием этих процессов является становление синдрома зависимости – и алкогольной, и никотиновой [131, 178]. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы головного мозга представляются общим субстратом воздействия как никотина, так и этанола. Получены свидетельства о многогранных свойствах различных субъединиц НАР в реакции организма на алкоголь [81, 173, 178, 182]. В частности, ведутся исследования по изучению роли холинергических структур базальных отделов переднего мозга как общего

субстрата воздействия этанола и никотина [203]. Экспериментальные данные, наряду с накопленными результатами наблюдения за пациентами, указывают на перекрестное усиление действия этих ПАВ через мезолимбическую дофаминовую нейромедиацию и перекрестную толерантность, обусловленную общими генетическими и рецепторными факторами [26, 146].

Патофизиологические процессы, в свою очередь, реализуются в патологию мотивационно-волевой сферы: пациенты испытывают трудности с отказом как от табака, так и от алкоголя в ущерб социальным, профессиональным, духовным интересам [9]. Имеются данные о трансформации механизма принятия решений у лиц с ААР [32, 76]. Такое поведение формируется не только генетическими факторами — доступность спиртных напитков, время воздействия ПАВ так же влияют на характер злоупотребления [207]. По данным разных авторов, лица, приверженные этанолу, в 2 - 4 раза чаще оказываются курильщиками по сравнению с общей популяцией, а потребление сигарет возрастает с уровнем потребления алкоголя [208]. По данным Заридзе Д.Г. и соавт., при обследовании 151000 лиц с ААР, большинство участников оказались курильщиками [217]. Согласно анализу распространения алкогольной и никотиновой зависимости в одном из регионов РФ, 74,4% больных с алкогольной зависимостью курили. Выявлено прогрессивное течение алкоголизма при табакокурении и никотиновой зависимости. САЗ ассоциировался с ранним началом курения и с большим уровнем НЗ по сравнению с популяционными показателями [9].

В нашем исследовании пациенты с САЗ II, III стадий демонстрировали тенденцию к более интенсивной табачной нагрузке. Индекс ИКЧ среди лиц с САЗ II, III стадий превышал ИКЧ контрольной группы при всех уровнях НЗ.

Полученная тенденция к росту интенсивности курения у лиц с тяжелым САЗ согласуется с данными исследований и связана с сочетанием психопатологических аспектов ХОБЛ, алкоголизма и никотиновой зависимости [23, 208]. Пациенты с ХОБЛ демонстрируют широкий спектр нарушений высшей нервной деятельности, создающих негативные предпосылки к отказу от сигарет - высокий уровень тревожности, агрессии, депрессии, проблемы с социальной адаптацией. Для

когнитивных процессов характерны лабильность, истощаемость, трудности сосредоточения внимания и нарушения непосредственной памяти [53, 62, 66].

Дисфункция ВНД усугубляется никотиновой зависимостью, характерный психо-эмоциональный статус которой предполагает первостепенную важность приема ПАВ среди альтернативных интересов. Таким образом, пациент с ХОБЛ и НЗ имеет ряд важных предпосылок к высокому потреблению сигарет и сложностью отказа от табака. Спиртное, согласно исследованиям, потенцирует этот эффект [26]. Подчеркивается, что патологическое влечение к алкоголю меняет идеаторную, поведенческую, эмоциональную, вегетативную, сенсорную составляющие психической активности – пациент, страдающий алкоголизмом, во всех аспектах отличается от больного, не подверженного зависимости. Характерное снижение критики и мотивации происходит на фоне развития токсической и гипоксической энцефалопатии. Волевые установки, память, настроение, восприятие своих симптомов, уровень тревоги не позволяют реализовать отказ от привычных ПАВ [2].

Как следствие однонаправленного прогрессирования зависимостей и роста потребления сигарет на фоне алкоголизма, сопоставимые уровни НЗ формировались у лиц с САЗ II, III стадии в более молодом возрасте, при более интенсивном табакокурении на момент анализа и на фоне несколько меньшей предшествующей табачной нагрузкой по сравнению с больными контрольной группы (медианы возраста лиц с ТФ = 6-7 баллов составили 63,5 лет в контрольной группе и 59 лет – в группе с САЗ II, III стадии, для лиц с ТФ = 8-10 баллов медианы возраста составили 62 и 58 лет соответственно).

**Заключение по главе.** Таким образом, сочетание ХОБЛ с тяжелым алкоголизмом ассоциируется с более интенсивным курением и формированием НЗ в более молодом возрасте. Учитывая полученные результаты, можно предположить, что рекомендации о прекращении курения у больных с ХОБЛ при наличии САЗ не будут реализованы без участия врача психиатра-нарколога и решения вопроса по параллельному устранению алкогольной зависимости.

## Глава 7. ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ СИНДРОМА АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ.

С целью оценки комплаентности 147 участникам исследования была предложена анкета Мориски-Грина. САЗ имели 85 респондентов, 62 человека не были подвержены алкоголизации. Результаты анкетирования отражены на рисунке 15.

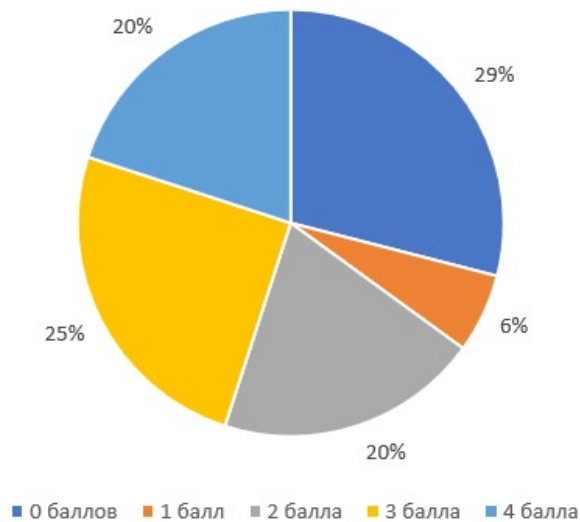


Рисунок 15 - Уровень комплаенса пациентов с ХОБЛ по шкале Мориски – Грина (n = 147).

Результаты тестирования с оценкой комплаенса по шкале Мориски-Грина показали преобладание некомплаентных пациентов с ТМГ = 0-2 балла (81 человек, 55%). При анализе влияния алкоголизма на уровень комплаенса с оценкой корреляционных взаимосвязей получена тенденция к падению кооперативности с прогрессом САЗ ( $\rho = -0,49$ ,  $p < 0,001$ ). 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,  $\chi^2 = 17,19$ ,  $p < 0,001$ ).

Известно, что отказ от сигарет является одним из самых сложных этапов лечения ХОБЛ, так как напрямую зависит от мотивации и волевых усилий пациента. Сопутствующий САЗ, согласно полученным ранее результатам, препятствует прекращению курения. В связи с этим 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 8.

**Таблица 8 - Уровень никотиновой зависимости, актуальная табачная нагрузка и уровень комплаенса у пациентов с ХОБЛ и САЗ,  $n = 147$ .**

Параметры, МЕ [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

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, САТ-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 9.

**Таблица 9 - Уровень субъективной симптоматики у пациентов с разным уровнем кооперативности на фоне алкоголизма,  $n = 147$ .**

Параметры, МЕ [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
САТ, 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

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. Вне зависимости от уровня комплаенса, лица с тяжелой алкоголизацией имели результаты по САТ-тесту - на 6-9 баллов, по mMRC на 1 балл меньше по сравнению с контрольной группой. Ранее в ходе исследования получена тенденция к недооценке субъективных симптомов ХОБЛ больными с сопутствующим тяжелым алкоголизмом. Высокий уровень кооперативности не ассоциировался с более критичным восприятием своего состояния этой категорией пациентов.

Хроническая бронхиальная обструкция чаще всего возникает в ответ на длительное воздействие табачного дыма. В связи с этим один из наиболее значимых этапов терапии ХОБЛ напрямую зависит от усилий больного, направленных на отказ от сигарет. При изучении аспектов курения на фоне роста кооперативности у пациентов с отсутствием либо начальной стадией алкоголизма получена положительная динамика в виде снижения уровня НЗ и значительного сокращения потребления сигарет – медианы ТФ составили 6 и 5 баллов, медианы показателей ИКЧ – 220 и 120 единиц в группе контроля и в страте лиц с САЗ II и III стадии соответственно.

Для лиц с тяжелыми формами САЗ приверженность терапии в меньшей степени распространялась на отношение к табаку — больные практически не снизили интенсивность курения и уровень НЗ: большинство пациентов как при низком, так и при высоком уровне кооперации имели сильную и очень сильную НЗ (медианы ТФ составили 7 баллов, ИКЧ – 240 единиц как при низком, так и при достаточно высоком уровне кооперации).

Как среди некомплаентных, так и среди лиц, заявивших о достаточно высокой кооперативности, алкоголизация ассоциировалась с большими показателями никотиновой зависимости и интенсивности курения – среди лиц с низким комплаенсом медианы ТФ составили 6 и 7 баллов, ИКЧ – 220 и 240 единиц у лиц группы контроля и с САЗ II, III соответственно; в группе с высоким комплаенсом - медианы ТФ составили 5 и 7 баллов, ИКЧ – 120 и 240 баллов у лиц группы контроля и с САЗ II, III соответственно.

Указанная закономерность соотносится с накопленными данными. Формирование алкогольной и никотиновой зависимости имеет много общего в морфологических, психопатологических, поведенческих аспектах, наблюдаются эффекты взаимопотенцирования аддикций [26, 146]. Это обуславливает большие трудности при отказе от сигарет у лиц с сочетанной патологией, в том числе заявивших о следовании врачебным назначениям. Традиционно группу риска по низкой вероятности прекращения курения составляют пациенты с высоким уровнем НЗ, имеющимися ААР и низким комплаенсом. Полученные данные позволяют отнести в нее так же лиц с алкоголизмом II и III стадии, заявивших о высокой приверженности терапии.

В ходе нашего исследования обращала на себя внимание более позитивная оценка субъективных симптомов ХОБЛ пациентами с САЗ II и III стадий. Тенденция не зависела от заявленного комплаенса.

При низком уровне кооперации (ТМ = 0-2 балла) наблюдалось снижение уровня одышки и ограничения привычной активности на фоне тяжелого алкоголизма: в группе контроля более половины пациентов демонстрировали наличие одышки ( $mMRC_{CA30-I} > 1$  балла) и ограничение бытовой активности ( $CAT_{CA30-I} > 10$ ), тогда как большинство лиц с САЗ II, III стадии заявили о бессимптомном течении ХОБЛ.

При заявленной высокой готовности к сотрудничеству (ТМГ = 3-4 балла) прослеживалась аналогичная закономерность – лица с тяжелым алкоголизмом демонстрировали меньший уровень симптомов при анкетировании – медианы САТ-теста составили 18 и 9 баллов, уровня одышки по шкале mMRC – 2 и 1 балл соответственно в группе контроля и в страте лиц с САЗ II, III стадии.

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. Приверженность к соблюдению данных рекомендаций представлена на рисунке 16.

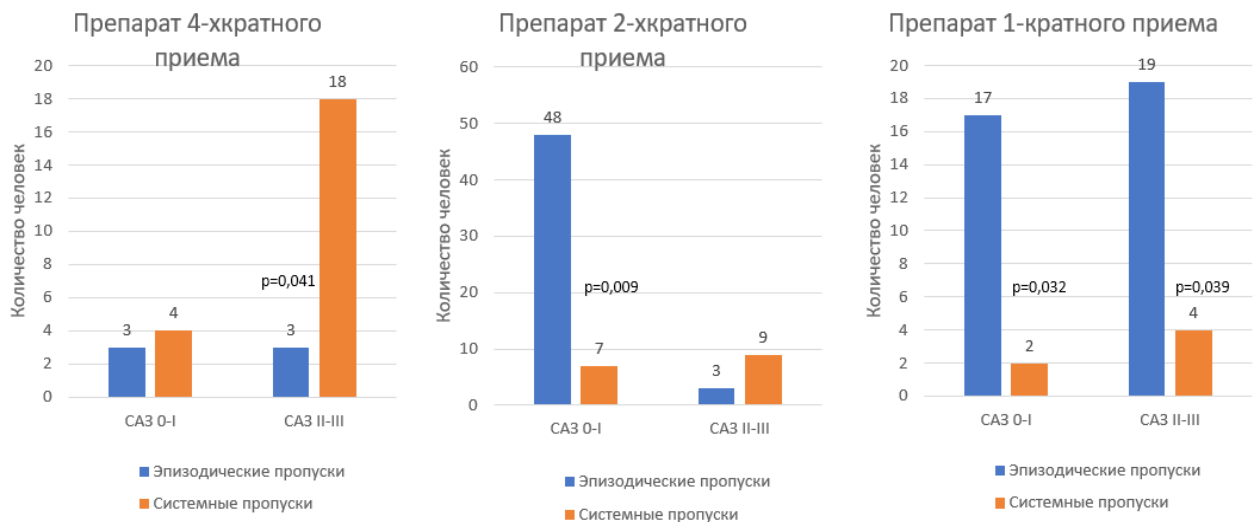


Рисунок 16 – Соблюдение режима терапии зависимости от кратности приема ингалятора, n=147.

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. Полученный результат соотносится с имеющимися литературными данными: назначение комбинированных препаратов для однократного приема связана с высоким комплаенсом и лучшими результатами терапии [36, 58, 96].

**Заключение по главе.** Таким образом, у пациентов с ХОБЛ наличие алкогольной зависимости следует рассматривать как фактор падения комплаенса. Больные с САЗ II, III стадии в меньшей степени были склонны к ограничению

курения по сравнению с лицами с СА30-I, вне зависимости от заявленного уровня кооперативности. Результат анкетирования по шкале Мориски-Грина так же не сказался на особенностях восприятия симптомов ХОБЛ — пациенты с СА3 II, III стадий отмечали лучший субъективный статус по сравнению с контрольной группой. Назначение препаратов с однократным режимом дозирования ассоциировалось с большей приверженностью к соблюдению рекомендаций вне зависимости от приверженности алкоголю.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день хроническая обструктивная болезнь легких представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с высокой распространенностью и неуклонным ростом летальности как в Российской Федерации, так и во всем мире [50, 106, 200]. Проблема злоупотребления алкоголем ассоциируется с тяжелым медицинским и социальным бременем. По данным наркологической службы России тяжелой алкоголизации подвержено до 0,9% населения страны, 1,1% россиян в 2018 году обратились за медицинской помощью по поводу последствий злоупотребления спиртным [14]. Негативное влияние на диагностические процессы, клинические проявления и проведение лечебных мероприятий при хронических соматических заболеваниях послужило основанием для данного исследования.

Целью исследования явилось повышение эффективности диагностических мероприятий, определяющих тяжесть состояния пациентов и прогноз у больных хронической обструктивной болезни легких, подверженных алкогольной зависимости.

В соответствии с целью были сформулированы следующие задачи:

- 1) Провести сравнительную оценку клинических проявлений и функциональных данных у пациентов ХОБЛ в зависимости от наличия у них синдрома алкогольной зависимости.
- 2) Изучить особенности распределения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по классификационным стратам А, В, С, D при наличии синдрома алкогольной зависимости.
- 3) Оценить прогноз риска смерти по шкале BODE у пациентов с хронической обструктивной болезнью 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.

В рамках выполнения диссертационной работы на базе центра респираторной медицины ОГБУЗ «Клиническая больница №1» обследовано 147 пациентов ХОБЛ, из которых 56 человек страдали алкоголизмом II или III стадии, 91 человек – страдали алкоголизмом I стадии, либо не были подвержены САЗ, и составили контрольную группу.

При рассмотрении влияния САЗ на клинические проявления и функциональные данные пациентов с ХОБЛ рассмотрены результаты анкетирования по шкалам mMRC, CAT (оценка одышки и самочувствия) у пациентов с ХОБЛ в группах с разными стадиями САЗ. В отношении лиц с ХОБЛ I, II степени получена тенденция к более положительной оценке картины болезни на фоне сопутствующего САЗ II, III стадий: большинство обследованных этой страты заявили как о минимальном уровне одышки (mMRC = 0-1 балл в 84% случаев,  $p < 0,001$ ), так и об отсутствии значимого ограничения бытового дискомфорта (CAT = 0-10 баллов в 88% случаев,  $p < 0,001$ ). Доля лиц с отсутствием симптомов по каждой шкале в когорте пациентов с тяжелым алкоголизмом превышала аналогичные показатели в контрольной группе: mMRC = 0-1 балл у 84% и 56% пациентов,  $p = 0,005$ ; CAT = 0-10 баллов у 88% и 46% пациентов соответственно,  $p < 0,001$ . Указанное соотношение формирует картину более благоприятного течения ХОБЛ на фоне САЗ. При этом оценка толерантности физической нагрузки не показала увеличения пройденного за 6 минут расстояния на фоне тяжелого алкоголизма, ожидаемого в связи с молодым возрастом и отсутствием симптомов ХОБЛ — медианы дистанции в 6MWT составили 286,20м для группы с САЗ II, III стадий, и 253,00м для группы с САЗ 0 и I стадии,  $p > 0,05$ . Таким образом, можно предполагать ухудшение соматического статуса лиц с алкогольной зависимостью.

Полученные данные свидетельствуют в пользу недооценки пациентом тяжести своего состояния, снижения порога критического осмысления угрозы здоровью и жизни, что достаточно типично для лиц, подверженных алкоголизации.

Относительно пациентов с FEV1 < 50% алкоголизация не оказывала существенного влияния на результаты анкетирования: как в группе с САЗ II-III, так и в контрольной страте преобладали лица с выраженной одышкой, mMRC > 1

(77% и 91% соответственно,  $p > 0,05$ ) и значительным ограничением бытовой активности - с САТ  $> 10$  (77% и 94% соответственно,  $p > 0,05$ ). По всей вероятности, бронхиальная обструкция явилась ключевым фактором, определившим тяжесть состояния и характер субъективной картины болезни пациентов. Сопоставимые данные анкетирования и шаговой пробы при значительно более молодом возрасте пациентов с ХОБЛ III, IV степени и САЗ II, III стадии по сравнению с контрольной группой (медианы возраста составили 60 и 63,5 лет соответственно,  $p = 0,013$ ) косвенно свидетельствовали в пользу ухудшения соматического статуса на фоне прогресса алкоголизма, что также соответствует имеющимся научным данным.

Вне зависимости от уровня алкоголизации прослеживался большой субъективный респираторный дискомфорт у лиц с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения по сравнению с группой с  $FEV_1 \geq 50\%$ , что согласуется с общепринятыми представлениями и свидетельствует о диагностической ценности методик.

Особенности субъективного восприятия болезни сказались на определении фенотипа ХОБЛ у пациентов с сопутствующим САЗ II, III стадии. При анализе характера распределения классификационных страт получено преобладание группы А в общей совокупности. Отмечено, что распределение фенотипических страт А, В, С, D среди лиц с алкогольной зависимостью II и III стадий составило 64%, 11%, 2%, 23%. Аналогичные показатели в контрольной группе составили 28%, 32%, 2%, 39%.

Такое распределение фенотипов отличалось от данных эпидемиологических исследований. Среди пациентов Российской Федерации по результатам анализа 2015 года доля пациентов с «малосимптомным» течением болезни была крайне мала (группы А и С – 1,44% и 1,80% соответственно), значительно преобладала страта наиболее тяжелых больных (группа D – 74,35%). Группа В – лица с умеренными нарушениями вентиляции, редкими обострениями и обилием симптомов – составила 22,41% [30]. При изолированном рассмотрении распределения классификационных страт в группах с тяжелой алкогольной

болезнью и контрольной когортой лиц с СА30-I стадии, сделан вывод о взаимосвязи полученных результатов с алкогольной зависимостью.

При выраженной алкоголизации у пациентов с ХОБЛ преобладает страта А ( $p < 0,001$ ), у лиц с отсутствием алкогольной зависимости или I стадией преобладала страта D.

Полученные в ходе исследования результаты связаны с описанной ранее тенденцией к недооценке тяжести субъективной симптоматики на фоне тяжелого алкоголизма. При этом отмечено, что наличие выраженных субъективных симптомов ХОБЛ у лиц с синдромом алкогольной зависимости II и III стадии зачастую ассоциируется с более низкими показателями легочной вентиляции и дистанции в шаговой пробе. Среди «полисимптомных» пациентов с СА3II-III 33% страдали ХОБЛ I и II степени, и 67% - ХОБЛ III и IV степени тяжести, тогда как в группе контроля эти показатели составили 48 % и 52% соответственно. Расстояние, пройденное за 6 минут, у «полисимптомных» пациентов оказалось меньше по сравнению с «малосимптомными» больными на 58,6% у лиц с СА3II-III, и на 34,5% - в группе контроля.

При анализе информативности шкалы BODE не выявлено какого-либо влияния алкогольной болезни на закономерную корреляционную взаимосвязь суммарного показателя индекса и степени тяжести ХОБЛ. При анализе отдельных критериев индекса выявлено ряд особенностей, лежащих в основе информативности конечной оценки прогноза.

В группе с благоприятным прогнозом – BODE = 0-2 балла, - пациенты с СА3 II-III стадии продемонстрировали сопоставимый уровень одышки по шкале mMRC, значительно лучшие спирометрические показатели, и отсутствие ожидаемого роста дистанции в шаговой пробе — для диспноэ показатели медианы составили 1 балл в обеих группах, для FEV1 — 68% и 81%, для 6MWT - 318м и 315,6м в стратах с СА30-I и СА3II-III соответственно. Уровень толерантности к нагрузке лиц с СА3II-III, сопоставимый с показателем больных группы СА30-I старшего возраста и худшими респираторными показателями, отражает негативные последствия алкогольной болезни.

Тяжелый алкоголизм, сопутствующий ХОБЛ отягощенного течения (7-10 баллов по шкале BODE), ассоциировался с тенденцией к падению легочной вентиляции (медианы FEV1 составили 28% при САЗII-III и 36% - при САЗ0-I соответственно), и выраженной гипотрофией (медианы ИМТ<sub>САЗ0-I</sub> = 24,91 кг/м<sup>2</sup>; ИМТ<sub>САЗII-III</sub> = 18,10 кг/м<sup>2</sup>).

Обнаруженная тенденция к выявлению сходного риска летальности в относительно молодом возрасте, значительному снижению легочной вентиляции и гипотрофии при тяжелом течении ХОБЛ на фоне САЗ II, III стадий, позволяет говорить об отягощенном течении ХОБЛ у этой категории пациентов и соответствует современным представлениям о патогенезе и клинических аспектах ААР.

При анализе аспектов табакокурения выявлено преобладание пациентов с очень сильной никотиновой зависимостью (32%) в исследуемой выборке. Так же получено, что доля лиц с САЗ II и III стадий неуклонно возрастала в стратах, выделенных согласно прогрессу никотиновой зависимости, вплоть до 51% в когорте с очень сильной НЗ. Результат свидетельствовал о тенденции к однонаправленному прогрессированию зависимостей.

Как следствие со направленного прогрессирования зависимостей и роста потребления сигарет на фоне алкоголизма, сопоставимые уровни НЗ формировались у лиц с САЗ II, III стадии в более молодом возрасте и на фоне несколько меньшей предшествующей табачной нагрузкой по сравнению с больными контрольной группы.

С целью изучения влияния алкоголизма на кооперативность пациентов с ХОБЛ проведено анкетирование по тесту Мориски-Грина. Получено, что 55,1% участников демонстрировали низкий уровень кооперативности (ТМГ = 0-2 балла).

Алкогольная болезнь, согласно данным нашего исследования, ассоциировалась с падением комплаенса. Медианы полученных при анкетировании показателей составили 0,00 баллов в группе с САЗII и III стадии, и 3,00 балла в контрольной группе ( $p < 0,001$ ).

Наблюдалась отрицательная корреляционная взаимосвязь результатов теста Мориски-Грина и уровня алкоголизации ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,001$ ), а также значительное превышение доли больных с низким уровнем кооперации (ТМГ = 0-2 балла) в группе с САЗII-III аналогичного показателя в контрольной группе (77% и 42% соответственно,  $p < 0,05$ ).

При изучении аспектов курения на фоне роста кооперативности у пациентов с отсутствием либо начальной стадией алкоголизма получена положительная динамика в виде снижения уровня НЗ и значительного сокращения потребления сигарет, медианы показателей ТФ составили 6 и 5 баллов ( $p > 0,05$ ), ИКЧ – 220 и 120 единиц ( $p < 0,001$ ).

Для лиц с тяжелыми формами САЗ приверженность терапии в меньшей степени распространялась на отношение к табаку — больные практически не снизили интенсивность курения и уровень НЗ: большинство пациентов как при низком, так и при высоком уровне кооперации имели сильную и очень сильную НЗ (медиана ТФ составила 7 баллов), и интенсивно курили - медиана ИКЧ составила 240 единиц ( $p > 0,05$ ). Эти показатели были выше аналогичных в контрольной группе, вне зависимости от уровня комплаенса.

В ходе нашего исследования обращала на себя внимание более позитивная оценка субъективных симптомов ХОБЛ пациентами с САЗ II и III стадий. Тенденция не зависела от заявленного комплаенса.

При низком уровне кооперации (ТМ = 0-2 балла) наблюдалось снижение уровня одышки и ограничения привычной активности на фоне тяжелого алкоголизма: в группе с САЗ0-I более половины пациентов демонстрировали наличие одышки ( $mMRC_{САЗ0-I} > 1$  балла) и ограничение бытовой активности ( $САТ_{САЗ0-I} > 10$ ), тогда как большинство лиц с САЗII-III заявили о бессимптомном течении ХОБЛ.

При заявленной высокой готовности к сотрудничеству (ТМГ = 3-4 балла) прослеживалась аналогичная закономерность – лица с тяжелым алкоголизмом демонстрировали меньший уровень симптомов при анкетировании: медианы одышки составили 2 и 1 балл по шкале mMRC ( $p = 0,022$ ), уровня бытового



дискомфорта – 18 и 9 баллов ( $p = 0,012$ ) в группе контроля и среди пациентов с САЗ II и III стадий.

Применение препаратов с однократным режимом дозирования ассоциировалось с большей приверженностью терапии: 17 из 19 пациентов контрольной группы и 19 человек из 23 сообщили о минимальных эпизодических отклонениях от назначенного режима приема ингалятора ( $p=0,032$  и  $p=0,039$  соответственно).

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких легкого и средне-тяжелого течения 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 А, В, С, Д. При алкогольной зависимости II и III стадий распределение пациентов с хронической обструктивной болезнью в страту А составило 64% против 28% для пациентов без алкоголизации, в страту В 11% против 32%, в страту С 2% для обеих групп, в группу Д 23% против 39% соответственно при достоверности различий для групп А, В и Д.

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; при этом сопоставимый риск летальности от хронической обструктивной болезни легких у пациентов с алкоголизмом II и III стадии 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 с снижением порога критичности к своему состоянию и демонстрацией 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 фенотипа 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 ИСПОЛЬЗОВАННЫХ 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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, В. В. Архипов, А. С. Белевский [и др.] // Пульмонология. — 2019. - №3. - С. 334-345.
2. Автономов, Д. А. Концептуализации аддиктивного влечения у пациентов с алкогольной зависимостью: методы оценки, диагностики и психокоррекционной работы. Часть I / Д. А. Автономов, Т. П. Перцева // Наркология. - 2016. - № 4. - С. 58-67
3. Бараненкова, Т. А. Влияние алкоголизации населения на трудовой потенциал российского общества / Т. А. Бараненкова // Вестник Института экономики РАН. - 2019. - №2. — С. 93-105. doi:10.24411/2073-6487-2019-10020
4. Белоцерковская, Ю. Г. Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких / Ю. Г. Белоцерковская, А. И. Синопальников, А. Г. Романовских, И. П. Смирнов // Фарматека. - 2019. - № 5. - С. 17-28. doi: 10.18565/pharmateca.2019.5.17-28
5. Бойцов, С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С. А. Бойцов, А. Д. Деев, С.А. Шальнова // Терапевтический архив. - 2017. - Т. 89, №1. - С. 5-13. doi:10.17116/terarkh20178915-13
6. Буркин, М. М. Моделирование влияния индикаторов социального стресса на демографические процессы в регионах Российской Федерации / М. М. Буркин, Е. В. Молчанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2017. - Т. 117, №1. - С. 43-49. doi:10.17116/jnevro20171171143-49
7. Визель, А. А. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – от истоков к современности (исторический обзор литературы) / А. А. Визель, И. Ю. Визель, Н. Б. Амиров // Туберкулез и болезни легких. - 2019. – Т. 97, №2. - С. 42-49. doi 10.21292/2075-1230-2019-97-2-42-49
8. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С.

Белевского. - М.: Российское респираторное общество, 2014. - 92 с.

9. Голенков, А.В. Клинико-психологическое исследование табачной зависимости у больных алкоголизмом / А. В. Голенков, В. А. Козлов, С. П. Сапожников, И. Н. Трофимова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2015. - №4. - С. 40-45. doi: 10.17116/jnevro20151154240-45.

10. Жукова, О. В. Статистическая зависимость между курением и частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких / О. В. Жукова, С. В. Кононова, Т. М. Коньшкина // Профилактическая медицина. - 2019. – Т. 22, № 1. – С. 79-83. <https://doi.org/10.17116/profmed20192201179>

11. Зайцев, А. А. Обострение хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, основы диагностики, режимы антибактериальной терапии [электронный ресурс] / А. А. Зайцев, Е. В. Крюков // Практическая пульмонология. - 2017. - №4. URL: <https://goo-gl.su/K4QlaU> (дата обращения: 19.10.2019).

12. Иванец, Н. Н. Наркология: национальное руководство / Н. Н. Иванец, А. П. Анохина, М. А. Винникова – М.: Гэотар–Медиа, 2016. – 944 с.

13. Каменева, Н. Н. Современный подход к лечению токсической алкогольной энцефалопатии / Н. Н. Каменева, В. А. Куташов // Молодой ученый. – 2015. – №19. – С. 274-277.

14. Киржанова, В. В. Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2017-2018 годах: Аналитический обзор / В. В. Киржанова, Н. И. Григорова, В. Н. Киржанов, О. В. Сидорюк - М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2020. – 188 с.

15. Козлов, Е. В. Хроническая обструктивная болезнь легких как социально-экономическое бремя взрослого населения (научный обзор) / Е. В. Козлов, Е. В. Деревянских, Н. А. Балашова, Р. А. Яскевич [и др.] // В мире научных открытий. - 2018. - Т. 10, № 3. - С. 180-199. doi:10.12731/wsd-2018-3-180-199

16. Кузьменков, А. Ю. Анализ типичности воздействия привычных интоксикаций на пациентов с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких / А. Ю. Кузьменков, Д. В. Недзимовская, М. А. Матусков // Вестник

Смоленской государственной медицинской академии. - 2014. - Т. 13, № 2. - С. 80-83.

17. Лукина, Ю. В. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками / Ю. В. Лукина, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутищенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2016. - Т. 12, №1. - С. 63-65

18. Надеждин, А. В. Зависимость от никотина: диагностика и лечение / А. В. Надеждин, Е. Ю. Тетенова, Е. В. Шарова // Медицина. - 2016. - №3. - С. 164-189

19. Новый доклад ЕРБ ВОЗ: смертность, связанная с употреблением алкоголя, снизилась в Российской Федерации благодаря строгим мерам контроля над алкогольной продукцией [электронный ресурс] // официальный сайт ВОЗ, Европейское региональное бюро. - 2019. URL: <https://goo-gl.su/GyzPQ> (дата обращения 15. 12. 2019г.)

20. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Смоленской области в 2018 году: Материалы к государственному докладу. – Смоленск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Смоленской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Смоленской области, 2019. – 189 с.

21. Павлов, А. Л. Клиническая патоморфология и танатогенез различных форм алкогольной интоксикации / А. Л. Павлов, А. А. Савин, Д. В. Богомоллов, А. З. Павлова, [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. - 2018. - Т. 61, № 3. - С. 11-14. doi:10.17116/sudmed2018613-14

22. Сахарова, Г. М. Эффективные воздействия при прекращении потребления табака: обзор литературы / Г. М. Сахаров, Н. С. Антонов, О. О. Салагай // Лечебное дело. - 2017. - №4. - С. 57-66

23. Степанова, О. П. Психологические особенности людей, зависимых от психоактивных веществ / О. П. Степанова, Г. В. Слепухина, Т. А. Безенкова // Азимут научных исследований: педагогика и психология. - 2018. - Т.7, №4. - С. 355-357.

24. Суховская, О. А. Практический алгоритм по отказу от курения табака / О. А. Суховская // Практическая пульмонология. - 2018. - №2. - С.30-32.



25. Abdelgawad, I. Y. Leveraging the cardio-protective and anticancer properties of resveratrol in cardio-oncology / I. Y. Abdelgawad, M. K. O. Grant, B. N. Zordoky // *Nutrients*. - 2019. - Vol. 11, Issue 3:627. doi:10.3390/nu11030627
26. Adams, S. Psychopharmacology of tobacco and alcohol comorbidity: a review of current evidence / S. Adams // *Curr. Addict. Rep.* - 2017. - Vol. 4, Issue 1. - P. 25–34. doi: 10.1007/s40429-017-0129-z
27. Afshar, M. Exhaled nitric oxide levels among adults with excessive alcohol consumption / M. Afshar, J. A. Poole, G. Cao, R. Durazo [et al.] // *Chest*. - 2016. - Vol. 150, Issue 1. - P. 196-209. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.642.
28. Aisanov, Z. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment / Z. Aisanov, S. Avdeev, V. Arkhipov, A. Belevskiy [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2018.- Vol. 13. - P. 183–187. doi:10.2147/COPD.S153770
29. Andrianopoulos, V. Cognitive impairment in COPD: should cognitive evaluation be part of respiratory assessment? / V. Andrianopoulos, R. Gloeckl, I. Vogiatzis, K. Kenn // *Breathe (Sheff)*. - 2017. - Vol. 13, Issue 1. - P. 1–9. doi: 10.1183/20734735.001417
30. Arkhipov, V. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial / V. Arkhipov, D. Arkhipova, M. Miravittles, A. Lazarev, E. Stukalina // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. - Vol. 12. - P. 3255-3262. doi: 10.2147 / COPD.S142997
31. Arvers, P. Alcohol consumption and lung damage: Dangerous relationships / P. Arvers // *Rev. Mal. Respir.* - 2018. - Vol. 35, Issue 10. - P. 1039-1049. doi: 10.1016/j.rmr.2018.02.009.
32. Bernhardt, N. Impulsive decision making in young adult social drinkers and detoxified alcohol-dependent patients: a cross-sectional and longitudinal study / N. Bernhardt, S. Nebe, S. Pooseh, M. Sebold [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* - 2017. - Vol. 41, Issue 10. - P. 1794-1807. doi: 10.1111/acer.13481.
33. Beulens, J. W. J. Moderate alcohol consumption is associated with lower chronic disease burden expressed in disability-adjusted life years: a prospective cohort study / J.

W. J. Beulens, H. P. Fransen, E. A. Struijk, J. M. A. Boer [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* - 2017. - Vol. 32, Issue 4. - P. 317–326. doi: 10.1007/s10654-017-0247-x

34. Bishehsari, F. Alcohol and gut-derived inflammation / F. Bishehsari, E. Magno, G. Swanson, V. Desai [et al.] // *Alcohol Res.* - 2017. - Vol. 38, Issue 2. - P. 163–171.

35. Bloomfield, K. Drinking patterns at the sub-national level: What do they tell us about drinking cultures in European countries? / K. Bloomfield, U. Grittner, L. Kraus, D. Piontek // *Nordisk Alkohol Nark.* - 2017. - Vol. 34, Issue 4. - P. 342–352. doi:10.1177/1455072517712820

36. Bogart, M. Medication adherence and persistence in chronic obstructive pulmonary disease patients receiving triple therapy in a USA commercially insured population / M. Bogart, R. H. Stanford, F. Laliberté, G. Germain et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2019. - Vol. 14. - P. 343–352. doi:10.2147/COPD.S184653

37. Brat, K. Respiratory parameters predict poor outcome in COPD patients, category GOLD 2017 B / K. Brat, M. Plutinsky, K. Hejduk, M. Svoboda [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2018. - Vol. 13. - P. 1037–1052. doi: 10.2147/COPD.S147262

38. Burgraff, N. J. Ventilatory and integrated physiological responses to chronic hypercapnia in goats // N. J. Burgraff, S. E. Neumueller, K. Buchholz, T. M. Langer [et al.] // *Physiol.* - 2018. - Vol. 596, Issue 22. - P. 5343-5363. doi: 10.1113/JP276666.

39. Burton, R. No level of alcohol consumption improves health / R. Burton, N. Sheron // *The Lancet.* - 2018. - Vol. 392, Issue 10152. - P. 987-988. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31571-X

40. Calderazzo, M. A. Inflammation and infections in unreported chronic obstructive pulmonary disease exacerbations / M. A. Calderazzo, M. Trujillo-Torralbo, L. J. Finney, A. Singanayagam [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2019. - Vol. 14. - P. 823–832. doi: 10.2147/COPD.S191946

41. Calhoun, S. The clinician-patient working alliance: Is it a significant predictor of psychiatric medication adherence in a sample of recently released parolees? / S. Calhoun // *J. Forens. Psychiatry Psychol.* - 2018. - Vol. 29, Issue 5. - P. 782–793. doi:10.1080/14789949.2018.1477976

42. Castillo, J. M. The regional geography of alcohol consumption in England:

Comparing drinking frequency and binge drinking / J. M. Castillo, S. Jivraj, L. Ng Fat // *Health Place*. - 2017. - Vol. 43. - P. 33-40. doi: 10.1016/j.healthplace.2016.11.007.

43. Chan, S.M. H. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies / S.M. H. Chan, S. Selemidis, S. Bozinovski, R. Vlahos // *Pharmacol. Ther.* – 2019. – Vol. 198. – P. 160-188. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013.

44. Cheng, S. L. Comparison between COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities and medical resources utilization in COPD patients / S. L. Cheng, C. H. Lin, C. C. Wang, M. C. Chan [et al.] // *J. Formos. Med. Assoc.* - 2019. - Vol. 118, Issue 1. - P. 429-435. doi: 10.1016/j.jfma.2018.06.018.

45. Chitty, A. Acute epiglottitis with concurrent pneumonia and septic shock in an alcoholic adult patient / A. Chitty, K. Taylor // *Clin. Pract. Cases Emerg. Med.* - 2018. - Vol. 2, Issue 4. - P. 338-340. doi: 10.5811/cpcem.2018.9.39280

46. Cho, W. COPD as a disease of immunosenescence / W. Cho, C. G. Lee, L. K. Kim // *Yonsei Med. J.* - 2019. - Vol. 60, Issue 5. - P. 407–413. doi: 10.3349/ymj.2019.60.5.407

47. Choe, Y. M. Combination of the CAGE and serum gamma-glutamyl transferase: an effective screening tool for alcohol use disorder and alcohol dependence / Y. M. Choe, B. C. Lee, I. G. Choi, G. H. Suh [et al.] // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* - 2019. - Vol. 15. - P. 1507-1515. doi:10.2147/NDT.S203855

48. Chung, T. Adolescent Binge Drinking / T. Chung, K. G. Creswell, R. Bachrach, D. B. Clark [et al.] // *Alcohol Res.* - 2018. - Vol. 39, Issue 1. - P. 5–15.

49. Costardi, J. V. A review on alcohol: from the central action mechanism to chemical dependency / J. V. Costardi, R. A. Nampo, G. L. Silva, M. A. Ribeiro [et al.] // *Rev. Assoc. Med. Bras. (1992)*. - 2015. - Vol. 61, Issue 4. - P. 381-387. doi: 10.1590/1806-9282.61.04.381.

50. Chuchalin, A. G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A. G. Chuchalin, N. Khaltayev, N. S. Antonov, D. V. Galkin, L. G. Manakov, P. Antonini [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2014. - Vol. 9,

Issue 1. - P. 963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283.

51. Cross, S. J., Lotfipour S., Leslie F. M. Mechanisms and genetic factors underlying co-use of nicotine and alcohol or other drugs of abuse / S. J. Cross, S. Lotfipour, F. M. Leslie // *Am. J. Drug Alcohol Abuse*. - 2017. - Vol. 43, Issue 2. - P. 171–185. doi: 10.1080/00952990.2016.1209512

52. Crowell, K. T. Decreased whole-body fat mass produced by chronic alcohol consumption is associated with activation of S6K1-mediated protein synthesis and increased autophagy in epididymal white adipose tissue / K. T. Crowell, J. L. Steiner, C. S. Coleman, C. H. Lang // *Alcohol Clin. Exp. Res.* - 2016. - Vol. 40, Issue 9. - P. 1832–1845. doi: 10.1111/acer.13159.

53. Csibi, M. The presence and stability of nicotine dependence symptoms among adolescents after the implementation of a smoking prevention program [электронный ресурс] / M. Csibi, S. Csibi, G. E. Khalil, Z. Ábrám [et al.] // *Tob. Induc. Dis.* - 2019. - Vol. 17. doi: 10.18332/tid/100556

54. Cui, Y. Changes in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ABCD groups and the impact of regrouping on treatment: a comparison of 2017 and 2014 / Y. Cui, P. Chen, Zh. Dai, Y. Chen // *Chin. Med. J. (Engl.)*. - 2018. - Vol. 131, Issue 9. - P. 1113–1114.

55. Davis, B. C. Effects of alcohol on the brain in cirrhosis: beyond hepatic encephalopathy / B. C. Davis, J. S. Bajaj // *Alcoholism Clin. Exp. Res.* - 2018. - Vol. 42, Issue 4. - P. 660-667. doi: 10.1111/acer.13605

56. Dawson, A. Knockout of alpha 5 nicotinic acetylcholine receptors subunit alters ethanol-mediated behavioral effects and reward in mice / A. Dawson, J. T. Wolstenholme, M. A. Roni, V. C. Campbell [et al.] // *Neuropharmacology*. - 2018. - Vol. 138. - P. 341–348. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.06.031

57. Day, E. Alcohol use disorders and the heart / E. Day, J. H. F. Rudd // *Addiction*. - 2019. - Vol. 114, Issue 9. - P. 1670–1678. doi: 10.1111/add.14703

58. Dhamane, A. D. Association between adherence to medications for COPD and medications for other chronic conditions in COPD patients / A. D. Dhamane, P. Schwab, S. Hopson, C. Moretz [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2016. - Vol. 12. -

P. 115–122. doi:10.2147/COPD.S114802

59. D'Souza, M. S. Brain and cognition for addiction medicine: from prevention to recovery neural substrates for treatment of psychostimulant-induced cognitive deficits [электронный ресурс] / M. S. D'Souza // *Front. Psychiatry*. - 2019. - Vol. 10. doi:10.3389/fpsy.2019.00509

60. Duarte-de-Araújo, A. COPD: understanding patients' adherence to inhaled medications / A. Duarte-de-Araújo, P. Teixeira, V. Hespanhol, J. Correia-de-Sousa // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2018. - Vol. 13. - P. 2767–2773. doi:10.2147/COPD.S160982

61. Federico, A. The effects of alcohol on gastrointestinal tract, liver and pancreas: evidence-based suggestions for clinical management / A. Federico, G. Cotticelli, D. Festi, R. Schiumerini [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* - 2015. - Vol. 19, Issue 10. - P. 1922-1940.

62. Fekri, M. S. Cognitive impairment among patients with chronic obstructive pulmonary disease compared to normal individuals / M. S. Fekri, S. Hashemi-Bajgani, A. Naghibzadeh-Tahami, F. Arabnejad // *Tanaffos*. - 2017. - Vol. 16, Issue 1. - P. 34–39.

63. Fini, M. A. Alcohol abuse is associated with enhanced pulmonary and systemic xanthine oxidoreductase activity / M. A. Fini, J. Gaydos, A. McNally, V. Karoor [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* - 2017. - Vol. 313, Issue 6. - P. 1047-1057. doi: 10.1152/ajplung.00570.2016.

64. Fischer, W. Specific, but not general beliefs about medicines are associated with medication adherence in patients with COPD, but not asthma: Cohort study in a population of people with chronic pulmonary disease / W. Fischer, S. Brandstetter, M. Brandl, T. Finger [et al.] // *J. Psychosom Res.* - 2018. - Vol. 107. - P. 46-52. doi: 10.1016/j.jpsychores.2018.02.004.

65. Folch Ayora, A. Comparative analysis of the psychometric parameters of two quality-of-life questionnaires, the SGRQ and CAT, in the assessment of patients with COPD exacerbations during hospitalization: A multicenter study / A. Folch Ayora, L. Macia-Soler, M. I.Orts-Cortés, C. Hernández [et al.] // *Chron. Respir. Dis.* - 2018. - Vol. 15, Issue 4. - P. 374–383. doi:10.1177/1479972318761645

66. Franssen, F. M. E. The physical, mental, and social impact of COPD in a population-based sample: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam [электронный ресурс] / F. M. E. Franssen, D. E. Smid, D. J. H. Deeg, M. Huisman [et al.] // NPJ Prim. Care Respir. Med. - 2018. - Vol. 28. doi: 10.1038/s41533-018-0097-3

67. Fujimoto, Y. Usefulness of the desaturation–distance ratio from the six-minute walk test for patients with COPD / Y. Fujimoto, Y. Oki, M. Kaneko, H. Sakai [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. - 2017. - Vol. 12. - P. 2669–2675. doi: 10.2147/COPD.S143477

68. Furuya, S. A mouse model of alcoholic liver fibrosis-associated acute kidney injury identifies key molecular pathways / S. Furuya, G. A. Chappell, Y. Iwata, T. Uehara [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. - 2016. - Vol. 310. - P. 129–139. doi: 10.1016/j.taap.2016.09.011

69. Fuster, D. Markers of inflammation and mortality in a cohort of patients with alcohol dependence [электронный ресурс] / D. Fuster, A. Sanvisens, F. Bolao, P. Zuluaga [et al.] // Medicine (Baltimore). - 2015. - Vol. 94, Issue 10. doi: 10.1097/MD.0000000000000607.

70. Gambaryan, M. H. Chronic respiratory diseases in the regions of Northern Russia: epidemiological distinctions in the results of a national population study / M. H. Gambaryan, S. A. Shalnova, A. D. Deev, O. M. Drapkina // Int. J. Environ. Res. Public Health. - 2017. - Vol. 14, Issue 8. - P. 841. doi:10.3390/ijerph14080841

71. Gaydos, J. Alcohol abuse and smoking alter inflammatory mediator production by pulmonary and systemic immune cells / J. Gaydos, A. McNally, R. Guo, R. W. Vandivier [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. - 2016. - Vol. 310, Issue 6. - P. 507-518. doi: 10.1152/ajplung.00242.2015.

72. Gaydos, J. The impact of alcohol use disorders on pulmonary immune cell inflammatory responses to *Streptococcus pneumoniae* [электронный ресурс] / J. Gaydos, A. McNally, E. L. Burnham // Alcohol. - 2018. - Vol. 80. - P. 119-130. doi: 10.1016/j.alcohol.2018.08.016

73. Gedebjerg, A. Prediction of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease with the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

2017 classification: a cohort study / A. Gedebjerg, S. K. Szépligeti, L. H. Wackerhausen, E. Horváth-Puhó [et al.] // *Lancet. Respir. Med.* - 2018. - Vol. 6, Issue 3. - P. 204-212. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30002-X

74. Gerke, S. P. An initial assessment of the utility of validated alcohol and drug screening tools in predicting 30-day readmission to adult general medicine wards / S. P. Gerke, J. D. Agle, C. Wilson, R. A. Gassman [et al.] // *Am. J. Med. Qual.* - 2018. - Vol. 33, Issue 4. - P. 397–404. doi:10.1177/1062860617750469

75. Giannitsi, S. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients / S. Giannitsi, M. Bougiakli, A. Bechlioulis, A. Kotsia [et al.] // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* - 2019. - Vol. 13: 1753944719870084. doi:10.1177/1753944719870084

76. Giraldo, L. F. Dynamics of metabolism and decision making during alcohol consumption: modeling and analysis / L. F. Giraldo, K. M. Passino, J. D. Clapp, D. Ruderman // *IEEE Trans. Cybern.* - 2017. - Vol. 47, Issue 11. - P. 3955-3966. doi: 10.1109/TCYB.2016.2593009.

77. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators // *Lancet Respir. Med.* - 2017. - Vol. 5, Issue 9. - P. 691-706. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.

78. Graumam, R. Q. Increased rate of osteoporosis, low lean mass, and fragility fractures in COPD patients: association with disease severity / R. Q. Graumam, M. M. Pinheiro, L. E. Nery, Ch. M. Castro // *Osteoporos Int.* - 2018. - Vol. 29, Issue 6. - P. 1457-1468. doi: 10.1007/s00198-018-4483-z.

79. Griswold, M. G. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Alcohol Collaborators: M. G. Griswold, N. Fullman, C. Hawley, N. Arian [et al.] // *Lancet.* - 2018. - Vol. 392, Issue 10152. - P. 1015-1035. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2.

80. Grochowski, C. Increased aluminum content in certain brain structures is

correlated with higher silicon concentration in alcoholic use disorder / C. Grochowski, E. Blicharska, J. Bogucki, J. Proch [et al.] // *Molecules*. - 2019. - Vol. 24, Issue 9. doi: 10.3390/molecules24091721

81. Guildford, M. J. Modulation of ethanol reward sensitivity by nicotinic acetylcholine receptors containing the  $\alpha 6$  subunit / M. J. Guildford, A. V. Sacino, A. R. Tapper // *Alcohol*. - 2016. - Vol. 57. - P. 65-70. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.08.006.

82. Guo, Y. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease a dose–response meta-analysis [электронный ресурс] / Y. Guo, T. Zhang, Z. Wang, F. Yu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. - 2016. - Vol. 95, Issue 28. doi: 10.1097/MD.0000000000004225

83. Hallgren, M. Physical activity as treatment for alcohol use disorders (FitForChange): study protocol for a randomized controlled trial [электронный ресурс] / M. Hallgren, V. Andersson, O. Ekblom, S. Andréasson // *Trials*. - 2018. - Vol. 19, Issue 1. doi: 10.1186/s13063-017-2435-0.

84. Han, M. Validation of the GOLD 2017 and new 16 subgroups (1A–4D) classifications in predicting exacerbation and mortality in COPD patients / M. Han, T. Hsiue, S. Tsai, T. Huang [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2018. - Vol. 13. - P. 3425–3433. doi: 10.2147/COPD.S179048

85. Hanania, N. A., O'Donnell D. E. Activity-related dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: physical and psychological consequences, unmet needs, and future directions / N. A. Hanania, D. E. O'Donnell // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2019. - Vol. 14. - P. 1127–1138. doi:10.2147/COPD.S188141

86. Holmedahl, N. H. Alcohol at bedtime induces minor changes in sleep stages and blood gases in stable chronic obstructive pulmonary disease / N. H. Holmedahl, B. Øverland, O. Fondenes, I. Ellingsen [et al.] // *Sleep Breath.* - 2015. - Vol. 19, Issue 1. - P. 307-314. doi: 10.1007/s11325-014-1020-y.

87. Holst, C. Alcohol dependence and risk of somatic diseases and mortality: a cohort study in 19 002 men and women attending alcohol treatment / C. Holst, J. S. Tolstrup, H. J. Sørensen, U. Becker // *Addiction*. - 2017. - Vol. 112, Issue 8. P. 1358-1366. doi: 10.1111/add.13799.



88. Hosokawa, K. Effects of acute ethanol intoxication in an ovine peritonitis model [электронный ресурс] / K. Hosokawa, F. Su, F. S. Taccone, E. H. Post [et al.] // *BMC Anesthesiol.* - 2018. - Vol. 18, Issue 1. doi:10.1186/s12871-018-0537-1

89. Hoth, K. F. Alcohol use predicts ER visits in individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) associated COPD / K. F. Hoth, D. W. Ford, R. A. Sandhaus, C. Strange [et al.] // *COPD.* - 2012. - Vol. 9, Issue 4. - P. 417-425. doi: 10.3109/15412555.2012.684414.

90. Hovhannisyan, K. Compliance with the very integrated program (VIP) for smoking cessation, nutrition, physical activity and comorbidity education among patients in treatment for alcohol and drug addiction [электронный ресурс] / K. Hovhannisyan, M. Günther, R. Raffing, M. Wikström [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* - 2019. - Vol. 16, Issue 13. doi: 10.3390/ijerph16132285.

91. Hoyt, L. R. Mitochondrial ROS induced by chronic ethanol exposure promote hyper-activation of the NLRP3 inflammasome / L. R. Hoyt, M. J. Randall, J. L. Ather, D. P. DePuccio [et al.] // *Redox. Biol.* - 2017. - Vol. 12. - P. 883–896. doi: 10.1016/j.redox.2017.04.020

92. Huang, A. X. Plasma inflammatory cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- $\alpha$  levels correlate with pulmonary function in patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Overlap Syndrome / A. X. Huang, L. W. Lu, W. J. Liu, M. Huang // *Med. Sci. Monit.* - 2016. - Vol.9, Issue 22. - P. 2800-2808.

93. Huang, Y. J. Understanding the role of the microbiome in chronic obstructive pulmonary disease: principles, challenges, and future directions / Y. J. Huang, J. R. Erb-Downward, R. P. Dickson, J. L. Curtis [et al.] // *Transl. Res.* - 2017. - Vol. 179. - P. 71–83. doi:10.1016/j.trsl.2016.06.007

94. Humenberger, M. Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / M. Humenberger, A. Horner, A. Labek, B. Kaiser [et al.] // *BMC Pulm. Med.* - 2018. - Vol. 18, Issue 1. - P. 163. doi:10.1186/s12890-018-0724-3

95. Iranpour, A. A review of alcohol-related harms: a recent update / A. Iranpour, N. Nakhaee // *Addict Health.* - 2019. - Vol. 11, Issue 2. - P. 129–137.

doi:10.22122/ahj.v11i2.225

96. Jardim, J. R. The importance of inhaler adherence to prevent COPD exacerbations [электронный ресурс] / J. R. Jardim, O. A. Nascimento // *Med. Sci. (Basel)*. - 2019. - Vol. 7, Issue 4. doi:10.3390/medsci7040054

97. Jargin, S. Alcohol consumption in Russia and some aspects of public health [электронный ресурс] / S. Jargin // *International Journal of High Risk Behaviors and Addiction*. - 2016, - Vol. 5, Issue 1. doi:10.5812/ijhrba.26617

98. Jaswal, S. Association of adiponectin with lung function impairment and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease / S. Jaswal, V. Saini, J. Kaur, S. Gupta [et al.] // *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.* - 2018. - Vol. 8, Issue 1. - P. 14–18. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR\_65\_17

99. Jeong, J. E. Gender-specific association between alcohol consumption and stress perception, depressed mood, and suicidal ideation: The 2010-2015 KNHANES / S. H. Joo, C. Hahn, D. J. Kim [et al.] // *Psychiatry Investig.* - 2019. - Vol. 16, Issue 5. - P. 386-396. doi: 10.30773/pi.2019.02.28.

100. Jo, Y. S. Comparison of COPD Assessment Test and Clinical COPD Questionnaire to predict the risk of exacerbation / Y. S. Jo, H. I. Yoon, D. K. Kim, C. G. Yoo [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2017. - Vol. 13. - P. 101–107. doi:10.2147/COPD.S149805

101. Kaleta, D. Patterns of nicotine dependence in four Eastern European countries [электронный ресурс] / D. Kaleta, K. Polańska, P. Korytkowski, B. Usidame [et al.] // *BMC Public Health*. - 2015. - Vol. 15. doi:10.1186/s12889-015-2537-0

102. Kaluza, J. Alcohol consumption and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study of men / J. Kaluza, H. R. Harris, A. Linden, A. Wolk // *Am. J. Epidemiol.* - 2019. - Vol. 188, Issue 5. - P. 907-916. doi: 10.1093/aje/kwz020.

103. Kan, N. The synergistic effects of resveratrol combined with resistant training on exercise performance and physiological adaption [электронный ресурс] / N. Kan, M. Lee, Y. Tung, Ch. Chiu [et al.] // *Nutrients*. - 2018. - Vol. 10, Issue 10. doi: 10.3390/nu10101360

104. Kaphalia, L. Ethanol exposure impairs AMPK signaling and phagocytosis in human alveolar macrophages: role of ethanol metabolism / L. Kaphalia, M. P. Srinivasan, R. D. Kakumanu, B. S. Kaphalia [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* - 2019. - Vol. 43, Issue 8. - P. 1682-1694. doi: 10.1111/acer.14131
105. Kelly, S. Alcohol and older people: a systematic review of barriers, facilitators and context of drinking in older people and implications for intervention design [электронный ресурс] / S. Kelly, O. Olanrewaju, A. Cowan, C. Brayne [et al.] // *PLoS One.* - 2018. - 13, Issue 1. doi: 10.1371/journal.pone.0191189
106. Khaltaev, N. GARD, a new way to battle with chronic respiratory diseases, from disease oriented programmes to global partnership / N. Khaltaev // *J. Thorac. Dis.* - 2017. - Vol. 9, Issue 11. - P. 4676–4689. doi: 10.21037/jtd.2017.11.91
107. Kim, M. Effect of mixed fruit and vegetable juice on alcohol hangovers in healthy adults / M. Kim, S. Lim, J. Kim, D. Choe [et al.] // *Prev. Nutr. Food Sci.* - 2018. - Vol. 23, Issue 1. - P. 1–7. doi: 10.3746/pnf.2018.23.1.1
108. Kim, S. Association between alcohol drinking behaviour and cognitive function: results from a nationwide longitudinal study of South Korea [электронный ресурс] / S. Kim, Y. Kim, S. M. Park // *BMJ Open.* - 2016. - Vol. 6, Issue 4. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010494
109. Kim, Y. Practical outpatient pharmacotherapy for alcohol use disorder [электронный ресурс] / Y. Kim, L. M. Hack, E. S. Ahn, J. Kim // *Drugs Context.* - 2018. - Vol. 7. doi:10.7573/dic.212308
110. Kleinsinger, F. The unmet challenge of medication nonadherence [электронный ресурс] / F. Kleinsinger // *Perm. J.* - 2018. - Vol. 22. doi:10.7812/TPP/18-033
111. Kuźma, E. History of alcohol use disorders and risk of severe cognitive impairment: a 19-year prospective cohort study / E. Kuźma, D. J. Llewellyn, K. M. Langa, R. B. Wallace [et al.] // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* - 2014. - Vol. 22, Issue 10. - P. 1047–1054. doi: 10.1016/j.jagp.2014.06.001
112. Lakhdar, R. Can muscle protein metabolism be specifically targeted by nutritional support and exercise training in chronic obstructive pulmonary disease? / R.

Lakhdar, R. A. Rabinovich // J. Thorac. Dis. - 2018. - Vol. 10, Issue 12. - P. 1377-1389. doi: 10.21037/jtd.2018.05.81

113. Lareau, S. C. Functional status measures for the COPD patient: a practical categorization [электронный ресурс] / S. C. Lareau, F. C. Blackstock // Chron. Respir. Dis. - 2019. - Vol. 16. doi:10.1177/1479973118816464

114. Lee, S. Validity of the GOLD 2017 classification in the prediction of mortality and respiratory hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. Lee, S. Yun, S. Ju, J. W. You [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. - 2019. - Vol.14. - P. 911–919. doi: 10.2147/COPD.S191362

115. Lewthwaite, H. Systematic review of pain in clinical practice guidelines for management of COPD: A case for including chronic pain? [электронный ресурс] / H. Lewthwaite, G. Williams, K. L. Baldock, M. T. Williams // Healthcare (Basel). - 2019. - Vol. 7, Issue 1. doi:10.3390/healthcare7010015

116. Li, X. Histopathologic features of alcoholic cardiomyopathy compared with idiopathic dilated cardiomyopathy / X. Li, Y. Nie, H. Lian, S. Hu // Medicine (Baltimore). - 2018. - Vol. 97, Issue 39: e12259. doi: 10.1097/MD.00000000000012259

117. Liu, W. Insights into nicotinic receptor signaling in nicotine addiction: implications for prevention and treatment / W. Liu, M. D. Li // Curr. Neuropharmacol. - 2018. - Vol. 16, Issue 4. - P. 350-370. doi: 10.2174/1570159X15666170801103009.

118. Lopes, A. J. Ventilation distribution, pulmonary diffusion and peripheral muscle endurance as determinants of exercise intolerance in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. J. Lopes, P. S. Vigario, A. L. Deus, M. S. Soares [et al.] // Physiol. Research. - 2018. - Vol. 67. - P. 863-874. doi:10.33549/physiolres.933867

119. López-Campos, J. L., Quintana Gallego E., Carrasco Hernández L. Status of and strategies for improving adherence to COPD treatment / J. L. López-Campos, E. Quintana Gallego, L. Carrasco Hernández // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. - 2019. - Vol. 14. - P. 1503–1515. doi:10.2147/COPD.S170848

120. Malykhin, F. T. Indicators of comorbidity in chronic broncho-obstructive pathology / F. T. Malykhin // Adv. Gerontol. - 2017. - Vol. 30, Issue 1. - P. 143-148.

121. Marsh, S. Anxiety and depression: easing the burden in COPD patients / S.

Marsh, T. P. Guck // J Fam Pract. - 2016. - Vol. 65, № 4. - P. 246-256

122. Maslennikova, G. Ya. Russia SimSmoke: the long-term effects of tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in Russia / G. Ya. Maslennikova, R. G. Oganov, S. A. Boytsov, H. Ross [et al.] // Tob. Control. - 2014. - Vol. 23, Issue 6. - P. 484–490. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051011

123. Massey, V. L. Chronic alcohol exposure enhances lipopolysaccharide-induced lung injury in mice: potential role of systemic tumor necrosis factor alpha / V. L. Massey, L. G. Poole, D. L. Siow, E. Torres [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. - 2015. - Vol. 39, Issue 10. - P. 1978–1988. doi: 10.1111/acer.12855

124. McCorkindale, A. N. The effects of chronic smoking on the pathology of alcohol-related brain damage / A. N. McCorkindale, D. Sheedy, J. J. Kril, G. T. Sutherland // Alcohol. - 2016. - Vol. 53. - P. 35-44. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.04.002.

125. McDowell, Y. E. Are some alcohol use disorder criteria more (or less) externalizing than others? distinguishing alcohol use symptomatology from general externalizing psychopathology / Y. E. McDowell, A. Vergés, K. J. Sher // Alcohol Clin. Exp. Res. - 2019. - Vol. 43, Issue 3. - P. 483-496. doi: 10.1111/acer.13952.

126. McGrath, J. J. C. The immune system as a victim and aggressor in chronic obstructive pulmonary disease / J. J. C. McGrath, M. R. Stampfli // J. Thorac. Dis. - 2018. - Vol. 10, Issue 17. - P. 2011–2017. doi:10.21037/jtd.2018.05.63

127. Mehta, A. J. Alcoholism and critical illness: A review / A. J. Mehta // World J. Crit. Care Med. - 2016. - Vol. 5, Issue 1. - P. 27–35. doi: 10.5492/wjccm.v5.i1.27

128. Mehta A. J. Alcohol and the lung / A. J. Mehta, D. M. Guidot // Alcohol Res. - 2017. - Vol. 38, Issue 2. - P. 243–254.

129. Millwood I. Y. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China / I. Y. Millwood, R. G. Walters, X. W. Mei, Y. Guo [et al.] // Lancet. - 2019. - Vol. 4, Issue 393. - P. 1831-1842. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31772-0.

130. Miravitlles, M. Chronic obstructive pulmonary disease guidelines in Europe: a look into the future [электронный ресурс] / M. Miravitlles, N. Roche, J. Cardoso, D. Halpin [et al.] // Respir. Res. - 2018. - Vol. 19, Issue 11. doi:10.1186/s12931-018-0715-1

131. Morel, C. Nicotine and alcohol: the role of midbrain dopaminergic neurons in drug reinforcement / C. Morel, S. Montgomery, M. H. Han // *Eur. J. Neurosci.* - 2019. - Vol. 50, Issue 3. - P. 2180-2200. doi: 10.1111/ejn.14160.
132. Moreno, R. M. Impact of binge alcohol intoxication on the humoral immune response during *Burkholderia* spp. Infections [электронный ресурс] / R. M. Moreno, V. Jr. Jimenez, F. P. Monroy // *Microorganisms.* - 2019. - Vol. 7, Issue 5. doi: 10.3390/microorganisms7050125
133. Morris, N. L. Role of HIF-1 $\alpha$  in alcohol-mediated multiple organ dysfunction [электронный ресурс] / Morris N. L., Yeligar S. M. // *Biomolecules.* - 2018. - Vol. 8, Issue 4. doi: 10.3390/biom8040170
134. Mueller, S. Non-persistence and non-adherence to long-acting COPD medication therapy: A retrospective cohort study based on a large German claims dataset / S. Mueller, T. Wilke, B. Bechtel, Y. S. Punekar [et al.] // *Respir. Med.* - 2017. - Vol. 122. - P. 1-11. doi: 10.1016/j.rmed.2016.11.008.
135. Munari, A. B. Modified Medical Research Council Dyspnea Scale in GOLD Classification Better Reflects Physical Activities of Daily Living / A. B. Munari, A. A. Gulart, K. Dos Santos, R. S. Venâncio [et al.] // *Respir. Care.* - 2018. - Vol. 63, Issue 1. - P. 77-85. doi: 10.4187/respcare.05636.
136. Náfrádi, L. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence [электронный ресурс] / L. Náfrádi, K. Nakamoto, P. J. Schulz // *PLoS One.* - 2017. - Vol. 12, Issue 10. doi:10.1371/journal.pone.0186458
137. Nagao, T. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults / T. Nagao, M. Makoto // *J. Gen. Fam. Med.* - 2017. - Vol. 18, Issue 5. - P. 200–204. doi: 10.1002/jgf2.31
138. Neder, J. Ventilatory inefficiency and exertional dyspnea in early chronic obstructive pulmonary disease / J. Neder, D. Berton, P. Müller, A. F. Elbehairy [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2017. - Vol. 14, Issue 1. - P. 22-29. doi:10.1513/annalsats.201612-1033fr
139. Neveu, W. A. Alcohol-induced Interleukin-17 expression causes murine lung

fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation via thy-1 down-regulation / W. A. Neveu, B. S. Staitieh, S. T. Mills, D. M. Guidot [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* - 2019. - Vol. - 43, Issue 7. - P. 1427-1438. doi: 10.1111/acer.14110.

140. Obeidat, M. The genetics of smoking in individuals with chronic obstructive pulmonary disease [электронный ресурс] / M. Obeidat, G. Zhou, X. Li, N. N. Hansel [et al.] // *Respir. Res.* - 2018. - Vol. 19. doi: 10.1186/s12931-018-0762-7

141. O'Halloran, E. B. Alveolar macrophage inflammatory mediator expression is elevated in the setting of alcohol use disorders / E. B. O'Halloran, B. J. Curtis, M. Afshar, M. M. Chen [et al.] // *Alcohol.* - 2016. - Vol. 50. - P. 43-50. doi: 10.1016/j.alcohol.2015.11.003.

142. O'Donnell, D. E. The pathophysiology of dyspnea and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease / D. E. O'Donnell, M. D. James, K. M. Milne, J. A. Neder // *Clin. Chest Med.* - 2019. - Vol. 40, Issue 2. - P. 343-366. doi: 10.1016/j.ccm.2019.02.007.

143. Ogunmoroti, O. Alcohol and ideal cardiovascular health: the multi-ethnic study of atherosclerosis / O. Ogunmoroti, O. Osibogun, R. L. McClelland, G. L. Burke [et al.] // *Clin. Cardiol.* - 2019. - Vol. 42, Issue 1. - P. 151–158. doi: 10.1002/clc.23125

144. Oishi, K. Characteristics of 2017 GOLD COPD group A: a multicenter cross-sectional CAP study in Japan / K. Oishi, T. Hirano, K. Hamada, Sh. Uehara [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2018. - Vol. 13. - P. 3901–3907. doi: 10.2147/COPD.S181938

145. Ojha, U. C. Correlation of severity of functional gastrointestinal disease symptoms with that of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter study / U. C. Ojha, D. P. Singh, O. K. Choudhari, D. Gothi [et al.] // *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.* - 2018. - Vol. 8, Issue 2. - P. 83–88. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR\_258\_17

146. Orr, M. F. Pilot investigation: randomized controlled analog trial for alcohol and tobacco smoking co-addiction using contingency management / M. F. Orr, C. L. Smith, M. Finlay, S. C. Martin [et al.] // *Behav. Pharmacol.* - 2018. - Vol. 29, Issue 5. - P. 462–468. doi: 10.1097/FBP.0000000000000379

147. Osna, N. A. Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management / N.

A. Osna, T. M. Donohue, K. K. Kharbanda // *Alcohol Res.* - 2017. - Vol. 38, Issue 2. - P. 147–161.

148. Osna, N. A. Multi-organ alcohol-related damage: mechanisms and treatment [электронный ресурс] / N. A. Osna, K. K. Kharbanda // *Biomolecules.* - 2016. - Vol. 6, Issue 2. doi: 10.3390/biom6020020

149. Osni Leão Perin, P. Lung ultrasound and pulmonary function test in cirrhotic patients / P. Osni Leão Perin, I. de Fátma Ferreira Santana Boin, A. M. Oliveira da Silva, F. Chueiri Neto [et al.] // *Transplant. Proc.* - 2017. - Vol. 49, Issue 4. - P. 824-828. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.01.046.

150. Patterson, F. Smoking cessation in pulmonary care subjects: a mixed methods analysis of treatment-seeking participation and preferences / F. Patterson, D. S. Zaslav, D. Kolman-Taddeo, H. C. M. Morrison [et al.] // *Respir. Care.* - 2017. - Vol. 62, Issue 2. - P. 179–192. doi: 10.4187/respcare.04958

151. Pezzilli, R. Alcohol-related chronic exocrine pancreatic insufficiency: diagnosis and therapeutic management. A proposal for treatment by the Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP) and the Italian Society of Alcoholology (SIA) / R. Pezzilli, F. Caputo, G. Testino, V. Patussi [et al.] // *Minerva Med.* - 2019. - Vol. 110, Issue 5. - P. 425-438. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06043-9.

152. Pfeffer, D. Smokers' understandings of addiction to nicotine and tobacco: a systematic review and interpretive synthesis of quantitative and qualitative research / D. Pfeffer, B. Wigginton, C. Gartner, K. Morphett // *Nicotine. Tob. Res.* - 2018. - Vol. 20, Issue 9. - P. 1038-1046.

153. Pham, J. Poor initiation of smoking cessation therapies in hospitalised patients with COPD is associated with low levels of formal training amongst hospital doctors and under-utilisation of nursing-led interventions [электронный ресурс] / J. Pham, S. Pitney, D. Sweeney, C. Reekie, N. Harkness // *Intern Med. J.* - 2019. doi:10.1111/imj.14645

154. Piano, M. R. Alcohol's effects on the cardiovascular system / M. R. Piano // *Alcohol Res.* - 2017. - Vol. 38, Issue 2. - P. 219–241.

155. Pirard, L. Marchand E. Reassessing the BODE score as a criterion for listing



COPD patients for lung transplantation / L. Pirard // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2018. - Vol. 13. - P. 3963–3970. doi: 10.2147/COPD.S182483

156. Pollok, J. Psychological therapies for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease / J. Pollok, J. E. van Agteren, A. J. Esterman, K. V. Carson-Chahhoud [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2019. - Issue 3. - Art.№ CD012347. doi: 10.1002/14651858.CD012347.pub2.

157. Powers, M. S. Nicotinic acetylcholine receptors containing  $\alpha 6$  subunits contribute to alcohol reward-related behaviours / M. S. Powers, H. J. Broderick, R. M. Drenan // *Genes, Brain and Behavior.* - 2013. - Vol.12, Issue 5. - P. 543 – 553.

158. Prudente, R. Predictors of mortality in patients with COPD after 9 years / R. Prudente, E. A. Thomé Franco, C. B. Mesquita, R. Ferrari [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2018. - Vol. 13. - P. 3389–3398. doi: 10.2147/COPD.S174665

159. Quaderi, S. A. The unmet global burden of COPD [электронный ресурс] / S. A. Quaderi, J. R. Hurst // *Glob. Health. Epidemiol. Genom.* - 2018. - Vol. 3. doi:10.1017/gheg.2018.1

160. Quirnbach, D. Gender, education and Russia's tobacco epidemic: A life-course approach / D. Quirnbach, C. J. Gerry // *Soc. Sci. Med.* - 2016. - Vol. 160. - P. 54-66. doi: 10.1016/j.socscimed.2016.05.008.

161. Raheison, C. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort [электронный ресурс] / C. Raheison, E. H. Ouaalaya, A. Bernady, J. Casteigt [et al.] // *BMC Pulm. Med.* - 2018. - Vol. 18, Issue 117. doi:10.1186/s12890-018-0684-7

162. Rehm, J. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease-an update / J. Rehm, G. E. Gmel, G. Gmel, O. Hasan, [et al.] // *Addiction.* - 2017. - Vol. 112, Issue 6. - P. 968-1001. doi:10.1111/add.13757

163. Ritz, L. Cerebellar hypermetabolism in alcohol use disorder: compensatory mechanism or maladaptive plasticity? / L. Ritz, S. Segobin, C. Lannuzel, A. Laniepe [et al.] // *Alcoholism Clin. Exp. Res.* - 2019. - Vol. 43, Issue 10. - P. 2212-2221. doi: 10.1111/acer.14158

164. Roberts, E. The prevalence of wholly attributable alcohol conditions in the United Kingdom hospital system: a systematic review, meta-analysis and meta-

regression / E. Roberts, R. Morse, S. Epstein, M. Hotopf [et al.] // *Addiction*. - 2019. - Vol. 114, Issue 10. - P. 1726-1737. doi:10.1111/add.14642

165. Rodríguez-Roisin R. Hepatopulmonary disorders: gas exchange and vascular manifestations in chronic liver disease / R. Rodríguez-Roisin, M. J. Krowka, A. Agustí // *Compr. Physiol.* - 2018. - Vol. 25, Issue 8. - P. 711-729. doi: 10.1002/cphy.c170020.

166. Roncero, C. Cognitive status among patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. Roncero, A. I. Campuzano, J. A. Quintano, J. Molina [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2016. - Vol. 11. - P. 543–551. doi: 10.2147/COPD.S100850

167. Roque, L. Evaluation of lung function in liver transplant candidates / L. Roque, A. K. Sankarankutty, O. C. Silva, E. D. Mente // *Transplant. Proc.* - 2018. - Vol. 50, Issue 3. - P. 762-765. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.023.

168. Salehi, B. Resveratrol: a double-edged sword in health benefits / B. Salehi, A. P. Mishra, M. Nigam, B. Sener [et al.] // *Biomedicines*. - 2018. - Vol. 6, Issue 3. doi: 10.3390/biomedicines6030091

169. Samuelson, D. R. Alcohol-associated intestinal dysbiosis impairs pulmonary host defense against *Klebsiella pneumoniae* [электронный ресурс] / D. R. Samuelson, J. E. Shellito, V. J. Maffei, E. D. Tague [et al.] // *PLoS Pathog.* - 2017. - 13, Issue 6. doi: 10.1371/journal.ppat.1006426

170. Sapkota, M. Alcohol, aldehydes, adducts and airways / M. Sapkota, T. A. Wyatt // *Biomolecules* – 2015. - Vol.5, Issue 4. - P. 2987–3008. doi: 10.3390/biom5042987

171. Sarkar, S. K. Evaluation of correlation of BODE index with health-related quality of life among patients with stable COPD attending a tertiary care hospital / S. K. Sarkar, S. Basuthakur, S. K. Das, A. Das [et al.] // *Lung India*. - 2015. - Vol. 32, Issue 1. - P. 24–28. doi: 10.4103/0970-2113.148434

172. Scoditti, E. Role of diet in chronic obstructive pulmonary disease prevention and treatment [электронный ресурс] / E. Scoditti, M. Massaro, S. Garbarino, D. M. Toraldo // *Nutrients*. - 2019. - Vol. 11, Issue 6. doi: 10.3390/nu11061357

173. Sharma, R. Nicotine administration in the cholinergic basal forebrain increases alcohol consumption in C57BL/6J Mice / R. Sharma, P. Sahota, M. M. Thakkar // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. - 2014. - Vol.38, Issue 5. - P. 1315-1320.

174. Shavelle, R. M. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: findings from the NHANES III Follow-up Study / R. M. Shavelle, D. R. Paculdo, S. J. Kush, D. M. Mannino, D. J. Strauss // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2009. - Vol. 4. - P. 137–148. doi:10.2147/copd.s5237

175. Shen, C. Effect of alcohol intoxication on the risk of venous thromboembolism: A nationwide retrospective cohort study [электронный ресурс] / C. Shen, C. Kao, T. Hsu, C. Chen [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. - 2017. - Vol. 96, Issue 42. doi: 10.1097/MD.00000000000008041

176. Sim, Y. S. Determinants of Nicotine Dependence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Y. S. Sim, J. H. Lee, K. U. Kim, S. W. Ra [et al.] // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. - 2017. - Vol. 80, Issue 3. - P. 277–283. doi: 10.4046/trd.2017.80.3.277

177. Simet, S. M. Alcohol's effects on lung health and immunity / S. M. Simet, J. H. Sisson // *Alcohol Res.* - 2015. - Vol. 37, Issue 2. - P. 199–208.

178. Singh, A. K. Alcohol interaction with cocaine, methamphetamine, opioids, nicotine, cannabis, and  $\gamma$ -hydroxybutyric acid [электронный ресурс] / A. K. Singh // *Biomedicines*. - 2019. - Vol. 7, Issue 1. doi: 10.3390/biomedicines7010016

179. Singh, D. Weighing the evidence for pharmacological treatment interventions in mild COPD; a narrative perspective [электронный ресурс] / D. Singh, A. D. D'Urzo, J. F. Donohue, E. M. Kerwin // *Respir. Res.* - 2019. - Vol. 20, Issue 1. doi:10.1186/s12931-019-1108-9

180. Steiner, J. L. Alcohol, adipose tissue and lipid dysregulation [электронный ресурс] / J. L. Steiner, C. H. Lang // *Biomolecules*. - 2017. - Vol. 7, Issue 1. doi: 10.3390/biom7010016

181. Štefan, L. The relationship between lifestyle factors and body composition in young adults [электронный ресурс] / L. Štefan, M. Čule, I. Milinović, D. Juranko [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. - 2017. - Vol. 14, Issue 8. doi:

10.3390/ijerph14080893

182. Steffensen, S. C.  $\alpha 6$  subunit-containing nicotinic receptors mediate low-dose ethanol effects on ventral tegmental area neurons and ethanol reward / S. C. Steffensen, S. I. Shin, A. C. Nelson, S. S. Pistorius [et al.] // *Addict. Biol.* - 2018. - Vol. 23, Issue 5. - P. 1079-1093. doi: 10.1111/adb.12559.

183. Stephenson J. J. Clinical and economic burden of dyspnea and other COPD symptoms in a managed care setting / J. J. Stephenson, D. Wertz, T. Gu, J. Patel [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* -2017. - Vol. 12. - P. 1947–1959. doi:10.2147/COPD.S134618

184. Sureshchandra, S. Chronic heavy drinking drives distinct transcriptional and epigenetic changes in splenic macrophages / S. Sureshchandra, C. Stull, B. J. K. Ligh, S. B. Nguyen [et al.] // *EBioMedicine.* - 2019. - Vol. 43. -P. 594-606. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.027

185. Szabo, G. Alcohol's effect on host defense / G. Szabo, B. Saha // *Alcohol Res.* - 2015. - Vol. 37, Issue 2. - P. 159-170.

186. Tabak, C. Diet and chronic obstructive pulmonary disease: independent beneficial effects of fruits, whole grains, and alcohol (the MORGEN study) / C. Tabak, H. A. Smit, D. Heederik, M. C. Ocké [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy.* - 2001. - Vol. 31, Issue 5. - P. 747–755.

187. Tanabe, J. Effects of alcohol and acetate on cerebral blood flow: a pilot study [электронный ресурс] / J. Tanabe, D. J. Yamamoto, B. Sutton, M. S. Brown [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* - 2019. - Vol. 43, Issue 10. - P. 2070-2078. doi: 10.1111/acer.14173

188. Tembo, C. The association between levels of alcohol consumption and mental health problems and academic performance among young university students [электронный ресурс] / C. Tembo, S. Burns, F. Kalembo // *PLoS One.* - 2017. - Vol. 12, Issue 6. doi:10.1371/journal.pone.0178142

189. Thevenot, P. Chronic alcohol induces M2 polarization enhancing pulmonary disease caused by exposure to particulate air pollution / P. Thevenot, J. Saravia, J. Giaimo // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* - 2013. - Vol. 37, Issue 11. -

P. 1910–1919.

190. Tizabi, Y. Low vs. high alcohol: central benefits vs. Detriments / Y. Tizabi, B. Getachew, C. L. Ferguson, A. B. Csoka [et al.] // *Neurotox. Res.* - 2018. - Vol. 34, Issue 4. - P. 860-869. doi: 10.1007/s12640-017-9859-x.

191. To, T. A strategy for measuring health outcomes and evaluating impacts of interventions on asthma and COPD-common chronic respiratory diseases in Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD) countries / T. To, A. A. Cruz, G. Viegi, R. McGihon // *J. Thorac. Dis.* - 2018. - Vol. 10, Issue 8. - P. 5170–5177. doi:10.21037/jtd.2018.08.100

192. Toledo, P. A pivotal role for thiamine deficiency in the expression of neuroinflammation markers in models of alcohol-related brain damage / P. Toledo, N. Lindsey, C. Vedder, T. Deak, L. M. Savage // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* - 2019. - Vol. 43, Issue 3. - P. 425-438. doi:10.1111/acer.13946

193. Traphagen, N. Chronic ethanol exposure: pathogenesis of pulmonary disease and dysfunction / N. Traphagen, Zh. Tian, D. Allen-Gipson // *Biomolecules.* - 2015. - Vol. 5, Issue 4. - P. 2840–2853. doi: 10.3390/biom5042840

194. Trevejo-Nunez, G. Alcohol use as a risk factor in infections and healing: a clinician's perspective / G. Trevejo-Nunez, J. K. Kolls, M. de Wit // *Alcohol Res.* - 2015. - Vol. 37, Issue 2. - P. 177–184.

195. Tselebis, A. Strategies to improve anxiety and depression in patients with COPD: a mental health perspective / A. Tselebis, A. Pachi, I. Ilias, E. Kosmas [et al.] // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* - 2016. - Vol. 12. - P. 297–328. doi:10.2147/NDT.S79354

196. Tsiligianni, I. COPD patients' characteristics, usual care, and adherence to guidelines: the Greek UNLOCK study / I. Tsiligianni, M. Kampouraki, D. Ierodiakonou, I. Poulonirakis [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2019. - Vol. 14. - P. 547–556. doi: 10.2147/COPD.S185362

197. Tyler, R. E. Detecting neuroinflammation in the brain following chronic alcohol exposure in rats: A comparison between in vivo and in vitro TSPO radioligand binding / R. E. Tyler, S. W. Kim, M. Guo, Y. J. Jang [et al.] // *EJN.* - 2019. - Vol. 50, Issue 1. - P. 1831-1842. doi: 10.1111/ejn.14392

198. Uzel, F. Basic question: are patients with chronic obstructive pulmonary disease aware of their disease? / F. Uzel, P. Karadağ, S. T. Önür, D. Turan [et al.] // *Turk. Thorac. J.* - 2017. - Vol. 18, Issue 4. - P. 114–118. doi:10.5152/TurkThoracJ.2017.16048
199. van Eerd, E. A. M. Why do physicians lack engagement with smoking cessation treatment in their COPD patients? A multinational qualitative study [электронный ресурс] / E. A. M. van Eerd, M. B. Risør, M. Spigt, M. Godycki-Cwirko // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* - 2017. - Vol. 27, Issue 1. doi:10.1038/s41533-017-0038-6
200. Van Schayck, O. C. COPD and asthma: the emergency is clear, now is the time for action / O. C. Van Schayck, E. A. Boudewijns // *Lancet Respir. Med.* - 2017. - Vol. 5, Issue 9. - P. 668-669. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30308-9.
201. Vasquez, M. M. Persistent light to moderate alcohol intake and lung function: A longitudinal study / M. M. Vasquez, D. L. Sherrill, T. D. LeVan, W. J. Morgan [et al.] // *Alcohol.* - 2018. - Vol. 67. - P. 65-71. doi: 10.1016/j.alcohol.2017.08.013
202. Vogelmeier, C. F. Exacerbation heterogeneity in COPD: subgroup analyses from the FLAME study / C. F. Vogelmeier, K. R. Chapman, M. Miravittles, N. Roche [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2018. - Vol. 13. - P. 1125–1134. doi: 10.2147/COPD.S160011
203. Waeiss, R. A. Peri-adolescent alcohol consumption increases sensitivity and dopaminergic response to nicotine during adulthood in female alcohol-preferring (P) rats: alterations to  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor expression [электронный ресурс] / R. A. Waeiss, C. P. Knight, G. B. Carvajal, R. L. Bell [et al.] // *Behav. Brain Res.* - 2019. - Vol. 376. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112190
204. Waleewong, O. Harm from others' drinking-related aggression, violence and misconduct in five Asian countries and the implications / O. Waleewong, A. M. Laslett, R. Chenhall, R. Room // *Int. J. Drug Policy.* - 2018. - Vol. 56. - P. 101-107. doi: 10.1016/j.drugpo.2018.03.015.
205. Wang, S. M. The double danger of ethanol and hypoxia: their effects on a hepatoma cell line / S. M. Wang, R. Wu // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* - 2009. - Vol. 2, Issue 2. - P. 182–189.
206. Wang, Y. Association between chronic obstructive pulmonary disease and

dementia: systematic review and meta-analysis of cohort studies / Y. Wang, X. Li, B. Wei, T. Tung [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra.* - 2019. - Vol. 9, Issue 2. - P. 250–259. doi: 10.1159/000496475

207. Weera, M. M. Effects of nicotine on alcohol drinking in female mice selectively-bred for high or low alcohol preference / M. M. Weera, M. A. Fields, D. N. Tapp, N. J. Grahame [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* - 2018. - Vol. 42, Issue 2. - P. 432–443. doi: 10.1111/acer.13555

208. Weinberger, A. H. Cigarette use among individuals with alcohol use disorders in the United States, 2002 to 2016: trends overall and by race/ethnicity / A. H. Weinberger, L. R. Pacek, D. Giovenco, S. Galea [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* - 2019. - Vol. 43, Issue 1. - P. 79–90. doi: 10.1111/acer.13922

209. Wetherbee, E. E. Self-reported alcohol intake and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study / E. E. Wetherbee, D. E. Niewoehner, J. H. Sisson, S. M. Lindberg [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2015. - Vol. 10. - P. 1363-70. doi: 10.2147/COPD.S86572.

210. Witusik, A. Type A behavior pattern, impulsiveness, risk propensity, and empathy as predictors of dyspnea and number of infections in men with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study / A. Witusik, Ł. Mokros, P. Kuna, K. Nowakowska-Domagala [et al.] // *Med. Sci. Monit.* - 2018. - Vol. 24. - P. 3832–3839. doi: 10.12659/MSM.907742

211. Wood, A. M. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies / A. M. Wood, S. Kaptoge, A. S. Butterworth, P. Willeit [et al.] // *The Lancet.* - 2018. - Vol. 391, Issue 10129. - P. 1513-1523. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30134-X.

212. Wu, Z. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research / Z. Wu, D. Yang, Z. Ge, M. Yan [et al.] // *J. Thorac. Dis.* - 2018. - Vol. 10, Issue 8. - P. 5086–5099. doi: 10.21037/jtd.2018.08.67

213. Wytrychiewicz, K. Smoking Status, Body Mass Index, Health-Related Quality of Life, and Acceptance of Life With Illness in Stable Outpatients With COPD

[электронный ресурс] / K. Wytrychiewicz, D. Pankowski, K. Janowski, K. Bargiel-Matusiewicz [et al.] // *Front Psychol.* – 2019. – Vol. 10:1526. doi:10.3389/fpsyg.2019.01526

214. Xu, H. Effects of chronic voluntary alcohol drinking on Thiamine concentrations, endoplasmic reticulum stress, and oxidative stress in the brain of crossed high alcohol preferring mice / H. Xu, D. Liu, J. Chen, H. Li H1 [et al.] // *Neurotox. Res.* - 2019. - Vol. 36. - P. 777-787. doi: 10.1007/s12640-019-00032-y.

215. Yang, F. Alcohol-induced ciliary dysfunction targets the outer dynein arm / F. Yang, J. Pavlik, L. Fox, C. Scarbrough [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* - 2015. - Vol. 308, Issue 6. - P. 569-576. doi: 10.1152/ajplung.00257.2014.

216. Yin, H. L. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis [электронный ресурс] / H. L. Yin, S. Q. Yin, Q. Y. Lin, Y. Xu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* - 2017. - Vol. 96, Issue 19. doi:10.1097/MD.00000000000006836

217. Zaridze, D. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151 000 adults / D. Zaridze, S. Lewington, A. Boroda, G. Scélo, [et al.] // *The Lancet.* - 2014. - Vol. 383, Issue 9927. - P. 1465-1473. doi:10.1016/s0140-6736(13)62247-3

218. Zasimova, L. Analysis of non-compliance with smoke-free legislation in Russia / L. Zasimova // *Int. J. Public Health.* - 2019. - Vol. 64, Issue 3. - P. 413-422. doi: 10.1007/s00038-018-1198-z.

219. Zikyri, A. Hypercapnic COPD patients and NIV at home: is there any benefit? Using the CAT and BODE index in an effort to prove benefits of NIV in these patients / A. Zikyri, C. Pastaka, K. I. Gourgoulianis // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2018. - Vol. 13. - P. 2191–2198. doi: 10.2147/COPD.S152574

220. Zweben, A. The clinical utility of the Medication Adherence Questionnaire (MAQ) in an alcohol pharmacotherapy trial / A. Zweben, M. E. Piepmeier, L. Fucito, S. S. O'Malley // *J. Subst. Abuse. Treat.* - 2017. - Vol. 77. - P. 72–78. doi:10.1016/j.jsat.2017.04.001