

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Овсянников Евгений Сергеевич**

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ  
С ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

Будневский Андрей Валериевич

Воронеж – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
ОГЛАВЛЕНИЕ .....	2
ВВЕДЕНИЕ .....	7
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>18</b>
1.1. ХОБЛ: современные представления о заболевании и коморбидности.....	18
1.1.1. Современные представления о распространенности, этиологии, патогенезе ХОБЛ .....	18
1.1.2. Диагностика ХОБЛ в свете объективной оценки выраженности отдельных симптомов .....	21
1.1.2.1. Кашель .....	21
1.1.2.2. Одышка и толерантность к физической нагрузке .....	25
1.1.3. Коморбидность ХОБЛ .....	27
1.1.3.1. ХОБЛ и метаболический синдром .....	29
1.1.3.2. ХОБЛ и нарушения углеводного обмена .....	30
1.1.3.3. ХОБЛ и дислипидемия .....	32
1.1.3.4. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания .....	33
1.1.3.5. Гипогонадизм у больных ХОБЛ .....	34
1.1.3.6. ХОБЛ и тревожно-депрессивные расстройства .....	36
1.2. ХОБЛ и ожирение .....	37
1.2.1. Распространенность и влияние ожирения на течение и исходы ХОБЛ .....	37
1.2.2. Системное воспаление у больных ХОБЛ и ожирением .....	39
1.2.3. Роль жировой ткани как источника провоспалительных медиаторов .....	43
1.2.4. Патофизиология дыхательной системы у больных ХОБЛ и ожирением в покое .....	47

1.2.5.	Патофизиология дыхательной системы у больных ХОБЛ и ожирением при физической активности .....	50
1.2.6.	Возможности немедикаментозного лечения и легочной реабилитации у больных ХОБЛ и ожирением .....	54
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....</b>		<b>61</b>
2.1.	Дизайн исследования .....	61
2.2.	Характеристика пациентов на первом этапе исследования .....	65
2.3.	Характеристика пациентов на втором этапе исследования .....	71
2.3.1.	Сравнительная характеристика подгрупп 1А и 1В .....	74
2.3.2.	Сравнительная характеристика подгрупп 2А и 2В .....	77
2.3.3.	Сравнительная характеристика подгрупп 3А и 3В .....	81
2.4.	Методы исследования .....	85
2.4.1.	Индивидуальная регистрационная карта .....	85
2.4.2.	Оценка антропометрических показателей .....	86
2.4.3.	Оценка симптомов ХОБЛ .....	87
2.4.4.	Мониторирование кашля .....	88
2.4.5.	Спирометрия .....	90
2.4.6.	Анализ цитокинового профиля, адипокинов, биомаркеров легочной патологии, показателей углеводного и липидного обмена, тестостерона .....	90
2.4.7.	Проба с физической нагрузкой .....	92
2.4.8.	Оценка качества жизни пациентов .....	94
2.4.9.	Оценка выраженности тревоги и депрессии .....	95
2.4.10.	Расчет индекса BODE .....	96
2.4.11.	Расчет индекса висцерального ожирения .....	96
2.4.12.	Расчет индекса инсулинорезистентности .....	96
2.4.13.	Математическая и статистическая обработка данных .....	97
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХОБЛ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ.....</b>		<b>99</b>

3.1.	Сравнительный анализ частоты обострений, выраженности симптомов у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	99
3.2.	Сравнительный анализ сопутствующей патологии у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	109
3.3.	Сравнительный анализ показателей спирометрии у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	111
3.4.	Сравнительный анализ качества жизни, выраженности тревоги и депрессии у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	117
3.5.	Сравнительный анализ толерантности к физической нагрузке и индекса BODE у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	122
<b>ГЛАВА 4. НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХОБЛ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ .....</b>		<b>127</b>
4.1.	Сравнительный анализ антропометрических показателей, композиционного состава тела у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	127
4.2.	Сравнительный анализ цитокинового профиля, специфических биомаркеров легочной патологии у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	133
4.3.	Сравнительный анализ профиля адипокинов, параметров углеводного, липидного обмена у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	142
4.4.	Сравнительный анализ уровня тестостерона у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	150
<b>ГЛАВА 5. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ И ОЖИРЕНИЕМ .....</b>		<b>152</b>

<b>ГЛАВА 6. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕГОЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРОГРАММЫ ТРЕНИРОВКИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ И ОЖИРЕНИЕМ .....</b>	<b>160</b>
6.1. Сравнительный анализ влияния легочной реабилитации с включением программы тренировки дыхательной мускулатуры на частоту обострений, выраженность симптомов у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	160
6.2. Сравнительный анализ влияния легочной реабилитации с включением программы тренировки дыхательной мускулатуры на качество жизни, выраженность тревоги и депрессии у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	187
6.3. Сравнительный анализ влияния легочной реабилитации с включением программы тренировки дыхательной мускулатуры на антропометрические показатели, параметры композиционного состава тела у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	196
6.4. Сравнительный анализ влияния легочной реабилитации с включением программы тренировки дыхательной мускулатуры на показатели спирометрии у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	214
6.5. Сравнительный анализ влияния легочной реабилитации с включением программы тренировки дыхательной мускулатуры на толерантность к физической нагрузке и индекс BODE у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	226
<b>ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>232</b>

7.1.	Обсуждение результатов сравнительного анализа клинических, нейрогормональных и метаболических аспектов у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	232
7.2.	Осуждение результатов сравнительной оценки клинической эффективности легочной реабилитации с включением программы тренировки дыхательной мускулатуры у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением .....	256
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>		<b>274</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>		<b>278</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>		<b>281</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>		<b>283</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>		<b>287</b>
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Акты внедрения .....		341
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Программа легочной реабилитации .....		353

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования.**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на протяжении последних лет является четвертой по частоте причиной смерти по всему миру, и по прогнозам к концу 2020 года переместится на третье место [68, 93, 264]. По данным крупного эпидемиологического исследования, проведенного в 2012 г., ежегодная смертность от ХОБЛ превысила 3 миллиона человек, что составило около 6% всех летальных исходов по всему миру [262]. Распространённость ХОБЛ, заболеваемость и смертность варьируют как между странами, так и между группами населения внутри отдельных стран. На основании результатов, полученных в программе BOLD (Burden of Obstructive Lung Diseases), а также в других эпидемиологических исследованиях, число зарегистрированных случаев ХОБЛ в 2010 году составило 384 млн, с общей распространённостью этого заболевания по всему миру 11,7% [261]. С увеличением курения в развивающихся странах, а также общим постарением популяции, согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ожидается увеличение распространённости ХОБЛ на протяжении последующих 30 лет, а к 2030 году смертность от ХОБЛ и ассоциированных состояний может достичь 4,5 млн ежегодно [261, 336].

Пациенты с ХОБЛ часто имеют сопутствующие заболевания, такие как остеопороз, анемия, сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, которые патогенетически связаны с ХОБЛ [107, 157, 185, 391]. Эта коморбидная патология влияет на состояние здоровья пациентов с ХОБЛ и исход заболевания [264]. По данным различных исследований распространённость ожирения у больных ХОБЛ находится в диапазоне от 10% до 50%, кроме того была показана взаимосвязь между ожирением и заболеваемостью ХОБЛ [160, 167]. Тем не менее, неясно, оказывает ли ожирение пагубное влияние на течение ХОБЛ. Низкий индекс массы тела был расценен как независимый фактор риска смерти у пациентов с ХОБЛ [393]. В нескольких исследованиях сообщалось о более выраженных респираторных симптомах, большей частоте обострений, более выраженном

ограничении в повседневной деятельности, ухудшении качества жизни, связанного со здоровьем, у больных ХОБЛ с ожирением [59, 63, 74]. Однако полученные результаты являются довольно противоречивыми. Кроме того, фармакологическое и нефармакологическое лечение ХОБЛ может скрыть влияние сопутствующих заболеваний, включая ожирение, и этот фактор не учитывался практически ни в одном крупном исследовании.

Таким образом, на данный момент остается актуальным исследование патогенетической основы взаимодействия ХОБЛ и ожирения, особенностей клинического течения ХОБЛ, показателей спирометрии, кардиометаболических рисков в зависимости от индекса массы тела.

### **Степень разработанности темы исследования.**

Повышенная экспрессия и секреция провоспалительных адипокинов, возникающая как следствие ожирения и / или гипоксии у пациентов с ХОБЛ, может представлять собой механизм, усугубляющий общий системный характер воспаления при этом многокомпонентном заболевании [384, 392]. Несмотря на имеющиеся результаты экспериментальных работ на животных с выявлением эффектов гипоксии в клеточных культурах адипоцитов, а также данные немногочисленных клинических исследований, степень, в которой продукция жировой тканью и высвобождение воспалительных цитокинов способствует хроническому системному воспалительному синдрому при ХОБЛ, еще недостаточно определена, и требует дальнейшего изучения.

В глобальной стратегии лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких GOLD 2019 г. внимание уделено лечению и профилактике ХОБЛ с акцентом на нефармакологические подходы, а именно легочной реабилитации [264]. Полноценная программа легочной реабилитации должна включать обучение пациентов, антисмокинговые программы, физическую тренировку и консультации по питанию [137, 245]. Физические тренировки при ХОБЛ включают общие физические упражнения и тренировку мышц дыхания [90, 227]. Наиболее актуальна разработка индивидуальной программы легочной реабилитации с контролем состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Однако, невыясненным остается подход к выбору отдельных компонентов легочной реабилитации у больных ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия ожирения, в частности эффективность физических тренировок, а также программ тренировок дыхательной мускулатуры с применением дыхательных тренажеров. Кроме того, остаются открытыми вопросы объективизации и контроля выраженности отдельных симптомов ХОБЛ, в частности кашля, а также безопасности и точности оценки толерантности к физической нагрузке у этих больных. Оптимизация подходов к обследованию и лечению больных ХОБЛ в сочетании с ожирением с выбором оптимальных компонентов легочной реабилитации, включая тренировки дыхательной мускулатуры, позволит повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациентов.

**Цель исследования** – разработать дифференцированный подход к обследованию и ведению больных ХОБЛ и ожирением для повышения эффективности терапии и улучшения качества жизни больных.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать особенности течения ХОБЛ, частоту встречаемости сопутствующей патологии, особенности композиционного состава тела, функции внешнего дыхания, качества жизни, выраженности тревоги и депрессии у больных ХОБЛ и ожирением в сравнении с больными ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела.

2. Определить особенности клинических проявлений ХОБЛ, включая выраженность симптомов, с применением разработанного аппаратно-программного комплекса диагностики кашля у больных ХОБЛ и ожирением в сравнении с больными ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела.

3. Оценить особенности толерантности к физической нагрузке с применением разработанного комплекса кардиореспираторного анализа у больных ХОБЛ и ожирением в сравнении с больными ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела.

4. Выявить особенности цитокинового профиля, уровня «биомаркеров легочной патологии», адипокинов у больных ХОБЛ и ожирением в сравнении с больными ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела.

5. Определить особенности показателей углеводного и липидного обмена, уровня тестостерона, индекса висцерального ожирения, индекса инсулинорезистентности у больных ХОБЛ и ожирением в сравнении с больными ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела.

6. Разработать с учетом комплекса клинико-лабораторно-инструментальных параметров математическую модель вероятностного прогнозирования индивидуального риска обострений заболевания у больных ХОБЛ и ожирением.

7. Проанализировать влияние программы лёгочной реабилитации с тренировками дыхательной мускулатуры с применением дыхательного тренажера на течение ХОБЛ, клинические проявления ХОБЛ, толерантность к физической нагрузке, показатели композиционного состава тела, параметры функции внешнего дыхания, выраженность тревоги и депрессии, качество жизни у больных ХОБЛ и ожирением в сравнении с больными ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела, а также в сравнении с обычной программой легочной реабилитации без тренировок дыхательной мускулатуры.

#### **Научная новизна исследования.**

Впервые проведен комплексный сравнительный анализ особенностей течения, клинических проявлений ХОБЛ, композиционного состава тела, параметров функции внешнего дыхания, толерантности к физической нагрузке, качества жизни, выраженности тревоги и депрессии у пациентов в зависимости от индекса массы тела, позволивший установить достоверные различия указанных показателей у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела или ожирением.

Исследованы особенности цитокинового профиля (фактор некроза опухолей альфа, растворимые рецепторы к фактору некроза опухолей альфа 1 и 2 типа,

интерлейкин-4, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, интерферона гамма), уровня «биомаркеров легочной патологии» ( $\alpha$ 1-антитрипсина, эластазы, сурфактантного белка D), С-реактивного белка, адипокинов (лептина, адипонектина, резистина), показателей углеводного и липидного обмена, уровня тестостерона, индекса висцерального ожирения, индекса инсулинорезистентности у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением, что позволило выявить достоверно более высокий уровень системного воспаления, кардиометаболического риска у больных ХОБЛ и ожирением, ХОБЛ и избыточной массой тела.

Показана клиническая значимость использования разработанного программно-аппаратного комплекса мониторинга кашля в дополнение к субъективным оценочным шкалам и опросникам у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, ХОБЛ и избыточной массой тела, ХОБЛ и ожирением при повышенном уровне тревоги/депрессии.

Создана прогностическая математическая модель индивидуального риска обострений заболевания у больных ХОБЛ и ожирением с учетом комплекса клинико-лабораторно-инструментальных параметров, включая выраженность симптомов по опроснику САТ (COPD Assessment Test), параметры композиционного состава тела с расчетом безжировой массы тела, уровень интерлейкина-8 в сыворотке крови, а также показатель теста шестиминутной ходьбы в процентном отношении к должному для данного возраста, пола, индекса массы тела, определенный с применением разработанного комплекса кардиореспираторного анализа.

Доказана эффективность включения тренировки дыхательной мускулатуры с использованием дыхательного тренажера в программу легочной реабилитации больных ХОБЛ с избыточной массой тела и ожирением в отношении влияния на течение ХОБЛ, клинические проявления, толерантность к физической нагрузке, показатели композиционного состава тела, параметры функции внешнего дыхания, выраженность тревоги и депрессии, качество жизни больных.

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Разработанная модель вероятностного прогнозирования индивидуального риска обострений ХОБЛ позволит повысить эффективность прогноза обострений ХОБЛ как неблагоприятного прогностического фактора в отношении прогрессирования заболевания и исходов, и таким образом может быть использована в медицинских организациях для разработки и оптимизации плана профилактических мероприятий, своевременной коррекции базисной терапии ХОБЛ, что в конечном итоге будет способствовать снижению затрат на лечение обострений ХОБЛ, уменьшению продолжительности госпитализации и временной нетрудоспособности.

Использование аппаратно-программного комплекса мониторинга кашля позволит объективно выявить наличие и выраженность этого симптома у больных ХОБЛ и ожирением, особенно при повышенном уровне тревоги/депрессии, для обоснованного назначения или коррекции этиопатогенетической и/или симптоматической терапии.

У больных ХОБЛ и ожирением или избыточной массой тела регулярное определение индекса висцерального ожирения, а также индекса инсулинорезистентности, позволит своевременно выявить высокий кардиометаболический риск и рекомендовать консультацию кардиолога и/или эндокринолога, что в итоге будет способствовать снижению общего бремени сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ.

У больных ХОБЛ и ожирением или избыточной массой тела включение в программы комплексной легочной реабилитации тренировки дыхательной мускулатуры с использованием дыхательного тренажера (в отсутствие противопоказаний) способствует достоверному повышению эффективности легочной реабилитации, в том числе в виде уменьшения выраженности симптомов, снижения частоты обострений, улучшения качества жизни, увеличения переносимости физической нагрузки, снижения индекса BODE, а, следовательно, улучшения прогноза в плане выживаемости.

**Методология и методы исследования.** Методологической основой исследования явились труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения патогенетической взаимосвязи ХОБЛ и ожирения, и других компонентов метаболического синдрома, особенностей системного воспаления у этих больных, влияния ожирения на легочную функцию у больных ХОБЛ в покое и при нагрузках, нерешенных вопросов немедикаментозного лечения ХОБЛ в сочетании с ожирением, включая легочную реабилитацию и тренировку дыхательной мускулатуры. Исследование выполнено в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины. Для решения поставленных задач был разработан дизайн исследования с применением соответствующих методик (клинических, лабораторных, функциональных, статистических). Объект исследования – больные ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением.

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, одобрены этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

**Личный вклад автора** состоит в определении цели и программы научного исследования, проведения анализа отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме. На основании анализа литературных данных выдвинуты рабочие гипотезы о возможных методах оценки эффективности подходов к обследованию и ведению больных ХОБЛ и ожирением, в том числе программы легочной реабилитации с включением тренировки дыхательной мускулатуры. Лично автором проведены организация исследования, работа с медицинскими документами, сбор катamnестических сведений, клиническое обследование пациентов, в том числе с применением разработанных аппаратно-программного комплекса мониторинга кашля и метода кардиореспираторного анализа, статистическая обработка и анализ результатов исследования, формулирование выводов и практических рекомендаций. Под руководством и при

участии автора выполнены функциональные спирометрические и лабораторные исследования (на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации).

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Больные ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела или ожирением достоверно различаются по ряду клинико-функциональных характеристик, а именно по частоте обострений заболевания, степени выраженности симптомов ХОБЛ, спирометрическим параметрам, показателям композиционного состава тела, уровню тревоги и депрессии, качеству жизни.

2. Больные ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела или ожирением достоверно различаются по параметрам цитокинового профиля, уровню «биомаркеров легочной патологии», адипокинов, показателей углеводного и липидного обмена, уровню тестостерона.

3. У больных ХОБЛ и ожирением при повышенном уровне тревоги/депрессии для выявления наличия и степени выраженности кашля, наряду с субъективными оценочными шкалами и опросниками, требуется объективная диагностика этого симптома с применением разработанного программно-аппаратного комплекса мониторинга кашля.

4. У больных ХОБЛ и ожирением при оценке толерантности к физической нагрузке в процессе проведения теста шестиминутной ходьбы помимо фактически пройденной дистанции необходимо оценивать ее процентное отношение к должным значениям для данного возраста, пола, индекса массы тела.

5. Разработанная статистическая модель с учетом выраженности симптомов по опроснику САТ, параметров композиционного состава организма, а именно уровня безжировой массы тела, показателей цитокинового профиля, а именно уровня интерлейкина-8, а также результата теста шестиминутной ходьбы в процентном отношении к должному для данного возраста, пола, индекса массы

тела, позволяет прогнозировать индивидуальный риск обострений заболевания у больных ХОБЛ и ожирением.

6. У больных ХОБЛ и ожирением или избыточной массой тела включение в программы комплексной легочной реабилитации тренировки дыхательной мускулатуры с использованием дыхательного тренажера способствует достоверному повышению эффективности легочной реабилитации, в том числе в виде уменьшения выраженности симптомов, улучшения физического, психологического компонентов качества жизни, увеличения переносимости физической нагрузки, снижения индекса BODE.

7. У больных ХОБЛ с нормальной массой тела тренировки дыхательной мускулатуры с применением дыхательного тренажера не приводят к повышению эффективности легочной реабилитации.

**Связь с планом научных исследований.** Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ Российской Федерации «Персонализированный подход к терапии хронической респираторной патологии у больных с ожирением» (НШ 4994.2018.7) по плану НИР федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Номер государственной регистрации темы: АААА-А17-117120820030-7.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Достоверность полученных данных подтверждается достаточной выборкой обследуемых пациентов, соответствием дизайна исследования поставленным целям и задачам, применением широкого спектра современных высокочувствительных лабораторных и функциональных методов, использованием при обработке полученных данных адекватных методов статистического анализа.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на XXVIII, XXIX Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 2018 г., Москва, 2019 г.), XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и

лекарство» (Москва, 2019 г.), V съезде терапевтов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2019 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2019 г.), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2019 г.), научно-практической конференции с международным участием «Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении» (Курск, 2019 г.), а также доложены и обсуждены на совместном заседании кафедры факультетской терапии, кафедры терапевтических дисциплин института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам XX Московского международного салона изобретений и инноваций «АРХИМЕД-2017» получена золотая медаль за разработку «Персонифицированная технология медицинского сопровождения больных ХОБЛ», XXI Московского международного салона изобретений и инноваций «АРХИМЕД-2018» - золотая медаль за разработку «Технология экспресс-оценки состояния кардиореспираторной системы». Изобретение "Устройство для кардиореспираторного анализа и способ оценки кардиореспираторного состояния" включено Роспатентом в 2017 году в перечень "100 лучших изобретений России" и базу "Перспективные изобретения России".

Результаты исследования внедрены в учебный процесс со студентами, ординаторами кафедры факультетской терапии, кафедры поликлинической терапии, кафедры терапевтических дисциплин ИДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (при проведении практических занятий и в лекционном курсе), применяются в

практической деятельности учреждений здравоохранения Воронежской области (БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8», БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника № 7»), Липецкой области (ГУЗ «Городская поликлиника № 4»), а также ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России (г. Москва) (Приложение А).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 50 печатных работ, в том числе 23 работы – в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертаций. Из них 11 статей в научных журналах, индексируемых базами данных Scopus, Web of Science, отражающих полностью содержание работы. Получены патенты на изобретение «Устройство для кардиореспираторного анализа и способ оценки кардиореспираторного состояния» (патент на изобретение RUS 2637917 от 09.12.2016 г.), «Способ прогнозирования обострений хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением» (патент на изобретение RUS 2652550 28.11.2017 г.); патент на полезную модель «Устройство мониторинга кашля» (патент на полезную модель RUS 172813 от 09.12.2016 г.); свидетельства о регистрации программы для ЭВМ «Система мониторинга кашля» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RUS 2018614488 от 27.02.2018 г.), «Program monitoring cough for Server-2.0» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RUS 2018666720 от 20.12.2018 г.), «Cough\_client-2.0» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RUS 2019611543 от 29.01.2019 г.).

**Объем и структура диссертации.** Текст диссертации изложен на 356 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, включая обзор литературы, материалы и методы, 4 глав с описанием результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и библиографического списка. Диссертация иллюстрирована 60 таблицами и 178 рисунками. Библиографический список включает 494 источников, из которых 117 отечественных и 377 иностранных публикаций.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: современные представления о заболевании и коморбидности

#### 1.1.1. Современные представления о распространенности, этиологии, патогенезе ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся постоянными респираторными симптомами и слабо обратимым ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует [68, 264]. Ограничение воздушного потока ассоциировано с хроническим воспалительным ответом в дыхательных путях и лёгких на вредные частицы и газы [5, 93, 111]. Табакокурение является главной причиной ХОБЛ и составляет более, чем 95% случаев в развитых странах [34, 35, 264]. ХОБЛ включает бронхит крупных дыхательных путей со слизистыми пробками, хронический обструктивный бронхиолит с фиброзом и обструкцией мелких дыхательных путей, и эмфизему с расширением воздушных пространств и деструкцией лёгочной паренхимы, потерей лёгочной эластичности [51, 54, 62, 71]. Многие пациенты с ХОБЛ имеют все три патологических состояния (т.е. бронхит, хронический обструктивный бронхиолит и эмфизему), но относительная распространенность эмфиземы, обструктивного бронхиолита и общих проявлений болезни может отличаться среди конкретных пациентов [115, 116]. В соответствии с глобальной стратегией лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких (GOLD, 2019 г.), и критериями ВОЗ ограничение воздушного потока диагностируется с помощью спирометрии. Основываясь на определении объёма форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ), тяжесть нарушения бронхиальной проходимости при ХОБЛ классифицируют на четыре степени (GOLD 1-4), которым во многом соответствуют степень ухудшения лёгочной функции и выраженность симптомов заболевания [264]. Рекомендованная

стратификация клинических групп больных ХОБЛ по классификации ABCD представляет собой своеобразный диагностический инструмент, принимающий во внимание симптомы ХОБЛ (оцениваются с использованием модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (mMRC – modified British Medical Research Council) и/или оценочного теста ХОБЛ (CAT - COPD assessment test)) и анамнез обострений заболевания, с целью определения терапевтической стратегии и персонализированного подхода к ведению пациента с ХОБЛ [264]. Альтернативные методы оценки, такие как индекс BODE (Body mass index – индекс массы тела, airflow Obstruction – обструкция дыхательных путей, Dyspnoea – одышка, Exercise capacity – толерантность к физической нагрузке), могут служить инструментом более комплексного определения тяжести заболевания, так как они также учитывают системные проявления, которые не отражаются только лишь в значении объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [96, 447].

По данным крупного эпидемиологического исследования, проведенного в 2012 г., ежегодная смертность от ХОБЛ превысила 3 миллиона человек, что составило около 6% всех летальных исходов по всему миру [262]. Распространённость ХОБЛ, заболеваемость и смертность варьируют как между странами, так и между группами населения внутри отдельных стран. На основании результатов, полученных в программе BOLD (Burden of Obstructive Lung Diseases), а также в других эпидемиологических исследованиях, число зарегистрированных случаев ХОБЛ в 2010 году составило 384 млн, с общей распространенностью этого заболевания по всему миру 11,7% (95% доверительный интервал 8,4-15%) [261].

Основными симптомами ХОБЛ являются кашель, продукция мокроты и прогрессирующая одышка. По мере прогрессирования заболевания, пациенты, как правило, испытывают более частые и выраженные усиления респираторных симптомов, что чаще всего укладывается в понятие обострения, которые в значительной степени обусловлены бактериальными или вирусными инфекциями, а также воздействием поллютантов [7, 33, 156]. Обострения ХОБЛ не только

являются причиной большей части расходов на ведение пациента, но и значительно повышают уровень смертности [27, 29, 31, 32].

За последние десять лет появилось все больше доказательств, позволяющих рассматривать ХОБЛ как системное заболевание, и что его патологические проявления не ограничены лёгочным воспалением и ремоделированием дыхательных путей [155, 192.]. Было показано, что многие пациенты с ХОБЛ умирают от не связанных с дыхательной системой расстройств и от сопутствующей ХОБЛ патологии [146]. Самые распространенные системные проявления ХОБЛ включают системное воспаление, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), атрофию и дисфункцию мышц, остеопороз, анемию, клинически выраженную депрессию и тревогу [156, 491]. Появляются все новые и новые доказательства, позволяющие рассматривать метаболический синдром (МС) в качестве важной сопутствующей патологии, взаимосвязанной с ХОБЛ. Так, наиболее характерные проявления МС – ожирение и диабет – часто обнаруживаются у пациентов с ХОБЛ [187, 231].

Курение является главным фактором риска развития ХОБЛ [94, 264] и одним из наиболее важных факторов риска для многих хронических заболеваний и ассоциированных с ХОБЛ сопутствующих состояний [249]. Другие нередкие причины ХОБЛ включают действие профессиональных факторов (например, у горнорабочих и работников текстильной промышленности), респираторные инфекции, загрязнение атмосферы и пассивное курение [2, 83, 84, 88, 416]. Длительное воздействие этих факторов вызывает местное воспаление дыхательных путей, ведущее к обструкции и снижению  $ОФВ_1$ , которое не полностью обратимо даже на фоне лечения бронходилататорами [61, 402]. В отсутствии лечения хроническое воспаление дыхательных путей может быть прогрессировать и приводить к более выраженному ограничению воздушного потока [8, 99]. По мере прогрессирования, различные клетки, включая макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты, в ответ на раздражители, в частности, сигаретный дым, становятся гиперактивными и высвобождают провоспалительные медиаторы, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), моноцитарный хемотаксический протеин-1

(MCP-1 – monocyte chemotactic protein-1), активные формы кислорода и нейтрофильные хемотаксические факторы, такие как лейкотриен В<sub>4</sub> и интерлейкин-8 (ИЛ-8) [481]. Эти медиаторы приводят к закреплению воспалительного ответа путем привлечения моноцитов, нейтрофилов и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в дыхательные пути из периферической крови. Эти клетки, особенно активированные макрофаги и нейтрофилы, высвобождают протеазы, приводя к деструкции ткани и развитию эмфиземы [154, 249]. Одновременно активные формы кислорода, вырабатываемые макрофагами, приводят к развитию окислительного стресса, который способствует воспалению и повреждению тканей легких. Пациенты с ХОБЛ также восприимчивы к вирусным и бактериальным инфекциям, которые усиливают лёгочное воспаление и образование активных форм кислорода, что вызывает снижение лёгочной функции при рецидивирующих обострениях ХОБЛ [156, 192].

Недавние генетические исследования также определили предрасположенность к развитию ХОБЛ, в частности, наследственно обусловленный дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина как важный фактор в патогенезе ХОБЛ [148, 210, 346].

### **1.1.2. Диагностика ХОБЛ в свете объективной оценки выраженности отдельных симптомов**

#### **1.1.2.1. Кашель**

Характерными симптомами ХОБЛ являются прогрессирующая одышка, кашель и продукция мокроты, выраженность которых непостоянна и может меняться в зависимости от характера течения заболевания, наличия обострения и т.д. [438, 478]. Хронический кашель и выделение мокроты могут на много лет предшествовать развитию ограничения проходимости дыхательных путей. Лица, особенно подверженные действию факторов риска ХОБЛ, у которых существуют данные симптомы, должны быть обследованы с целью поиска их

основополагающих причин и принятия соответствующих мер. Напротив, значительное ограничение воздушного потока может развиваться без хронического кашля и образования мокроты. Хотя диагноз ХОБЛ устанавливается на основе выявления бронхиальной обструкции по данным спирометрии, на практике решение обратиться за медицинской помощью (и, таким образом, возможность выявить заболевание) обычно принимается под влиянием наличия и выраженности симптомов и влияния их на качество жизни пациента.

Хронический кашель, часто один из первых симптомов ХОБЛ, нередко оценивается пациентом как ожидаемое последствие курения и/или воздействия факторов окружающей среды. Первоначально, кашель может быть периодическим, но позже начинает беспокоить ежедневно, часто на протяжении всего дня. Хронический кашель при ХОБЛ может быть непродуктивным. В некоторых случаях, существенное ограничение воздушного потока может развиваться без наличия кашля [264].

Пациенты с ХОБЛ обычно выделяют небольшое количество вязкой мокроты после приступов кашля. Постоянная продукция мокроты на протяжении 3 и более месяцев в течение 2 последующих лет (в отсутствии каких-либо других состояний, которые могут объяснить это) является эпидемиологическим определением хронического бронхита, но оно не отражает выраженность продукции мокроты у пациентов с ХОБЛ. Продукцию мокроты часто трудно оценить, потому что пациенты могут глотать ее, а не откашливать. Данная привычка подвержена значительным культурным и половым различиям. Пациенты, выделяющие большие объемы мокроты, могут иметь бронхоэктазы. Наличие гнойной мокроты отражает прирост воспалительных медиаторов, а её появление может определять начало обострения ХОБЛ [264].

В связи с тем, что кашель является одним из основных проявлений ХОБЛ, существует необходимость в оценке данного симптома и его влияния на качество жизни больных. С этой целью был разработан опросник Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Изначально опросник создавался для пациентов с идиопатическим хроническим кашлем, но затем его достоверность и надежность

была доказана в ряде исследований и при ХОБЛ, бронхоэктазах, остром кашле [199]. Также для оценки влияния хронического кашля на качество жизни разработан и протестирован опросник Cough Specific Quality of Life Questionnaire (CQLQ) [241].

Для оценки выраженности кашля используются визуально-аналоговые шкалы (ВАШ). ВАШ – линейка длиной 10 см, на которой пациент обозначает степень тяжести кашля: 0 мм соответствует отсутствию кашля, 10 см – самому сильному кашлю. Удачен опыт применения данных шкал в качестве показателя исхода заболеваний, проявляющихся кашлем. Согласно данным исследований, установлена достоверная корреляция оценки кашля по ВАШ с качеством жизни, но отсутствует корреляция с объективным показателем чувствительности кашлевого рефлекса [433].

Несмотря на очевидную простоту и легкость в применении, вышеописанные способы оценки кашля являются субъективными, зависящими от воли самого испытуемого, не всегда достоверно отражающими фактическую картину течения заболевания. Первые попытки объективно оценить тяжесть кашля с применением специальной аппаратуры предприняты еще в 1950-х годах, когда пневмографическая запись изменений внутригрудного давления во время кашля использована некоторыми исследователями для изучения количества кашлевых толчков, интенсивности и продолжительности кашля [274].

В 1993 г. проф. В.М. Провоторов предложил туссограф «Индикатор Кашлевых Толчков – 1» [48]. На сегодняшний день использование этой технологии с технической и клинической точки зрения невозможно в силу ограниченной возможности регистрации по времени и недостаточной чувствительности и специфичности.

В последние годы наблюдается значительный прогресс в разработке приборов для объективной оценки кашля. Клиническое значение таких приборов состоит в том, чтобы подтвердить наличие кашля у пациентов и оценить, насколько эффективна проводимая терапия. Оценка частоты кашля считается золотым стандартом для объективной оценки этого симптома [240]. В 1990-х годах

разработка устройств мониторинга кашля была ограничена емкостью записи магнитофонов и коротким временем работы от батареи. Появление MP3-рекордеров преодолело аппаратные ограничения, сместив, таким образом, фокус внимания на разработку программного обеспечения для автоматического обнаружения кашля в полученных аудиозаписях. В этом направлении достигнут значительный прогресс, однако с противоречивыми результатами. Многие устройства мониторинга кашля имеют недостаточную точность, поэтому их использование ограничено или они вообще не используются, как, например, Hull Automated Cough Monitor, LifeShirt и Pulmotrack [242, 446, 477]. Особая проблема заключалась в невозможности отличить звук кашля от звука речи и других акустических шумов. Две системы оценки кашля продемонстрировали хорошую достоверность результатов и нашли более широкое применение, правда, пока только в рамках научных исследований – Leicester cough monitor (LCM) и VitaloJak. При этом VitaloJak требует ручной оценки накопленных за время мониторинга записей кашля, LCM в большей степени автоматизирован [240]. Однако, следует отметить, что вплоть до сегодняшнего дня не существует коммерческой версии данного устройства, доступного для поставки и приобретения в России, соответственно возможности широкого применения в клинической практике, в том числе и у больных ХОБЛ.

Анализ литературы за последние 5 лет не выявил работ, результаты которых оказали бы существенное влияние на эволюцию взглядов об объективной оценке кашля или значимо повлияли на вышеописанные данные. Таким образом, исходя из результатов имеющихся на данный момент исследований, посвященных методам оценки кашля, можно сделать вывод, что, несмотря на достаточно высокую прогностическую ценность получаемых с помощью опросников данных о наличии и выраженности кашля и его влиянии на качество жизни пациента, в практической деятельности большее значение имеет фактическая информация о частоте кашля, его интенсивности, которую можно получить только с использованием методов объективной диагностики, включая аппаратные и аппаратно-программные комплексы. Помимо диагностической ценности в плане

выявления кашля, результаты проведенных исследований показали возможность использования современных устройств и для оценки прогрессирования заболеваний, проявляющихся кашлем, а также для определения эффективности проводимой терапии. Несмотря на многообразие разработанных на сегодняшний момент методов объективной диагностики кашля, ни один из них не обладает набором характеристик, определяющих достаточные уровни чувствительности и специфичности, для использования в реальной клинической практике. Требуется разработка и внедрение доступных в экономическом плане устройств объективной диагностики кашля, в том числе и у больных ХОБЛ.

#### **1.1.2.2. Одышка и толерантность к физической нагрузке**

Одышка, основной симптом ХОБЛ, является главной причиной инвалидности с одной стороны и тревоги, связанной с заболеванием, с другой. Пациенты с ХОБЛ обычно описывают одышку как чувство повышенного усилия при дыхании, тяжесть, нехватка воздуха, или затрудненное дыхание [211]. Однако, термины, используемые для описания одышки различаются как индивидуально, так и в зависимости от культурных особенностей [463].

Простая оценка одышки с помощью модифицированного опросник Британского медицинского исследовательского совета (mMRC) было признано достаточным для оценки симптома, так как mMRC хорошо соотносится с другими показателями состояния здоровья и летальным прогнозом [215, 476].

Однако, ХОБЛ на сегодняшний день доказано является заболеванием с множественными симптомными эффектами [309]. По этой причине, комплексная оценка симптомов более предпочтительна, чем просто оценка одышки.

Болезнь-специфичные опросники качества жизни, связанного со здоровьем, такие как CRQ (The Chronic Respiratory Disease Questionnaire) и SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) слишком сложные, чтобы использовать в рутинной клинической практике. По этой причине были разработаны и валидизированы два более коротких комплексных средства оценки: CAT и CCQ (COPD Control

Questionnaire) [264]. CAT представляет собой состоящую из 8 пунктов оценку нарушений состояния здоровья при ХОБЛ [205]. Он был разработан для использования во всем мире, утвержденные переводы доступны на многих языках. Диапазон оценки составляет от 0 до 40 баллов, результаты тесно коррелируют с SGRQ [308]. CCQ – это состоящая из 10 пунктов анкета для самостоятельного заполнения, созданная для оценки клинического контроля у пациентов с ХОБЛ [206, 406]. Хотя концепция «контроля» ХОБЛ остается спорной, CCQ достаточно прост для последующей интерпретации результатов с целью оценки эффективности лечения. Он обладает достаточной чувствительностью и воспроизводимостью, доступен на различных языках и валидизирован [448].

В клинической практике для диагностики ХОБЛ согласно GOLD 2019 г. рекомендуется использовать спирометрию [264]. Однако, данные только лишь спирометрии не являются достаточно хорошим предиктором возможного изменения качества жизни пациентов с ХОБЛ и слабо коррелируют с выраженностью одышки, переносимостью физической нагрузки и общим состоянием здоровья [189]. Согласно GOLD оценка тяжести заболевания улучшается благодаря использованию дополнительных функциональных критериев, таких как определение толерантности к физической нагрузке. Для этого с успехом может применяться достаточно простой и воспроизводимый тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) [264].

Согласно GOLD 2019 г., объективно доказанное нарушение переносимости физической нагрузки как путем проведения простых тестов с ходьбой в условиях любого лечебно-профилактического учреждения, так и при сложном кардиопульмональном тестировании в специализированной лаборатории, является важным прогностическим фактором. Тесты с ходьбой могут быть полезными как для оценки риска неблагоприятных исходов, так и эффективности легочной реабилитации (ЛР). В качестве нагрузочного теста может быть использован ТШХ [264].

При проведении ТШХ важно оценивать и фиксировать такие параметры как сатурация кислорода ( $SpO_2$ ), частота сердечных сокращений (ЧСС), для

обеспечения максимальной безопасности тестирования. Оптимальным решением этой задачи может служить разработка устройства кардиореспираторного анализа с возможностью автоматического точного контроля пройденного расстояния и вышеуказанных параметров безопасности.

Собственно, фактически пройденное расстояние в метрах (6MWD - 6 minute walking distance) является основным результатом ТШХ, учитывая его надежность и достоверность, а также тесную связь с клиническими исходами у больных ХОБЛ. Однако, в последнее время большой интерес вызывает определение должных значений 6MWD с применением специально разработанных формул для их расчётов. К факторам, которые могут влиять на результат ТШХ, относят особенности методики проведения теста, рост, возраст, пол и возможно этническая принадлежность испытуемого. Важность определения и применения в клинике должных значений результатов ТШХ у больных ХОБЛ на данный момент до конца не определено и требует изучения [140].

### **1.1.3. Коморбидность ХОБЛ**

Сердечно-сосудистые заболевания, атрофия скелетной мускулатуры и метаболические нарушения являются типичными коморбидными состояниями у пациентов с ХОБЛ [17, 18, 25, 40, 190, 264]. Сосуществование этих состояний не только способствует ухудшению здоровья, но и значительно увеличивает риск смертности на всех стадиях ХОБЛ, также, как и частоту госпитализаций [42, 72, 86, 253].

Артериальная гипертензия (АГ) и заболевания периферических сосудов, вероятно, являются самыми часто встречающимися ССЗ, сопутствующими ХОБЛ, которые поражают до 50% пациентов [87, 103, 114, 184]. По мере прогрессирования заболевания, пациенты с ХОБЛ сталкиваются и с растущим риском возникновения аритмий, ишемического повреждения миокарда и сердечной недостаточности [92, 158]. Было показано, что снижение ОФВ<sub>1</sub> является мощным предиктором смертности от ССЗ [492]. Между тем, сообщается, что тяжесть обструкции

дыхательных путей коррелирует со степенью жесткости стенки артерий, которая, в свою очередь, является предиктором более тяжелого течения ССЗ, сопутствующих ХОБЛ [145].

Атрофия скелетной мускулатуры и ее дисфункция является еще одним распространенным состоянием, связанным с ХОБЛ, которое значительно влияет на качество жизни пациентов и выживаемость [235]. По данным разных исследований, потеря мышечной массы обнаруживается примерно у 40% пациентов с ХОБЛ, и чаще встречается у больных с тяжелой ХОБЛ [161, 162]. Атрофия скелетной мускулатуры является мощным предиктором смертности при ХОБЛ независимо от нарушения лёгочной функции [486]. Пациенты с тяжелой ХОБЛ, у которых была снижена площадь поперечного сечения средней трети бедра (менее, чем 70 см<sup>2</sup>), имели приблизительно в 4 раза выше отношение шансов летального исхода, чем пациенты с тем же уровнем ограничения воздушного потока, но с сохраненной мышечной массой [343]. Индекс безжировой массы тела (FFMI - Fat Free Mass Index) и уменьшение силы четырехглавой мышцы бедра были определены как предикторы смертности при ХОБЛ независимо от снижения лёгочной функции [400, 421], подчеркивая важность мышечной массы и ее функции в общей патологии ХОБЛ. Клинически быстрое уменьшение мышечной массы было описано после обострений ХОБЛ, при этом имело место как снижение силы, так и выносливости [352, 379]. В дополнение к потере мышечной массы и силы изменения происходят и в самой структуре мышц у пациентов с ХОБЛ. Наблюдался сдвиг в типах волокон с увеличением доли быстрых гликолитических волокон II типа и уменьшением медленных окислительных волокон I типа [221]. В то время как лёгочная патология при ХОБЛ в значительной степени необратима, присущая мышечной ткани адаптивность предоставляет терапевтические возможности борьбы с мышечной атрофией и потенциал для обратного развития или замедления прогрессирования этой стороны проблемы с целью улучшения качества жизни пациента. Это важный аспект, требующий уточнения и исследования.

### 1.1.3.1. ХОБЛ и метаболический синдром

Пациенты с ХОБЛ часто имеют одно или более физиологических отклонений, характерных для метаболического синдрома (МС) [21, 47, 467]. Ожирение оказалось важным компонентом МС, часто обнаруживаемым у пациентов ХОБЛ уже на ранних стадиях (GOLD 1 и 2) [104, 443]. В некоторых исследованиях было показано, что абдоминальное ожирение является предиктором нарушения лёгочной функции [326]. Существует мнение, что наличие МС создает дальнейшее ограничение переносимости физической нагрузки, затрудняет функционирование лёгких и снижает общее благополучие пациентов с ХОБЛ, предрасполагая их к более тяжелым сопутствующим патологиям и/или осложнениям, например, таким как рак лёгких [23, 53, 188].

Метаболический синдром является комплексным расстройством, клинически распознаваемым по наличию группы факторов риска, включая абдоминальное ожирение или индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup>, повышенное артериальное давление, проатерогенный липидный профиль крови, нарушение гликемии натощак с или без инсулиновой резистентности [106, 134, 415]. Каждый метаболический фактор риска взаимосвязан с другим, и вместе они способствуют развитию атеросклероза [279]. Согласно международной федерации диабета (IDF - International Diabetes Federation), общее мнение состоит в том, что ни сигаретный дым, ни ХОБЛ не являются типичными факторами риска метаболического синдрома, и, наоборот, и что нет чёткой информации о причинно-следственной связи этих заболеваний. Однако, результаты проведенных клинических исследований позволили предположить наличие связи ХОБЛ и МС. Во-первых, обнаружено, что МС в два раза более часто встречается среди пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией. Несколько исследований показали распространенность 21 – 62 %. Примечательно, что почти у 50 % пациентов с ХОБЛ обнаруживаются один или более компонентов МС [11, 465]. МС способствует 5-кратному увеличению риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа и двукратному увеличению риск развития ССЗ в течение последующих 5 – 10 лет [269]. Более того,

МС повышает риск инсульта в 2 – 4 раза, риск инфаркта миокарда до 4 раз и удваивает риск смертности [134]. Когда ХОБЛ и МС сосуществуют, появление этих сопутствующих заболеваний и осложнений усиливается [429]. По данным ряда исследований, у пациентов с ХОБЛ и МС более выражена одышка, имеет место более низкий ОФВ<sub>1</sub>, а ХОБЛ требует более интенсивного медикаментозного лечения (например, добавление ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС)) для контроля заболевания, по сравнению с больными ХОБЛ без МС [490]. Распространенность МС и сопутствующих ему состояний первоначально считалась связанной с тяжестью ХОБЛ и возрастом [130]. Однако, результаты ряда исследований продемонстрировали, что МС имеет место у большой доли пациентов с ХОБЛ более молодых возрастных групп и у пациентов с менее тяжелым течением ХОБЛ [445]. Пациенты с ХОБЛ и МС имеют сравнительно большую инсулиновую резистентность, что предрасполагает к развитию СД 2 типа [1, 445]. В настоящее время особенности компонентов МС у пациентов с ХОБЛ продолжают оставаться плохо изученными, что послужило поводом для срочного призыва Американского Торакального Общества и Европейского Респираторного Общества к дальнейшим исследованиям в этой области с целью прояснить патологические механизмы связи ХОБЛ и сопутствующих заболеваний и патологических состояний, включая ожирение как важного компонента МС [138].

### **1.1.3.2. ХОБЛ и нарушения углеводного обмена**

Хотя результаты выявления распространенности СД у больных ХОБЛ отличается между исследованиями [218, 378], пациенты с ХОБЛ в общей тенденции имеют большую вероятность развития СД 2 типа с распространенностью в среднем 18,7 % по сравнению с 10,5 % в общей популяции [389, 390]. Постоянное системное воспаление, по-видимому, является важным фактором, отвечающим за прогрессирование этих двух заболеваний [440, 441, 471], значительно повышающим индивидуальный риск развития сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых осложнений [156; 390]. Следует

отметить взаимосвязь, которая существует между этими двумя заболеваниями, так как не только пациенты с ХОБЛ подвержены риску развития диабета, но также установлено, что ХОБЛ является распространенной коморбидностью СД [10, 75, 76, 442]. Прежде всего, табакокурение удваивает риск развития СД, что, вероятно, может быть объяснено усилением инсулинорезистентности, обусловленным системным воспалением и/или оксидативным стрессом, вызванным сигаретным дымом [373]. Более того, риск развития СД намного возрастает у лиц с избыточной массой тела или ожирением [195, 370]. Во-вторых, экспериментальные исследования показали, что воспаление дыхательных путей сопровождается ослаблением метаболических эффектов инсулина в печени (подавление продукции глюкозы) и периферических тканях, таких как мышцы и жировая ткань (нарушение потребления глюкозы), приводя к нарушению метаболизма глюкозы [355]. Важно, что снижение эффектов инсулина в этих тканях происходит без обнаруженных дефектов в передаче сигналов с инсулиновых рецепторов. В продолжении, воспаление в эпителии дыхательных путей, как было показано, отрицательно сказывается на метаболизме глюкозы посредством ограничения кровотока в мышцах без нарушения передачи сигналов инсулина [364]. В-третьих, терапия ХОБЛ ГКС, как сообщалось, связана с повышением уровня глюкозы крови [155, 340]. Однако, существует противоречие в отношении побочных эффектов терапии ГКС в плане развития СД, поскольку в нескольких исследованиях не было обнаружено доказательств такой связи [201, 401, 411].

С другой стороны, нарушение лёгочной функции является одной из наиболее распространенных сопутствующих патологий у пациентов с СД [442]. Имеется выраженная корреляция между тяжестью диабета и снижением ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) [303], особенно у пожилых пациентов [186], а также снижением обусловленного активностью качества жизни [151, 207]. Последствия сниженного ОФВ<sub>1</sub> выходят далеко за рамки эффектов гипергликемии на лёгочную функцию, как было показано в 10-летнем контролируемом исследовании, включавшем более 27000 некурящих лиц [470]. Авторы сообщили, что низкий ОФВ<sub>1</sub> предшествует и в значительной степени

прогнозирует начало диабета. Это подтверждает представление о том, что сниженный  $ОФВ_1$  может быть значимым фактором риска развития диабета, который может возникать через много лет после первоначального снижения функции лёгких независимо от анамнеза курения.

Учитывая вышеизложенное, многообразие имеющихся на сегодняшний день результатов в основном экспериментальных исследований нарушения углеводного обмена позволяет с уверенностью говорить о наличии патогенетической взаимосвязи этой патологии и ХОБЛ. Однако, клинические аспекты этой взаимосвязи с позиции распространённости и выраженности нарушения углеводного обмена у больных ХОБЛ в зависимости от ИМТ, в частности у пациентов с нормальной, избыточной массой тела, ожирением, требуют дальнейшего изучения.

### **1.1.3.3. ХОБЛ и дислипидемия**

Известно, что курение приводит к повышению в кровотоке уровней липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов низкой плотности (ЛНПН) и триглицеридов и снижению липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [194]. Хотя эти изменения липидного профиля, как правило, считаются проатерогенными, исследования по дислипидемии у больных ХОБЛ ограничены, и липидный профиль при ХОБЛ требует дальнейшего изучения [3, 4, 16]. Исследование, проведенное среди населения Испании, включавшее более 1500 обследованных, выявило дислипидемию у 48,3 % пациентов с различными стадиями ХОБЛ [173]. Результаты более позднего исследования свидетельствовали о повышении уровня окисленных ЛПНП у курящих лиц [270], и что уровни окисленных ЛПНП быстро снижались при отказе от курения [454]. Липопротеиновые частицы, такие как ЛПОНП и ЛПНП, склонны к окислительным модификациям, которые тормозятся с помощью ЛПВП у здоровых лиц. Окисленные ЛПНП преобладают в местах атеросклеротических поражений, а уровень окисленных ЛПНП в крови отражает активность пенистых клеток [290]. С

одной стороны, измененный липидный профиль крови у пациентов с ХОБЛ делает ЛПНП более легко окисляющимися. С другой стороны, было установлено, что ряд этапов обратного пути транспорта холестерина нарушается при наличии системного воспаления [121, 224]. Интересно, что лечение основного заболевания, приводя к уменьшению воспаления, ведёт к нормализации липидного профиля [150], а дислипидемия может быть ключевым посредником для сопутствующей патологии, в патогенезе которой существенную роль играет системное воспаление.

#### **1.1.3.4. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания**

Сердечно-сосудистые заболевания являются одними из наиболее распространенных сопутствующих патологий при хронических воспалительных заболеваниях и считаются одной из основных причин смерти пациентов с ХОБЛ [12, 13, 41, 184, 348]. Заболевания коронарных артерий, АГ, лёгочная гипертензия и сердечная недостаточность, вероятно, самые часто встречающиеся сердечно-сосудистые нарушения у пациентов с ХОБЛ [45, 55, 107, 158]. Эти состояния могут иногда сочетаться, и наличие одного или более из этих состояний значительно влияет на качество жизни, также, как и на выживаемость пациентов с ХОБЛ, составляя 20 – 30 % летальных исходов у больных ХОБЛ легкой и средней тяжести [158, 173, 178].

Несмотря на различные клинические проявления, ССЗ чаще всего связаны с атеросклерозом, который придает жёсткость сосудистой стенке вследствие скопления атеросклеротических бляшек [66, 95, 117]. Воздействие сигаретного дыма – важный фактор риска начала и прогрессирования атеросклероза вследствие индуцирования окислительного стресса и воспаления [224]. Хроническое неспецифическое системное воспаление имеет место и при ХОБЛ, и при ССЗ. Тем временем, окислительный стресс является одним из главных патогенетических факторов прогрессирования ХОБЛ, а также участвует и в патогенезе ССЗ [493]. Действительно, было показано, что более выраженное системное воспаление вследствие курения нарушает стабильность ранимой атеросклеротической бляшки,

смещая состояние сосудистой стенки в сторону протромботического [332, 345]. Важно, что курение не только вызывает системное воспаление, но и вызывает дислипидемию, как уже упоминалось. Как дислипидемия, так и воспаление являются ключевыми в патогенезе атеросклероза. Дислипидемия приводит к увеличению доступности окисленных ЛПНП для развития атеросклеротических бляшек, стойкому системному воспалению и повреждению лёгких, в то время как, в свою очередь, системное воспаление способствует ухудшению дислипидемии, образуя еще один порочный круг [224]. Гипоксия вследствие курения может снижать лёгочную функцию и/или вызывать окклюзию сосудов с изменением лёгочного кровотока, приводя к повышению давления в малом круге кровообращения и развитию гипертрофии правого желудочка и диастолической дисфункции левого желудочка [135]. Кроме того, было показано, что обострения ХОБЛ могут провоцировать миокардиальную ишемию [304].

#### **1.1.3.5. Гипогонадизм у больных ХОБЛ**

Гипогонадизм является состоянием андрогенного дефицита, сочетающимся с необъяснимой иными причинами усталостью или уменьшением энергии, ухудшением самочувствия, которые обычно испытывают пациенты с ХОБЛ [283]. Гипогонадизм начинается с уменьшения уровня тестостерона в сыворотке, которое часто связано с процессом старения и хроническими заболеваниями [410]. Гипогонадизм встречается у 22 – 69 % пациентов с ХОБЛ и был связан с несколькими другими системными проявлениями, включая остеопороз, депрессию и мышечную слабость [153]. В дополнение к старению, возможные причины гипогонадизма при ХОБЛ включают системную гипоксию, гиперкапнию и терапию глюкокортикостероидами [153] с системным воспалением как основополагающим фактором [156]. Однако было сообщено об отсутствии корреляции между уровнями тестостерона и тяжестью обструкции дыхательных путей, что указывает на то, что гипогонадизм не может напрямую способствовать респираторным симптомам [284]. Как и старение, мышечная слабость, системная

гипоксия, использование ГКС и системное воспаление являются патогенными факторами и для МС. В проспективном исследовании, проводившемся в течение трех лет, включавшем 1296 пациентов мужского пола с различными стадиями ХОБЛ без дополнительных вмешательств, обнаружено, что низкие уровни тестостерона сильно коррелируют с более высоким ИМТ ( $r = -0,47$ ), в то время, как между уровнем тестостерона и  $ОФВ_1$  корреляция не была обнаружена [289]. В отдельном исследовании, включавшем 101 мужчин среднего возраста со стабильной ХОБЛ, более высокий ИМТ также имел место у пациентов с гипогонадизмом, по сравнению с лицами без него [283]. Более того, сообщается, что гипогонадизм тесно связан с МС. Лица с гипогонадизмом подвержены риску развития СД вследствие неблагоприятного изменения состава тела, которое вызывает накопление жировой ткани при снижении мышечной массы, с сопутствующим снижением чувствительности к инсулину, мышечной силы и объема потребления кислорода [166]. Между тем, было показано, что МС способствует развитию гипогонадизма [149]. По этой причине было предложено рассматривать гипогонадизм важным компонентом МС. Действительно, как было показано, терапия тестостероном, оказывая положительные эффекты на регуляцию инсулина, липидный профиль и артериальное давление, имеет большой потенциал в замедлении и приостановлении прогрессирования МС до более явных осложнений, таких как манифестный диабет или сердечно-сосудистые заболевания [282]. Имеются доказательства того, что уровень тестостерона может играть кардинальную роль в развитии МС, особенно у пожилых пациентов с ХОБЛ. С другой стороны, женские половые гормоны также возможно оказывают влияние на лёгочную физиологию. В исследовании на мышах было показано, что хроническое воздействие сигаретного дыма вызывает эмфизематозные изменения в альвеолах быстрее у особей женского пола, чем у мужского [460]. Это было частично объяснено тем, что эстрадиол может активировать ферменты цитохрома P450, которые, в свою очередь, делают лёгкие более восприимчивыми к оксидативному повреждению в ответ на курение [259].

### 1.1.3.6. ХОБЛ и тревожно-депрессивные расстройства

Тревога и депрессия входят в число наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний при ХОБЛ [143, 203, 204, 437], и оба связаны с неблагоприятным прогнозом [293]. Они часто ассоциированы с более молодым возрастом, женским полом, курением, низким ОФВ<sub>1</sub>, кашлем, высоким суммарным баллом по опроснику SGRQ и наличием в анамнезе ССЗ [105, 143].

При сравнении распространенности тревоги и депрессии в общей популяции и среди пациентов с ХОБЛ, было выявлено, что в среднем депрессия встречается у 10 % населения большинства стран, в то время как 40 % больных ХОБЛ страдают депрессией и/или повышенной тревожностью. Согласно данным ряда исследований депрессия часто сочетается с тревогой, более того, риск возникновения тревожного расстройства у больных с ХОБЛ и депрессией в 7 раз превышает риск у больных с ХОБЛ, не страдающих депрессией [474]. По данным исследования Lacasse Y. и соавт. у амбулаторных пациентов с ХОБЛ показатели депрессии варьировали от 7 % до 80 %, а тревоги – от 2 % до 80 % [317]. Распространенность генерализованного тревожного расстройства колеблется от 10 % до 33 %, панических атак – от 8 % до 67 %. По данным исследования Hynninen К.М и соавт. при стабильной ХОБЛ распространенность клинически выраженной депрессии составляет от 10 % до 42 %, а тревоги - от 10 % до 19 % [396]. Есть вероятность, что пациенты с тревожно-депрессивными расстройствами могут неадекватно оценивать свои соматические жалобы (в сторону преувеличения или преуменьшения значимости симптомов), что в свою очередь может привести к снижению эффективности лечения, ухудшению прогноза соматических заболеваний [202]. Из сопутствующих патологий при ХОБЛ особое место также занимает ожирение, распространенность которого продолжает возрастать. При этом нет достаточных данных о взаимосвязи ожирения и тревоги, хотя многие исследования отмечают положительную связь ожирения с паническим расстройством, преимущественно у женщин [329]. В свою очередь депрессия

признана одновременно предиктором и следствием ожирения в популяции в целом [462].

## 1.2. Ожирение и ХОБЛ

### 1.2.1. Распространенность и влияние ожирения на течение и исходы ХОБЛ

Ожирение – это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания [102]. В настоящее время ожирение стало одной из наиболее важных медико-социальных проблем в мире в связи с его высокой распространенностью и существенными затратами на преодоление его последствий [43, 59, 97]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации составляют 59,2 % и 24,1 % соответственно [265].

О распространённости ожирения среди пациентов с ХОБЛ впервые сообщили Steuten L.M. и соавт., и она составила в среднем 18 % с самой высокой распространённостью среди пациентов с легкой и умеренной ХОБЛ (16–24 % в стадиях GOLD 1 и 2) и самой низкой при тяжелой ХОБЛ (5,9% в стадии GOLD 4) (435). В последующем исследовании Eisner M.D. и соавт. мультиэтнической когорты пациентов было обнаружено, что 54 % пациентов с ХОБЛ также страдают и ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) [160]. В ряде исследований сообщалось о более высокой распространенности ожирения у лиц, страдающих ХОБЛ по сравнению с пациентами без данной патологии [70, 74]. Количество пациентов с ХОБЛ и ожирением составило 25% в Канаде, 23% - в странах Латинской Америки, 18% - в Голландии и 54% в небольшой выборке в Калифорнии, США [483]. Необходимо больше эпидемиологических данных о распространенности ожирения при ХОБЛ, чтобы понять изменчивость распространенности во всем мире и обуславливающие ее факторы [58, 63].

У пациентов с ХОБЛ ожирение изначально было ассоциировано с повышенным риском смертности, однако в ряде исследований было продемонстрировано, что избыточный вес или ожирение могут дать преимущество в выживаемости по сравнению с более худыми больными ХОБЛ [167, 230, 467]. Было показано, что у пациентов с ХОБЛ с низким ИМТ, как правило, уровень смертности выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ [164], а у пациентов с избыточным весом или ожирением риск смертности ниже, что составляет так называемый «парадокс ожирения». Однако, важно обращать внимание на этот парадокс в свете прогрессирования ХОБЛ, так как большинство пациентов, страдающих легочной патологией, имеют прогрессирующую потерю мышечной массы, вероятно как следствие низкой физической активности [165]. ИМТ является простым индикатором веса по росту и не дифференцирует метаболически и функционально активную мышечную массу и жировую. Следовательно, ИМТ может быть обманчивым показателем выживаемости или последствий для здоровья у пациентов с ХОБЛ. В этой связи, исследования Marquis К. и соавт. продемонстрировали повышенный риск смертности у пациентов с ХОБЛ с низкой площадью поперечного сечения средней трети бедра, что свидетельствует о потере мышечной массы [343]. Последующее исследование Schols А.М. и соавт. на 412 пациентах с ХОБЛ средней и тяжелой степени также подтвердило, что мышечная масса может служить предиктором смертности независимо от массы жира [161]. Мышечная ткань является важной не только для механического сокращения, вызывающего движение, но также является метаболически активной тканью, ответственной за накопление и использование энергии. Кроме того, мышцы способны секретировать системные факторы (миокины), которые воздействуют на дистальные ткани-мишени, включая легкие. Предполагается, что нарушение таких межтканевых взаимодействий в результате истощения мышц отрицательно влияет на функцию легких [372, 466]. Учитывая, что способность к физической активности напрямую связана с количеством мышечной массы, а увеличение жировой массы по данным некоторых исследователей отрицательно влияет на дыхательную механику и объемы легких [200], возможно, что защитный эффект

ожирения может исходить от мышечной массы. Это подчеркивает важность оценки состава тела при обследовании пациентов с ХОБЛ, и требует дальнейшего изучения.

### **1.2.2. Системное воспаление у больных ХОБЛ и ожирением**

Сопутствующее увеличение жировой массы и потеря мышечной массы представляют собой две группы метаболических нарушений, которые могут быть связаны с системным воспалением [15, 471]. Системное воспаление является не только отличительной чертой ХОБЛ, но и ключевым механизмом, ответственным за прогрессирование заболевания и, как следствие, за рост числа сопутствующих заболеваний [6, 14, 491]. Существует два основных источника провоспалительных медиаторов, которые считаются важными для системного воспаления, наблюдаемого при ХОБЛ: легкие и периферические органы, в частности жировая ткань [28, 112, 330, 440]. Поскольку ХОБЛ все чаще рассматривается как сложное системное заболевание, а не только заболевание дыхательных путей и легких, источник системного воспаления у пациентов с ХОБЛ является предметом интенсивного обсуждения [19, 22, 26, 176, 315]. Критическим моментом является вопрос о том, является ли системное воспаление результатом распространения воспаления, возникающего преимущественно в легких, или повышением уровня продукции медиаторов воспаления во внелегочных тканях [44, 60, 64]. В поддержку концепции «распространения» в некоторых исследованиях было показано, что сигаретный дым и ХОБЛ связаны с повышенной проницаемостью легочных сосудов, истончение которых непосредственно способствует распространению местных провоспалительных медиаторов из легких в системный кровоток. В бронхиальном эпителии человека Olivera D.S. и соавт. продемонстрировали временную потерю эпителиальной барьерной функции при воздействии сигаретного дыма, что привело к макромолекулярной проницаемости [168]. На экспериментальной модели с участием мышей с повреждениями легких наблюдалась сходная потеря эпителиальной барьерной функции, которая

приводила к увеличению «утечки» специфического для легких сурфактантного белка D [422], а также провоспалительного цитокина ИЛ-6 [237] в кровотоки, что способствовало развитию системного воспаления. У людей под воздействием сигаретного дыма наблюдалась повышенная проницаемость альвеолярно-капиллярного барьера по сравнению с его проницаемостью у некурящих [291]. Улучшение ОФВ<sub>1</sub> при стероидной терапии было связано с восстановлением проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера [278], а также со снижением системного уровня сурфактантного белка D у пациентов с ХОБЛ [142, 452].

На первый взгляд, результаты проведенных исследований позволяют предположить, что воспаление в легочной ткани является преобладающим механизмом системного воспаления при ХОБЛ [65, 73, 91]. Однако при более детальном рассмотрении обратная связь между ОФВ<sub>1</sub> и проницаемостью легочных сосудов, продемонстрированная в некоторых исследованиях, свидетельствует также и о том, что это распространение провоспалительных медиаторов из легких в кровотоки может быть не заметным у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ до появления тяжелой легочной дисфункции. Действительно, было показано, что сосуществование ожирения и метаболического синдрома положительно коррелирует с увеличением системного воспаления, а также снижением физической активности независимо от нарушения функции легких [464]. Между тем, снижение легочной функции при ХОБЛ ограничивает физическую активность, что увеличивает склонность к набору веса, способствуя ожирению. Более того, выраженное ожирение не только ускоряет снижение функции легких, но вместе они создают дальнейшее ограничение физической активности [363], образуя порочный круг.

В многоцентровом 3-летнем обсервационном исследовании ECLIPSE было изучено системное воспаление как отдельный фенотип среди 2164 больных ХОБЛ вне обострения [302]. Исследование показало, что ХОБЛ является сложным и гетерогенным заболеванием, при котором не у всех пациентов имеет место повышение маркеров воспаления. На самом деле, примерно у одной трети этих больных не было признаков системного воспаления во время наблюдения. У

большинства пациентов с системным воспалением системное повышение уровня ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в большей степени коррелировало с курением, чем с собственно ХОБЛ [243]. Исследование также выявило характерную картину системного воспаления, называемую «inflammome», которая включает повышение уровня лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ) в плазме, ИЛ-6 и фибриногена, которые могут быть использованы в качестве прогностических маркеров смертности и обострений при ХОБЛ [244]. Важно отметить, что 16 % пациентов с ХОБЛ в исследования ECLIPSE имели стойкое системное воспаление, и это было связано с гораздо худшими исходами в виде 6-кратного увеличения смертности от всех причин за 3 года наблюдения. Результаты исследования ECLIPSE поддерживают гипотезу о том, что системное воспаление может быть важным патогенетическим фактором внелегочных осложнений.

Было предложено несколько теорий относительно основных механизмов, управляющих системным воспалением при ХОБЛ [82, 85, 89]. Как указано выше, преобладающая теория заключается в том, что воспалительный процесс возникает в дыхательных путях и паренхиме легких, а затем «перетекает» в системный кровоток [157, 373]. Действительно, в нескольких исследованиях сообщалось о связи между ХОБЛ и системным воспалением слабой степени выраженности. В мета-анализе этих исследований было обнаружено, что пациенты со стабильной ХОБЛ имеют повышенное количество активированных лейкоцитов, повышенные уровни СРБ, цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и их растворимых рецепторов), а также фибриногена [256]. Интенсивность этого системного проявления дополнительно увеличивается во время обострений ХОБЛ [122]. Хотя это «перемещение» локального воспаления в кровоток в первую очередь связано с повышенной проницаемостью барьера, как упоминалось ранее, прямое повреждение также может происходить в легочной части из-за окислителей, обнаруженных в сигаретном дыме, и из-за чрезмерного уровня активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА), возникших в результате легочного и системного воспаления [98, 157].

Поскольку клеточное воспаление является важным сигналом к развитию системного воспаления [217], идентификация клеточного источника воспаления может быть ключом для предотвращения системной патологии [36, 101]. Важным клеточным источником медиаторов воспаления при ХОБЛ являются резидентные и рекрутированные популяции макрофагов при ХОБЛ. Линия моноцитов-макрофагов представляет собой гетерогенную популяцию клеток со значительной фенотипической пластичностью для приобретения функциональных фенотипов в зависимости от микросреды [481]. Фенотип M1 продуцирует провоспалительные цитокины (например, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ), а также АФК и АФА, которые проявляют сильную микробицидную и противоопухолевую активность. Напротив, фенотип M2 индуцирует экспрессию противовоспалительных цитокинов (например, ИЛ-10 и ИЛ-1) и молекул (например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF - Vascular endothelial growth factor)) и матриксная металлопротеиназа 9 (MMP9 - matrix metalloproteinase 9)), участвующих в восстановлении и ремоделировании тканей [267]. В целом, для макрофагов M1 характерен гликолитический метаболизм, в то время как макрофаги M2 для энергетического метаболизма используют преимущественно митохондриальное окислительное фосфорилирование [374]. По этой причине были предложены изменения в метаболизме, позволяющие управлять фенотипом иммунных клеток путем контроля транскрипционных и посттранскрипционных событий, которые являются центральными для активации. На первый взгляд, это может привести к мысли, что табакокурение может вызывать системное воспаление, главным образом влияя на гликолитический метаболизм в иммунных клетках легких, особенно в альвеолярных макрофагах (AM). Однако в AM, выделенных у курильщиков, продемонстрировано скоординированное подавление значительного числа генов, типичных для поляризации M1, с сопутствующей индукцией группы генов, типичных для фенотипа M2 [196]. Предполагается, что сигаретный дым может вызывать перепрограммирование AM в направлении деактивации M1 и поляризации M2. В соответствии с этим, экспериментальные данные в модели ХОБЛ грызунов обнаружили увеличение отложения M2 AM [170]. Интересно, что

в одном из исследований также было обнаружено ослабление гликолитического резерва и резервной дыхательной мощности у АМ у курильщиков, что приводило к ухудшению гликолитического ответа на инфекцию [177]. Хотя это и довольно предположительно, результаты не совсем удивительны с точки зрения защиты легких, поскольку подавление M1-активации и гликолитического метаболизма у курильщиков согласуется с эпидемиологическими данными о том, что курильщики с / без ХОБЛ более восприимчивы к инфекции дыхательных путей, чем некурящие [350]. Поэтому возможно, что персистирующая в легких инфекция может развиваться у курильщиков с прогрессирующей ХОБЛ из-за дезактивации программы поляризации M1 АМ. Это, в свою очередь, может вызвать компенсаторную воспалительную реакцию, которая носит дезадаптивный характер, что приводит к чрезмерной выработке провоспалительных медиаторов и хроническому воспалению. Однако, это требует дальнейшего изучения.

### **1.2.3. Роль жировой ткани как источника провоспалительных медиаторов**

Как описано выше, повышенные уровни воспалительных маркеров, таких как ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и СРБ, характерны как для ХОБЛ, так и для МС. Однако эти показатели повышены в большей степени у пациентов с ожирением [174], что подчеркивает важность ожирения в процессе воспаления. В ряде исследований было показано, что абдоминальное ожирение тесно связано с нарушением функции легких [326]. Ожирение рассматривается как состояние, характеризующееся слабым хроническим воспалением, регулируемым метаболически активными тканями/клетками в ответ на избыток питательных веществ и энергии [268, 276]. Жировая ткань может быстро и динамически реагировать на доступность питательных веществ, особенно в условиях избытка, за счет ее разрастания, тем самым выполняя свою главную роль в энергетическом гомеостазе всего тела.

Жировая ткань – это не просто жировое депо, а скорее эндокринный орган, который активно участвует в широком спектре метаболических процессов, включая воспаление, чувствительность к инсулину, липидный обмен и регуляцию

артериального давления [311]. Жировая ткань состоит из адипоцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток, которые способны синтезировать и секретировать белки (т.е. адипокины), такие как провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$ ), метаболические гормоны (адипонектин, резистин, адипсин, лептин), факторы роста (VEGF) и регуляторы кровяного давления (ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1 - Plasminogen activator inhibitor-1) и компоненты системы ренин-ангиотензин), которые могут оказывать местные и системные эффекты [311]. Разрастание жировой ткани является важным физиологическим процессом в ответ на избыток питательных веществ, позволяющий накапливать избыточную энергию в виде жира. «Здоровое» разрастание жировой ткани представляет собой высокоорганизованный процесс с эффективным набором клеток-предшественников, адекватным ангиогенезом и соответствующей реконструкцией внеклеточного матрикса. Однако быстрое увеличение веса, наблюдаемое при ожирении, может привести к патологическому разрастанию жировой ткани, характеризующемуся массивным увеличением (гипертрофией) существующих адипоцитов [436]. Эта быстрая скорость разрастания жировой ткани часто опережает скорость ангиогенеза, что приводит к плохой оксигенации и локальной гипоксии в более глубоких частях жировой ткани [365, 420]. Гипоксия жировой ткани является формой клеточного стресса, который стимулирует выработку провоспалительных медиаторов ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, VEGF, тканевого ингибитора хемотаксических белков металлопротеиназ-1, лептина и моноцитов, при одновременном снижении регуляции экспрессии адипонектина, известного противовоспалительного адипокина, что приводит к общему сдвигу баланса в сторону воспаления [129, 225]. В соответствии с этой концепцией, обострения ХОБЛ, как сообщается, связаны с повышенным уровнем сывороточного лептина и повышенным отношением лептина к адипонектину, а также с повышением классических провоспалительных маркеров, таких как ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и их растворимых циркулирующих рецепторов [455]. Напротив, повышенные уровни в крови адипонектина были обнаружены при разрешении обострения [384], что дает возможность предполагать, что жировая

ткань может быть важным источником воспаления у пациентов с ХОБЛ с повышенным весом.

Помимо стимулирования системного воспаления цитокины, высвобождаемые из адипоцитов, могут оказывать негативное влияние на обмен веществ. Например, ФНО- $\alpha$  может повышать системную резистентность к инсулину, способствуя выделению жирных кислот из жировой ткани в кровоток, воздействуя на такие ткани, как мышцы и печень [268]. ФНО- $\alpha$  также является мощным стимулом для продукции и высвобождения ИЛ-6 и ИЛ-8 из адипоцитов [375], что, в свою очередь, способствует дальнейшему высвобождению жирных кислот вследствие липолиза жировой ткани. Кроме того, было также продемонстрировано, что ФНО- $\alpha$  способствует синтезу лептина в жировой ткани. [473]. Лептин обладает сильной иммунорегуляторной активностью, которая усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов [321]. В некоторых исследованиях было показано, что повышенные уровни лептина в крови коррелируют с нарушением функции легких [428]. Предыдущие экспериментальные и клинические работы указывают на участие лептина в регулировании массы тела. Лептин – это гормон, вырабатываемый жировой тканью, ответственный за регулирование энергетического баланса в механизме обратной связи с участием гипоталамуса. Нормальный механизм обратной связи с лептином может быть нарушен несколькими факторами. У грызунов введение эндотоксина или провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , приводило к дозозависимой активации мРНК лептина в жировой ткани и повышению концентрации циркулирующего лептина [236, 349]. Было обнаружено, что у пациентов ХОБЛ вне обострения лептин положительно коррелировал с растворимым рецептором ФНО- $\alpha$  – TNF-55 [385]. Следовательно, нарушение механизма обратной связи с лептином может объяснить, по крайней мере частично, повышение уровня лептина, особенно во время эпизодов обострения ХОБЛ, когда системный воспалительный ответ может быть более выраженным, чем вне обострения [132].

В отличие от лептина, адипонектин, вероятно, является единственным адипоцитарным фактором, обладающим противовоспалительными свойствами. Адипонектин снижает выработку и активность ФНО- $\alpha$ , ингибирует выработку ИЛ-6 и индуцирует выработку противовоспалительных цитокинов в эпителиальных клетках и моноцитах / макрофагах [127, 128]. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что адипонектин способствует повышению чувствительности к инсулину и нормальному гомеостазу глюкозы [123]. Ангиогенный эффект адипонектина также помогает улучшить васкуляризацию во время разрастания жировой ткани, предотвращая возникновение воспаления из-за локальной гипоксии [371]. Растущее количество доказательств демонстрирует, что адипонектин может также воздействовать на эндотелиальные клетки, обеспечивать защиту от эндотелиальной дисфункции, обычно имеющей место при ХОБЛ и МС [371]. Уровень адипонектина имеет обратную связь как с курением, так и с заболеваемостью СД, он может быть наиболее вероятным медиатором связи между курением и МС [431]. Однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Интересно, что несколько исследований на животных выявили экспрессию рецептора лептина в легочной ткани [171, 320]. Установлено, что у человека различные изоформы рецептора лептина экспрессируются в гладкомышечных клетках дыхательных путей [453], эпителиальных клетках и подслизистой оболочке [214]. Хотя функциональное значение этих рецепторов в настоящее время неизвестно, существование рецепторов лептина указывает на то, что легкие также могут быть органом-мишенью для передачи сигналов лептина [469]. Кроме того, было обнаружено, что не только рецепторы лептин, но и рецепторы адипонектина экспрессируются в легких [124]. Важно отметить, что экспрессия лептина увеличивается в слизистой оболочке бронхов у пациентов с ХОБЛ, и было продемонстрировано, что в эпителиальных клетках легких существует функциональный путь передачи сигнала лептина [238]. Более того, экспериментальные данные указывают на то, что адипонектин может ослаблять воспаление и гиперчувствительность дыхательных путей у мышей после воздействия аллергена [126]. Эти данные свидетельствуют о наличии

взаимодействий между жировой тканью и легкими, которые могут служить механизмами связи ХОБЛ и ожирения.

В дополнение к локальной гипоксии жировой ткани, системная гипоксия, возникающая в результате снижения легочной функции, также считается важным сигналом для экспрессии провоспалительных цитокинов [157]. Однако в настоящее время неясно, оказывает ли системная гипоксия дополнительное влияние на жировую ткань у пациентов с ХОБЛ и сопутствующим ожирением [471]. Возможно, экспериментальные данные, полученные при изучении апноэ во сне, могут пролить свет на это. Хорошо известно, что перемежающаяся системная гипоксия, вызванная апноэ во сне, связана с системным воспалением [193, 395, 427]. Что еще более важно, периодическая системная гипоксия может оказывать выраженное влияние на метаболический гомеостаз. Хроническая рецидивирующая гипоксия способствует дисрегуляции липидов [172], нарушению биосинтеза холестерина [280], нарушению чувствительности к инсулину [300], а также нарушению нормального суточного ритма, приводящему к гипергликемии и вызванной гипоксией гибели  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [301]. Также имеются данные, свидетельствующие о том, что жировая ткань воспаляется в ответ на прерывистую гипоксию, которая, в свою очередь, ведет к возникновению инсулинорезистентности [300]. Эти данные наводят на мысль о дисфункции жировой ткани как важного механизма развития заболевания и что необходимы дальнейшие исследования для анализа воспаления жировой ткани у больных ХОБЛ.

#### **1.2.4. Патофизиология дыхательной системы у больных ХОБЛ и ожирением в покое**

Известно, что ожирение способствует развитию и ухудшает течение таких заболеваний, таких как астма, апноэ во сне, легочная эмболия и синдром гиповентиляции, что делает логичным исследование ожирения как фактора риска снижения функции легких [334, 362].

Даже у относительно здоровых лиц (без патологии легких) ожирение оказывает значимое воздействие на физиологию дыхательной системы в покое. Наиболее описанным эффектом ожирения является уменьшение функциональной остаточной емкости легких и объема легких в конце выдоха (объем, оставшийся в легком в конце обычного выдоха) [310, 472]. Функциональная остаточная емкость может быть представлена как объем дыхательной системы в покое, определяемый равновесием двух противоположных сил [488]: эластичность самих легких, которая оказывает эффект выкачивания, и упругие свойства стенок грудной клетки, которая имеет тенденцию расширяться, потому что у здоровых людей ее объем в покое выше, чем функциональная остаточная емкость.

У лиц, страдающих ожирением, уменьшение объемов дыхательной системы в состоянии покоя и, в частности, функциональной остаточной емкости вызвано избыточным весом и утолщением грудной и брюшной стенки, что значительно снижает эластичность дыхательной системы [228]. Существует экспоненциальная связь между ИМТ и функциональной остаточной емкостью и объемом легких в конце выдоха [310]. При этом, общая емкость легких и остаточный объем практически не изменяются под влиянием ожирения [450]. Таким образом, при сохранении общей емкости легких и остаточного объема уменьшение функциональной остаточной емкости имеет два физиологических последствия: 1) уменьшенный резервный объем выдоха и 2) увеличенная емкость вдоха [183].

По мере того как функциональная остаточная емкость становится ниже, она приближается к остаточному объему настолько, что у некоторых субъектов каждый вдох-выдох в пределах дыхательного объема может приводить к альвеолярному коллапсу у основания легкого. Это является причиной несоответствия вентиляции и перфузии и может привести к хронической гипоксемии [272]. Это явление особенно вероятно в горизонтальном положении ночью во время сна, но также может наблюдаться и в дневное время [250].

Распределение жировой массы имеет первостепенное значение при рассмотрении влияния ожирения на дыхательную физиологию. Окружность талии (ОТ) и отношение ОТ к окружности бедер (ОБ) (ОТ/ОБ) более тесно связаны с

описанными изменениями, чем только ИМТ [119, 484]. Исследования с использованием двойной рентгенабсорбциометрии (DEXA – dual X-ray absorptiometry) позволили установить, что избыток жировой ткани в верхней половине тела (независимо от грудной или брюшной полости), в отличие от избытка жировой ткани в нижней половине тела, связан с уменьшением функциональной остаточной емкости и резервного объема выдоха [449]. Таким образом, по всей видимости, масса верхней половины тела является основным предиктором снижения объемов легких, наблюдаемых у лиц с ожирением. Кроме того, ввиду взаимосвязи грудной и брюшной полости с точки зрения объемов и давления, распределение жировой массы в пределах верхней половины тела (грудная или брюшная полость) не столь важно для указанных изменений легочных объемов.

Ожирение и ХОБЛ оказывают различное влияние на дыхательную физиологию, некоторые из которых похожи, а некоторые противоположны. По данным ряда исследований, связь ИМТ и функциональной остаточной емкости или резервного объема выдоха не зависят от наличия обструкции дыхательных путей [183]. Тем не менее, пациенты с ХОБЛ, страдающие ожирением, имеют меньшую гиперинфляцию по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела [183]. Более того, при определенном заданном значении  $ОФВ_1$ , у лиц с ожирением объем вдоха выше, чем у лиц с нормальной массой тела [310, 472]. Эти изменения кажутся выгодными для пациентов с ХОБЛ, нейтрализуя некоторые негативные последствия заболевания. Однако, у лиц, страдающих ожирением потребление кислорода выше при определенной нагрузке, что приводит к увеличенной потребности в вентиляции легких, что еще больше напрягает дыхательную систему, емкость которой снижается из-за наличия ограничения воздушного потока вследствие прогрессирования ХОБЛ [246].

Хотя у лиц с ожирением дыхательные пути более узкие и более реактивные, чем у лиц с нормальным весом, при ожирении сохраняются как максимальная вентиляционная способность, так и объем выдоха [229, 369]. На сегодняшний день требует уточнения влияние ИМТ на  $ОФВ_1$ , а также отношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . В

некоторых исследованиях было показано снижение  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ у пациентов с выраженным ожирением [398, 458]. Увеличение веса и ИМТ были связаны со снижением функции легких в общей популяции [323, 358]. По данным Lazarus R. и соавт. абдоминальное ожирение является наиболее сильным предиктором нарушения функции легких (отношение шансов (ОШ) 1,94, доверительный интервал 95% (ДИ) 1,80-2,09; ОШ 2,1, 95 % ДИ 1,95–2,29; для  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ соответственно) [319].

Окружность талии и отношение ОТ/ОБ коррелировали с функцией легких у взрослых лиц с нормальным весом, избыточным весом и ожирением [119, 484], что позволяет предположить важность оценки распределения жировой ткани (например, масса подкожного / висцерального жира или масса абдоминального жира / масса жировой ткани нижних конечностей). Тем не менее, существуют противоречивые сообщения. Так в одном из исследований не было обнаружено достоверной связи между общей емкостью легких и общей массой жировой ткани. [405]. Длительное наблюдение возрастных изменений функции легких показало, что у здоровых молодых людей  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ были снижены как при более высоком исходном ИМТ, так и с увеличением ИМТ с течением времени. При этом у лиц, у которых со временем снижался ИМТ, наблюдалось увеличение  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ [323, 324]. Но опять же, не надо забывать, что ожирение также оказывает положительное влияние на уровень гиперинфляции вследствие уменьшения статических объемов легких с увеличением ИМТ [183].

Противоречивость и отрывочность данных, различие по оцениваемым параметрам, минимальные клинические результаты, создают предпосылки для дальнейшего изучения вопросов возможных изменений параметров функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ с избыточной массой тела и ожирением, особенно применительно к диагностически и прогностически значимым показателям спирометрии –  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ .

### **1.2.5. Патофизиология дыхательной системы у больных ХОБЛ и ожирением при физической активности**

Как потребление кислорода ( $\text{VO}_2$ ), так и производство углекислого газа ( $\text{VCO}_2$ ) при одной и той же физической нагрузке выше у лиц с ожирением, по сравнению с лицами с нормальной массой тела [479]. Эти более высокие метаболические затраты обусловлены более выраженной потребностью в энергии, вызванной дополнительной массой тела. Кроме того, снижение комплаенса дыхательной системы значительно увеличивает работу дыхания [489]. У тучных пациентов с увеличением физической нагрузки не только не происходит падение  $\text{VO}_2$ , но даже наблюдается увеличение этого показателя [216, 344]. На самом деле, абсолютное значение  $\text{VO}_2$  имеет тенденцию к повышению с увеличением ИМТ, но специфическое (с поправкой на вес)  $\text{VO}_2$ , выраженное как  $\text{VO}_2/\text{кг}$ , наоборот имеет тенденцию к снижению с увеличением ИМТ. Этот эффект ожирения на  $\text{VO}_2$  особенно очевиден при снижении веса.

Как уже упоминалось, в покое дыхательный объем пациентов с ожирением очень близок к их остаточному объему. Однако во время физической нагрузки функциональная остаточная емкость возрастает до нормальных уровней, что позволяет увеличить дыхательный объем для удовлетворения растущей потребности в кислороде, таким же образом, как у здорового человека. В отличие от пациентов с обструктивными заболеваниями легких, увеличение функциональной остаточной емкости не оказывает негативного воздействия на лиц с ожирением, поскольку оно служит для восстановления нормальной физиологии и обеспечивает дыхательной системе требуемые преимущества [152].

При определенной физической нагрузке лица с ожирением испытывают более выраженную одышку, чем субъекты без ожирения. Однако взаимосвязь между вентиляцией и одышкой остается прежней. Из-за увеличения метаболических затрат, связанных с ожирением, вентиляция становится выше при определенной физической нагрузке [479]. Таким образом, видимо, более выраженное ощущение одышки у людей, страдающих ожирением, является лишь нормальным ответом на более высокую минутную вентиляцию, и изменения в дыхательной механике и физиологии на самом деле не влияют на субъективные ощущения.

В покое у пациентов с ХОБЛ объем вдоха (ОВд) и отношение объема вдоха к общей емкости легких являются важными предикторами пиковой вентиляции во время упражнений с ограничением по появлению симптомов [295, 359]. У пациентов с ограничением потоковых характеристик выдоха, ОВд создает определенные ограничения для увеличения дыхательного объема (ДО) во время физической активности. Чем больше гиперинфляция легких в покое, тем ниже ОВд и, следовательно, ниже вентиляция, при которой ДО достигает своего плато (или максимального значения), и более низкий резервный объем вдоха (РОВд) [198]. Плато ДО возникает при РОВд на 0,5–1,0 л ниже общей ёмкости легких и является важным механическим событием во время физической активности у больных ХОБЛ. Это является предвестником все возрастающего несоответствия между стимуляцией со стороны центральной нервной системы и механическим / мышечным ответом дыхательной системы, то есть нейромеханической диссоциации. В этот момент интенсивность одышки резко возрастает до недопустимых уровней, а более неприятное ощущение «дыхательного дискомфорта» вытесняет ощущение «потребность в более частых дыхательных движениях» в качестве доминирующего качественного описательного признака субъективных ощущений у больных ХОБЛ [318].

Увеличение ОВд и РОВд в покое у пациентов с ХОБЛ, страдающих ожирением, может означать, что при физической активности выход ДО на плато происходит позже, поэтому увеличение одышки до выраженного уровня отсрочено. У больных ХОБЛ с ожирением показатели выраженности одышки не были увеличены ни при одном из заданных значений  $\dot{V}O_2$ , по сравнению с пациентами с ХОБЛ с нормальным весом (при одном и том же  $\dot{V}E_1$ ) [183]. Как пациенты с ХОБЛ, страдающие ожирением, могут приспосабливаться к относительно более интенсивной физической нагрузке с точки зрения дыхания, не испытывая большего респираторного дискомфорта и необходимости более раннего прекращения физической активности, чем больные ХОБЛ с нормальной массой тела? Основываясь на сравнительно ограниченных исследованиях респираторной биомеханики, можно выделить ряд факторов, которые могут смягчать усиление

одышки во время нагрузки у этих пациентов со смешанными рестриктивно-обструктивными нарушениями [183]. Эти факторы, которые встречаются в сильно варьируемых комбинациях, включают: 1) повышенное статическое давление упругой отдачи легких у больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с пациентами с ХОБЛ с нормальной массой тела может привести к более значительному увеличению выдыхаемого потока воздуха как в покое, так и во время нагрузок; 2) увеличение ОВд в покое и меньшие рабочие объемы легких могут обеспечить механические преимущества дыхательным мышцам, особенно диафрагме, во время физической нагрузки; 3) повышенное внутрибрюшное давление при ожирении может также улучшить функцию диафрагмы, обеспечивая более высокое ее положение в начале вдоха; 4) увеличение динамического объема легких в конце выдоха у больных ХОБЛ и ожирением может улучшить легочный газообмен в большей степени, чем у пациентов с ХОБЛ с нормальной массой тела.

Возникает вопрос, применимы ли предполагаемые механические преимущества ожирения, которые обеспечивают лучшую переносимость циклических нагрузок, рассчитанных на выносливость, у больных ХОБЛ. Bautista J. и соавт. в своем исследовании показали, что у пациентов с ХОБЛ и ожирением (средний ИМТ = 37 кг/м<sup>2</sup>) расстояние, пройденное в ТШХ, было меньше по сравнению с больными ХОБЛ с нормальным весом с соответствующими значениями ОФВ<sub>1</sub> [381]. Механизмы более худших результатов в группе страдающих ожирением не были установлены: пиковое  $\dot{V}O_2$ , показатели сердечно-сосудистой системы во время проведения проб были одинаковыми в обеих группах. Сравнение результатов переносимости физических нагрузок на тредмиле и велоэргометре у больных ХОБЛ с нормальным весом показало большую десатурацию  $O_2$  в артериальной крови и более высокое  $\dot{V}O_2$  для заданной нагрузки во время упражнений на беговой дорожке по сравнению с упражнениями на велоэргометре [338; 382]. С другой стороны, избирательное напряжение четырехглавой мышцы во время занятий на велоэргометре вызывает более ранний метаболический ацидоз с сопутствующей вентиляционной стимуляцией, которая улучшает легочный газообмен по сравнению с упражнениями на беговой дорожке.

[338]. Эти различия в легочном газообмене и в метаболических сдвигах при разных способах тренировки могут быть еще более значительны у больных ХОБЛ и ожирением и могут влиять на субъективные ощущения во время тренировки, но это требует дальнейшего изучения.

В совокупности эти относительно небольшие и немногочисленные физиологические исследования ставят под сомнение распространенное мнение о том, что критические респираторные механические ограничения, связанные с ожирением, в значительной степени способствуют усилению одышки и непереносимости физической нагрузки как у здоровых лиц с ожирением, так и при наличии ХОБЛ. Дальнейшие исследования необходимы для лучшего выяснения сложного и многофакторного характера возможного ограничения активности при ожирении, особенно взаимодействия между легочными и внелегочными факторами (например, метаболическими и скелетно-мышечными нарушениями), которые могут быть более важными, чем предполагалось ранее.

### **1.2.6. Возможности немедикаментозного лечения и легочной реабилитации у больных ХОБЛ и ожирением**

Тесная связь между ожирением и патологией легких побуждает к терапевтическим вмешательствам, направленным на ожирение и/или восстановление дисфункции жировой ткани. Тем не менее, существование «парадокса ожирения» вызвало сомнения относительно целесообразности активного лечения ожирения у пациентов с ХОБЛ. Это связано с тем, что снижение веса у пациентов с ХОБЛ, страдающих ожирением, с одной стороны, может улучшить сердечно-сосудистые исходы, но с другой – ухудшить исходы в отношении ХОБЛ и даже увеличить риск смертности [164, 165, 383]. Кроме того, также возможно, что описанное выше уменьшение объемов легких, обусловленное ожирением, может снизить гиперинфляцию у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени, что, в свою очередь, может улучшить функцию легких. В исследовании с участием 190 пациентов со стабильной ХОБЛ (GOLD 3-4) когорты с избыточной

массой тела/ожирением действительно имела лучшую функцию легких и выживаемость, чем пациенты с нормальным ИМТ, несмотря на более высокую переносимость нагрузок у последних [366]. Тем не менее, эти преимущества нивелировались при корректировке на площадь поперечного сечения мышц средней части бедра, что позволяет предположить, что описанные преимущества более высокого ИМТ, скорее всего, исходят от мышечной массы, а не от жировой. Недавнее исследование, проведенное Orfanos S. и соавт. продемонстрировало, что ожирение вызывает гиперреактивность гладких мышц дыхательных путей, что обеспечивает еще одну патогенную связь между ожирением и ХОБЛ, дополнительно подтверждая возможное пагубное воздействие ожирения для функции легких [368]. Эти результаты дают обоснование рассматривать ожирение как цель терапевтической стратегии улучшения исходов ХОБЛ. Однако терапевтический подход, нацеленный на ожирение, может быть проблематичным, поскольку вмешательства по снижению веса, особенно у пожилых, приводят не только к потере массы жира, но также к потере массы скелетных мышц, что очень нежелательно в контексте ХОБЛ [235]. По этой причине клиницисты сталкиваются с дилеммой – рекомендовать ли обязательное снижение веса у пациентов с ХОБЛ с ожирением. Ситуацию усугубляет отсутствие в настоящее время рекомендаций по особенностям ведения пациентов с ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением, что явилось причиной срочного призыва международных экспертов к исследованиям в этой области [357]. В свете этого, недавнее исследование McDonald V.M. и соавт. с участием 28 пациентов с ХОБЛ, страдающих ожирением, которым рекомендовался строгий режим питания с ограничением калорий в сочетании с физическими упражнениями, продемонстрировало клинически значимое снижение ИМТ, увеличение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни, сохраняя при этом мышечную массу [424]. Результаты исследования согласуются с результатами, полученными у пациентов с астмой, страдающих ожирением, у которых умеренное снижение веса (от 5 до 10 %) приводило к значительным клиническим улучшениям качества жизни и контроля заболевания [328]. Снижение избыточного веса в целом коррелировало со

значительным снижением риска сопутствующих состояний, возникающих в результате метаболических расстройств [383]. Вместе эти результаты обеспечивают подтверждение концепции осуществимости и преимуществ вмешательства по снижению веса у пациентов с ХОБЛ с ожирением. Перспективными представляется разработка лечебных программ, которые сохраняют и/или увеличат скелетную мышечную массу, что является одной из основных задач ведения пациентов с ХОБЛ с ожирением.

Ожирение и МС часто встречаются у пациентов с ХОБЛ, не имеющих противопоказаний для участия в программах комплексной ЛР [212, 465]. Несмотря на связь между ожирением при ХОБЛ и сниженной физической активностью по сравнению с пациентами с нормальным весом, у больных ХОБЛ и ожирением наблюдаются аналогичные положительные эффекты ЛР с точки зрения переносимости физической нагрузки и качества жизни, связанного со здоровьем, как и у пациентов с нормальным весом [212]. Однако, потеря веса не часто является конкретной целью ЛР и не достигается большинством стандартных программ ЛР. При разработке персонализированной программы ЛР ХОБЛ необходимо учитывать такие сопутствующие заболевания, как ожирение и МС, принимая во внимание текущие рекомендации по лечебной физкультуре для обоих этих состояний.

Показано, что у пациентов с ХОБЛ ЛР улучшает важные физиологические и клинические параметры, такие как толерантность к физической нагрузке и одышка, а также качество жизни, связанное со здоровьем. По этой причине в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и мета-анализах ЛР рекомендована как важное дополнение к комплексным программам лечения пациентов с ХОБЛ [137, 264, 339].

Теоретически, ожирение может оказывать негативное, позитивное влияние или вообще не влиять на эффективность ЛР. Как отмечалось ранее, в нескольких исследованиях изучалось влияние программ ЛР на пациентов с ожирением и сообщалось о положительных эффектах после проведения программы реабилитации [169, 275, 299, 404]. Однако все эти исследования имеют одно общее

ограничение, а именно, они не сравнивали пациентов с ожирением с контрольной группой с нормальным весом. По этой причине по этим данным невозможно определить влияние ожирения как такового на ЛР.

Тем не менее, данные единичных контролируемых исследований, которые сравнивали лиц с ожирением и без ожирения, позволяют предположить, что ожирение не оказывает негативного влияния на исход реабилитации в группе пациентов с сердечными заболеваниями и сопутствующими легочными заболеваниями [181]. Это также может быть справедливо по отношению к результатам ЛР и у пациентов с ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела [459, 461].

В своей работе Scano G. и соавт. дают подробный обзор сложной функции и регуляции дыхательных мышц при ожирении и их потенциальной роли в развитии одышки [419]. Активность дыхательного центра, оцениваемая по давлению окклюзии в ротовой полости через 0,1 с. ( $P_{0,1}$ ) или по электромиограмме диафрагмы, как сообщалось, увеличивается у лиц с ожирением, в то время как сила инспираторных мышц, традиционно оцениваемая по отрицательному давлению, создаваемому в ротовой полости во время вдоха ( $P_{I\max}$ ) и дыхательная емкость (отношение  $P_{0,1}/P_{I\max}$ ; более высокие значения указывают на сниженную емкость), уменьшаются [296; 354]. Однако, в другом исследовании с участием 45 пациентов с морбидным ожирением наблюдалась только тенденция к снижению значений  $P_{I\max}$  в сравнении с контрольной группой лиц с нормальным весом [337]. Кроме того, недавно было продемонстрировано, что сила дыхательных мышц, оцениваемая по давлению на вдохе, у пациентов с ХОБЛ и ожирением и у больных ХОБЛ с нормальной массой тела не отличалась [220.]. Другое исследование показало, что отношение повышенной пиковой электромиографической активности диафрагмы к изменениям трансдиафрагмального давления не было линейным у пациентов с ожирением, что предполагает разобщенность между нервной регуляцией и биомеханикой у этих больных [417, 419]. У пациентов с ожирением наблюдается общее повышение активности дыхательных мышц как в покое, так и во время физической активности, а также повышенная нагрузка на

дыхательные мышцы (оценивается через специфический инспираторный импеданс) [296]. Предполагается, что у лиц с ожирением это предрасполагает к развитию усталости дыхательных мышц при физической нагрузке [220]. Тем не менее, некоторые из вышеупомянутых методов являются волевыми и, таким образом, результаты исследований с их применением зависят от мотивации участников и их готовности к сотрудничеству; поэтому патологически низкие значения следует рассматривать с осторожностью. В связи с этим, вышеописанные результаты требуют дальнейшего подтверждения с использованием объективных методов, которые оценивают функцию дыхательных мышц и усталость (например, магнитная стимуляция диафрагмального нерва и др.).

Ожирение приводит к более высокой потребности в вентиляции легких (при заданной рабочей нагрузке) [200], повышенной работе дыхания (при заданном уровне вентиляции) [277] и более высоким кислородным затратам на дыхание. Все эти параметры даже у лиц с умеренным ожирением могут достигать значений, которые в три раза превышают аналогичные, полученные при измерении в контрольной группе лиц с нормальным весом [296, 457]. Связанная с ожирением нагрузка на грудную клетку с уменьшением объема легких и механическими дыхательными ограничениями во время физической нагрузки была предложена в качестве возможного объяснения снижения работоспособности при ожирении, в том числе морбидном [494]. Известно, что ожирение связано с отсутствием физической активности и может привести к глубокой дезактивации, особенно мышц конечностей [257]. Сообщалось, что у пациентов с ожирением наблюдается увеличение доли менее эффективных, менее устойчивых к усталости гликолитических мышечных волокон типа IIb (по сравнению с волокнами типа I) [353]. Кроме того, скелетные мышцы у лиц, страдающих ожирением, имеют пониженную окислительную способность и характеризуются уменьшением содержания митохондрий [426]. Сообщалось, что у пациентов с ХОБЛ и ожирением (ИМТ  $34,9 \pm 1,5$  кг/м<sup>2</sup>), по сравнению с пациентами группы контроля (ИМТ  $27,0 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup>) имела место повышенная сила конечностей, но значительная их усталость при физических нагрузках (при интенсивности упражнений только 52

% от максимальной рабочей нагрузки) [288]. При этом, различные вмешательства, способствовавшие разгрузке дыхательных мышц, ослабили выраженность усталости периферических мышц, но только очень незначительно. Был сделан вывод о том, что усталость мышц опорно-двигательного аппарата у тучных больных ХОБЛ может быть частично связана с недостаточным транспортом кислорода, в результате артериальной гипоксемии и/или чрезмерной работы респираторных мышц [288].

Ожирение может ухудшить физическую работоспособность из-за повышенной механической нагрузки от переноса лишнего веса, измененной походки и дискомфорта в суставах и позвоночнике. По некоторым данным, у пациентов с ХОБЛ ожирение еще больше усложняет ходьбу независимо от степени ограничения воздушного потока. Был продемонстрирован интересный феномен, согласно которому у лиц с ХОБЛ и ожирением развитие динамической гиперинфляции во время велоэргометрии меньше у лиц с ожирением по сравнению с лицами с нормальным весом [183]. Кроме того, у больных с ХОБЛ и ожирением взаимосвязь между прогрессированием одышки и увеличением вентиляции схожа при велоэргометрии и тредмил-тесте [213], в то время как у больных с ожирением без ХОБЛ наблюдается более значительное прогрессирование одышки в процессе велоэргометрии по сравнению с ходьбой на беговой дорожке и более раннее прекращение физических упражнений [451].

Недавнее контролируемое исследование с применением добровольного нормокапнического гиперпноэ (30 минут, 4 дня в неделю) для изучения влияния тренировки дыхательных мышц (ТДМ) на их мощность и производительность было проведено у 20 пациентов с морбидным ожирением (ИМТ  $45 \pm 7$  кг/м<sup>2</sup>), которые участвовали в программе с низкокалорийным питанием и физической активностью, включавшей ходьбу на свежем воздухе и низкоинтенсивную велоэргометрию [409]. Хотя ТДМ не улучшала силу дыхательных мышц, имело место увеличение продолжительности дыхания и уменьшение одышки как во время теста на выносливость дыхательных мышц, так и на максимальном уровне вентиляции (в течение не менее 3 минут). Кроме того, ТДМ значительно улучшила

результаты ТШХ и качество жизни, одновременно уменьшая ограничение активности, связанное с одышкой, в то время как в группе без ТДМ таких изменений не наблюдалось. Было также высказано предположение, что ТДМ потенциально предотвращает утомление дыхательных мышц во время физических нагрузок, и, что толерантность к физической нагрузке у тучных может быть повышена путем уменьшения одышки, что, в свою очередь, предположительно лежит в основе наблюдаемого улучшения качества жизни. Поэтому был сделан вывод о том, что применение ТДМ при ожирении и морбидном ожирении является многообещающим инструментом для улучшения функциональных возможностей и приверженности к физическим нагрузкам. Однако, необходимы дальнейшие исследования, чтобы окончательно оценить влияние различных типов тренировки дыхательных мышц у больных ХОБЛ и ожирением.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Клиническая часть работы была выполнена на базе БУЗ ВО «Городская клиническая поликлиника №7», «Городская клиническая поликлиника №4», поликлиника №1 на станции Воронеж-1 (НУЗ ДКБ на станции Воронеж-1).

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1. Исследование проспективное когортное. На предварительном этапе не селективно было обследовано 620 больных, наблюдавшихся по поводу диагноза ХОБЛ в указанных поликлиниках в период с января 2017 года по ноябрь 2018 года.

Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с GOLD, 2017 г., на основе комплексной оценки симптомов заболевания, данных анамнеза, данных объективного статуса, спирометрии (по стандартной методике с оценкой постбронходилатационных значений  $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , в пробе с сальбутамолом в дозе 400 мкг) [263].

Наличие сопутствующей патологии определялось в результате опроса больных и анализа медицинской документации (медицинские карты, выписки, заключения специалистов) с результатами проведения плановых рутинных методов обследования.

Стандартное медикаментозное лечение ХОБЛ включало индивидуально подобранную ингаляционную терапию препаратами первой линии: длительно действующий М-холинолитик или длительно действующий М-холинолитик + длительно действующий  $\beta_2$ -агонист, по потребности – коротко действующий  $\beta_2$ -агонист или коротко действующий М-холинолитик или их комбинация. В качестве терапии второй линии рекомендовались индивидуально подобранные комбинации трех классов препаратов – ингаляционный ГКС + длительно действующий  $\beta_2$ -агонист + длительно действующих М-холинолитик.

Задачей предварительного этапа было применение критериев включения и не включения в исследования и выделение 3 основных групп.

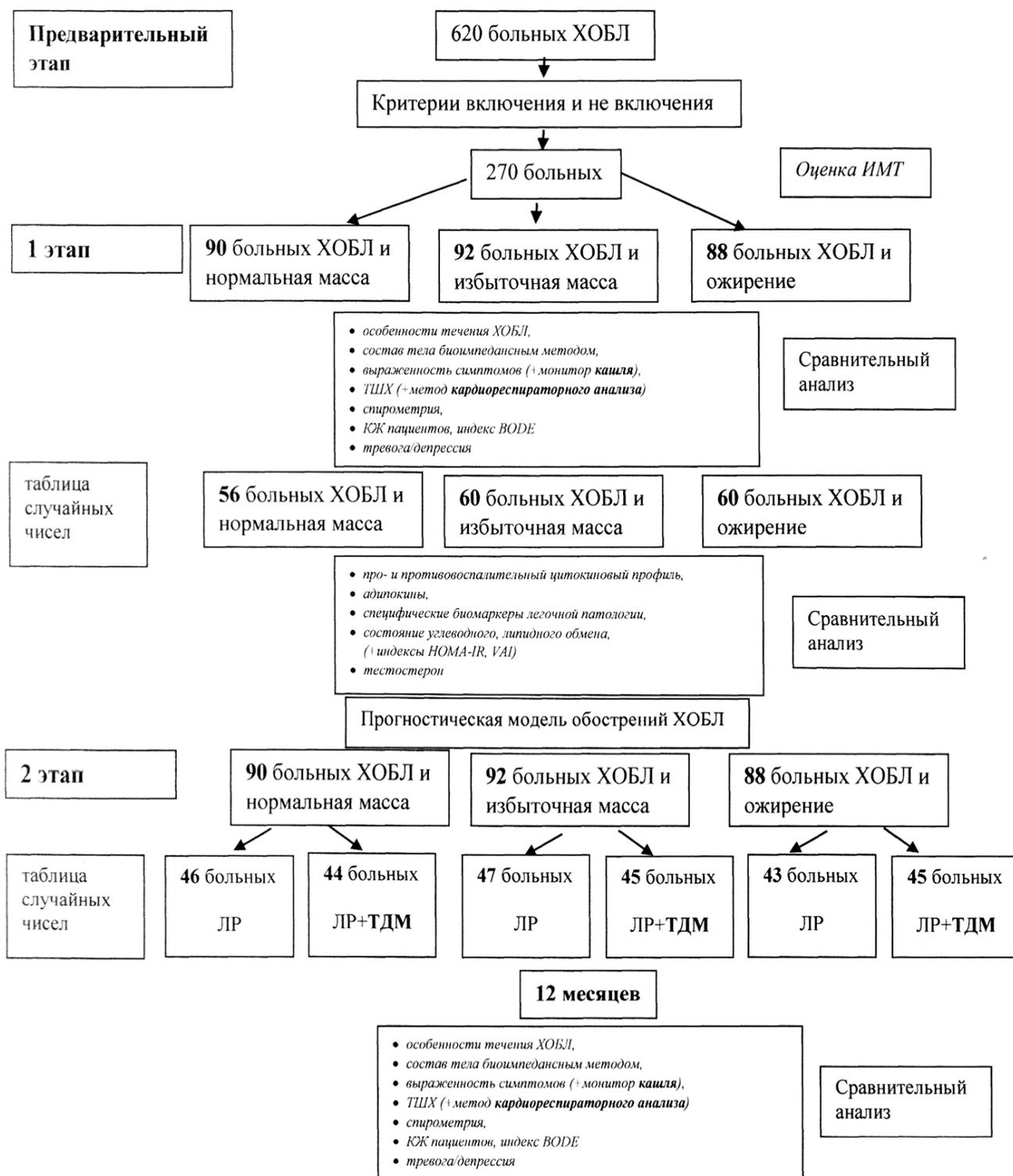


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Критерии включения в исследование: 1) подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании; 2) пациенты обоего пола в возрасте от 40 до 75 лет; 3) ХОБЛ продолжительностью не менее 5 лет; 4)

клиническая группа D (по классификации GOLD, 2017 г., с учетом частоты обострений ХОБЛ за предыдущий год и выраженности симптомов по опросникам CAT и/или mMRC) [263].

Критерии не включения: 1) участие пациента в любом интервенционном исследовании; 2) обострение ХОБЛ в настоящее время или в течение предыдущего месяца; 3) необходимость и наличие показаний для длительной кислородотерапии; 4) ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>; 5) злокачественное новообразование вне зависимости от локализации и стадии, включая в наличие в анамнезе; 6) сопутствующие заболевания легких, такие как опухоль легких, фиброз легких, туберкулез, саркоидоз, бронхиальная астма, облитерирующий бронхолит, бронхоэктатическая болезнь; 7) сопутствующие заболевания других органов и систем, такие как острая кардиологическая патология (острый коронарный синдром), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIa стадии и выше (по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко), гепатит независимо от причины, цирроз печени, хроническая болезни почек (ХБП) 2 стадии и выше (по классификации KDIGO); 8) возможные ограничения для полноценного участия в программах ЛР (патология опорно-двигательного аппарата (остеоартроз крупных суставов с нарушением их функции, ревматоидный артрит, подагра), неврологическая патология – транзиторная ишемическая атака (ТИА) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), в том числе перенесенные ранее); 9) противопоказания для участия в тренировках дыхательной мускулатуры с применением дыхательного тренажера (наличие в анамнезе спонтанного пневмоторакса; выявленные при рентгенологическом обследовании легких признаки буллезной болезни; наличие в анамнезе спонтанного перелома ребер; если в течение предшествующего года имело место оперативное вмешательство на легких, наличие в анамнезе повреждения барабанной перепонки).

Критерии исключения. Пациент мог быть исключен из исследования по следующим причинам: 1) решение пациента прекратить участие в исследовании; 2) пациент мог быть исключен из исследования, если он был включен в исследование с нарушением критериев включения/не включения.

Научно-исследовательская работа была одобрена на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, протокол № 1 от 25.01.2017 г. Всеми больными было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Спектр и частота выявления критериев не включения среди 620 первоначально обследованных пациентов приведены в таблице 2.1.

**Таблица 2.1 – Критерии не включения в исследование и частота их выявления на предварительном этапе**

Критерий не включения в исследование	Количество больных ХОБЛ, n (%)
Возраст старше 75 лет	147 (23,7)
Обострение ХОБЛ в настоящее время или в течение предыдущего месяца	216 (34,8)
ХОБЛ А, В или С групп (по классификации GOLD, 2017 г.)	289 (46,6)
Потребность в длительной кислородотерапии	56 (9,0)
ИМТ менее 18,5 кг/м <sup>2</sup>	47 (7,6)
Злокачественное новообразование	17 (2,7)
Опухоль легких	11 (1,8)
Туберкулез	12 (1,9)
Бронхиальная астма	51 (8,2)
Бронхоэктатическая болезнь	16 (2,6)
Острый коронарный синдром	25 (4,0)
ХСН IIa стадии и выше	210 (33,9)
ХБП 2 стадии и выше	96 (15,5)
Гепатит/цирроз печени	43 (6,9)
Остеоартроз крупных суставов с нарушением их функции	174 (28,1)
Ревматоидный артрит	21 (3,4)
Подагра	19 (3,1)

Продолжение таблицы 2.1

Критерий не включения в исследование	Количество больных ХОБЛ, n (%)
ТИА или ОНМК, в том числе перенесенные ранее	63 (10,2)
Спонтанный пневмоторакс в анамнезе	13 (2,1)
Признаки буллезной болезни при рентгенологическом обследовании легких	8 (1,3)
Наличие в анамнезе спонтанного перелома ребер	5 (0,8)
Оперативное вмешательство на легких в течение предыдущего года	3 (0,5)
Повреждение барабанной перепонки в анамнезе	5 (0,8)

После предварительного анализа с учетом критериев включения и не включения в исследование было включено 270 больных ХОБЛ. Из них 199 (73,70%) мужчин в возрасте от 43 до 72 лет (средний возраст  $63,94 \pm 6,42$  лет) и 71 женщин (26,3%) в возрасте от 46 до 70 лет (средний возраст  $60,66 \pm 7,82$  лет).

Исследование состояло из двух основных этапов. На первом этапе изучали особенности течения, выраженность симптомов ХОБЛ, параметры спирометрии, про- и противовоспалительного цитокинового профиля, профиля адипокинов, специфических биомаркеров легочной патологии, состояния углеводного, липидного обмена, толерантности к физической нагрузке, наличие и выраженность тревоги/депрессии, качество жизни больных ХОБЛ с нормальной массой тела, избыточной массой тела, ожирением.

На втором этапе оценивали клиническую эффективность патогенетического лечения и программ легочной реабилитации и тренировки дыхательной мускулатуры у пациентов с ХОБЛ с нормальной массой тела, избыточной массой тела, ожирением через 12 месяцев наблюдения.

## 2.2. Характеристика пациентов на первом этапе исследования

Для решения поставленных задач было сформировано 3 основных группы исследования. Основным классифицирующим признаком был ИМТ. Наличие

нормальной массы тела, избыточной массы тела или ожирения устанавливалось в соответствии с антропометрическими данными – ИМТ: 18,5-24,99 кг/м<sup>2</sup> – нормальная масса тела, 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> – избыточная масса тела, 30 и более кг/м<sup>2</sup> – ожирение.

Таким образом, 270 больных ХОБЛ, изначально включенных в исследование, были распределены в 3 группы: 1 группа - 90 больных ХОБЛ с нормальной массой тела, 2 группа - 92 больных ХОБЛ с избыточной массой тела, 3 группа - 88 больных ХОБЛ и ожирением.

Первая группа (группа 1) – 90 больных ХОБЛ с нормальной массой тела: 72 (80,00%) мужчин и 18 женщин (20,00%) в возрасте от 43 до 72 лет (средний возраст  $62,40 \pm 8,83$  лет).

Вторая группа (группа 2) – 92 больных ХОБЛ с избыточной массой тела: 63 (68,48%) мужчин и 29 женщин (31,52%) в возрасте от 54 до 72 лет (средний возраст  $63,94 \pm 5,56$  лет).

Третья группа (группа 3) – 88 больных ХОБЛ с ожирением: 64 (72,73%) мужчин и 24 женщин (27,27%) в возрасте от 50 до 72 лет (средний возраст  $62,94 \pm 5,96$  лет).

Так как на первом этапе исследования предполагалась сравнительная оценка групп по исследуемым показателям попарно (1-2, 2-3, 1-3), то ниже приводится обоснование возможности такого анализа в отношении различий или отсутствия такового по основным социально-демографическим характеристикам и используемой медикаментозной терапии ХОБЛ.

Группы 1 и 2 достоверно не различались по полу и возрасту ( $\chi^2=3,15$ ;  $p=0,08$ ;  $F=1,9$ ,  $p=0,17$ , соответственно) (таблица 2.2). Достоверных различий по уровню образования между пациентами группы 1 и группы 2 также выявлено не было ( $\chi^2=1,53$ ;  $p=0,47$ ) (таблица 2.3). В отношении профессиональной занятости статистически значимых различий в исследуемых группах 1 и 2 не выявлено ( $\chi^2=0,19$ ;  $p=0,72$ ) (таблица 2.4). Исследуемые группы пациентов были также сопоставимы в отношении семейного статуса ( $\chi^2=1,71$ ;  $p=0,89$ ) (таблица 2.5).

Группы 1 и 2 также были сопоставимы по компонентам применяемой медикаментозной терапии ХОБЛ: длительно действующие антихолинэргические препараты ( $\chi^2=0,42$ ;  $p=0,56$ ), длительно действующие  $\beta 2$ -агонисты ( $\chi^2=0,57$ ;  $p=0,29$ ), коротко действующие  $\beta 2$ -агонисты или антихолинэргические препараты или их комбинация ( $\chi^2=0,89$ ;  $p=0,21$ ), ингаляционные глюкокортикостероиды ( $\chi^2=0,18$ ;  $p=0,32$ ).

Таблица 2.2 – Распределение мужчин и женщин в группах

Пол	Группа 1 (n=90)		Группа 2 (n=92)		Группа 3 (n=88)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	72	80,00	63	68,48	64	72,73
Женщины	18	20,00	29	31,52	24	27,27

Таблица 2.3 – Уровень образования пациентов в группах

Образование	Группа 1 (n=90)		Группа 2 (n=92)		Группа 3 (n=88)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Среднее	29	32,22	36	39,13	33	37,50
Высшее	61	67,78	56	60,87	55	62,50

Таблица 2.4 – Профессиональная занятость пациентов в группах

Профессиональная занятость	Группа 1 (n=90)		Группа 2 (n=92)		Группа 3 (n=88)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Работающие	42	46,67	50	54,35	51	57,95
Неработающие	48	53,33	42	45,65	37	42,05

Таблица 2.5 – Семейный статус пациентов в группах

Семейный статус	Группа 1 (n=90)		Группа 2 (n=92)		Группа 3 (n=88)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не состоящие в браке	13	14,44	18	19,57	18	20,45
Состоящие в браке	77	85,56	74	80,43	70	79,55

Группы 2 и 3 достоверно не различались по полу и возрасту ( $\chi^2=0,39$ ;  $p=0,53$ ;  $F=1,32$ ,  $p=0,25$ , соответственно). Достоверных различий по уровню образования между пациентами группы 2 и группы 3 также выявлено не было ( $\chi^2=0,47$ ;  $p=0,62$ ). В отношении профессиональной занятости статистически значимых различий в исследуемых группах 2 и 3 не выявлено ( $\chi^2=0,21$ ;  $p=0,45$ ). Исследуемые группы пациентов были также сопоставимы в отношении семейного статуса ( $\chi^2=0,19$ ;  $p=0,44$ ).

Группы 2 и 3 также были сопоставимы по компонентам применяемой медикаментозной терапии ХОБЛ: длительно действующие антихолинэргические препараты ( $\chi^2=0,13$ ;  $p=0,48$ ), длительно действующие  $\beta 2$ -агонисты ( $\chi^2=0,81$ ;  $p=0,56$ ), коротко действующие  $\beta 2$ -агонисты или антихолинэргические препараты или их комбинация ( $\chi^2=0,61$ ;  $p=0,29$ ), ингаляционные глюкокортикостероиды ( $\chi^2=1,56$ ;  $p=0,38$ ) (таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Медикаментозная терапия ХОБЛ в группах

Группа лекарственных препаратов	Группа 1 (n=90)		Группа 2 (n=92)		Группа 3 (n=88)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Длительно действующие антихолинэргические препараты	53	58,88	45	48,91	52	59,09
Длительно действующие $\beta 2$ -агонисты	90	100,0	86	93,48	81	92,05
Коротко действующие $\beta 2$ -агонисты или антихолинэргические препараты или их комбинация	86	95,56	88	95,65	79	89,77
Ингаляционные глюкокортикостероиды	37	41,11	35	38,04	40	45,45

Группы 1 и 3 достоверно не различались по полу и возрасту ( $\chi^2=1,31$ ;  $p=0,25$ ;

F=0,31, p=0,64, соответственно). Достоверных различий по уровню образования между пациентами группы 1 и группы 3 также не было выявлено ( $\chi^2=0,18$ ; p=0,58). В отношении профессиональной занятости статистически значимых различий в исследуемых группах 1 и 3 не выявлено ( $\chi^2=0,14$ ; p=0,21). Исследуемые группы пациентов были также сопоставимы в отношении семейного статуса ( $\chi^2=0,87$ ; p=0,13).

Группы 1 и 3 также были сопоставимы по компонентам применяемой медикаментозной терапии ХОБЛ: длительно действующие антихолинэргические препараты ( $\chi^2=0,31$ ; p=0,67), длительно действующие  $\beta 2$ -агонисты ( $\chi^2=0,12$ ; p=0,79), коротко действующие  $\beta 2$ -агонисты или антихолинэргические препараты или их комбинация ( $\chi^2=0,19$ ; p=0,81), ингаляционные глюкокортикостероиды ( $\chi^2=0,08$ ; p=0,92).

Таким образом, с учетом вышеизложенного группы 1, 2 и 3 были сопоставимы по оцениваемым социально-демографическим показателям, используемой медикаментозной терапии ХОБЛ, и, следовательно, использовались для сравнительной оценки.

На первом этапе особенности течения, выраженность симптомов ХОБЛ, параметры спирометрии, толерантность к физической нагрузке, наличие и выраженность тревоги/депрессии, качество жизни пациентов с ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела или ожирением изучались на полных вышеописанных группах.

Особенности про- и противовоспалительного цитокинового профиля, профиля адипокинов, тестостерона, специфических биомаркеров легочной патологии, параметры углеводного, липидного обмена у пациентов с ХОБЛ с нормальной массой тела, избыточной массой тела, ожирением оценивались на редуцированных группах, полученных из 1, 2, 3 групп с применением таблицы случайных чисел. Таким образом, первая группа (группа 1) сократилась до 56 больных ХОБЛ с нормальной массой тела (46 (82,14%) мужчин и 10 женщин (17,86%) в возрасте от 44 до 72 лет (средний возраст  $62,76 \pm 8,91$  лет)), вторая группа (группа 2) – 60 больных ХОБЛ с избыточной массой тела (47 (78,33%)

мужчин и 13 женщин (21,67%) в возрасте от 54 до 72 лет (средний возраст  $64,41 \pm 6,72$  лет)), третья группа (группа 3) – 60 больных ХОБЛ с ожирением (50 (83,33%) мужчин и 10 женщин (16,67%) в возрасте от 50 до 71 лет (средний возраст  $62,78 \pm 6,18$  лет).

Так как на первом этапе исследования предполагалась сравнительная оценка групп по исследуемым показателям попарно (1-2, 2-3, 1-3), то ниже приводится обоснование возможности такого анализа в отношении различий или отсутствия такового по основным социально-демографическим характеристикам и используемой медикаментозной терапии ХОБЛ и для редуцированных групп.

Так, редуцированные исследуемые группы 1 и 2 были сопоставимы по полу ( $\chi^2=1,12$ ;  $p=0,14$ ) и возрасту ( $F=1,7$ ,  $p=0,21$ ). Достоверных различий по уровню образования между пациентами группы 1 и группы 2 выявлено не было ( $\chi^2=0,14$ ;  $p=0,49$ ). В отношении профессиональной занятости статистически значимых различий в исследуемых группах 1 и 2 не выявлено ( $\chi^2=0,18$ ;  $p=0,64$ ). Исследуемые группы пациентов были также сопоставимы в отношении семейного статуса ( $\chi^2=1,62$ ;  $p=0,78$ ). Группы 1 и 2 также были сопоставимы по компонентам применяемой медикаментозной терапии ХОБЛ: длительно действующие антихолинэргические препараты ( $\chi^2=0,14$ ;  $p=0,76$ ), длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты ( $\chi^2=0,45$ ;  $p=0,73$ ), коротко действующие  $\beta_2$ -агонисты или антихолинэргические препараты или их комбинация ( $\chi^2=1,19$ ;  $p=0,23$ ), ингаляционные глюкокортикостероиды ( $\chi^2=1,12$ ;  $p=0,48$ ).

Редуцированные исследуемые группы 2 и 3 также были сопоставимы по полу ( $\chi^2=1,18$ ;  $p=0,56$ ) и возрасту ( $F=0,98$ ,  $p=0,32$ ). Достоверных различий по уровню образования между пациентами группы 2 и группы 3 выявлено не было ( $\chi^2=0,43$ ;  $p=0,68$ ). В отношении профессиональной занятости статистически значимых различий в исследуемых группах 2 и 3 не выявлено ( $\chi^2=0,25$ ;  $p=0,34$ ). Исследуемые группы пациентов были также сопоставимы в отношении семейного статуса ( $\chi^2=0,73$ ;  $p=0,67$ ). Группы 2 и 3 также были сопоставимы по компонентам применяемой медикаментозной терапии ХОБЛ: длительно действующие антихолинэргические препараты ( $\chi^2=0,27$ ;  $p=0,73$ ), длительно действующие  $\beta_2$ -

агонисты ( $\chi^2=1,28$ ;  $p=0,48$ ), коротко действующие  $\beta_2$ -агонисты или антихолинэргические препараты или их комбинация ( $\chi^2=1,13$ ;  $p=0,49$ ), ингаляционные глюкокортикостероиды ( $\chi^2=1,72$ ;  $p=0,51$ ).

Редуцированные исследуемые группы 1 и 3 также были сопоставимы по полу ( $\chi^2=2,01$ ;  $p=0,25$ ) и возрасту ( $F=1,28$ ,  $p=0,19$ ). Достоверных различий по уровню образования между пациентами группы 1 и группы 3 выявлено не было ( $\chi^2=0,82$ ;  $p=0,49$ ). В отношении профессиональной занятости статистически значимых различий в исследуемых группах 1 и 3 не выявлено ( $\chi^2=1,19$ ;  $p=0,13$ ). Исследуемые группы пациентов были также сопоставимы в отношении семейного статуса ( $\chi^2=1,36$ ;  $p=0,25$ ). Группы 1 и 3 также были сопоставимы по компонентам применяемой медикаментозной терапии ХОБЛ: длительно действующие антихолинэргические препараты ( $\chi^2=1,73$ ;  $p=0,11$ ), длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты ( $\chi^2=0,98$ ;  $p=0,22$ ), коротко действующие  $\beta_2$ -агонисты или антихолинэргические препараты или их комбинация ( $\chi^2=0,44$ ;  $p=0,28$ ), ингаляционные глюкокортикостероиды ( $\chi^2=1,13$ ;  $p=0,56$ ).

Таким образом, редуцированные группы были сопоставимы по оцениваемым социально-демографическим показателям, используемой медикаментозной терапии ХОБЛ, и, следовательно, использовались для сравнительного анализа.

### **2.3. Характеристика пациентов на втором этапе исследования**

На втором этапе оценивали клиническую эффективность программы легочной реабилитации и тренировки дыхательной мускулатуры у пациентов с ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела или ожирением через 12 месяцев от начала проведения вышеуказанных мероприятий, а именно особенности течения, выраженность симптомов ХОБЛ, антропометрические параметры, включая композиционный состав тела, показатели спирометрии, толерантность к физической нагрузке, наличие и выраженность тревоги / депрессии, качество жизни пациентов с ХОБЛ.

Использовалась программа легочной реабилитации, разработанная с учетом международного и отечественного опыта, неоднократно применявшаяся в других исследованиях у больных ХОБЛ, продемонстрировавшая свою эффективность и безопасность [50, 68, 90, 137, 264] (Приложение Б).

Для решения задач 2 этапа исследования основные группы 1, 2 и 3 были разделены на соответствующие подгруппы с помощью таблицы случайных чисел: пациенты подгрупп А получали медикаментозную терапию ХОБЛ и участвовали в комплексной программе ЛР, пациентам подгрупп В наряду с вышеуказанным проводились и тренировки дыхательной мускулатуры (ТДМ) – ЛР+ТДМ.

С учетом критериев не включения в исследование, использовавшихся на предварительном этапе, пациенты не имели противопоказаний к ТДМ, и, следовательно, были включены в подгруппы В.

Всем больным ХОБЛ на начальном этапе, а также спустя 12 месяцев, проводилась оценка индекса силы дыхательных мышц S-Index (Strength index) и пиковой скорости вдоха PIF (Peak Inspiratory Flow) с помощью пикфлоуметра POWERbreathe K5 (POWERbreathe International Ltd., Великобритания) [407]. Оценка S-Index предполагает измерение максимального усилия на вдохе продолжительностью не менее 1 сек, выражается в см H<sub>2</sub>O. Фактически отражает силу инспираторных мышц. Сравнение S-Index до и после ТДМ позволяет врачу определить являлась ли нагрузка адекватной для повышения силы дыхательных мышц. Отсутствие различий S-Index до и после ТДМ свидетельствует о неадекватности тренировочной нагрузки, что требует соответствующих корректировок с целью плавного ее увеличения. Пиковая скорость вдоха PIF позволяет оценить способность инспираторных мышц быстро сокращаться и создавать таким образом инспираторный поток воздуха с определенной скоростью. Выражается в л/с.

Тренировки дыхательной мускулатуры осуществлялись с использованием дыхательного тренажера Threshold Inspiratory Muscle Trainer (Threshold IMT) (Respironics Respiratory Drug Delivery Ltd., Великобритания) [331]. При этом пациент находился в положении сидя, выход воздуха через нос при выполнении

дыхательного маневра предотвращался использованием носовой клипсы. В течение первых 2 минут тренировочная нагрузка соответствовала 30% от S-Index у данного пациента. Далее начиналась собственно сама интервальная тренировка с постепенным повышением инспираторного усилия (с 50% от S-Index и выше, с постепенным увеличением от тренировки к тренировке на 2 см H<sub>2</sub>O под контролем выраженности симптомов), заключающаяся в чередовании периодов работы и отдыха – 2 и 1 минуты, соответственно. Этот трехминутный цикл повторялся 7 раз, что составляло в итоге тренировочную сессию, длящуюся 21 минуту. Тренировки проводились в течение 8 недель по 3 раза в неделю.

Первая тренировочная сессия проводилась под наблюдением врача. При этом мониторировалась частота дыхательных движений и SpO<sub>2</sub>, а пациенты были предупреждены о возможности временного появления ощущения слабости дыхательной мускулатуры как следствие непривычной нагрузки. Далее пациенты продолжали тренироваться самостоятельно в домашних условиях, однако одна тренировочная сессия в неделю проходила под контролем врача, чтобы в случае необходимости можно было своевременно скорректировать тренировочную нагрузку или выявить нежелательные явления. В случае невозможности проводить тренировки под контролем специалиста, рекомендовались регулярные телефонные контакты. Тренировка прекращалась по выполнении программы или при появлении нежелательных симптомов – усиление выраженности кашля, одышки, чувство выраженной усталости, боли в грудной клетке. Указанные 8-недельные ТДМ проводились 3 раза в течение 1 года с чередованием с 8-недельными периодами без ТДМ.

Спустя 12 месяцев проводили анализ эффективности указанных мероприятий путем сравнения исследуемых параметров в подгруппах каждой из групп на начальном этапе и через 12 месяцев.

Ниже приводится обоснование возможности сравнительного анализа подгрупп в основных группах с учетом основных социально-демографических характеристик, а также оцениваемых параметров на начальном этапе исследования.

### 2.3.1. Сравнительная характеристика подгрупп 1А и 1В

Подгруппу 1А составили 46 больных ХОБЛ с нормальной массой тела: 37 (80,43%) мужчин и 9 женщин (19,57%) в возрасте от 43 до 72 лет (средний возраст  $61,89 \pm 9,34$  лет), которым наряду с патогенетической медикаментозной терапией ХОБЛ проводилась только ЛР. Подгруппу 1В составили 44 больных ХОБЛ с нормальной массой тела: 35 (79,55%) мужчин и 9 женщин (20,45%) в возрасте от 43 до 71 лет (средний возраст  $62,68 \pm 8,75$  лет). которым наряду с патогенетической медикаментозной терапией ХОБЛ проводилась ЛР, а также ТДМ.

Подгруппы 1А и 1В достоверно не различались ни по полу ( $\chi^2=0,01$ ;  $p=0,91$ ) (таблица 2.7), ни по возрасту ( $F=0,17$ ;  $p=0,68$ ). Достоверных различий по уровню образования между пациентами подгруппы 1А и 1В выявлено не было ( $\chi^2=0,21$ ;  $p=0,24$ ) (таблица 2.8). В отношении профессиональной занятости статистически значимых различий в исследуемых подгруппах 1А и 1В также не выявлено ( $\chi^2=0,04$ ;  $p=0,97$ ) (таблица 2.9).

Таблица 2.7 – Распределение мужчин и женщин в подгруппах 1А и 1В

Пол	Подгруппа 1А (n=46)		Подгруппа 1В (n=44)	
	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	37	80,43	35	79,55
Женщины	9	19,57	9	20,45

Таблица 2.8 – Уровень образования больных в подгруппах 1А и 1В

Образование	Подгруппа 1А (n=46)		Подгруппа 1В (n=44)	
	Абс.	%	Абс.	%
Среднее	15	32,61	14	31,82
Высшее	31	67,39	30	68,18

Таблица 2.9 – Профессиональная занятость больных в подгруппах 1А и 1В

Занятость	Подгруппа 1А (n=46)		Подгруппа 1В (n=44)	
	Абс.	%	Абс.	%
Работающие	22	47,83	20	45,45
Неработающие	24	52,17	24	54,54

Подгруппы 1А и 1В пациентов были также сопоставимы в отношении семейного статуса ( $\chi^2=0,86$ ;  $p=0,29$ ) (таблица 2.10).

Таблица 2.10 – Семейный статус больных в подгруппах 1А и 1В

Семейный статус	Подгруппа 1А (n=46)		Подгруппа 1В (n=44)	
	Абс.	%	Абс.	%
Не состоящие в браке	8	17,39	5	11,36
Состоящие в браке	38	82,61	39	88,64

Подгруппы 1А и 1В также были сопоставимы по компонентам применяемой медикаментозной терапии ХОБЛ: длительно действующие антихолинэргические препараты ( $\chi^2=0,08$ ;  $p=0,65$ ), длительно действующие  $\beta 2$ -агонисты ( $\chi^2=0,11$ ;  $p=0,73$ ), коротко действующие  $\beta 2$ -агонисты или антихолинэргические препараты или их комбинация ( $\chi^2=0,23$ ;  $p=0,42$ ), ингаляционные глюкокортикостероиды ( $\chi^2=0,09$ ;  $p=0,91$ ) (таблица 2.11).

Таблица 2.11 – Медикаментозная терапия ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В

Группа лекарственных препаратов	Подгруппа 1А (n=46)		Подгруппа 1В (n=44)	
	Абс.	%	Абс.	%
Длительно действующие антихолинэргические препараты	22	47,83	31	70,45
Длительно действующие $\beta 2$ -агонисты	46	100,0	44	100,0
Коротко действующие $\beta 2$ -агонисты или антихолинэргические препараты или их комбинация	44	95,65	40	90,91
Ингаляционные глюкокортикостероиды	20	43,48	17	38,64

Таким образом, подгруппы 1А и 1В были сопоставимы по оцениваемым социально-демографическим показателям, используемой медикаментозной терапии ХОБЛ, и, следовательно, использовались для сравнительного анализа.

Кроме того, исходя из данных таблицы 2.12, подгруппы 1А и 1В были сопоставимы по частоте обострений, выраженности симптомов ХОБЛ, антропометрическим параметрам, включая композиционный состав тела, показателям спирометрии, толерантности к физической нагрузке, выраженности тревоги/депрессии, КЖ пациентов с ХОБЛ, соответственно могли быть использованы для проведения сравнительного анализа возможных изменений указанных параметров на начальном этапе и спустя 12 месяцев.

**Таблица 2.12 – Сравнительная характеристика подгрупп 1А и 1В по оцениваемым параметрам (на начальном этапе)**

Параметр	Подгруппа 1А (n=46)		Подгруппа 1В (n=44)		F	p
	М	σ	М	σ		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,0033	1,94376	21,955	1,94129	0,01	0,9064
Обострения амбулаторные, в год	0,717391	0,08859*	0,727273	0,10735*	0,01	0,9660
Обострения с госпитализацией, в год	1,84783	0,94204	1,81818	0,946787	0,02	0,8820
ОТ/ОБ	0,908043	0,130718	0,908636	0,133165	0,00	0,9830
% мышц	48,913	9,62327	48,9182	9,65983	0,01	0,8102
% воды	53,4935	3,9166	53,4	3,97913	0,01	0,9108
% костей	3,02174	1,56261	3,04091	1,59349	0,00	0,9542
% жира	15,6978	7,90228	15,5864	8,0424	0,00	0,9473
FFMI нормализованный, кг/м <sup>2</sup>	19,0494	1,74149	19,0106	1,73491	0,01	0,9159
ВАШ кашель, см	4,82609	2,98369	4,95455	2,9802	0,04	0,8386
ВАШ одышка, см	8,58696	1,43877	8,63636	1,44819	0,03	0,8714
ВАШ мокрота, см	4,73913	2,74416	4,86364	2,73301	0,05	0,8298
ВАШ слабость, см	7,58696	2,71274	7,77273	2,62248	0,11	0,7421
Кашлевой монитор, к/с	125,402	56,6047	149,182	69,9688	3,16	0,0791

Продолжение таблицы 2.12

Параметр	Подгруппа 1А (n=46)		Подгруппа 1В (n=44)		F	p
	М	σ	М	σ		
САТ, баллы	23,7609	10,7252	24,5	10,3688	0,11	0,7406
ССQ, баллы	3,2413	1,34223	3,29545	1,34423	0,04	0,8488
mMRC, баллы	2,67391	0,870615	2,68182	0,883248	0,00	0,9660
HADS тревога, баллы	6,15217	4,31003	6,27273	4,36883	0,02	0,8955
HADS депрессия, баллы	6,5	3,79912	6,72727	3,72524	0,08	0,7752
SF-36 физический компонент, баллы	33,2609	30,844	32,0455	30,0642	0,04	0,8504
SF-36 психологический компонент, баллы	44,0217	15,0044	43,4091	15,0492	0,04	0,8471
ВОДЕ, баллы	6,02174	2,89436	6,18182	2,85521	0,07	0,7924
6MWD/6MWD <sub>i</sub> , %	43,6658	30,7052	42,2749	30,6393	0,05	0,8302
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	33,1567	16,7711	31,9464	16,1186	0,12	0,7281
ФЖЕЛ, % от должного	56,2887	22,0447	54,7323	21,2167	0,12	0,7339
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % от должного	56,8893	9,06388	56,4659	9,02264	0,05	0,8248
S-Index, см H <sub>2</sub> O	16,087	2,59766	15,9091	4,09093	0,06	0,8052
PIF, л/с	0,6	0,198886	0,652273	0,193485	1,60	0,2099

Примечание: М – выборочное среднее, σ – стандартное отклонение, \*- стандартная ошибка среднего.

### 2.3.2. Сравнительная характеристика подгрупп 2А и 2В

Подгруппу 2А составили 47 больных ХОБЛ с избыточной массой тела: 33 (70,21%) мужчин и 14 (29,79%) женщин в возрасте от 52 до 72 лет (средний возраст  $64,09 \pm 5,57$  лет), которым наряду с патогенетической медикаментозной терапией ХОБЛ проводилась только ЛР.

Подгруппу 2В составили 45 больных ХОБЛ с избыточной массой тела: 30 (68,18%) мужчин и 15 (34,09%) женщин в возрасте от 54 до 72 лет (средний возраст  $64,02 \pm 5,66$  лет). которым наряду с патогенетической медикаментозной терапией ХОБЛ проводилась ЛР, а также ТДМ.

Подгруппы 2А и 2В достоверно не различались ни по полу ( $\chi^2=0,13$ ;  $p=0,71$ ) (таблица 2.13), ни по возрасту ( $F=0,01$ ;  $p=0,96$ ). Достоверных различий по уровню образования между пациентами подгруппы 2А и 2В выявлено не было ( $\chi^2=0,14$ ;  $p=0,76$ ) (таблица 2.14). В отношении профессиональной занятости статистически значимых различий в исследуемых подгруппах 2А и 2В также не выявлено ( $\chi^2=0,05$ ;  $p=0,78$ ) (таблица 2.15).

**Таблица 2.13 – Распределение мужчин и женщин в подгруппах 2А и 2В**

Пол	Подгруппа 2А (n=47)		Подгруппа 2В (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	33	70,21	30	79,55
Женщины	14	29,79	15	34,09

**Таблица 2.14 – Уровень образования больных в подгруппах 2А и 2В**

Образование	Подгруппа 2А (n=47)		Подгруппа 2В (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%
Среднее	21	44,68	15	68,18
Высшее	26	55,32	30	66,67

**Таблица 2.15 – Профессиональная занятость больных в подгруппах 2А и 2В**

Занятость	Подгруппа 2А (n=47)		Подгруппа 2В (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%
Работающие	23	48,94	27	60,0
Неработающие	24	51,06	18	40,0

Подгруппы 2А и 2В пациентов были также сопоставимы в отношении семейного статуса ( $\chi^2=0,84$ ;  $p=0,47$ ) (таблица 2.16).

Таблица 2.16 – Семейный статус больных в подгруппах 2А и 2В

Семейный статус	Подгруппа 2А (n=47)		Подгруппа 2В (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%
Не состоящие в браке	11	25,00	7	15,56
Состоящие в браке	36	75,00	38	84,44

Подгруппы 2А и 2В также были сопоставимы по компонентам применяемой медикаментозной терапии ХОБЛ: длительно действующие антихолинэргические препараты ( $\chi^2=0,07$ ;  $p=0,76$ ), длительно действующие  $\beta 2$ -агонисты ( $\chi^2=0,10$ ;  $p=0,58$ ), коротко действующие  $\beta 2$ -агонисты или антихолинэргические препараты или их комбинация ( $\chi^2=0,05$ ;  $p=0,92$ ), ингаляционные глюкокортикостероиды ( $\chi^2=0,08$ ;  $p=0,83$ ) (таблица 2.17).

Таблица 2.17 – Медикаментозная терапия ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В

Группа лекарственных препаратов	Подгруппа 2А (n=47)		Подгруппа 2В (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%
Длительно действующие антихолинэргические препараты	21	44,68	24	53,33
Длительно действующие $\beta 2$ -агонисты	46	97,87	40	88,89
Коротко действующие $\beta 2$ -агонисты или антихолинэргические препараты или их комбинация	46	97,87	42	93,33
Ингаляционные глюкокортикостероиды	15	31,91	20	44,44

Таким образом, подгруппы 2А и 2В были сопоставимы по оцениваемым социально-демографическим показателям, используемой медикаментозной терапии ХОБЛ, и, следовательно, использовались для сравнительного анализа.

Исходя из данных таблицы 2.18, подгруппы 2А и 2В были сопоставимы по частоте обострений, выраженности симптомов ХОБЛ, антропометрическим

параметрам, включая композиционный состав тела, показателям спирометрии, толерантности к физической нагрузке, выраженности тревоги/депрессии, КЖ пациентов с ХОБЛ, соответственно могли быть использованы для проведения сравнительного анализа возможных изменений указанных параметров на начальном этапе и спустя 12 месяцев.

**Таблица 2.18 – Сравнительная характеристика подгрупп 2А и 2В по оцениваемым параметрам (на начальном этапе)**

Параметр	Подгруппа 2А (n=47)		Подгруппа 2В (n=45)		F	p
	М	σ	М	σ		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,2336	1,90447	27,3282	1,95555	0,06	0,8148
Обострения амбулаторные, в год	0,361702	0,28568*	0,377778	0,29031*	0,02	0,8748
Обострения с госпитализацией, в год	1,12766	0,797197	1,15556	0,796457	0,03	0,8671
ОТ/ОБ	1,14511	0,455552	1,14778	0,466084	0,00	0,9779
% мышц	55,2174	9,96821	54,9987	10,0648	0,01	0,9168
% воды	48,1726	4,62531	47,8747	4,71191	0,09	0,7603
% костей	3,28043	1,76171	3,13156	1,51295	0,19	0,6654
% жира	21,1943	10,7354	21,8724	11,4387	0,09	0,7699
FFMI нормализованный, кг/м <sup>2</sup>	22,042	2,78194	21,9294	2,962	0,04	0,8513
ВАШ кашель, см	4,55319	2,94743	4,75556	2,89322	0,11	0,7405
ВАШ одышка, см	8,0	1,7693	8,06667	1,69759	0,03	0,8542
ВАШ мокрота, см	4,23404	2,58097	4,44444	2,4914	0,16	0,6919
ВАШ слабость, см	7,2766	1,66423	7,24444	1,65359	0,01	0,9262
Кашлевой монитор, к/с	174,574	76,2395	181,022	60,4611	0,20	0,6551
САТ, баллы	22,9362	7,09686	22,9556	7,26122	0,00	0,9897
ССQ, баллы	2,99574	1,05747	3,00667	1,06139	0,00	0,9607

Продолжение таблицы 2.18

Параметр	Подгруппа 2А (n=47)		Подгруппа 2В (n=45)		F	p
	М	σ	М	σ		
mMRC, баллы	2,85106	0,588983	2,88889	0,611341	0,09	0,7632
HADS тревога, баллы	4,55319	4,4566	4,46667	4,36723	0,01	0,9253
HADS депрессия, баллы	5,78723	3,62921	5,84444	3,74746	0,01	0,9409
SF-36 физический компонент, баллы	25,5319	25,0702	26,1111	25,4703	0,01	0,9127
SF-36 психологический компонент, баллы	36,383	13,6614	36,3333	14,6706	0,00	0,9866
BODE, баллы	5,19149	2,48157	5,11111	2,45155	0,02	0,8762
6MWD/6MWDi, %	47,7239	27,2027	48,6268	26,9605	0,03	0,8734
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	40,2374	17,0658	40,9531	16,6131	0,04	0,8391
ФЖЕЛ, % от должного	63,1938	23,1625	64,1307	22,6049	0,04	0,8449
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % от должного	62,1115	6,42183	62,5137	6,12558	0,09	0,7595
S-Index, см H <sub>2</sub> O	17,0213	2,89294	16,3778	3,27726	1,00	0,3202
PIF, л/с	0,659574	0,190719	0,644444	0,169967	0,16	0,6893

Примечание: М – выборочное среднее, σ – стандартное отклонение, \*- стандартная ошибка среднего.

### 2.3.3. Сравнительная характеристика подгрупп 3А и 3В

Подгруппу 3А составили 43 больных ХОБЛ и ожирением: 31 (72,09%) мужчин и 12 (27,91%) женщин в возрасте от 50 до 71 лет (средний возраст 62,88 ± 6,02 лет), которым наряду с патогенетической медикаментозной терапией ХОБЛ проводилась только ЛР.

Подгруппу 3В составили 45 больных ХОБЛ и ожирением: 33 (73,33%) мужчин и 12 (26,67%) женщин в возрасте от 49 до 72 лет (средний возраст 63,0 ±

5,97 лет). которым наряду с патогенетической медикаментозной терапией ХОБЛ проводилась ЛР, а также ТДМ.

Подгруппы 3А и 3В достоверно не различались ни по полу ( $\chi^2=0,03$ ;  $p=0,89$ ) (таблица 2.19), ни по возрасту ( $F=0,02$ ;  $p=0,93$ ). Достоверных различий по уровню образования между пациентами подгруппы 3А и 3В выявлено не было ( $\chi^2=0,10$ ;  $p=0,24$ ) (таблица 2.20). В отношении профессиональной занятости статистически значимых различий в исследуемых подгруппах 3А и 3В также не выявлено ( $\chi^2=0,06$ ;  $p=0,72$ ) (таблица 2.21).

**Таблица 2.19 – Распределение мужчин и женщин в подгруппах 3А и 3В**

Пол	Подгруппа 3А (n=43)		Подгруппа 3В (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	31	72,09	33	73,33
Женщины	12	27,91	12	26,67

**Таблица 2.20 – Уровень образования больных в подгруппах 3А и 3В**

Образование	Подгруппа 3А (n=43)		Подгруппа 3В (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%
Среднее	18	41,86	15	33,33
Высшее	25	58,14	30	66,66

**Таблица 2.21 – Профессиональная занятость больных в подгруппах 3А и 3В**

Занятость	Подгруппа 3А (n=43)		Подгруппа 3В (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%
Работающие	23	53,49	28	62,22
Неработающие	20	46,51	17	37,78

Подгруппы 3А и 3В пациентов были также сопоставимы в отношении семейного статуса ( $\chi^2=0,14$ ;  $p=0,59$ ) (таблица 2.22).

Подгруппы 3А и 3В также были сопоставимы по компонентам применяемой медикаментозной терапии ХОБЛ: длительно действующие антихолинэргические препараты ( $\chi^2=0,09$ ;  $p=0,83$ ), длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты ( $\chi^2=0,11$ ;

$p=0,49$ ), коротко действующие  $\beta$ 2-агонисты или антихолинэргические препараты или их комбинация ( $\chi^2=0,04$ ;  $p=0,81$ ), ингаляционные глюкокортикостероиды ( $\chi^2=0,07$ ;  $p=0,73$ ) (таблица 2.23).

Таблица 2.22 – Семейный статус больных в подгруппах 3А и 3В

Семейный статус	Подгруппа 3А (n=43)		Подгруппа 3В (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%
Не состоящие в браке	10	23,26	8	17,78
Состоящие в браке	33	76,74	37	82,22

Таблица 2.23 – Медикаментозная терапия ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В

Группа лекарственных препаратов	Подгруппа 3А (n=43)		Подгруппа 3В (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%
Длительно действующие антихолинэргические препараты	22	51,16	20	44,44
Длительно действующие $\beta$ 2-агонисты	39	90,69	42	93,33
Коротко действующие $\beta$ 2-агонисты или антихолинэргические препараты или их комбинация	43	100,0	36	80,00
Ингаляционные глюкокортикостероиды	23	53,49	17	37,78

Таким образом, подгруппы 3А и 3В были сопоставимы по оцениваемым социально-демографическим показателям, используемой медикаментозной терапии ХОБЛ, и, следовательно, использовались для сравнительного анализа.

Исходя из данных таблицы 2.24, подгруппы 3А и 3В были сопоставимы по частоте обострений, выраженности симптомов ХОБЛ, антропометрическим параметрам, включая композиционный состав тела, показателям спирометрии, толерантности к физической нагрузке, выраженности тревоги/депрессии, КЖ

пациентов с ХОБЛ, соответственно могли быть использованы для проведения сравнительного анализа возможных изменений указанных параметров на начальном этапе и спустя 12 месяцев.

**Таблица 2.24 – Сравнительная характеристика подгрупп 3А и 3В по оцениваемым параметрам (на начальном этапе)**

Параметр	Подгруппа 3А (n=43)		Подгруппа 3В (n=45)		F	p
	М	σ	М	σ		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36,0161	5,32282	35,924	5,28618	0,01	0,9353
Обострения амбулаторные, в год	0,418605	0,07421*	0,444444	0,05649*	0,01	0,9097
Обострения с госпитализацией, в год	1,48837	0,827276	1,51111	0,815259	0,02	0,8970
ОТ/ОБ	1,30814	0,454545	1,29844	0,44641	0,01	0,9198
% мышц	49,3574	22,4073	45,2482	23,3198	0,71	0,4020
% воды	43,9551	11,1949	43,3593	12,7808	0,05	0,8169
% костей	3,02174	1,56261	3,04091	1,59349	0,78	0,3801
% жира	15,6978	7,90228	15,5864	8,0424	0,08	0,7843
FFMI нормализованный, кг/м <sup>2</sup>	21,6661	4,50585	21,2861	4,42711	0,16	0,6909
ВАШ кашель, см	4,82609	2,98369	4,95455	2,9802	0,02	0,8904
ВАШ одышка, см	7,34884	2,32874	6,93333	2,31987	0,70	0,4042
ВАШ мокрота, см	3,97674	1,89597	3,95556	1,84583	0,00	0,9578
ВАШ слабость, см	6,81395	2,15203	6,51111	1,98428	0,47	0,4941
Кашлевой монитор, к/с	166,512	99,105	162,167	92,2286	0,05	0,8318
САТ, баллы	23,3256	7,02621	22,7333	6,77697	0,16	0,6883
ССQ, баллы	2,95814	0,909535	3,04889	0,948832	0,21	0,6484
mMRC, баллы	2,67391	0,870615	2,68182	0,883248	0,24	0,6279
HADS тревога, баллы	4,4186	3,06464	4,57778	2,89583	0,06	0,8028

Продолжение таблицы 2.24

Параметр	Подгруппа 3А (n=43)		Подгруппа 3В (n=45)		F	p
	М	σ	М	σ		
HADS депрессия, баллы	6,02326	3,07438	6,06667	3,05555	0,00	0,9472
SF-36 физический компонент, баллы	33,2609	30,844	32,0455	30,0642	0,01	0,9244
SF-36 психологический компонент, баллы	38,0233	12,6368	38,4444	11,814	0,03	0,8720
ВОДЕ, баллы	4,55814	2,21792	4,51111	2,02958	0,01	0,9175
6MWD/6MWD <sub>i</sub> , %	59,934	27,2306	62,936	25,7211	0,28	0,5962
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	33,1567	16,7711	31,9464	16,1186	0,19	0,6616
ФЖЕЛ, % от должного	75,5465	20,6245	73,9371	19,1583	0,14	0,7053
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % от должного	63,3176	7,9324	62,8729	8,51282	0,06	0,8007
S-Index, см H <sub>2</sub> O	16,3488	1,83723	16,8444	2,79574	0,96	0,3308
PIF, л/с	0,611628	0,18154	0,626667	0,189976	0,14	0,7054

Примечание: М – выборочное среднее, σ – стандартное отклонение, \*- стандартная ошибка среднего.

## 2.4. Методы исследования

### 2.4.1. Индивидуальная регистрационная карта

Исследователем на пациентов заполнялась индивидуальная регистрационная карта с информированным согласием, паспортными данными (фамилией, именем, отчеством, полом, возрастом), датами обследований, данными анамнеза жизни (профессиональная занятость, образование, семейное положение, вредные привычки, перенесенные заболевания, оперативные вмешательства, травмы), клинический диагноз ХОБЛ, клинический диагноз ожирение, данные анамнеза заболеваний, принимаемые медикаментозные препараты, сопутствующие

заболевания), результаты физикальных, лабораторных и инструментальных обследований пациентов, результаты оценочных тестов.

Течение ХОБЛ оценивали по числу обострений за последние 12 месяцев, не потребовавших госпитализации, числу госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ за последние 12 месяцев.

Из сопутствующих заболеваний оценивали наличие в анамнезе или установленных на этапе включения в исследование ишемической болезни сердца (ИБС) (в форме стабильной стенокардии), гипертонической болезни (ГБ) (вне зависимости от стадии), ХСН I стадии (по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко), сахарного диабета (СД). Кроме того, оценивалось наличие в группах курящих и не курящих. Также производился расчет индекса курильщика (в пачка/лет) – количество сигарет, выкуриваемых в день, умноженное на стаж курения в годах и разделенное на 20.

#### **2.4.2. Оценка антропометрических показателей**

Измерение окружности талии (в см) проводили по стандартной методике следующим образом: с помощью измерительной ленты горизонтально на уровне наиболее высокой части гребней подвздошных костей вокруг живота без сдавливания кожи в конце выдоха. Окружность бедер (в см) измеряли по стандартной методике по самой выступающей части ягодиц, держа сантиметровую ленту параллельно полу.

Измерение роста и массы тела проводили по стандартной методике с использованием ростомера и медицинских весов.

Индекс массы тела рассчитывали по формуле:  $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ .

Анализ композиционного состава тела проводился с помощью анализатора жировой массы BC-555 (Tanita Corporation, Токио, Япония) методом оценки биоимпеданса. Оценивались процентное содержание жира, воды, мышечной и костной массы [67].

Кроме того, проводили расчет безжировой массы тела (FFM – fat free mass), индекса безжировой массы тела (FFMI – fat free mass index) по формуле [327]:

$$\text{FFM (кг)} = \text{вес (кг)} \times (1 - \text{содержание жира (\%)} / 100)$$

$$\text{FFMI (кг/м}^2\text{)} = \text{FFM (кг)} / \text{рост (м)}^2$$

Нормализованный FFMI (с поправкой на возможный нестандартное ростовое соотношение) проводили по формуле:

$$\text{для мужчин FFMI норм. (кг/м}^2\text{)} = \text{FFMI (кг/м}^2\text{)} + 6,1 \times (1,8 - \text{рост (м)})$$

$$\text{для женщин FFMI норм. (кг/м}^2\text{)} = \text{FFMI (кг/м}^2\text{)} + 5,9 \times (1,7 - \text{рост (м)}).$$

### 2.4.3. Оценка симптомов ХОБЛ

Для оценки выраженности кашля, продукции мокроты, одышки, общей слабости использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) – прямая линия длиной 10 см. Пациенту было необходимо сделать на линии отметку, советуемую по его мнению выраженности симптома. При этом 0 см соответствовало отсутствию симптома, 10 см – максимальная выраженность симптома. Расстояние между начальной левой точкой линии и сделанной отметкой измерялось в сантиметрах.

Для оценки тяжести одышки использовалась 4-балльная шкала mMRC – градация одышки соразмерно уровню нагрузки, необходимой для ее возникновения [68, 264, 413].

Степень выраженности симптомов ХОБЛ и влияния заболевания на повседневную деятельность пациентов оценивалось с помощью теста оценки ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT) [57, 68, 264, 413].

Для оценки симптомов ХОБЛ за последнюю неделю использовался клинический опросник по ХОБЛ – The Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire (CCQ). Итоговый балл – это баллы, полученные при суммировании ответов на все вопросы и разделенные на 10 [68, 264, 413].

#### 2.4.4. Мониторирование кашля

Всем пациентам в течение 24 часов проводилось мониторирование кашля с использованием разработанного аппаратно-программного комплекса мониторирования кашля [77].

В основе устройства мониторирования кашля находится система сбора данных, реализованная на микроконтроллере ATmega 328p, работающем на частоте 16 МГц. Источником информации об изменении окружности грудной клетки во время кашля является датчик на основе переменного движкового резистора SL-45V1-A10K. Сбор информации о движении грудной клетки при кашле осуществляется при помощи гироскопа – акселерометра GY-21 на чипе MPU 6050. За передачу данных по протоколу Bluetooth отвечает модуль HC 05 с чипом BC417. Ведением аудиозаписи кашля и синхронизацией потоков данных от датчиков занимается программное обеспечение смартфона. Система сбора данных и смартфон питаются от переносной компактной батареи емкостью 15000 мАч напряжением 5V и током до 2.1 А что обеспечивает питание системы в течении более чем 24 часов.

Устройство работает следующим образом. Блок регистрации с расположенными в нем основными элементами и датчиками крепится на теле пациента в проекции мечевидного отростка грудины с помощью ремня с возможностью индивидуального регулирования его длины для плотной фиксации и предотвращения смещения во время мониторирования и перемещения пациента. Такая проекция обеспечивает датчику акселерометру и датчику изменения окружности грудной клетки возможность точно отслеживать резкие колебания, происходящие во время кашля, не только грудной клетки, но и брюшной стенки, что обеспечивает высокую чувствительность вне зависимости от типа дыхания и активности вовлечения в маневр кашля мускулатуры груди или живота. Датчик гироскопа (акселерометра) обеспечивает постоянное отслеживание положение тела обследуемого в пространстве (горизонтальное или вертикальное), и дополнительно срабатывает при маневре кашля, повышая чувствительность

диагностической методики. Информация с датчиков в режиме реального времени передается на микроконтроллер сбора данных, где усредняется и фильтруется, а затем с помощью модуля беспроводной связи по протоколу Bluetooth передается в смартфон, со специально разработанным программным обеспечением. Туда же поступает информация с микрофона, закрепляемого на одежде пациента максимально близко ко рту. Синхронизация потоков данных акселерометрии, датчика изменения окружности грудной клетки и аудиозаписи позволят точно идентифицировать кашель.

Программное обеспечение диагностического комплекса реализовано в виде двух взаимосвязанных частей – так называемой клиентской части ((«Система мониторинга кашля», и ее вторая версия - «Cough\_client-2.0») и серверной части («Program monitoring cough for Server-2.0»).

Программа «Cough\_Client - 2.0», осуществляет сбор данных о акселерометрии грудной клетки при кашле, изменении окружности грудной клетки во время кашля, и производит аудиозапись звука кашля длительностью до шести секунд при превышении заданного порога амплитуды звукового сигнала, и пересылает их посредством Internet на удаленный сервер для последующей обработки. Программа устанавливается на смартфон обследуемого пациента, осуществляет сбор вышеуказанной информации с датчиков носимого устройства мониторинга кашля посредством протокола Bluetooth, и со штатного микрофона смартфона [78, 80].

Программа «Program monitoring cough for Server-2.0», осуществляет хранение на удаленном сервере и визуализацию данных о акселерометрии грудной клетки при кашле, изменении окружности грудной клетки во время кашля, позволяет прослушать аудиозапись кашля, полученных при мониторинге кашля с помощью носимого устройства, а так же построить спектральную диаграмму частотных составляющих каждого кашлевого эпизода, и диаграмму распределения кашлевых толчков по времени, зафиксированных за время мониторинга, осуществляет фильтрацию полученных аудиозаписей с целью удаления фоновых шумов (речь обследуемого и окружающих, щелчки, контакт микрофона с одеждой

и т.д.), формирует отчет по результатам за указанное время обследования, осуществляющая хранение и редактирование данных обследуемого. Данная программа предоставляет лечащему врачу информацию о частоте и выраженности кашля (в виде количества кашлевых толчков (КТ) за сутки – к/с) [79].

#### **2.4.5. Спирометрия**

Исследование показателей ФВД проводили с использованием спирометра «Диамант-С» (ЗАО «Диамант», Россия). Исследование ФВД проводилось с помощью базовой методики – форсированной спирометрии, включающей измерение легочных объемов и емкостей, скоростных показателей легочной вентиляции при выполнении дыхательных маневров [109, 434]. Из определяемых параметров учитывали и использовали для сравнительного анализа по группам и подгруппам значения следующих показателей:

- ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 секунду;
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких;
- ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

Фиксировались должные значения постбронходилатационных (через 15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола) спирометрических показателей, выраженные в процентах к нормативу для соответствующего возраста, роста и пола [46].

#### **2.4.6. Анализ цитокинового профиля, адипокинов, биомаркеров легочной патологии, показателей углеводного и липидного обмена, тестостерона**

Исследования проводили на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины (НИИ ЭБМ) ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Исследование показателей в сыворотке венозной крови проводили на анализаторе «Multiskan Go» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Промывку планшет осуществляли с помощью планшета-отмывателя для иммуноферментного анализа

Wellwash (Thermo Fisher Scientific, Финляндия), инкубацию (в случае необходимости) – с использованием термощейкера PST-60HL-4 (Biosan, Латвия). Сыворотку крови получали стандартным методом (центрифугирование при 3000 об/мин, 10 минут).

Уровни показателей провоспалительного профиля – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реактивов «ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-8-ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия).

Уровни показателей противовоспалительного профиля – ИЛ-4, ИЛ-10 определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА с использованием наборов реактивов «ИНТЕРЛЕЙКИН-4-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-10-ИФА-БЕСТ» (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия).

Уровни показателей профиля адипоцитокинов – лептина, адипонектина, резистина определяли с помощью ИФА с использованием наборов реактивов «LEPTIN ELISA» (DBC-Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), «Adiponectin ELISA» (Mediagnost GmbH, Германия), «Resistin ELISA» (Mediagnost GmbH, Германия).

Уровень гамма-интерферона в крови определяли с помощью ИФА с применением набора реагентов гамма-Интерферон-ИФА-Бест (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия).

Уровень сурфактантного белка D определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА с использованием наборов реактивов фирмы «BioVendor» (Чешская Республика).

Уровень  $\alpha$ 1-антитрипсина в сыворотке крови определялся с помощью ИФА с применением набора реагентов  $\alpha$ 1-Antitrypsin (Immundiagnostik, Германия).

Уровень эластазы в сыворотке крови определялся с помощью ИФА с применением набора реагентов для определения эластазы лейкоцитов (Hycult biotech, Нидерланды).

Количественное определение концентрации тестостерона в сыворотке крови проводилось методом твердофазного ИФА с помощью набор реагентов «СтероидИФА-тестостерон» (Компания Алкор Био, Россия).

Уровень инсулина в сыворотке крови определялся с помощью ИФА с применением набора Insulin TEST System (Monobind inc., США).

Уровень глюкозы в сыворотке определялся глюкозооксидантным методом с применением набора реагентов Глюкоза ДДС (Диакон-ДС, Россия).

Определение концентрации холестерина в сыворотке крови, а также проводилось энзиматическим колориметрическим методом с применением набора реагентов Холестерин-Витал, концентрации липопротеидов высокой плотности - HDL-Холестерин-Витал, концентрации триглицеридов - Триглицериды-Витал (Витал Девелопмент Корпорэйшн, Россия).

Количественное определение 1 и 2 рецептора фактора некроза опухолей альфа (TNF-R1, TNF-R2) проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа типа "сэндвич" с покрытием микропланшета специфическими моноклональными антителами с применением набора реактивов (RnD Systems, США).

Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке оценивалась методом ИФА с применением набора реагентов СРБ-ИФА-БЕСТ (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия).

#### **2.4.7. Проба с физической нагрузкой**

Для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных ХОБЛ использовался тест 6-минутной ходьбы с определением пройденного расстояния в метрах (6MWD) [39].

Перед пациентом ставится задача пройти как можно большую дистанцию за 6 мин по измеренному коридору в своем собственном темпе, после чего расстояние регистрируется. Во время проведения теста пациентам можно останавливаться, отдыхать и возобновлять ходьбу, как только это станет возможным. Критериями

немедленного прекращения пробы являются появление боли в грудной клетке, резкая невыносимая одышка, судороги в ногах, шаткость при ходьбе, головокружение, резкая бледность кожных покровов.

Обязательным у всех больных было определение до и сразу после прекращения пробы сатурации артериальной крови, измеренной методом пульсоксиметрии ( $SpO_2$ ) и частоты сердечных сокращений.

Дистанцию, пройденную в течение 6 мин (6MWD), измеряли в метрах и сравнивали с должным показателем 6MWD<sub>i</sub> путем определения отношения 6MWD/6MWD<sub>i</sub>, выраженного в процентах.

6MWD<sub>i</sub> вычисляли по нижеприведённым формулам, которые учитывают пол, возраст, ИМТ [113, 239]:

6MWD<sub>i</sub> для мужчин:  $6MWD_i = 1140 - 5,61 \times \text{ИМТ} - 6,94 \times \text{возраст}$ .

6MWD<sub>i</sub> для женщин:  $6MWD_i = 1017 - 6,24 \times \text{ИМТ} - 5,83 \times \text{возраст}$

Кроме того, нами решалась задача создания устройства, выдающего максимально точный результат ТШХ, обеспечивая его высокую безопасность. Разработанное устройство для кардиореспираторного анализа содержит корпус, на котором закреплены блок управления, включающий микроконтроллер, снабженный памятью, и инфракрасный пульсоксиметрический датчик, выполненный с возможностью измерения частоты пульса и сатурации крови. Корпус выполнен в виде телескопической трости, снабженной рукоятью, колена которой в местах соединения укреплены пластиковыми муфтами для предотвращения произвольному складыванию. На конце трости установлен колесный блок, выполненный в виде пары колес, установленных на общей оси, и взаимодействующего с ними датчика подсчета оборотов колеса, блок управления закреплен на одном из колен трости и снабжен выведенными на корпус блока управления жидкокристаллическим дисплеем, тумблером включения/отключения, и кнопкой обнуления показаний. Инфракрасный пульсоксиметрический датчик установлен на рукояти трости, при этом инфракрасный пульсоксиметрический датчик, датчик подсчета оборотов колеса, тумблер включения/отключения и кнопка обнуления показаний подключены к шине микроконтроллера, который

выполнен с возможностью анализа измеренных показаний, формирования предупреждающего сообщения на экране дисплея и выдачи сигнала на отключение датчиков.

Устройство работает следующим образом. Для начала работы необходимо отрегулировать высоту устройства с помощью телескопического удлинителя, так что бы колесный блок касался пола при удерживании устройства пользователем за рукоять и не вызывал дискомфорта у пользователя. При использовании устройства большой палец правой или левой руки необходимо держать на инфракрасном пульсоксиметрическом датчике, плотно прижав палец к поверхности аппликации датчика. При контакте колесного блока с поверхностью пола, происходит вращение колес на оси. При каждом повороте колеса с закрепленным на нем магнитом происходит замыкание геркона. Информация об этом сохраняется в памяти блока и используется для расчета пройденного расстояния. Во время тестирования при достижении показателей субмаксимального уровня ЧСС (75 % от максимальной для данного возраста) или снижении уровня сатурации кислорода (ниже 86 %) на экране дисплея появляется предупреждающее сообщение и прекращается выполнение теста. Этим обеспечивается объективность и безопасность проведения теста. Данные о пройденном расстоянии и пульсоксиметрии передаются посредством подключения микроконтроллера по USB кабелю на внешний ПК, где происходит их визуализация в виде графиков и сохранение в базе данных [81].

#### **2.4.8. Оценка качества жизни пациентов**

Качество жизни пациентов оценивалось с помощью валидизированного неспецифического общего краткого опросника оценки статуса здоровья – Short Form Medical Outcomes Study 36 (SF-36) [38]. Опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, объединенных в 8 шкал, и 2 показателя физического и психологического компонентов здоровья (PH - Physical health, MH - Mental Health). Вопросы отражают общую самооценку пациентом здоровья в динамике за последние 12

месяцев, а также 8 сфер здоровья. Оцениваются следующие 8 показателей здоровья: PF - Physical Functioning (физическое функционирование); RP - Role-Physical Functioning (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием); BP - Bodily pain (интенсивность боли); GH - General Health (общее состояние здоровья); VT – Vitality (жизненная активность); SF - Social Functioning (социальное функционирование); RE - Role-Emotional (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием); MH - Mental Health (психическое здоровье). Физический компонент здоровья больного характеризуют первые 4 шкалы: PF, RP, BP, RP, психологический статус – следующие 4 шкалы: VT, SF, RE, MH. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 баллов. Максимальное значение – 100 баллов – наилучшее состояние КЖ, а минимальное – 0 баллов – наихудшее состояние КЖ.

#### **2.4.9. Оценка выраженности тревоги и депрессии**

Проводилась с помощью госпитальная шкала тревоги и депрессии The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [20]. Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы:

- подшкала А - «тревога» (anxiety): нечетные пункты 1, 3, 5, 7, 9,11,13;
- подшкала D - «депрессия» (depression): четные пункты 2, 4, 6; 8,10,12,14.

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность).

При интерпретации данных учитывался суммарный показатель по каждой подшкале (А и D), при этом выделялись 3 области значений: 0-7 баллов — норма; 8-10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия.

### 2.4.10. Расчет индекса BODE

Интегральный прогностический индекс BODE рассчитывался с учетом следующих показателей: ОФВ<sub>1</sub>, 6MWD, выраженность одышки по шкале mMRC, ИМТ [56]. Определялась величина каждого показателя и соответствующий этой величине балл (таблица 2.25). Далее все баллы суммировались.

Таблица 2.25 – Значения различных параметров и соответствующие им баллы, используемые для расчета BODE индекса

Параметр	Показатель индекса BODE			
	0	1	2	3
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	>65	50-64	36-49	<35
6MWD, м	>350	250-349	150-249	<149
mMRC, балл	0-1	2	3	4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	>21	<21	-	-

### 2.4.11. Расчет индекса висцерального ожирения

Индекс висцерального ожирения (VAI – Visceral Adiposity Index) рассчитывался по следующим формулам [163]:

Мужчины:  $VAI = (OT / 39,68 + (1,88 \times ИМТ)) \times (ТГ/1,03) \times (1,31/ЛПВП)$

Женщины:  $VAI = (OT/36,58 + (1,89 \times ИМТ)) \times (ТГ/0,81) \times (1,52/ЛПВП)$

### 2.4.12. Расчет индекса инсулинорезистентности

Для оценки инсулинорезистентности всем пациентам был рассчитан индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле [159]:  
НОМА-IR = инсулин натощак (мкЕд/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л) /22,5.

В соответствии с задачами и дизайном исследования антропометрические показатели, композиционный состав тела, особенности течения ХОБЛ, выраженность симптомов, в том числе мониторинг кашля, показатели спирометрии, наличие и выраженность тревоги/депрессии, КЖ, толерантность к физической нагрузке оценивались на начальном этапе и спустя 12 месяцев.

Показатели про- и противовоспалительного профиля, адипокины, специфические биомаркеры легочной патологии, параметры углеводного, липидного обмена, уровень тестостерона оценивались только на начальном этапе.

#### **2.4.13. Математическая и статистическая обработка данных**

Математическая и статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows. Нормальность распределения данных оценивалась с применением критериев Kolmogorov-Smirnov (при величине выборки более 50), или Shapiro-Wilk (при величине выборки менее 50), а также с помощью нормализованных коэффициентов эксцесса и асимметрии. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение, или, где уместно, в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – стандартная ошибка среднего. При несоответствии выборки критериям нормального распределения, данные представлены в виде медианы, в скобках указаны верхний и нижний квартили. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  или точного метода Fisher. Сравнение несвязанных выборок по количественным показателям в случае нормального распределения проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), для связанных – с помощью однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями. При несоответствии выборок критериям нормального распределения сравнение двух выборок по количественным показателям проводилось с применением рангового критерия Wilcoxon (для связанных выборок) и U-теста Mann-Whitney (для несвязанных выборок), для сравнения нескольких несвязанных групп использовали тест

Kruskal-Wallis, нескольких связанных групп – ранговый критерий Friedman. Для анализа связей между изучаемыми признаками применяли параметрический критерий Pearson и непараметрический – Spearman. Градацию корреляционных связей проводили в соответствии со шкалой Чеддока:  $r=0.9-1$  – очень высокая;  $r=0.7-0.9$  – высокая;  $r=0.5-0.7$  – средняя;  $r=0.3-0.5$  –слабая;  $r=0-0.3$  – очень слабая. Все величины переводились в значения, принятые в системе единиц СИ. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости  $p<0,05$ .

### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХОБЛ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ

#### 3.1. Сравнительный анализ частоты обострений, выраженности симптомов у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ за предыдущий год у больных ХОБЛ с нормальной массой тела была достоверно больше, чем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела, и составила  $1,82 \pm 0,94$  и  $1,13 \pm 0,79$ , соответственно ( $F=27,70$ ,  $p=0,0000$ ) (Рисунок 3.1).

Частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ у больных ХОБЛ с избыточной массой тела была достоверно меньше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составила  $1,13 \pm 0,79$  и  $1,5 \pm 0,81$ , соответственно ( $F=9,01$ ,  $p=0,0031$ ).

Частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ у больных ХОБЛ с нормальной массой тела была достоверно больше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составила  $1,82 \pm 0,94$  и  $1,5 \pm 0,81$ , соответственно ( $F=6,09$ ,  $p=0,0145$ ).

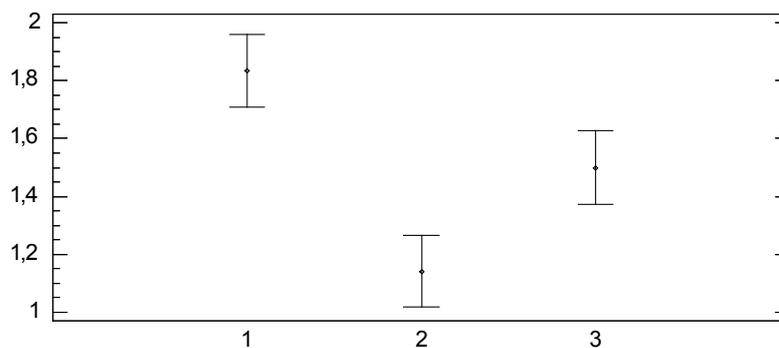


Рисунок 3.1 – Средние значения частоты госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ за предыдущий год у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X – группы больных (здесь и далее): 1 – больные ХОБЛ с нормальной массой тела, 2 – больные ХОБЛ с избыточной массой тела, 3 – больные ХОБЛ и ожирением. По оси Y: частота госпитализаций.

С учетом несоответствия полученных данных условиям нормального распределения для сравнения групп исследования по частоте обострений ХОБЛ за предыдущий год, не потребовавших госпитализации, были применены непараметрические статистические критерии. Нулевая гипотеза о равенстве медиан значений возраста больных ХОБЛ в исследуемых группах попарно проверялась с помощью критерия Mann-Whitney.

Частота обострений ХОБЛ за предыдущий год, не потребовавших госпитализации, у больных ХОБЛ с нормальной массой тела составила 0,0 (0,0; 1,0) и не различалось с таковым показателем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела - 0,0 (0,0; 1,0) ( $U=-372,0$ ,  $p=0,2003$ ) (Рисунок 3.2).

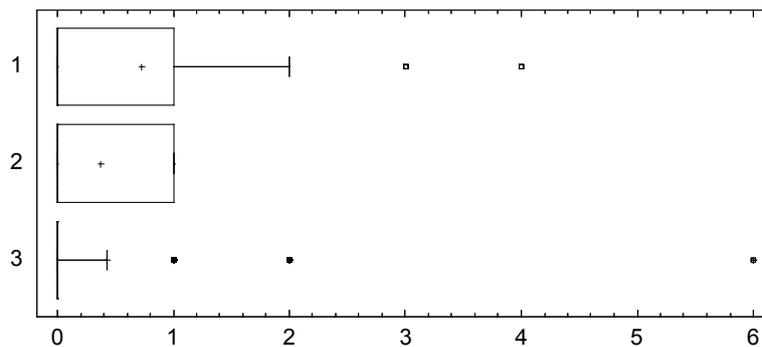


Рисунок 3.2 – Результаты теста Kruskal-Wallis для выявления различий медиан значений обострений ХОБЛ за предыдущий год без госпитализации в исследуемых группах. По оси Y – группы больных. По оси X: частота обострений ХОБЛ за предыдущий год, не потребовавших госпитализации.

Частота обострений ХОБЛ за предыдущий год, не потребовавших госпитализации, у больных ХОБЛ и избыточной массой тела отличалось от частоты обострений ХОБЛ за предыдущий год, не потребовавших госпитализации, у больных ХОБЛ и ожирением, и составила 0,0 (0,0; 1,0) и 0,0 (0,0; 0,0), соответственно. При этом статистически значимое различие медиан при 95,0% доверительном интервале отсутствовало ( $U=-368,0$ ,  $p=0,1729$ ).

Частота обострений ХОБЛ за предыдущий год, не потребовавших госпитализации, у больных ХОБЛ и нормальной массой тела был достоверно выше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составила 0,1 (0,0; 1,0) и 0,0 (0,0; 0,0), соответственно ( $U=-652,0$ ,  $p=0,018$ ).

Сравнительная характеристика полученных результатов по выраженности симптомов ХОБЛ по опроснику САТ, ССQ, mMRC, ВАШ одышки, общей слабости, кашля, продукции мокроты в исследуемых группах 1 и 2 представлена в таблице 3.1.

**Таблица 3.1 – Сравнительная характеристика результатов оценки выраженности симптомов у больных в исследуемых группах 1 и 2**

Показатель	Группа 1 (n=90)	Группа 2 (n=92)	F-отношение	Значение p
САТ, баллы	24,25±10,46	22,77±7,21	1,19	0,2770
ССQ, баллы	3,27±1,34	2,99±1,05	2,37	0,1255
mMRC, баллы	2,87±0,59	2,67±0,87	3,01	0,0845
ВАШ кашель, см	4,89±2,99	4,68±2,89	0,24	0,6274
ВАШ одышка, см	8,60±1,44	8,0±1,72 *	6,32	0,0128
ВАШ мокрота, см	4,82±2,75	4,37±2,52	1,24	0,2664
ВАШ слабость, см	7,70±2,65	7,619±1,65	2,36	0,1267

Примечание: здесь и далее данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение; \* - различия достоверны при уровне  $p<0,05$ .

Сравнительная характеристика полученных результатов по выраженности симптомов ХОБЛ по опроснику САТ, ССQ, mMRC, ВАШ одышки, общей слабости, кашля, продукции мокроты в исследуемых группах 2 и 3, а также в группах 1 и 3 представлена в таблице 3.2 и таблице 3.3.

Таблица 3.2 – Сравнительная характеристика результатов оценки выраженности симптомов у больных в исследуемых группах 2 и 3

Показатель	Группа 2 (n=92)	Группа 3 (n=88)	F-отношение	Значение p
САТ, баллы	22,77±7,21	23,02±6,86	0,06	0,8141
ССQ, баллы	2,99±1,05	3,00±0,92	0,01	0,9274
mMRC, баллы	2,67±0,87	2,73±0,75	1,98	0,1612
ВАШ кашель, см	4,68±2,89	4,43±2,19	0,42	0,5199
ВАШ одышка, см	8,0±1,72	7,14±2,32 *	7,86	0,0056
ВАШ мокрота, см	4,37±2,52	3,97±1,86	1,50	0,2221
ВАШ слабость, см	7,19±1,65	6,66±2,06	3,59	0,0596

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p < 0,05$ .

Таблица 3.3 – Сравнительная характеристика результатов оценки выраженности симптомов у больных в исследуемых группах 1 и 3

Показатель	Группа 1 (n=90)	Группа 3 (n=88)	F-отношение	Значение p
САТ, баллы	24,25±10,46	23,02±6,86	0,85	0,3589
ССQ, баллы	3,27±1,34	3,00±0,92	2,35	0,1273
mMRC, баллы	2,87±0,59	2,73±0,75	0,16	0,6862
ВАШ кашель, см	4,89±2,99	4,43±2,19	1,39	0,2404
ВАШ одышка, см	8,60±1,44	7,14±2,32 *	25,33	0,0000
ВАШ мокрота, см	4,82±2,75	3,97±1,86 *	5,80	0,0170
ВАШ слабость, см	7,70±2,65	6,66±2,06 *	8,52	0,0040

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p < 0,05$ .

У больных ХОБЛ и избыточной массой тела выраженность одышки по ВАШ была достоверно ниже по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела ( $F=6,32$ ,  $p=0,0128$ ). По выраженности остальных оцениваемых симптомов по ВАШ,

одышки по шкале mMRC, а также суммарному баллу опросников САТ и ССQ эти группы не различались, хотя имелась тенденция к большим значениям по всем параметрам у больных ХОБЛ с нормальной массой тела.

Сходная тенденция наблюдалась и при сравнении групп больных ХОБЛ с нормальной массой тела и ожирением. Но в этой паре статистически достоверные различия с преобладанием симптомов у больных ХОБЛ с нормальной массой тела были в отношении не только одышки, но и продукции мокроты и общей слабости по ВАШ ( $F=25,33$ ,  $p=0,0000$ ;  $F=5,80$ ,  $p=0,0170$ ;  $F=8,52$ ,  $p=0,0040$ , соответственно). Суммарный балл по САТ и ССQ, а также выраженность кашля по ВАШ и одышки по mMRC также были выше у больных ХОБЛ и нормальной массой тела, однако без статистической достоверности.

У больных ХОБЛ и ожирением выраженность одышки по ВАШ была достоверно ниже по сравнению с больными ХОБЛ с избыточной массой тела ( $F=7,86$ ,  $p=0,0056$ ). Такая же тенденция имела место и в отношении результатов применения ВАШ для оценки других симптомов, однако статистически недостоверно. По результатам опросников САТ и ССQ, шкале mMRC, указанные группы не различались.

Графически результаты сравнительного анализа групп исследования по выраженности симптомов ХОБЛ по опроснику САТ представлены на рисунке 3.3.

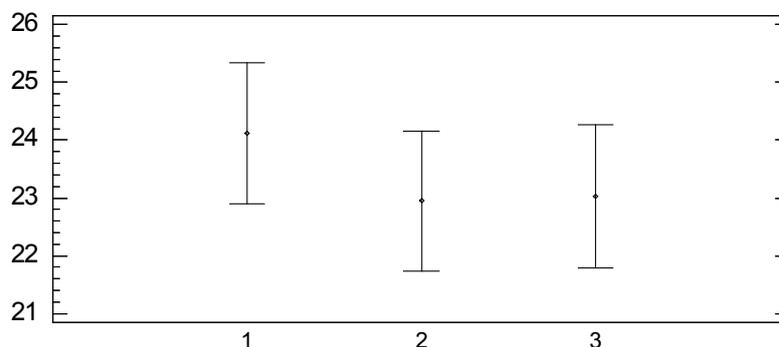


Рисунок 3.3 – Средние значения выраженности симптомов по САТ у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: выраженность симптомов по САТ в баллах.

Графически результаты сравнительного анализа групп исследования по выраженности симптомов ХОБЛ по опроснику ССQ представлены на рисунке 3.4.

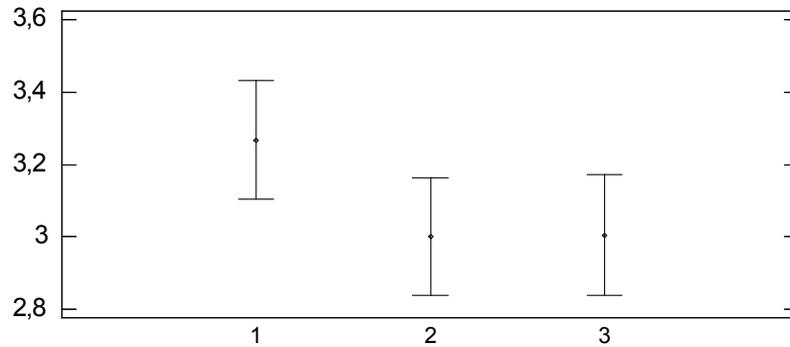


Рисунок 3.4 – Средние значения выраженности симптомов по ССQ у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: выраженность симптомов по ССQ в баллах.

Графически результаты сравнительного анализа групп исследования по выраженности кашля по ВАШ представлены на рисунке 3.5.

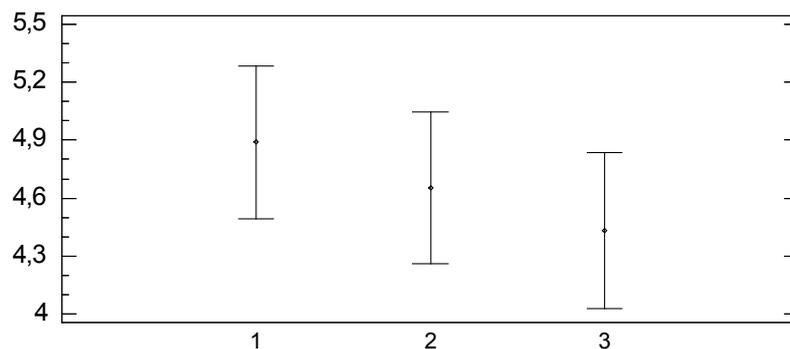


Рисунок 3.5 – Средние значения выраженности кашля по ВАШ у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: выраженность кашля по ВАШ в см.

Графически результаты сравнительного анализа групп исследования по выраженности одышки по ВАШ представлены на рисунке 3.6.

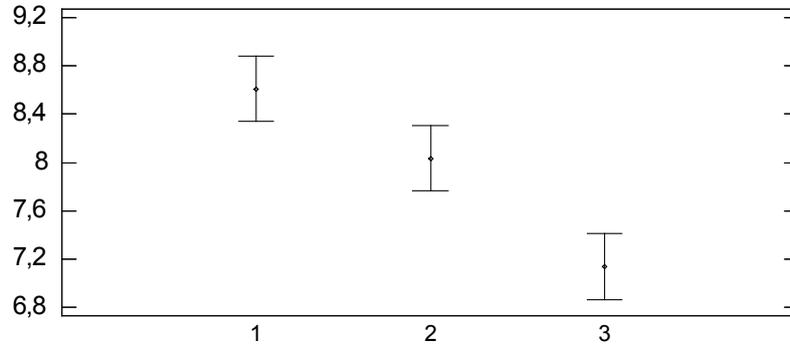


Рисунок 3.6 – Средние значения выраженности одышки по ВАШ у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: выраженность одышки по ВАШ в см.

Графически результаты сравнительного анализа групп исследования по выраженности продукции мокроты по ВАШ представлены на рисунке 3.7.

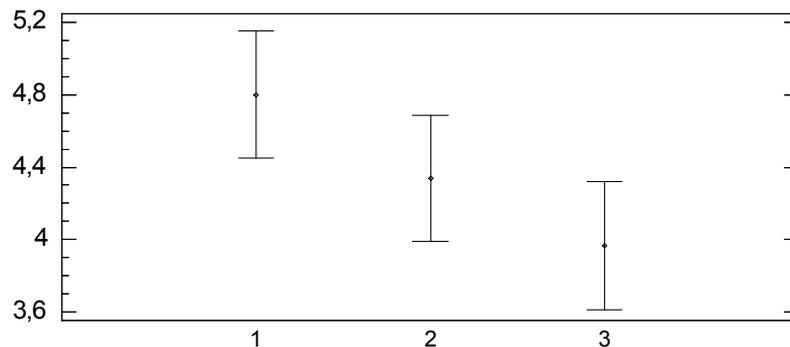


Рисунок 3.7 – Средние значения выраженности продукции мокроты по ВАШ у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: выраженность продукции мокроты по ВАШ в см.

Графически результаты сравнительного анализа групп исследования по выраженности общей слабости по ВАШ представлены на рисунке 3.8.

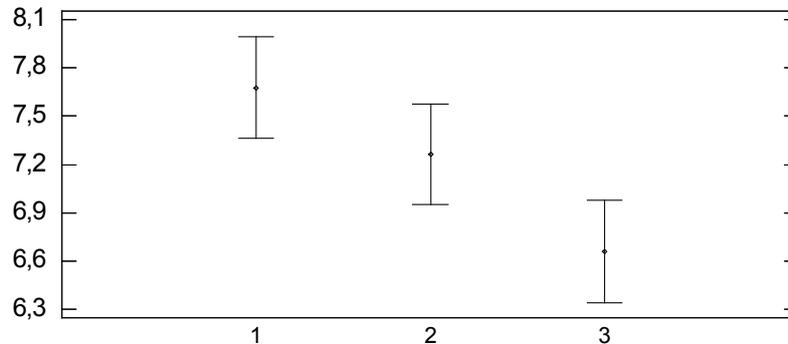


Рисунок 3.8 – Средние значения выраженности общей слабости по ВАШ у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: выраженность общей слабости по ВАШ в см.

Количество кашлевых толчков (КТ), зафиксированных за период мониторинга с помощью разработанного аппаратно-программного комплекса, у больных ХОБЛ с избыточной массой тела было больше, чем у больных ХОБЛ и нормальной массой тела, и составило  $177,73 \pm 68,67$  и  $137,03 \pm 64,25$  к/с, соответственно (рисунок 3.9). При этом, значение F-отношения квадрата среднего значения КТ между группами к квадрату среднего внутри групп оказалось равным 17,03, при уровне значимости  $p=0,0001$ , что свидетельствует о статистически значимых различиях при 95,0% доверительном интервале.

Количество КТ у больных ХОБЛ с избыточной массой тела было несколько больше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составило  $177,73 \pm 68,67$  и  $164,29 \pm 95,12$  к/с, соответственно. Однако, различия не были статистически достоверны ( $F=1,19$ ,  $p=0,2771$ ).

Количество КТ у больных ХОБЛ и ожирением было статистически достоверно больше, чем у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, и составило  $164,29 \pm 95,12$  и  $137,03 \pm 64,25$  к/с, соответственно ( $F=5,04$ ,  $p=0,0260$ ).

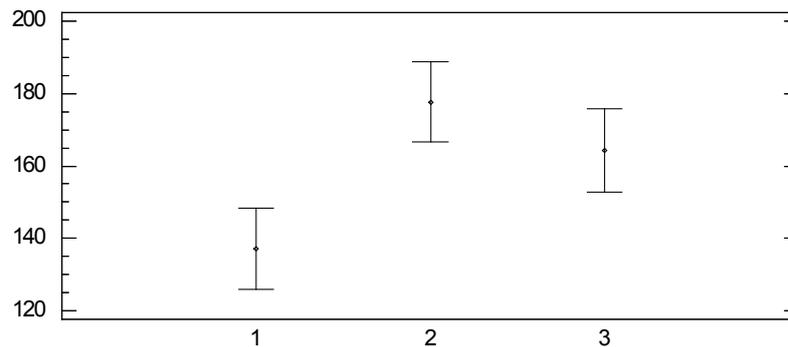


Рисунок 3.9 – Средние значения КТ у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: КТ, к/с.

Достоверность различий количества и процентного соотношения курящих и некурящих в исследуемых группах оценивалась с применением критерия  $\chi^2$ , при этом результаты сравнительной оценки представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Распределение курящих и некурящих в исследуемых группах

	Некурящие		Курящие	
	Абс.	%	Абс.	%
Группа 1 (n=90)	41	45,56	49	54,44
Группа 2 (n=92)	74	80,43	18	19,57
Группа 3 (n=88)	60	68,18	28	31,82

В соответствии с полученными данными, среди больных ХОБЛ с нормальной массой тела по сравнению с пациентами с ХОБЛ и избыточной массой тела, курящие на момент начала исследования достоверно преобладали ( $\chi^2=23,79$ ,  $p=0,0000$ ), также, как и по сравнению с больными ХОБЛ и ожирением ( $\chi^2=9,280$ ,  $p=0,0023$ ) (рисунок 3.10).

По соотношению курящих и курящих на момент начала исследования группа больных ХОБЛ с избыточной массой тела и группа больных ХОБЛ и ожирением достоверно не различались ( $\chi^2=3,549$ ;  $p=0,0596$ ).

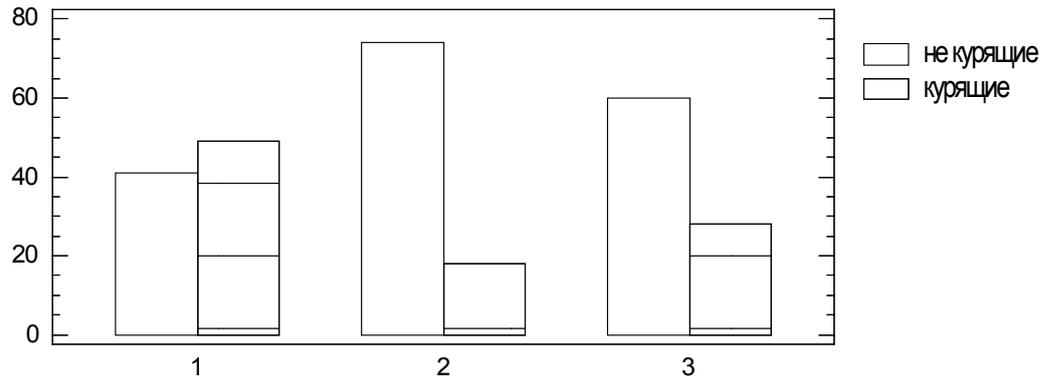


Рисунок 3.10 – Частота встречаемости курения в исследуемых группах. По оси X: группы больных. По оси Y: количество больных ХОБЛ в исследуемых группах.

Индекс курильщика у больных ХОБЛ с нормальной массой тела был достоверно больше, чем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела, и составил  $38,89 \pm 26,38$  и  $29,35 \pm 29,05$  пачка-лет, соответственно ( $F=5,21$ ,  $p=0,0237$ ) (рисунок 3.11).

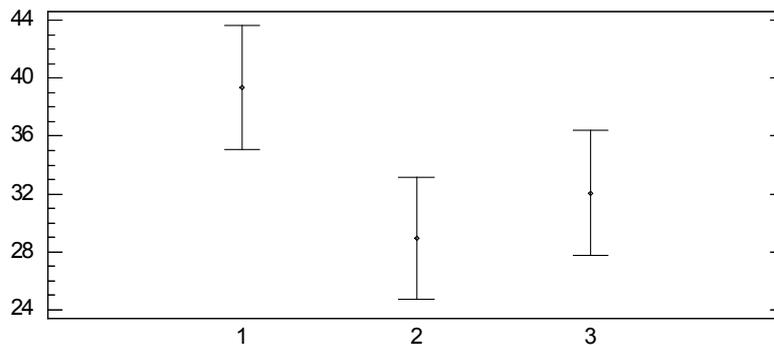


Рисунок 3.11 – Средние значения индекса курильщика у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: индекс курильщика, пачка/лет.

Индекс курильщика у больных ХОБЛ с избыточной массой тела был меньше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составил  $29,35 \pm 29,05$  и  $32,05 \pm 30,28$  пачка-лет, соответственно, однако статистически не достоверно ( $F=0,34$ ,  $p=0,5609$ ).

Индекс курильщика у больных ХОБЛ с нормальной массой тела был достоверно больше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составил  $38,89 \pm 26,38$  и  $32,05 \pm 30,28$  пачка-лет, соответственно ( $F=6,37$ ,  $p=0,0125$ ).

### 3.2. Сравнительный анализ сопутствующей патологии у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Достоверность различий частоты встречаемости оцениваемой сопутствующей патологии (СД, ГБ, стабильной ИБС, ХСН 1 стадии) у больных ХОБЛ в исследуемых группах, с учетом категориального представления данных, оценивалась с применением критерия  $\chi^2$ . Результаты сравнительного анализа исследуемых групп по частоте встречаемости СД и ГБ представлены в таблице 3.5, таблице 3.6.

Таблица 3.5 – Частота встречаемости СД в исследуемых группах

	Нет СД		Есть СД	
	Абс.	%	Абс.	%
Группа 1 (n=90)	90	100,00	0	0,00
Группа 2 (n=92)	86	93,48	6	6,52
Группа 3 (n=88)	59	67,05	29	32,95

Таблица 3.6 – Частота встречаемости ГБ в исследуемых группах

	Нет ГБ		Есть ГБ	
	Абс.	%	Абс.	%
Группа 1 (n=90)	38	42,22	52	57,78
Группа 2 (n=92)	28	30,43	64	69,57
Группа 3 (n=88)	13	14,77	75	85,23

Результаты сравнительного анализа исследуемых групп по частоте встречаемости стабильной ИБС и ХСН 1 стадии представлены в таблице 3.7, таблице 3.8.

Таблица 3.7 – Частота встречаемости ИБС в исследуемых группах

	Нет ИБС		Есть ИБС	
	Абс.	%	Абс.	%
Группа 1 (n=90)	62	68,89	28	31,11
Группа 2 (n=92)	58	63,04	34	36,96
Группа 3 (n=88)	52	59,09	36	40,91

Таблица 3.8 – Частота встречаемости ХСН в исследуемых группах

	Нет ХСН		Есть ХСН	
	Абс.	%	Абс.	%
Группа 1 (n=90)	58	64,44	32	35,56
Группа 2 (n=92)	46	50,00	46	50,00
Группа 3 (n=88)	62	70,45	26	29,55

Встречаемость СД в группе больных ХОБЛ с избыточной массой тела была достоверно выше по сравнению с пациентами с нормальной массой тела ( $\chi^2=6,07$ ;  $p=0,0138$ ). По частоте встречаемости ГБ, стабильной ИБС и ХСН, указанные группы достоверно не различались ( $\chi^2=2,735$ ;  $p=0,0982$ ;  $\chi^2=0,692$ ;  $p=0,4055$ ;  $\chi^2=2,332$ ;  $p=0,1268$ , соответственно).

Встречаемость СД в группе больных ХОБЛ и ожирением была максимальной, и достоверно выше по сравнению с группой больных ХОБЛ и нормальной массой тела и составила 29 (32,95%) и 0 (0,0%), соответственно ( $\chi^2=35,43$ ,  $p=0,0000$ ). Встречаемость ГБ в группе больных ХОБЛ и ожирением также была достоверно выше по сравнению с группой больных ХОБЛ и нормальной массой тела ( $\chi^2=16,091$ ,  $p=0,0001$ ). По частоте встречаемости ИБС и ХСН данные группы достоверно не различались ( $\chi^2=1,855$ ,  $p=0,1732$ ;  $\chi^2=0,732$ ,  $p=0,3923$ , соответственно).

Встречаемость СД в группе больных ХОБЛ и ожирением была достоверно выше по сравнению с группой больных ХОБЛ с избыточной массой тела ( $\chi^2=20,063$ ;  $p=0,0000$ ). Встречаемость ГБ в группе больных ХОБЛ и ожирением также была достоверно выше по сравнению с группой больных ХОБЛ с избыточной массой

тела ( $\chi^2=6,273$ ;  $p=0,0123$ ). По частоте встречаемости ИБС, ХСН указанные группы достоверно не различались ( $\chi^2=0,602$ ;  $p=0,4376$ ;  $\chi^2=4,512$ ;  $p=0,075$ ).

### 3.3. Сравнительный анализ показателей спирометрии у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Сравнительная характеристика полученных результатов спирометрии представлена в таблице 3.9, таблице 3.10, таблице 3.11.

Таблица 3.9 – Сравнительная характеристика параметров спирометрии у больных в исследуемых группах 1 и 2

Показатель	Группа 1 (n=90)	Группа 2 (n=92)	F-отношение	Значение p
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	32,44±16,24	40,42±17,00 *	10,13	0,0017
ФЖЕЛ, % от должного	55,40±21,45	63,35±23,05*	5,60	0,0191
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % от должного	56,65±8,94	62,27±6,33*	23,18	0,0000

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p<0,05$ .

Таблица 3.10 – Сравнительная характеристика параметров спирометрии у больных в исследуемых группах 2 и 3

Показатель	Группа 2 (n=92)	Группа 3 (n=88)	F-отношение	Значение p
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	40,42±17,00	47,44±15,30*	8,30	0,0045
ФЖЕЛ, % от должного	63,35±23,05	74,72±19,78*	12,33	0,0006
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % от должного	62,27±6,33	63,09±8,19	0,54	0,4620

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p<0,05$ .

У больных ХОБЛ и избыточной массой по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела достоверно выше были средние значения ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ,

ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (F=10,13, p=0,0017; F=5,60, p=0,0191; F=23,18, p=0,0000, соответственно).

У больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ с избыточной массой тела достоверно выше были средние значения ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ (F=8,30, p=0,0045; F=12,33, p=0,0006, соответственно).

Таблица 3.11 – Сравнительная характеристика параметров спирометрии у больных в исследуемых группах 1 и 3

Показатель	Группа 1 (n=90)	Группа 3 (n=88)	F-отношение	Значение p
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	32,44±16,24	47,44±15,30*	39,78	0,0000
ФЖЕЛ, % от должного	55,40±21,45	74,72±19,78*	38,54	0,0000
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % от должного	56,65±8,94	63,09±8,19*	24,80	0,0000

Примечание: \* - различия достоверны при уровне p<0,05.

У больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела достоверно выше были средние значения ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (F=39,78, p=0,0000; F=38,54, p=0,0000; F=24,80, p=0,0000, соответственно).

Графически результаты сравнительного анализа по ОФВ<sub>1</sub> представлены: на рисунке 3.12.

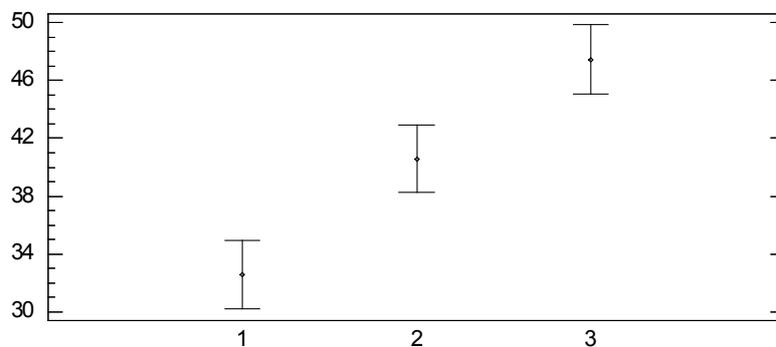


Рисунок 3.12 – Средние значения ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: ОФВ<sub>1</sub>, % от должного.

Результаты сравнительного анализа по ФЖЕЛ представлены на рисунке 3.13, по  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  – на рисунке 3.14.

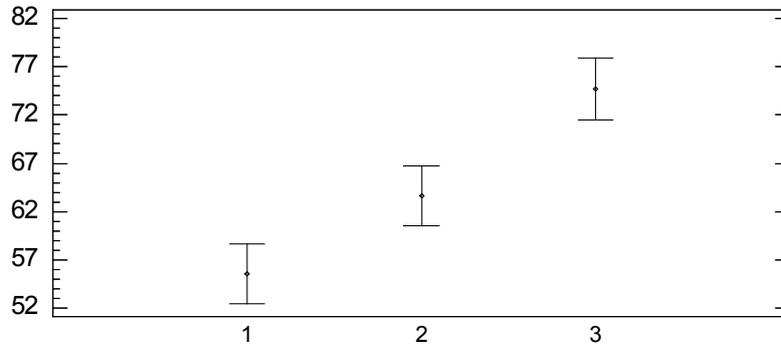


Рисунок 3.13 – Средние значения ФЖЕЛ у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: ФЖЕЛ, % от должного.

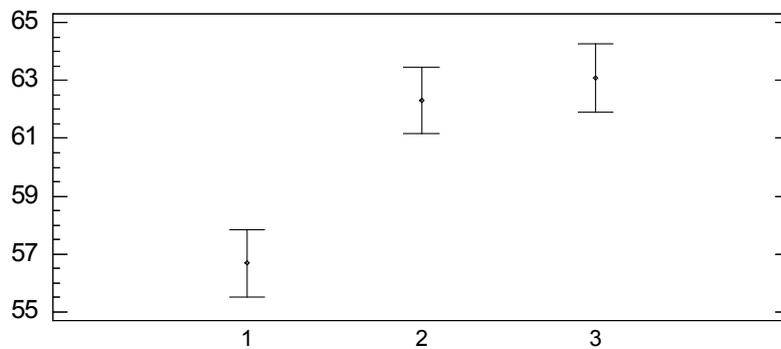


Рисунок 3.14 – Средние значения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y:  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , % от должного.

При этом выявлялась прямая корреляционная связь ИМТ и  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  ( $r = 0,38$ ,  $p=0,0000$ ;  $r = 0,36$ ,  $p=0,0000$ ;  $r = 0,31$ ,  $p=0,0000$ , соответственно) (рисунок 3.15, рисунок 3.16, рисунок 3.17).

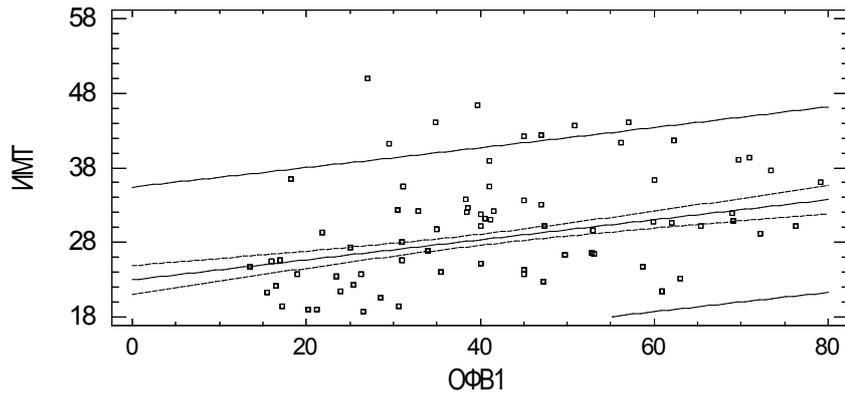


Рисунок 3.15 – Простая регрессионная модель корреляционной связи ИМТ и ОФВ<sub>1</sub>. По оси X - ОФВ<sub>1</sub>, % от должного; по оси Y – ИМТ, кг/м<sup>2</sup>.

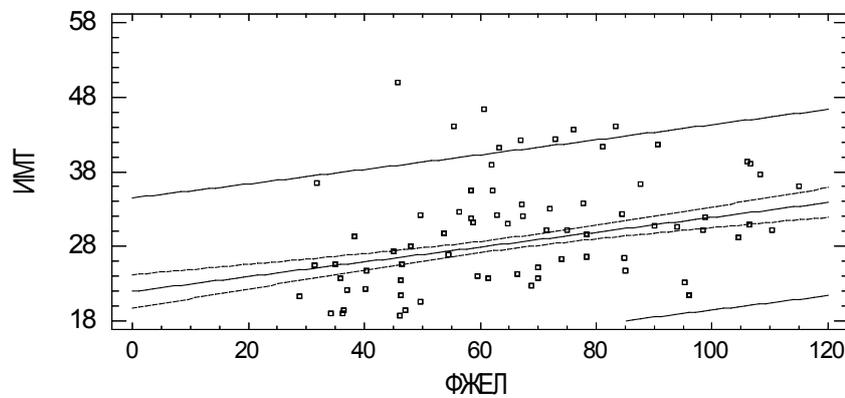


Рисунок 3.16 – Простая регрессионная модель корреляционной связи ИМТ и ФЖЕЛ. По оси X - ФЖЕЛ, % от должного; по оси Y – ИМТ, кг/м<sup>2</sup>.

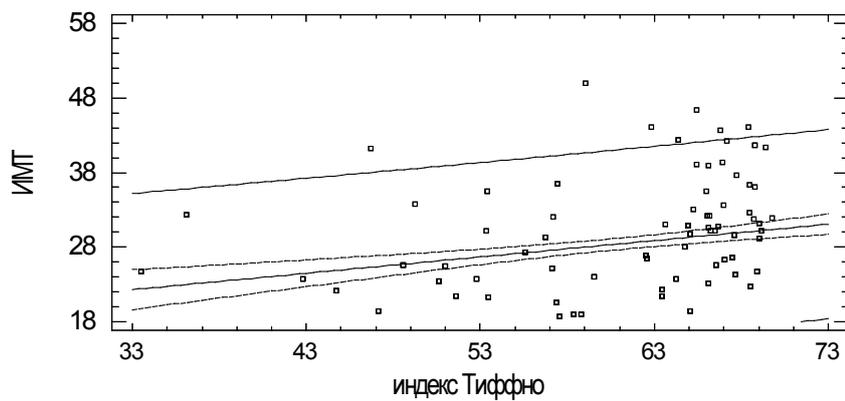


Рисунок 3.17 – Простая регрессионная модель корреляционной связи ИМТ и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. По оси X – ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, % от должного; по оси Y – ИМТ, кг/м<sup>2</sup>.

Различия исследуемых групп по распределению больных по степени бронхиальной обструкции (GOLD 1, 2, 3, 4), представлена в таблице 3.12.

**Таблица 3.12 – Распределение больных по степени бронхиальной обструкции GOLD в исследуемых группах**

	GOLD 1		GOLD 2		GOLD 3		GOLD 4	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Группа 1 (n=90)	0	0,00	18	20,00	16	17,78	56	62,22
Группа 2 (n=92)	0	0,00	32	34,78	41	44,57	19	20,65
Группа 3 (n=88)	0	0,00	31	35,23	50	56,82	7	7,95

С учетом полученных результатов спирометрии, группы больных ХОБЛ с нормальной массой тела и больных ХОБЛ и избыточной массой тела также достоверно различались по распределению больных по степени бронхиальной обструкции (GOLD 1, 2, 3, 4) ( $\chi^2=33,12$ ;  $p=0,0000$ ; Kendall's Tau b = -0,3389,  $p=0,0000$ ).

При этом, среди больных ХОБЛ и избыточной массой тела достоверно чаще встречались пациенты со степенью бронхиальной обструкции GOLD 2 и 3, чем среди больных ХОБЛ и нормальной массой тела. И наоборот – среди больных ХОБЛ и нормальной массой тела достоверно чаще преобладали пациенты со степенью бронхиальной обструкции GOLD 4. Пациентов со степенью бронхиальной обструкции GOLD 1 в исследуемых группах не было (рисунок 3.18).

Аналогичная тенденция наблюдалась при проведении сравнительного анализа групп больных ХОБЛ с нормальной массой тела и пациентов с ХОБЛ и ожирением, которые также достоверно различались по распределению больных по степени бронхиальной обструкции (GOLD 1, 2, 3, 4) ( $\chi^2=59,060$ ;  $p=0,0000$ ; Kendall's Tau b = -0,4347,  $p=0,0000$ ).

При этом, среди больных ХОБЛ и ожирением достоверно чаще встречались пациенты со степенью бронхиальной обструкции GOLD 2 и 3, чем среди больных ХОБЛ и нормальной массой тела. И наоборот – среди больных ХОБЛ и нормальной

массой тела достоверно чаще преобладали пациенты со степенью бронхиальной обструкции GOLD 4.

Группы больных ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением также достоверно различались по распределению больных по степени обструкции ( $\chi^2=6,359$ ;  $p=0,0416$ ). Так как значение  $p<0,05$ , была отвергнута гипотеза о том, что частота встречаемости той или иной степени бронхиальной обструкции GOLD у больных ХОБЛ не связана с наличием ожирения или избыточной массы тела при 95,0% доверительном интервале.

Таким образом, исследуемые группы 2 и 3 достоверно различались по частоте той или иной степени бронхиальной обструкции GOLD. Для определения степени выраженности и направленности этой связи использовался коэффициент Kendall's Tau b (Kendall's Tau b = -0,0787,  $p=0,2708$ ). Так как уровень значимости  $p>0,05$ , достоверно определить направление связи не возможно, однако визуально по графику (рисунок 3.18) и, исходя из данных таблицы 3.12, у больных ХОБЛ и ожирением степень бронхиальной обструкции GOLD 3 встречалась чаще, чем у больных с избыточной массой тела. В отношении степени бронхиальной обструкции GOLD 4 наблюдалась обратная тенденция.

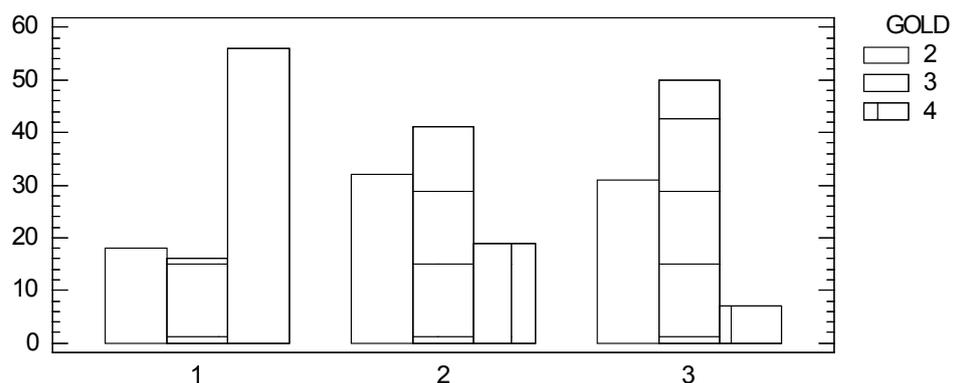


Рисунок 3.18 – Распределение больных в исследуемых группах по степени бронхиальной обструкции GOLD. По оси X: группы больных. По оси Y: количество больных ХОБЛ в исследуемых группах

### 3.4. Сравнительный анализ качества жизни, выраженности тревоги и депрессии у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Сравнительная характеристика исследуемых групп по уровню качества жизни по результатам опросника SF-36 представлена в таблице 3.13, таблице 3.14, таблице 3.15. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о статистически достоверном более высоком качестве жизни больных ХОБЛ с нормальной массой тела по сравнению с пациентами с ХОБЛ и избыточной массой тела по шкалам SF-36, определяющим как физический компонент здоровья (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ( $F=8,71$ ,  $p=0,0017$ )), так и психологический компонент здоровья (жизненная активность ( $F=9,61$ ,  $p=0,0023$ ), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ( $F=8,71$ ,  $p=0,0036$ )). По другим шкалам опросника SF-36 группы 1 и 2 достоверно не различались. Графически результаты сравнительного анализа качества жизни больных ХОБЛ с нормальной массой тела и избыточной массой тела представлены на рисунке 3.20.

Таблица 3.13 – Сравнительная характеристика результатов оценки качества жизни по опроснику SF-36 у больных в исследуемых группах 1 и 2

Шкала SF-36	Группа 1 (n=90)	Группа 2 (n=92)	F-отношение	Значение p
BP	70,39±39,06	60,90±38,32	2,64	0,1060
GH	38,55±11,14	35,61±10,60	3,20	0,0755
MH	59,59±13,71	60,18±13,95	0,08	0,7772
PF	33,07±30,49	26,48±25,16	2,45	0,1196
RE	37,97±28,37	33,26±12,5 *	8,71	0,0036
RP	35,39±21,59	25,35±6,82 *	10,13	0,0017
SF	54,26±22,33	56,64±20,39	2,27	0,1336
VT	43,69±14,94	36,99±13,72 *	9,61	0,0023

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p<0,05$ .

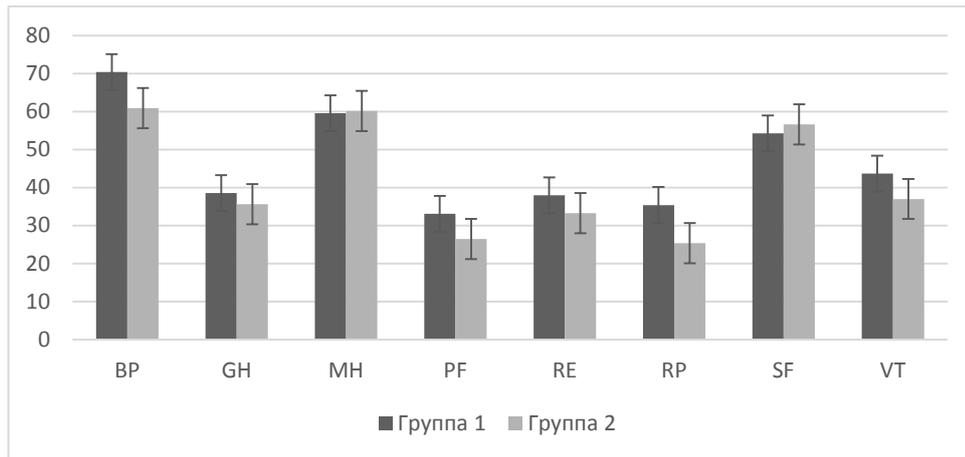


Рисунок 3.20 – Сравнительная характеристика результатов оценки качества жизни по опроснику SF-36 у больных в исследуемых группах 1 и 2. Примечание: группа 1 – больные ХОБЛ с нормальной массой тела, группа 2 – больные ХОБЛ с избыточной массой тела.

Статистически достоверное более высокое качество жизни больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с пациентами с ХОБЛ и избыточной массой тела наблюдалось только по шкале RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) ( $F=16,12$ ,  $p=0,0001$ ). По другим шкалам опросника SF-36 исследуемые группы не различались.

Таблица 3.14 – Сравнительная характеристика результатов оценки качества жизни по опроснику SF-36 у больных в исследуемых группах 2 и 3

Шкала SF-36	Группа 2 (n=92)	Группа 3 (n=88)	F-отношение	Значение p
BP	60,90±38,32	56,61±29,31	0,70	0,4048
GH	35,61±10,60	34,72±14,32	0,22	0,6371
MH	60,18±13,94	56,41±16,43	2,70	0,1024
PF	26,47±25,15	30,57±23,53	1,24	0,2668
RE	33,26±12,50	42,52±35,60 *	16,12	0,0001
RP	25,35±6,81	24,24±11,36	1,48	0,2258
SF	59,09±20,12	56,64±20,39	0,64	0,4249
VT	36,98±13,72	38,23±12,15	0,41	0,5232

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p<0,05$ .

Графически результаты сравнительного анализа качества жизни больных ХОБЛ с избыточной массой тела и ожирением представлены на рисунке 3.21.

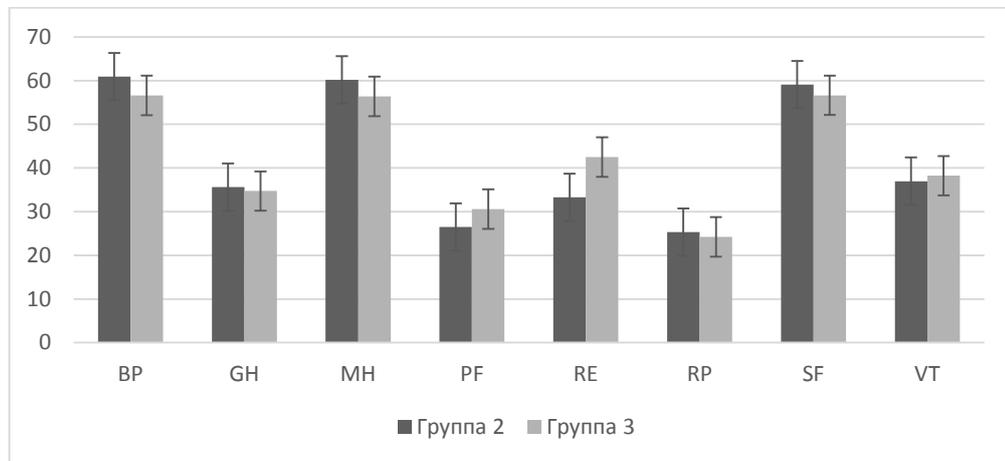


Рисунок 3.21 – Сравнительная характеристика результатов оценки качества жизни по опроснику SF-36 у больных в исследуемых группах 2 и 3. Примечание: группа 2 – больные ХОБЛ с избыточной массой тела, группа 3 - больные ХОБЛ с ожирением.

Таблица 3.15 – Сравнительная характеристика результатов оценки качества жизни по опроснику SF-36 у больных в исследуемых группах 1 и 3

Шкала SF-36	Группа 1 (n=90)	Группа 2 (n=90)	F-отношение	Значение p
BP	70,39±39,06	56,61±29,31*	7,00	0,0089
GH	38,55±11,14	34,72±14,32*	3,92	0,0493
MH	59,59±13,71	56,41±16,43	1,95	0,1649
PF	33,07±30,49	30,57±23,53	0,37	0,5434
RE	37,97±28,37	42,52±35,60	1,41	0,2359
RP	35,39±21,59	24,24±11,36*	5,00	0,0266
SF	54,26±22,33	56,64±20,39	0,55	0,4602
VT	43,69±14,94	38,23±12,15*	7,06	0,0086

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p < 0,05$ .

У больных ХОБЛ с нормальной массой тела по сравнению с пациентами с ХОБЛ и ожирением наблюдалось статистически достоверное более высокое

качество жизни по шкалам SF-36, определяющим как физический компонент здоровья (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ( $F=5,00$ ,  $p=0,0266$ ), интенсивность боли ( $F=7,00$ ,  $p=0,0089$ ), общее состояние здоровья ( $F=3,92$ ,  $p=0,0493$ )), так и психологический компонент здоровья (жизненная активность ( $F=7,06$ ,  $p=0,0086$ )) (рисунок 3.22).

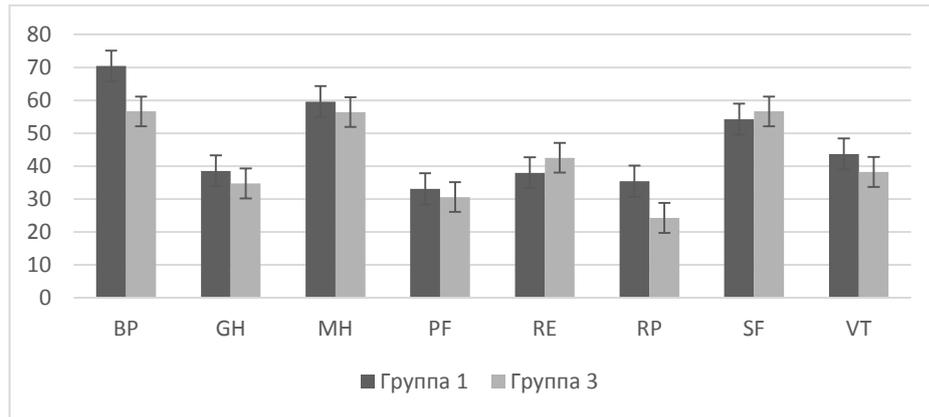


Рисунок 3.22 – Сравнительная характеристика результатов оценки качества жизни по опроснику SF-36 у больных в исследуемых группах 1 и 3. Примечание: группа 1 – больные ХОБЛ с нормальной массой тела, группа 3 - больные ХОБЛ с ожирением.

Выраженность тревоги по опроснику HADS у больных ХОБЛ с нормальной массой тела была больше, чем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела, и составила  $6,25 \pm 4,36$  и  $4,43 \pm 4,32$  баллов, соответственно (рисунок 3.23). При этом значение F-отношения квадрата среднего значения выраженности тревоги по шкале HADS между группами к квадрату среднего внутри групп оказалось равным 9,71, при уровне значимости  $p=0,0061$ , что свидетельствует о статистически значимых различиях по данному параметру между сравниваемыми группами при 95,0% доверительном интервале.

Выраженность тревоги по опроснику HADS у больных ХОБЛ с избыточной массой тела была немного меньше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составила  $4,43 \pm 4,32$  и  $4,5 \pm 2,96$  баллов, соответственно. При этом различия не были статистически достоверными ( $F=0,01$ ,  $p=0,9031$ ).

Выраженность тревоги по опроснику HADS у больных ХОБЛ с нормальной массой тела была больше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составила  $6,25 \pm 4,36$  и  $4,5 \pm 2,96$  баллов, соответственно. При этом значение F-отношения квадрата среднего значения выраженности тревоги по шкале HADS между группами к квадрату среднего внутри групп оказалось равным 9,71, при уровне значимости  $p=0,0021$ , что свидетельствует о статистически значимых различиях по данному параметру между сравниваемыми группами при 95,0% доверительном интервале.

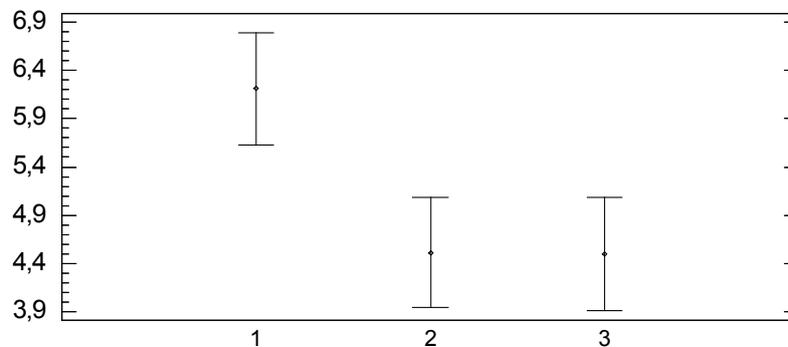


Рисунок 3.23 – Средние значения выраженности тревоги по опроснику HADS у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: выраженность тревоги по шкале HADS в баллах.

Уровень депрессии по опроснику HADS у больных ХОБЛ с нормальной массой тела был больше, чем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела, и составила  $6,64 \pm 3,72$  и  $5,75 \pm 3,68$  баллов, соответственно (рисунок 3.24). При этом значение F-отношения квадрата среднего значения выраженности депрессии по шкале HADS между группами к квадрату среднего внутри групп оказалось равным 2,52, при уровне значимости  $p=0,1144$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий по данному параметру между сравниваемыми группами при 95,0% доверительном интервале.

Уровень депрессии по опроснику HADS у больных ХОБЛ с избыточной массой тела был несколько ниже, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составила

5,75±3,68 и 6,05±3,05 баллов, соответственно. При этом различия не были статистически достоверными ( $F=0,34$ ,  $p=0,5632$ ).

Уровень депрессии по опроснику HADS у больных ХОБЛ с нормальной массой тела был статистически недостоверно больше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составила 6,64±3,72 и 6,05±3,05 баллов, соответственно ( $F=1,33$ ,  $p=0,2506$ ).

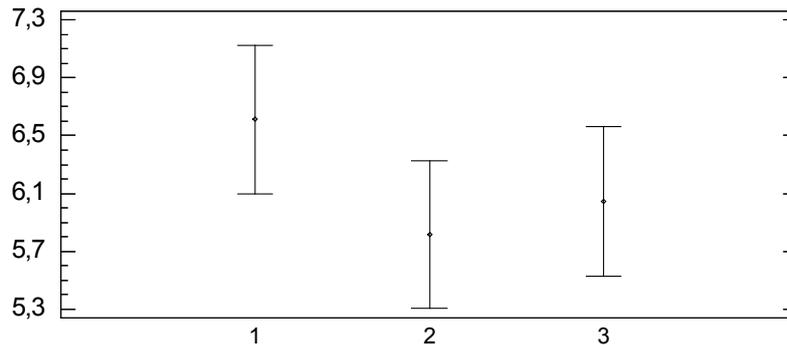


Рисунок 3.24 – Средние значения уровня депрессии по опроснику HADS у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: выраженность депрессии по шкале HADS в баллах.

### 3.5. Сравнительный анализ толерантности к физической нагрузке и индекса BODE у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Пройденное расстояние в ТШХ (6MWD) у больных ХОБЛ с нормальной массой тела было немного меньше, чем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела, и составило 251,58±183,54 м и 260,35±150,21 м, соответственно (рисунок 3.25). Однако, при этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между группами к квадрату среднего внутри групп оказалось равным 0,45, при уровне значимости  $p=0,7290$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий по данному параметру между сравниваемыми группами при 95,0% доверительном интервале.

Пройденное расстояние в ТШХ у больных ХОБЛ с избыточной массой тела была меньше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составило 260,35±150,21 м и

293,34±124,89 м, соответственно. Однако, различия между группами не были статистически достоверными ( $F=2,51$ ,  $p=0,1150$ ).

Пройденное расстояние в ТШХ у больных ХОБЛ с нормальной массой тела было меньше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составило 251,58±183,54 м и 293,34±124,89 м, соответственно. Однако, также статистически недостоверно ( $F=3,11$ ,  $p=0,0794$ ).

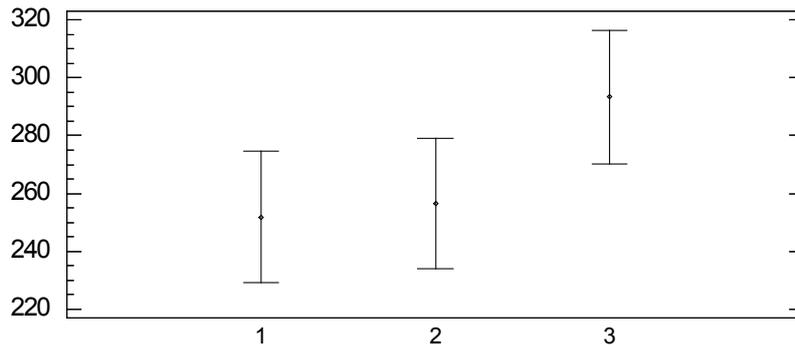


Рисунок 3.25 – Средние значения 6MWD у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: 6MWD, м.

Среднее значение соотношения пройденного расстояния в ТШХ к должному с поправкой на пол, возраст и ИМТ ( $6MWD/6MWD_i$ , %) у больных ХОБЛ с нормальной массой тела было несколько меньше, чем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела, и составила 43,09±30,53 % и 48,78±26,93 %, соответственно (рисунок 3.26). При этом различия не были статистически достоверными ( $F=1,72$ ,  $p=0,1916$ ).

Среднее значение  $6MWD/6MWD_i$  у больных ХОБЛ с избыточной массой тела было меньше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составила 48,78±26,93 % и 61,46±26,35 %, соответственно. При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между группами к квадрату среднего внутри групп оказалось равным 9,97, при уровне значимости  $p=0,0019$ , что свидетельствует о статистически значимых различиях по данному параметру между сравниваемыми группами при 95,0% доверительном интервале.

Среднее значение  $6MWD/6MWDi$  у больных ХОБЛ с нормальной массой тела было меньше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составила  $43,09 \pm 30,53$  % и  $61,46 \pm 26,35$  %, соответственно. При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между группами к квадрату среднего внутри групп оказалось равным 18,26, при уровне значимости  $p=0,0000$ , что также свидетельствует о статистически значимых различиях по данному параметру между сравниваемыми группами при 95,0% доверительном интервале.

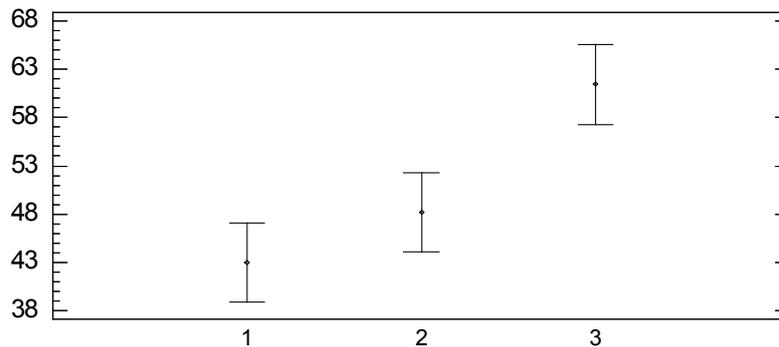


Рисунок 3.26 – Средние значения  $6MWD/6MWDi$  у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y:  $6MWD/6MWDi$ , %.

При этом наблюдалась прямая корреляция между  $6MWD/6MWDi$  и ИМТ ( $r=0,53$ ,  $p=0,001$ ) (рисунок 3.27), но более выраженная – между  $6MWD/6MWDi$  и FFMi ( $r=0,87$ ,  $p=0,0000$ ) (рисунок 3.28).

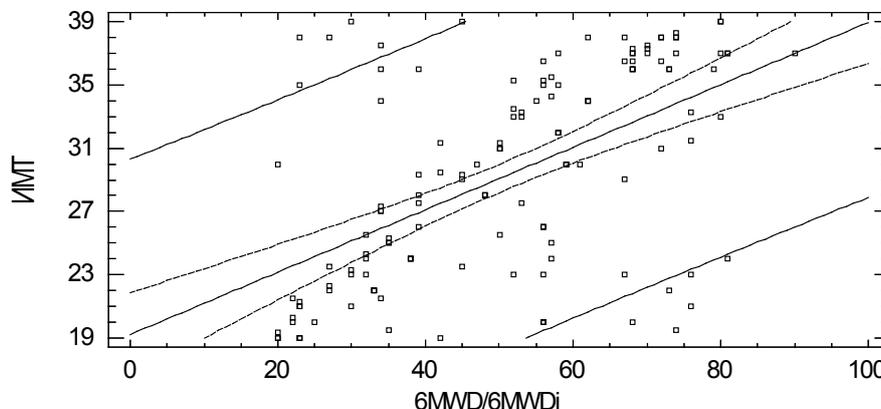


Рисунок 3.27 – Простая регрессионная модель корреляционной связи ИМТ и  $6MWD/6MWDi$ . По оси X -  $6MWD/6MWDi$ , %, по оси Y – ИМТ,  $кг/м^2$ .

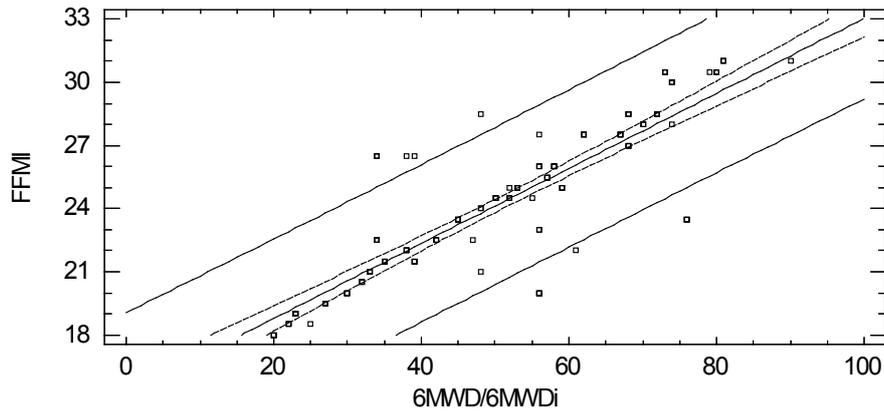


Рисунок 3.28 – Простая регрессионная модель корреляционной связи FFMI и 6MWD/6MWDi. По оси X - 6MWD/6MWDi, %, по оси Y – FFMI, кг/м<sup>2</sup>.

Значения ЧСС как до, так и сразу после выполнения теста у больных в исследуемых группах достоверно не различались (таблица 3.16). При этом в процессе проведения ТШХ устройством не было зафиксировано превышения субмаксимальных значений этого параметра ни у одного испытуемого.

Таблица 3.16 – Сравнительная характеристика параметров ТШХ у больных ХОБЛ в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n=90)	Группа 2 (n=92)	Группа 3 (n=88)
6MWD, м	251,58 ± 183,54	260,35 ± 150,21	293,34 ± 124,89
6MWD/6MWDi, %	43,09±30,53	48,78±26,93	61,46±26,35 *
ЧСС до теста, уд/мин	86,1±15,2	87,8 ± 17,3	81,3 ± 15,9
ЧСС после теста, уд/мин	109,4±17,2	115,1 ± 14,8	110,3 ± 16,4
SpO <sub>2</sub> до теста, %	93,7±2,4	94,9±2,6	95,2±2,7
SpO <sub>2</sub> после теста, %	89,2±2,1	92,1±3,3 *	93,2±3,6 *

Примечание: \* - различия достоверны при уровне p<0,05.

До начала теста исследуемые группы не различались по уровню SpO<sub>2</sub>. Однако, по результатам сравнительного анализа данный параметр сразу после

поведения ТШХ был достоверно ниже у больных с нормальной массой тела ( $p=0,012$ ).

Значения индекса BODE у больных ХОБЛ и нормальной массой тела были выше, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела, и составили в среднем  $6,23\pm 2,81$  и  $5,31\pm 2,37$  баллов, соответственно (рисунок 3.29). При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного параметра между группами к квадрату среднего внутри групп оказалось равным 5,014, при уровне значимости  $p=0,0247$ , что свидетельствует о статистически значимых различиях между сравниваемыми группами при 95,0% доверительном интервале.

Значения индекса BODE у больных ХОБЛ и избыточной массой тела были достоверно выше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, и составили в среднем  $5,31\pm 2,37$  и  $4,53\pm 2,11$  баллов, соответственно ( $F=5,16$ ,  $p=0,0644$ ).

Значения индекса BODE у больных ХОБЛ и нормальной массой тела были выше, чем у больных ХОБЛ с ожирением, и составили в среднем  $6,23\pm 2,81$  и  $4,53\pm 2,11$  баллов, соответственно. При этом различия также были статистически достоверны ( $F=20,06$ ,  $p=0,0000$ ).

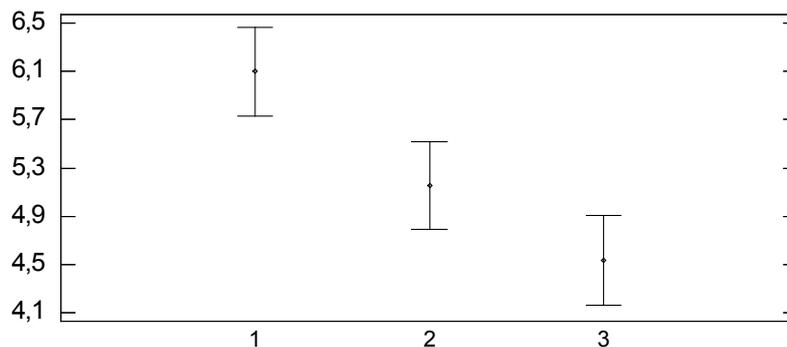


Рисунок 3.29 – Средние значения индекса BODE у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: индекс BODE, баллы.

## ГЛАВА 4. НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХОБЛ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ

### 4.1. Сравнительный анализ антропометрических показателей, композиционного состава тела у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Сравнительный анализ композиционного состава тела больных ХОБЛ в исследуемых группах с определением % жировой ткани, % мышечной массы, % воды, % костной массы, FFM, FFMI, нормализованного FFMI, а также данные антропометрического исследования с определением окружности талии, окружности бедер и их соотношения представлены в таблице 4.1, таблице 4.2.

**Таблица 4.1 – Сравнительная характеристика параметров композиционного состава организма больных ХОБЛ в исследуемых группах 1 и 2**

Показатель	Группа 1 (n=90)	Группа 2 (n=92)	F-отношение	Значение p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,02±1,87	26,95±1,63 *	348,88	0,0000
FFM, кг	54,49±9,8	61,00±8,65 *	22,59	0,0000
FFMI, кг/м <sup>2</sup>	18,48±1,9	21,32±2,78 *	64,39	0,0000
FFMI норм., кг/м <sup>2</sup>	19,03±1,73	21,98±2,86 *	70,99	0,0000
% жира	15,75±7,95	21,44±10,92 *	15,60	0,0001
% мышц	48,78±9,64	55,53±9,86 *	21,04	0,0000
% воды	53,38±3,94	48,19±4,65 *	63,78	0,0000
% костной массы	4,09±1,15	3,15±1,51	2,56	0,1117
ОТ, см	86,93 ±13,09	96,34±15,28 *	19,24	0,0000
ОБ, см	95,30 ±5,15	91,74±21,68	2,26	0,1349
ОТ/ОБ	0,90 ±0,13	1,14±0,45 *	21,26	0,0000

Примечание: \* - различия достоверны при уровне p<0,05.

У больных ХОБЛ и нормальной массой тела % жира и, что важно, % мышц были достоверно меньше по сравнению с больными ХОБЛ с избыточной массой тела ( $F=15,60$ ,  $p=0,0001$ ;  $F=21,04$ ,  $p=0,0000$ , соответственно). То же касается ОТ и ОТ/ОБ ( $F=19,24$ ,  $p=0,0000$ ;  $F=21,26$ ,  $p=0,0000$ , соответственно), но не ОБ, которая недостоверно была даже немного выше у больных ХОБЛ и нормальной массой тела. У больных ХОБЛ и избыточной массой тела по сравнению с больными ХОБЛ и нормальной массой тела, были также достоверно выше FFM и FFMI ( $F=22,59$ ,  $p=0,0000$ ;  $F=64,39$ ,  $p=0,0000$ , соответственно).

**Таблица 4.2 – Сравнительная характеристика параметров композиционного состава организма больных ХОБЛ в исследуемых группах 2 и 3**

Показатель	Группа 2 (n=92)	Группа 3 (n=88)	F-отношение	Значение p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,95±1,63	35,95±5,28 *	233,01	0,0000
FFM, кг	61,00±8,65	60,89±14,19	0,00	0,9490
FFMI, кг/м <sup>2</sup>	21,32±2,78	20,89±3,67	0,60	0,4379
FFMI норм., кг/м <sup>2</sup>	21,98±2,86	21,47±4,44	0,86	0,3541
% жира	21,44±10,92	41,54±11,33 *	143,46	0,0000
% мышц	55,53±9,86	47,25±22,84 *	9,73	0,0021
% воды	48,19±4,65	43,65±11,96 *	11,01	0,0011
% костной массы	3,15±1,51	6,24±4,76 *	33,53	0,0000
ОТ, см	96,34±15,28	123,90± 11,74 *	180,10	0,0000
ОБ, см	91,74±21,68	101,58±22,91 *	8,57	0,0039
ОТ/ОБ	1,14±0,45	1,30±0,44 *	5,64	0,0186

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p<0,05$ .

Из параметров композиционного состава организма группы больных ХОБЛ с нормальной массой или ожирением достоверно отличались по % жира (закономерно больше у больных ХОБЛ и ожирением) ( $F=305,36$ ,  $p=0,0000$ ) и % воды (больше у больных ХОБЛ и нормальной массой тела) ( $F=52,54$ ,  $p=0,0000$ ).

При этом по % мышц указанные группы не различались ( $F=0,33$ ,  $p=0,5636$ ). У больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ и нормальной массой тела были выявлены статистически достоверно более высокие уровни FFM и FFMI ( $F=12,30$ ,  $p=0,0006$ ;  $F=22,68$ ,  $p=0,0000$ , соответственно). Окружность талии, бедер и их соотношение также закономерно были больше у больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ и нормальной массой тела ( $F=388,85$ ,  $p=0,0000$ ;  $F=6,28$ ,  $p=0,0131$ ,  $F=62,98$ ,  $p=0,0000$ , соответственно).

Группы больных ХОБЛ и избыточной массой тела и больных ХОБЛ и ожирением достоверно отличались по % жира, костной массы (больше у больных ХОБЛ и ожирением) ( $F=143,46$ ,  $p=0,0000$ ;  $F=33,53$ ,  $p=0,0000$ ) и % мышц и воды (больше у больных ХОБЛ и избыточной массой тела) ( $F=9,73$ ,  $p=0,0021$ ;  $F=11,01$ ,  $p=0,0011$ , соответственно) (таблица 4.3).

**Таблица 4.3 – Сравнительная характеристика параметров композиционного состава организма больных ХОБЛ в исследуемых группах 1 и 3**

Показатель	Группа 1 (n=90)	Группа 3 (n=88)	F-отношение	Значение p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,02±1,87	35,95±5,28 *	544,07	0,0000
FFM, кг	54,49±9,8	60,89±14,18 *	12,30	0,0006
FFMI, кг/м <sup>2</sup>	18,48±1,9	20,89±4,41 *	22,68	0,0000
FFMI норм., кг/м <sup>2</sup>	19,03±1,73	21,47±4,44 *	23,52	0,0000
% жира	15,75±7,95	41,54±11,33 *	305,36	0,0000
% мышц	48,78±9,64	47,25±22,84	0,33	0,5636
% воды	53,38±3,94	43,65±11,96 *	52,54	0,0000
% костной массы	4,09±1,15	6,24±4,76	1,25	0,2651
ОТ, см	86,93 ±13,09	123,90± 11,74 *	388,85	0,0000
ОБ, см	95,30 ±5,15	101,58±22,91 *	6,28	0,0131
ОТ/ОБ	0,90 ±0,13	1,30±0,44 *	62,98	0,0000

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p<0,05$ .

Подобное распределение отдельных компонентов состава тела, возможно объясняет отсутствие статистически значимых различий данных групп по FFM и FFMI ( $F=0,00$ ,  $p=0,9490$ ;  $F=0,60$ ,  $p=0,4379$ , соответственно). Окружность талии, бедер и их соотношение достоверно были больше у больных ХОБЛ и ожирением ( $F=180,10$ ,  $p=0,0000$ ;  $F=8,57$ ,  $p=0,0039$ ,  $F=5,64$ ,  $p=0,0186$ , соответственно).

Графически результаты сравнительного анализа исследуемых групп по ИМТ и FFM представлены на рисунке 4.1 и рисунке 4.2.

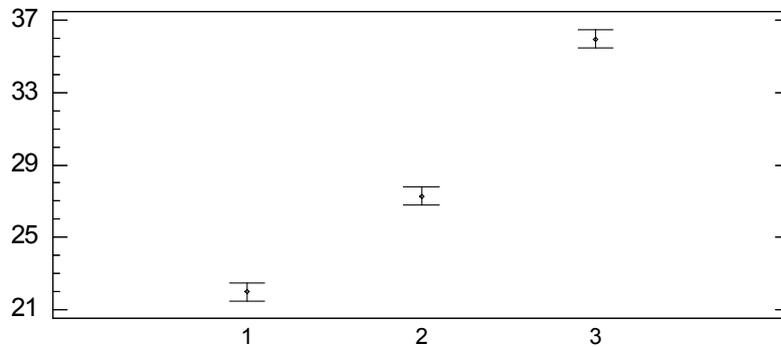


Рисунок 4.1 – Средние значения ИМТ у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X – группы больных. По оси Y: уровень ИМТ, кг/м<sup>2</sup>.

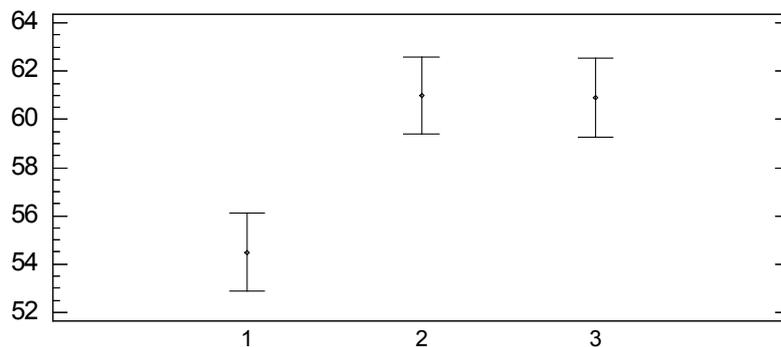


Рисунок 4.2 – Средние значения FFM у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень FFMI, кг.

Результаты сравнительного анализа исследуемых групп по FFMI, нормализованному FFMI и % жировой ткани представлены на рисунке 4.3, рисунке 4.4, рисунке 4.5.

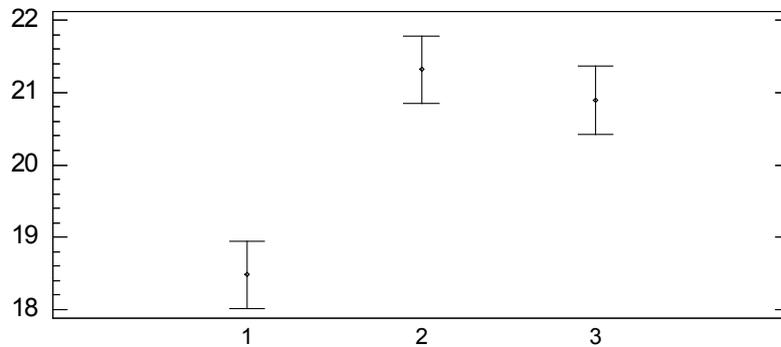


Рисунок 4.3 – Средние значения FFMI у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень FFMI, кг/м<sup>2</sup>.

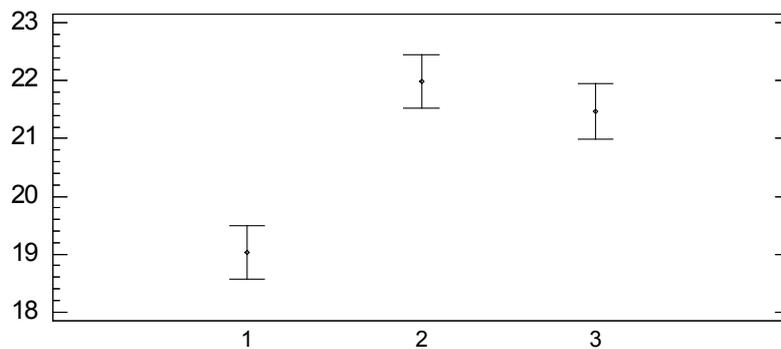


Рисунок 4.4 – Средние значения нормализованного FFMI у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень FFMI нормализованный, кг/м<sup>2</sup>.

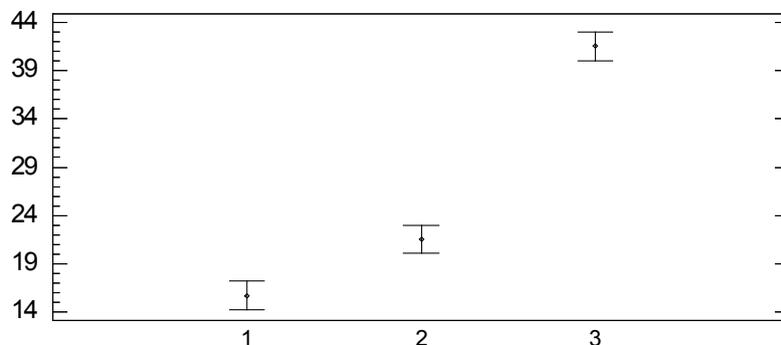


Рисунок 4.5 – Средние значения уровня процентного содержания жира у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень процентного содержания жира.

Результаты сравнительного анализа исследуемых групп по % мышечной массы, воды и костей представлены на рисунке 4.6, рисунке 4.7, рисунке 4.8.

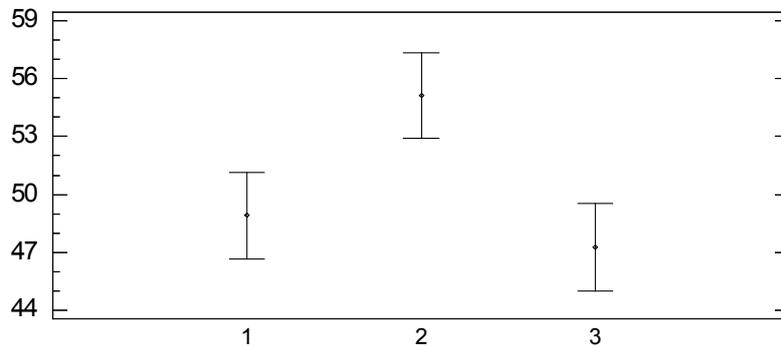


Рисунок 4.6 – Средние значения уровня % мышечной массы у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень процентного содержания мышечной массы.

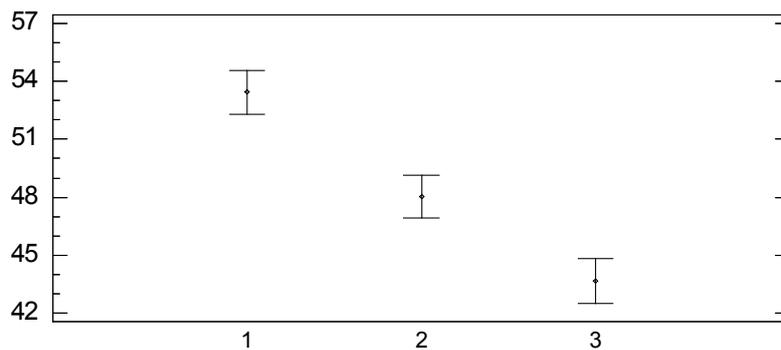


Рисунок 4.7 – Средние значения уровня процентного содержания воды у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень процентного содержания воды.

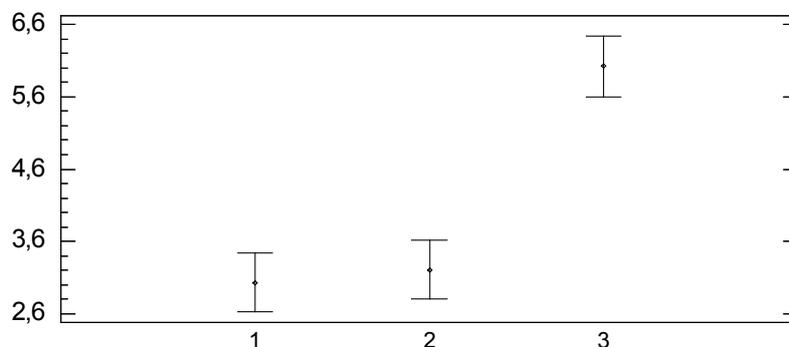


Рисунок 4.8 – Средние значения уровня процентного содержания костной массы у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень процентного содержания костной массы.

Результаты сравнительного анализа исследуемых групп по отношению ОТ/ОБ представлены на рисунке 4.9.

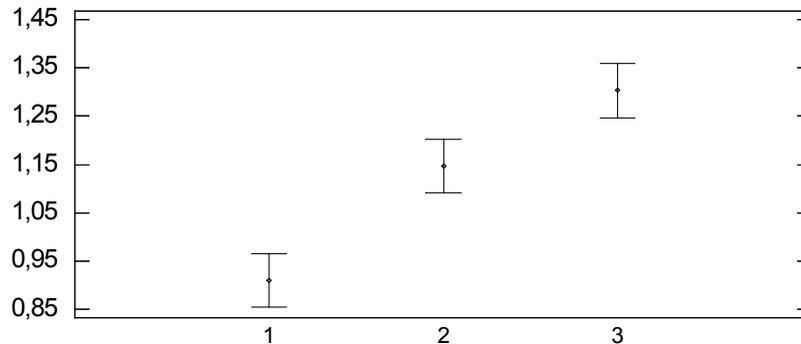


Рисунок 4.9 – Средние значения ОТ/ОБ у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: ОТ/ОБ.

#### **4.2. Сравнительный анализ цитокинового профиля, специфических биомаркеров легочной патологии у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением**

Различия исследуемых групп по уровню маркеров системного воспаления и цитокинового профиля, маркеров легочной патологии оценивалось с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) при нормальном распределении данных в выборка, в противном случае – с применением критерия Mann-Whitney попарно.

У больных ХОБЛ с избыточной массой тела по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела достоверно выше были уровни эластазы, TNF-R2, интерферона- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 ( $F=4,34$ ,  $p=0,0386$ ;  $F=15,15$ ,  $p=0,0001$ ;  $U=1760,5$ ,  $p=0,0000$ ;  $U=720,00$ ,  $p=0,0083$ ;  $U=695,0$ ,  $p=0,0398$ , соответственно). При этом, уровни  $\alpha 1$ -антитрипсина и ИЛ-8 достоверно выше были у пациентов с ХОБЛ и нормальной массой тела ( $F=6,25$ ,  $p=0,0133$ ;  $U=-821,0$ ,  $p=0,0151$ , соответственно). По уровню СРБ, ИЛ-4, ИЛ-10, TNF-R1, сурфактантного белка D данные группы

достоверно не различались ( $U=304,5$ ,  $p=0,3446$ ;  $F=0,63$ ,  $p=0,4277$ ;  $F=1,51$ ,  $p=0,2214$ ;  $F=0,65$ ,  $p=0,4218$ ;  $F=0,0$ ,  $p=0,9884$ , соответственно) (таблица 4.4, таблица 4.5).

**Таблица 4.4 – Сравнительная характеристика результатов оценки биомаркеров легочной патологии, системного воспаления и цитокинового профиля у больных в исследуемых группах 1 и 2**

Показатель	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=60)	F- отношение	Значение p
$\alpha 1$ -антитрипсин, мкг/л	2780,61±1799,4	2163,98±1453,92 *	6,25	0,0133
Эластаза, нг/мл	269,06±215,26	344,73±259,71 *	4,34	0,0386
Сурфактантный белок D, нг/мл	174,61±98,28	174,43±61,37	0,00	0,9884
TNF-R1, пг/мл	147,598±54,353	141,52±45,24	0,65	0,4218
TNF-R2, пг/мл	268,261±103,21	323,26±83,19 *	15,15	0,0001
ИЛ-10, пг/мл	170,776±92,839	185,21±59,67	1,51	0,2214
ИЛ-4, пг/мл	12,162±9,38573	11,11±7,99	0,63	0,4277

Примечание: данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение; \* - различия достоверны при уровне  $p<0,05$ .

**Таблица 4.5 – Сравнительная характеристика результатов оценки маркеров системного воспаления и цитокинового профиля у больных в исследуемых группах 1 и 2 (продолжение)**

Показатель	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=60)	Значение критерия Mann- Whitney	Значение p
СРБ, мг/л	0,001 (0,001; 0,4885)	0,1088 (0,001; 0,69185)	304,5	0,3446
интерферон- $\gamma$ , пг/мл	0,001 (0,001; 1,379)	5,401 (0,001; 12,76) *	1760,5	0,0000
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	0,001 (0,001; 0,001)	0,001 (0,001; 0,5967) *	720,0	0,0083
ИЛ-6, пг/мл	22,31 (4,877; 40,85)	32,36 (8,59; 44,81) *	695,0	0,0398
ИЛ-8, пг/мл	20,795 (16,62; 35,41)	19,97 (15,29; 23,1) *	-821,0	0,0151

Примечание: данные представлены в виде медиана, в скобках указаны верхний и нижний квартили; \* - различия достоверны при уровне  $p<0,05$ .

У больных ХОБЛ и избыточной массой тела по сравнению с больными ХОБЛ и ожирением достоверно выше были уровни эластазы, интерферона- $\gamma$  ( $F=7,82$ ,  $p=0,0058$ ;  $U=-970,0$ ,  $p=0,0031$ , соответственно). И наоборот, уровни  $\alpha 1$ -антитрипсина, TNF-R1, TNF-R2, СРБ достоверно выше были у пациентов с ХОБЛ и ожирением ( $F=8,22$ ,  $p=0,0047$ ;  $F=10,02$ ,  $p=0,0018$ ;  $F=4,37$ ,  $p=0,0382$ ;  $U=808,0$ ,  $p=0,0148$ , соответственно).

При этом, значения ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  у больных с данных группах достоверно не различались ( $F=1,97$ ,  $p=0,1621$ ;  $U=-80$ ,  $p=0,8139$ ;  $U=320,0$ ,  $p=0,3443$ ;  $U=-38,0$ ,  $p=0,8975$ , соответственно). По уровню сурфактантного белка D исследуемые группы также не различались ( $F=0,01$ ,  $p=0,9395$ ) (таблица 4.6, таблица 4.7).

**Таблица 4.6 – Сравнительная характеристика результатов оценки биомаркеров легочной патологии, системного воспаления и цитокинового профиля у больных в исследуемых группах 2 и 3**

Показатель	Группа 2 (n=60)	Группа 3 (n=60)	F- отношение	Значение p
$\alpha 1$ -антитрипсин, мкг/л	2163,98 $\pm$ 1453,92	2823,0 $\pm$ 1592,6 *	8,22	0,0047
Эластаза, нг/мл	344,73 $\pm$ 259,71	246,09 $\pm$ 200,19 *	7,82	0,0058
Сурфактантный белок D, нг/мл	174,43 $\pm$ 61,37	175,31 $\pm$ 89,62	0,01	0,9395
TNF-R1, пг/мл	141,52 $\pm$ 45,24	180,14 $\pm$ 104,65 *	10,02	0,0018
TNF-R2, пг/мл	323,26 $\pm$ 83,19	359,35 $\pm$ 137,86 *	4,37	0,0382
ИЛ-10, пг/мл	185,21 $\pm$ 59,67	166,11 $\pm$ 78,48	3,30	0,0709
ИЛ-4, пг/мл	11,11 $\pm$ 7,99	13,19 $\pm$ 11,32	1,97	0,1621

Примечание: данные представлены в виде среднее  $\pm$  стандартное отклонение; \* - различия достоверны при уровне  $p<0,05$ .

**Таблица 4.7 – Сравнительная характеристика результатов оценки маркеров системного воспаления и цитокинового профиля у больных в исследуемых группах 2 и 3 (продолжение)**

Показатель	Группа 2 (n=60)	Группа 3 (n=60)	Значение критерия Mann-Whitney	Значение p
СРБ, мг/л	0,1088 (0,001; 0,69185)	0,2794 (0,001; 7,709) *	808,0	0,0148
интерферон- $\gamma$ , пг/мл	5,401 (0,001; 12,76)	1,6025 (0,001; 9,982) *	-970,0	0,0031
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	0,001 (0,001; 0,5967)	0,001 (0,001; 0,3507)	-38,0	0,8975
ИЛ -6, пг/мл	32,36 (8,59; 44,81)	26,3 (8,967; 60,95)	-80,0	0,8139
ИЛ -8, пг/мл	19,97 (15,29; 23,1)	19,72 (16,245; 27,0)	320,0	0,3443

Примечание: данные представлены в виде медиана, в скобках указаны верхний и нижний квартили; \* - различия достоверны при уровне  $p < 0,05$

У больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела достоверно выше были уровни СРБ, интерферона- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , TNF-R1, TNF-R2 ( $U=1004,0$ ,  $p=0,0022$ ;  $U=878,0$ ,  $p=0,0029$ ;  $U=640,0$ ,  $p=0,0189$ ;  $F=320,0$ ,  $p=0,3443$ ;  $F=-38,0$ ,  $p=0,8975$ , соответственно).

При этом, значения ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 у больных с данных группах достоверно не различались ( $F=0,43$ ,  $p=0,5123$ ;  $U=541,0$ ,  $p=0,1097$ ;  $U=-478,0$ ,  $p=0,1576$ ;  $F=0,13$ ,  $p=0,7197$ , соответственно).

У больных ХОБЛ и ожирением, несмотря на отсутствие статистически достоверных различий, уровень  $\alpha 1$ -антитрипсина был несколько выше, а значения эластазы ниже по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела ( $F=0,03$ ,  $p=0,8688$ ;  $F=0,54$ ,  $p=0,4647$ , соответственно). По уровню сурфактантного белка D исследуемые группы не различались ( $F=0,0$ ,  $p=0,9612$ ) (таблица 4.8, таблица 4.9).

**Таблица 4.8 – Сравнительная характеристика результатов оценки биомаркеров легочной патологии, системного воспаления и цитокинового профиля у больных в исследуемых группах 1 и 3**

Показатель	Группа 1 (n=90)	Группа 3 (n=88)	F- отношение	Значение p
α1-антитрипсин, мкг/л	2780,61±1799,4	2823,0±1592,6	0,03	0,8688
Эластаза, нг/мл	269,06±215,26	246,09±200,19	0,54	0,4647
Сурфактантный белок D, нг/мл	174,61±98,28	175,31±89,62	0,00	0,9612
TNF-R1, пг/мл	147,59±54,35	180,14±104,65*	6,64	0,0108
TNF-R2, пг/мл	268,26±103,21	359,35±137,86*	24,21	0,0000
ИЛ -10, пг/мл	170,77±92,83	166,11±78,48	0,13	0,7197
ИЛ -4, пг/мл	12,16±9,38	13,19±11,32	0,43	0,5123

Примечание: данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение; \* - различия достоверны при уровне p<0,05.

**Таблица 4.9 – Сравнительная характеристика результатов оценки маркеров системного воспаления и цитокинового профиля у больных в исследуемых группах 1 и 3 (продолжение)**

Показатель	Группа 1 (n=90)	Группа 3 (n=88)	Значение критерия Mann-Whitney	Значение p
СРБ, мг/л	0,001 (0,001; 0,4885)	0,2794 (0,001; 7,709) *	1004,0	0,0022
интерферон-γ, пг/мл	0,001 (0,001; 1,379)	1,6025 (0,001; 9,982) *	878,0	0,0029
ФНО-α, пг/мл	0,001 (0,001; 0,001)	0,001 (0,001; 0,3507)*	640,0	0,0189
ИЛ -6, пг/мл	22,31 (4,877; 40,85)	26,3 (8,967; 60,95)	541,0	0,1097
ИЛ-8, пг/мл	20,795 (16,62; 35,41)	19,72 (16,245; 27,0)	-478,0	0,1576

Примечание: данные представлены в виде медиана, в скобках указаны верхний и нижний квартили; \* - различия достоверны при уровне p<0,05.

Графически результаты сравнительного анализа исследуемых групп по уровню  $\alpha$ 1-антитрипсина представлены на рисунке 4.10, эластазы – на рисунке 4.11, сурфактантного белок D – на рисунке 4.12.

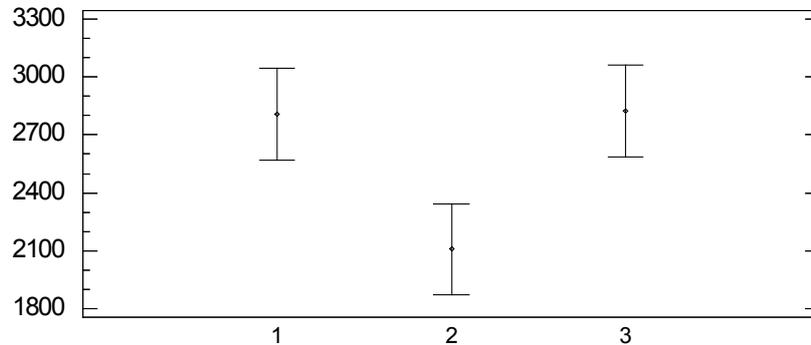


Рисунок 4.10 – Средние значения уровня  $\alpha$ 1-антитрипсина у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень  $\alpha$ 1-антитрипсина, мкг/л.

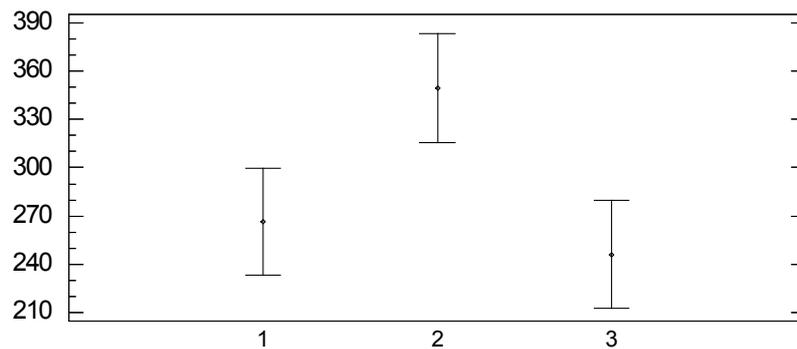


Рисунок 4.11 – Средние значения уровня эластазы у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень эластазы, нг/мл.

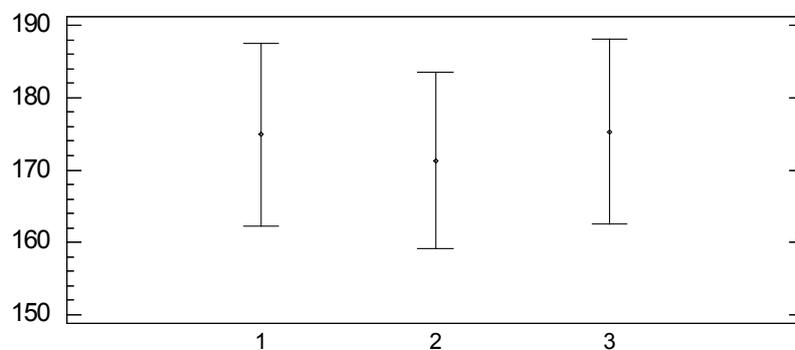


Рисунок 4.12 – Средние значения уровня сурфактантного белка D у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень сурфактантного белка D, мг/л.

Результаты сравнительного анализа исследуемых групп по уровню TNF-R1 представлены на рисунке 4.13, TNF-R2 – на рисунке 4.14, ИЛ-10 – на рисунке 4.15.

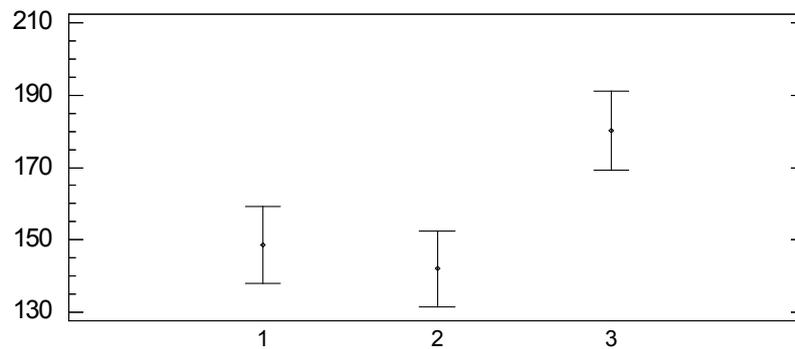


Рисунок 4.13 – Средние значения уровня TNF-R1 у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень TNF-R1, пг/мл.

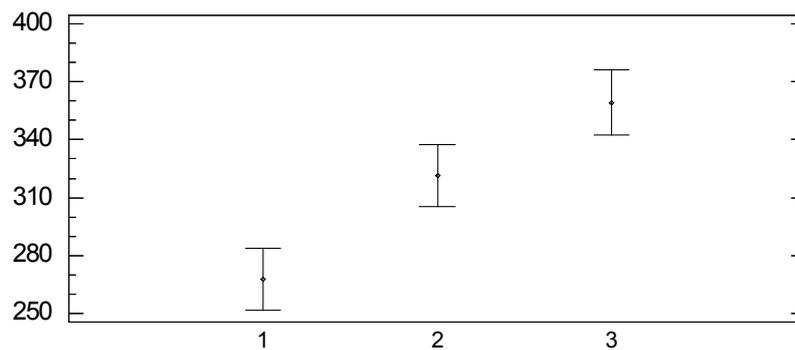


Рисунок 4.14 – Средние значения уровня TNF-R2 у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень TNF-R2, пг/мл.

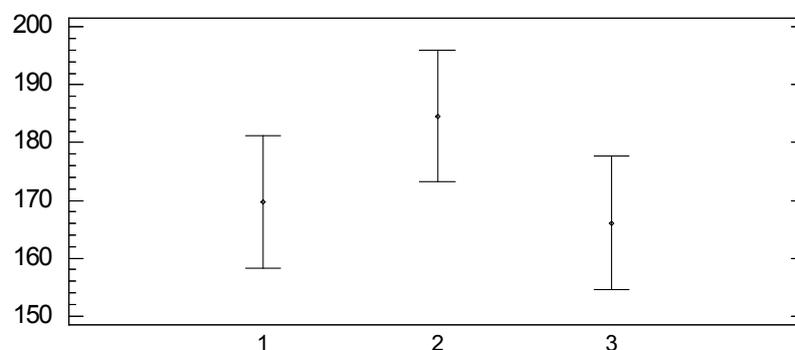


Рисунок 4.15 – Средние значения уровня ИЛ-10 у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень ИЛ-10, пг/мл.

Результаты сравнительного анализа исследуемых групп по уровню ИЛ-4 представлены на рисунке 4.16, СРБ – на рисунке 4.17, интерферона- $\gamma$  – на рисунке 4.18.

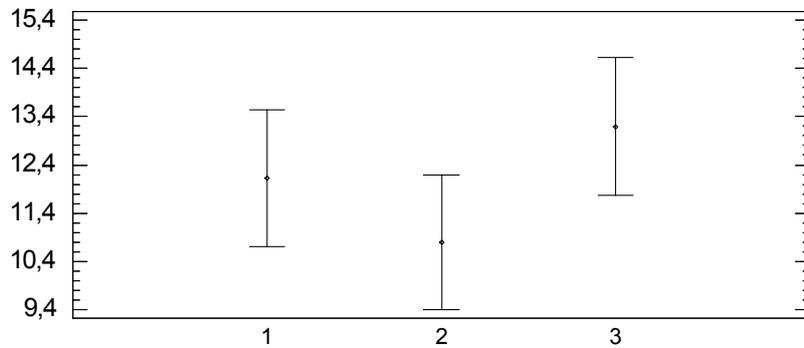


Рисунок 4.16 – Средние значения уровня ИЛ-4 у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень ИЛ-4, пг/мл.

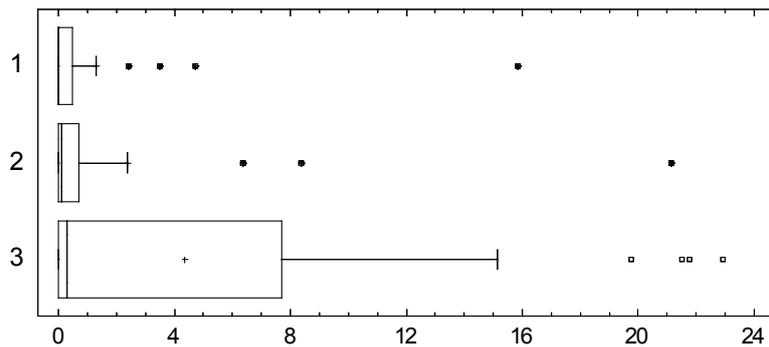


Рисунок 4.17 – Результаты теста Kruskal-Wallis для выявления различий медиан значений уровня СРБ в исследуемых группах. По оси Y: группы больных. По оси X: уровень СРБ, мг/л.

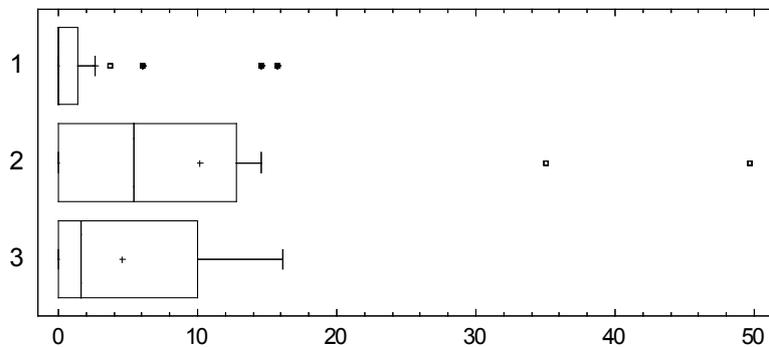


Рисунок 4.18 – Результаты теста Kruskal-Wallis для выявления различий медиан значений уровня интерферона- $\gamma$  в исследуемых группах. По оси Y: группы больных. По оси X: уровень интерферона- $\gamma$ , пг/мл.

Результаты сравнительного анализа исследуемых групп по уровню ФНО- $\alpha$  представлены на рисунке 4.19, ИЛ-6 – на рисунке 4.20, ИЛ-8 – на рисунке 4.21.

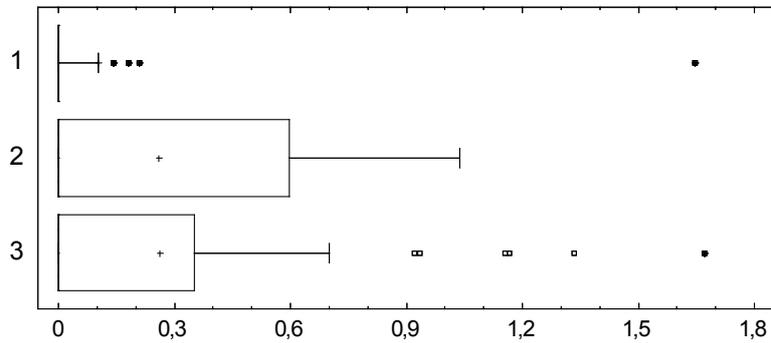


Рисунок 4.19 – Результаты теста Kruskal-Wallis для выявления различий медиан значений уровня ФНО- $\alpha$  в исследуемых группах. По оси Y: группы больных. По оси X: уровень ФНО- $\alpha$ , пг/мл.

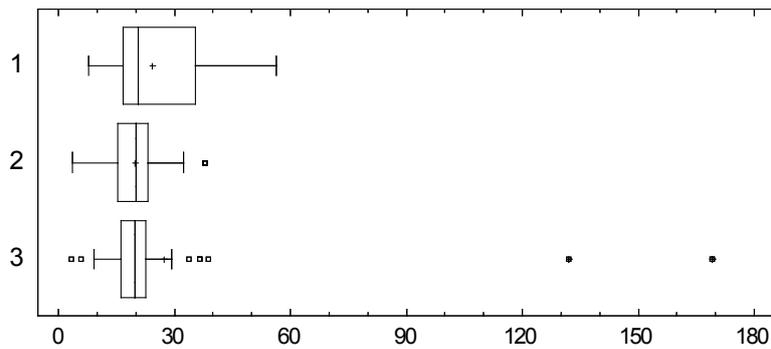


Рисунок 4.20 – Результаты теста Kruskal-Wallis для выявления различий медиан значений уровня ИЛ-8 в исследуемых группах. По оси Y: группы больных. По оси X: уровень ИЛ-8, пг/мл.

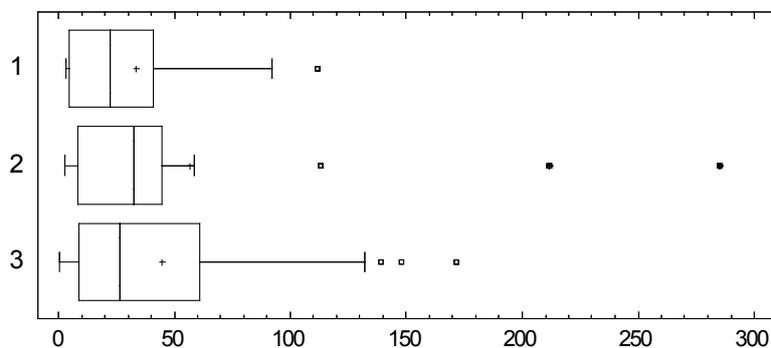


Рисунок 4.21 – Результаты теста Kruskal-Wallis для выявления различий медиан значений уровня ИЛ-6 в исследуемых группах. По оси Y: группы больных. По оси X: уровень ИЛ-6, пг/мл.

### 4.3. Сравнительный анализ профиля адипокинов, параметров углеводного, липидного обмена у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Различия исследуемых групп 1 и 2 по параметрам углеводного и липидного обмена, профилю адипокинов представлены в таблице 4.10, таблице 4.11.

Таблица 4.10 – Сравнительная характеристика параметров углеводного обмена и уровня адипокинов в исследуемых группах 1 и 2

Показатель	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=60)	F-отношение	Значение p
Глюкоза, ммоль/л	5,88±1,20	6,24±1,09 *	4,10	0,0445
Инсулин, мкМЕ/мл	34,02±24,60	33,82±23,80	0,00	0,9571
НОМА-IR	9,45±8,21	9,71±8,37	0,05	0,8322
Резистин, нг/мл	9,54±5,94	7,85±3,90 *	4,94	0,0276
Лептин, нг/мл	13,32±10,81	24,05±19,69 *	20,08	0,0000
Адипонектин, мкг/мл	132,96±110,1	152,57±125,68	1,21	0,2726

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p < 0,05$ .

Таблица 4.11 – Сравнительная характеристика параметров липидного профиля в исследуемых группах 1 и 2

Показатель	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=60)	F-отношение	Значение p
Общий холестерин, ммоль/л	5,44±1,69	6,83±2,47 *	18,81	0,0000
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,84±1,63	5,22±2,40 *	19,11	0,0000
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,30	1,07±0,24 *	35,08	0,0000
Триглицериды, ммоль/л	0,98±0,16	1,17±0,88 *	4,03	0,0462

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p < 0,05$ .

У больных ХОБЛ и избыточной массой тела по сравнению с больными ХОБЛ и нормальной массой тела достоверно выше были уровни глюкозы ( $F=4,10$ ,  $p=0,0445$ ), лептина ( $F=20,08$ ,  $p=0,0000$ ), а также показателей липидного профиля (общий холестерин -  $F=18,81$ ,  $p=0,0000$ ; холестерин ЛПНП -  $F=19,11$ ,  $p=0,0000$ , триглицеридов -  $F=4,03$ ,  $p=0,0462$ ), при этом достоверно ниже уровень резистина ( $F=4,94$ ,  $p=0,0276$ ), а также холестерина ЛПВП ( $F=18,81$ ,  $p=0,0000$ ). При этом уровни инсулина, адипонектина, и НОМА-IR достоверно не различались.

У больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ и избыточной массой тела достоверно выше были уровни глюкозы ( $F=11,09$ ,  $p=0,0011$ ), инсулина ( $F=10,48$ ,  $p=0,0014$ ), НОМА-IR ( $F=13,76$ ,  $p=0,0003$ ), лептина ( $F=32,45$ ,  $p=0,0000$ ), резистина ( $F=5,39$ ,  $p=0,0214$ ), при этом достоверно ниже уровень адипонектина ( $F=6,85$ ,  $p=0,0097$ ). По параметрам липидного профиля указанные группы достоверно не различались. Сравнительный анализ исследуемых групп 2 и 3 по параметрам углеводного и липидного обмена, профилю адипокинов представлен в таблице 4.12, таблице 4.13.

**Таблица 4.12 – Сравнительная характеристика параметров углеводного обмена и уровня адипокинов в исследуемых группах 2 и 3**

Показатель	Группа 2 (n=60)	Группа 3 (n=60)	F-отношение	Значение p
Глюкоза, ммоль/л	6,24±1,09	7,27±2,70 *	11,09	0,0011
Инсулин, мкМЕ/мл	33,82±23,80	47,72±32,47 *	10,48	0,0014
НОМА-IR	9,71±8,37	15,16±10,93 *	13,76	0,0003
Резистин, нг/мл	7,85±3,90	9,64±5,99 *	5,39	0,0214
Лептин, нг/мл	24,05±19,69	45,58±29,47 *	32,45	0,0000
Адипонектин, мкг/мл	152,57±125,68	109,69±84,08 *	6,85	0,0097

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p<0,05$ .

Таблица 4.13 – Сравнительная характеристика параметров липидного профиля в исследуемых группах 2 и 3

Показатель	Группа 2 (n=60)	Группа 3 (n=60)	F-отношение	Значение p
Общий холестерин, ммоль/л	6,83±2,47	6,20±2,27	3,06	0,0821
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	5,22±2,40	4,65±2,28	2,61	0,1081
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,07±0,24	1,02±0,32	1,16	0,2837
Триглицериды, ммоль/л	1,17±0,88	1,15±0,74	0,03	0,8738

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p < 0,05$ .

У пациентов с ХОБЛ и ожирением по сравнению с группой больных ХОБЛ с нормальной массой тела также были выявлены изменения, касающиеся показателей липидного профиля, чувствительности к инсулину и адипокинового статуса. Сравнительный анализ исследуемых групп 1 и 3 по параметрам углеводного и липидного обмена, профилю адипокинов представлен в таблице 4.14, таблице 4.15.

Таблица 4.14 – Сравнительная характеристика параметров углеводного обмена и уровня адипокинов в исследуемых группах 1 и 3

Показатель	Группа 1 (n=90)	Группа 3 (n=88)	F-отношение	Значение p
Глюкоза, ммоль/л	5,88±1,20	7,27±2,70 *	19,34	0,0000
Инсулин, мкМЕ/мл	34,02±24,60	47,72±32,47 *	9,95	0,0019
НОМА-IR	9,45±8,21	15,16±10,93 *	15,35	0,0001
Резистин, нг/мл	9,54±5,94	9,64±5,99	0,01	0,9133
Лептин, нг/мл	13,32±10,81	45,58±29,47 *	92,92	0,0000
Адипонектин, мкг/мл	132,96±110,1	109,69±84,08	2,41	0,1223

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p < 0,05$ .

Таблица 4.15 – Сравнительная характеристика параметров липидного профиля в исследуемых группах 1 и 3

Показатель	Группа 1 (n=90)	Группа 3 (n=88)	F-отношение	Значение p
Общий холестерин, ммоль/л	5,44±1,69	6,20±2,27 *	6,34	0,0127
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,84±1,63	4,65±2,28 *	7,05	0,0087
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,30	1,02±0,32 *	37,81	0,0000
Триглицериды, ммоль/л	0,98±0,16	1,15±0,74 *	4,59	0,0335

Примечание: \* - различия достоверны при уровне  $p < 0,05$ .

В частности, уровень холестерина ЛПВП был достоверно ниже ( $F=37,81$ ,  $p=0,0000$ ), а уровни общего холестерина ( $F=6,34$ ,  $p=0,0127$ ), холестерина ЛПНП ( $F=7,05$ ,  $p=0,0087$ ), триглицеридов ( $F=4,59$ ,  $p=0,0335$ ), глюкозы ( $F=19,34$ ,  $p=0,0000$ ), инсулина ( $F=9,95$ ,  $p=0,0019$ ), индекс НОМА-IR ( $F=15,35$ ,  $p=0,0000$ ), были выше в группе с ХОБЛ и ожирением. Различия данных показателей в данных группах носили статистически значимый характер.

Что касается содержания гормонов жировой ткани, то уровень лептина был достоверно выше у пациентов с ожирением ( $F=92,92$ ,  $p=0,0000$ ), при этом статистически значимых различий по уровню резистина в исследуемых группах выявлено не было ( $F=0,01$ ,  $p=0,9133$ ).

Средние значения уровня адипонектина были ниже в группе пациентов с ожирением, однако различия между группами не были статистически достоверными ( $F=2,41$ ,  $p=0,1223$ ).

Графически результаты сравнительного анализа исследуемых групп по уровню глюкозы представлены на рисунке 4.22, инсулина – на рисунке 4.23, НОМА-IR – на рисунке 4.24.

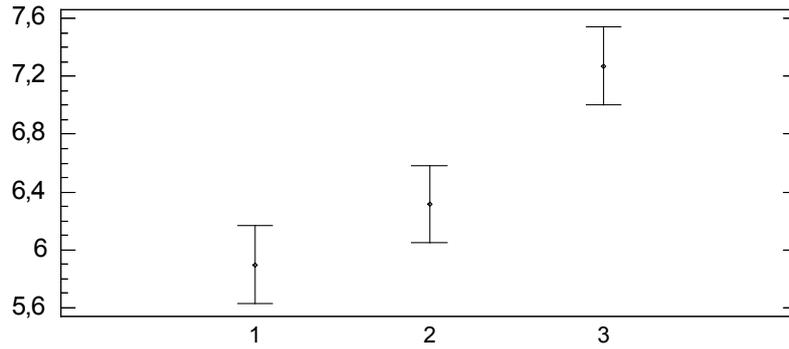


Рисунок 4.22 – Средние значения уровня глюкозы у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень глюкозы, ммоль/л.

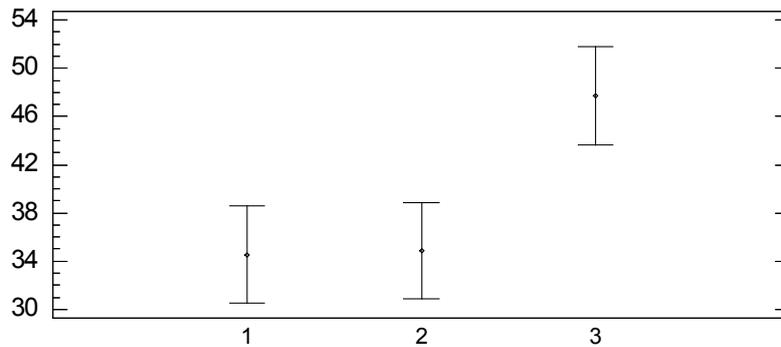


Рисунок 4.23 – Средние значения уровня инсулина у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень инсулина, мкМЕ/мл.

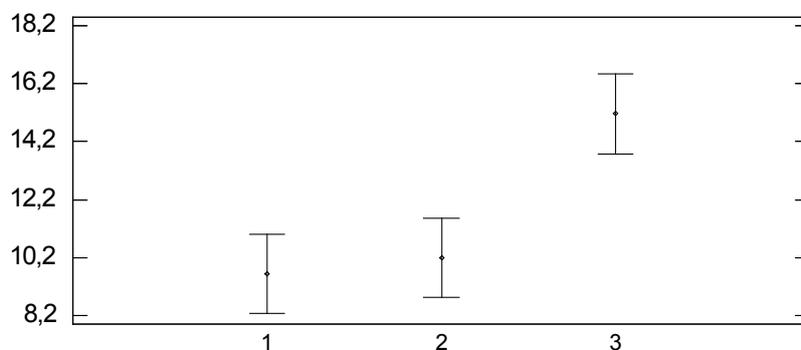


Рисунок 4.24 – Средние значения уровня HOMA-IR у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень HOMA-IR.

Результаты сравнительного анализа исследуемых групп по уровню резистина представлены на рисунке 4.25, лептина – на рисунке 4.26, адипонектина – на рисунке 4.27.

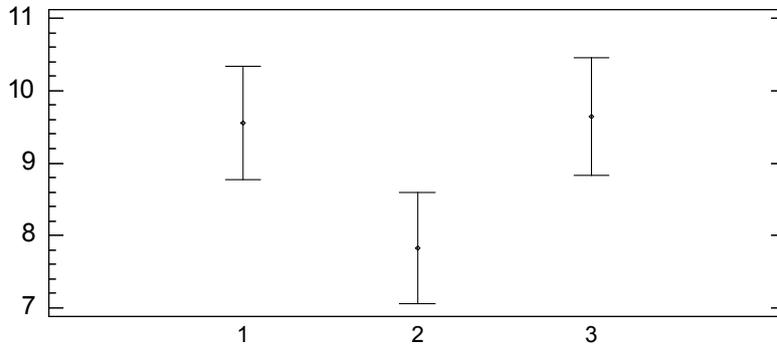


Рисунок 4.25 – Средние значения уровня резистина у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень резистина, нг/мл.

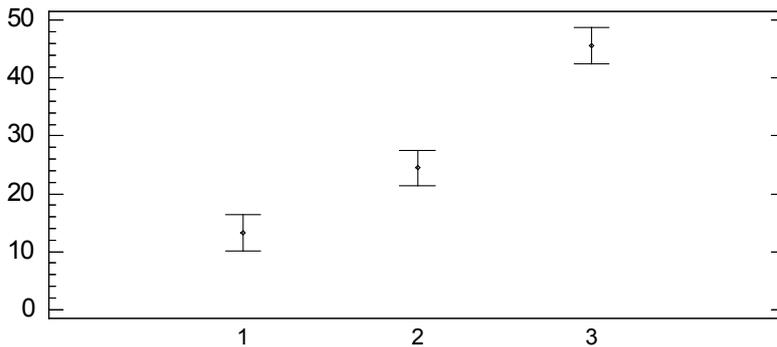


Рисунок 4.26 – Средние значения уровня лептина у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень лептина, нг/мл.

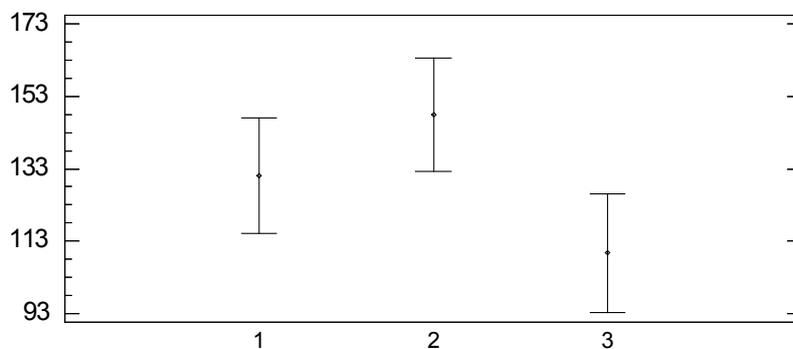


Рисунок 4.27 – Средние значения уровня адипонектина у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень адипонектина, мкг/мл.

Результаты сравнительного анализа исследуемых групп по уровню общего холестерина представлены на рисунке 4.28, холестерина ЛПНП – на рисунке 4.29, холестерина ЛПВП – на рисунке 4.30, триглицеридов – на рисунке 4.31.

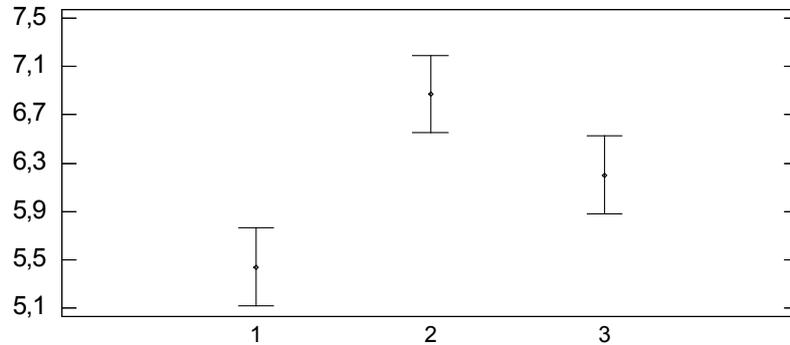


Рисунок 4.28 – Средние значения уровня общего холестерина у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень общего холестерина, ммоль/л.

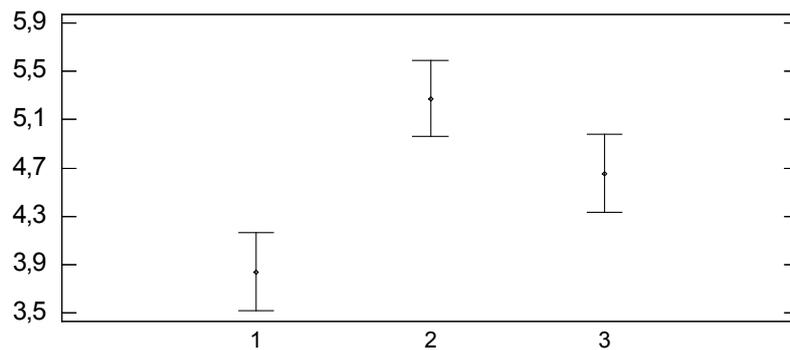


Рисунок 4.29 – Средние значения уровня холестерина ЛПНП у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень холестерина ЛПНП, ммоль/л.

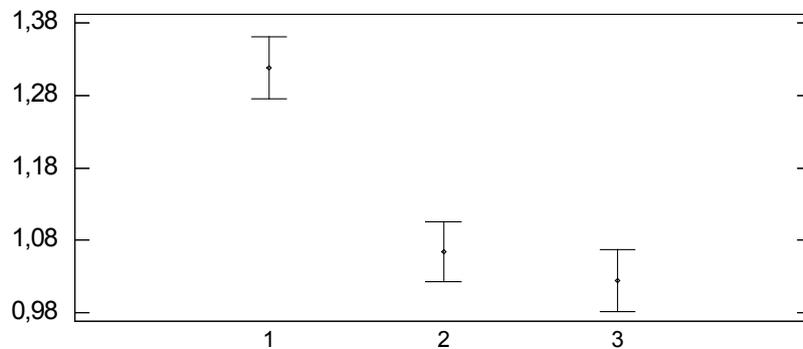


Рисунок 4.30 – Средние значения уровня холестерина ЛПВП у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень холестерина ЛПВП, ммоль/л.

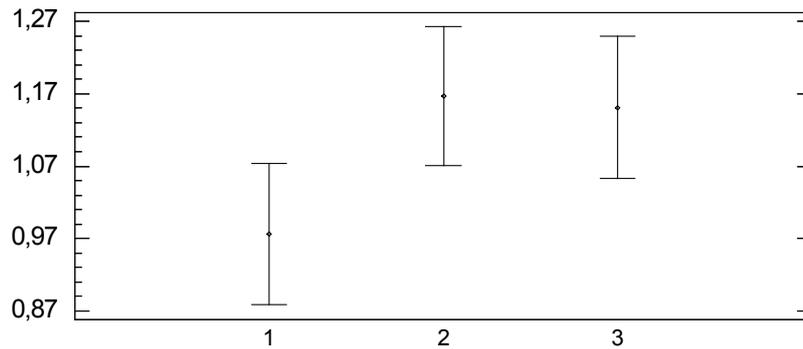


Рисунок 4.31 – Средние значения уровня триглицеридов у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень триглицеридов, ммоль/л.

Значения уровня индекса VAI у больных ХОБЛ и избыточной массой тела были выше, чем у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, и составили в среднем  $1,86 \pm 1,71$  и  $1,18 \pm 0,41$ , соответственно (рисунок 4.32). При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного параметра между группами к квадрату среднего внутри групп оказалось равным 13,61, при уровне значимости  $p=0,0003$ , что свидетельствует о статистически значимых различиях между сравниваемыми группами при 95,0% доверительном интервале.

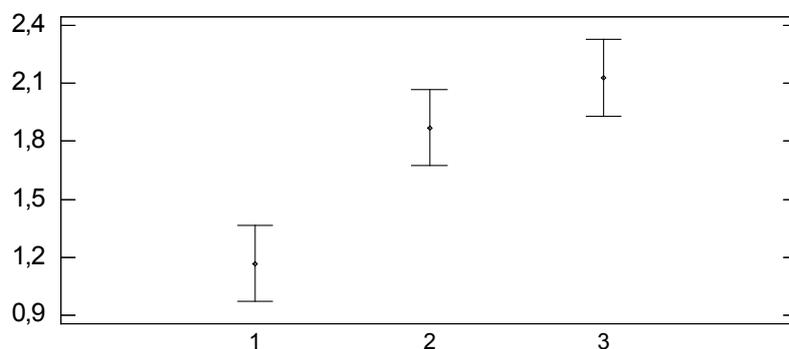


Рисунок 4.32 – Средние значения индекса VAI у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: индекс VAI.

Значения уровня индекса VAI у больных ХОБЛ и ожирением были выше, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела, и составили в среднем  $2,13 \pm 1,56$  и  $1,86 \pm 1,71$ , соответственно. Однако различия не были статистически достоверными ( $F=1,11$ ,  $p=0,2940$ ).

Значения уровня индекса VAI у больных ХОБЛ и ожирением были достоверно выше, чем у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, и составили в среднем  $2,13 \pm 1,56$  и  $1,18 \pm 0,41$ , соответственно ( $F=30,79$ ,  $p=0,0000$ ).

#### 4.4. Сравнительный анализ уровня тестостерона у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Значения уровня тестостерона у больных ХОБЛ и избыточной массой тела были ниже, чем у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, и составили в среднем  $17,51 \pm 7,89$  и  $20,02 \pm 12,25$  нмоль/л, соответственно (рисунок 4.33). При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного параметра между группами к квадрату среднего внутри групп оказалось равным 1,88, при уровне значимости  $p=0,1722$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между сравниваемыми группами при 95,0% доверительном интервале.

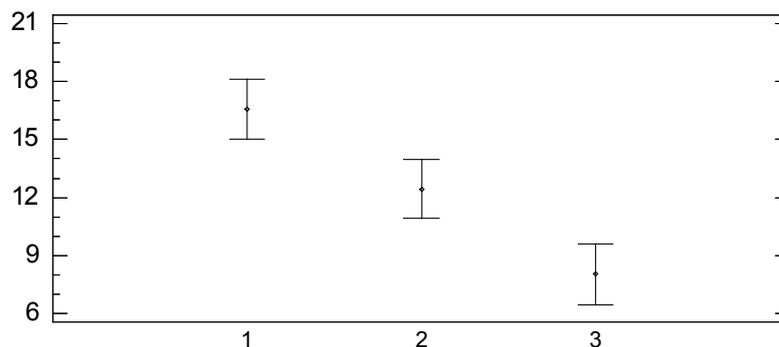


Рисунок 4.33 – Средние значения уровня тестостерона у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень тестостерона, нмоль/л.

Значения уровня тестостерона у больных ХОБЛ и ожирением были достоверно ниже, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела, и составили в среднем  $10,59 \pm 6,94$  и  $17,51 \pm 7,89$  нмоль/л, соответственно ( $F=27,13$ ,  $p=0,0000$ ).

Значения уровня тестостерона у больных ХОБЛ и ожирением были ниже, чем у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, и составили в среднем  $10,59 \pm 6,94$  и  $20,02 \pm 12,25$  нмоль/л, соответственно. При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного параметра между группами к квадрату среднего внутри групп оказалось равным  $29,36$ , при уровне значимости  $p=0,0000$ , что свидетельствует о статистически значимых различиях между сравниваемыми группами при 95,0% доверительном интервале.

Выявлялась обратная корреляционная связь ИМТ и уровня тестостерона ( $r = -0,39$ ,  $p=0,0000$ ) (рисунок 4.34).

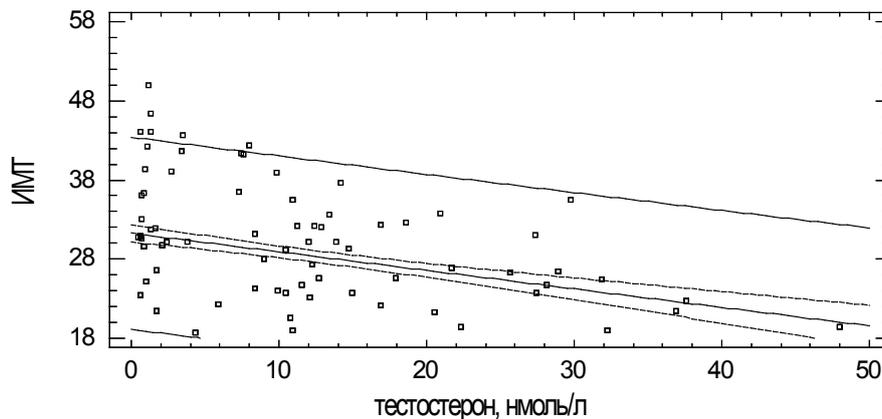


Рисунок 4.34 – Простая регрессионная модель корреляционной связи ИМТ и уровня тестостерона. По оси X - уровень тестостерона в сыворотке крови, нмоль/л; по оси Y – ИМТ, кг/м<sup>2</sup>.

## ГЛАВА 5. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ И ОЖИРЕНИЕМ

С целью выявления пациентов с высоким риском обострений ХОБЛ в течение последующих 12 месяцев, а, следовательно, возможной своевременной коррекции лечебно-профилактических мероприятий, с учетом массивов данных в полученных выборках была создана прогностическая модель с использованием множественного регрессионного анализа.

В качестве зависимой переменной было выбрано значение COPD AE (COPD Acute Exacerbation – обострения ХОБЛ).

В качестве независимых переменных на начальном этапе анализа использовались следующие: уровень  $\alpha$ 1-антитрипсина в сыворотке крови, мкг/л; ИМТ, кг/м<sup>2</sup>; уровень С-реактивного протеина в сыворотке крови, мг/л; КТ (результат мониторинга кашля в течение суток с применением устройства мониторинга, к/с); САТ (результат использования опросника САТ, баллы); уровень эластазы в сыворотке крови, нг/мл; постбронходилатационное значение ОФВ<sub>1</sub>, % от должного; FFM (безжировая масса тела, кг); FFMI (индекс безжировой массы тела, кг/м<sup>2</sup>); уровень лептина в сыворотке крови, нг/мл; уровень сурфактантного белка D в сыворотке крови, нг/мл; уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови, пг/мл; уровень растворимых рецепторов 1 к ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови, пг/мл; уровень растворимых рецепторов 2 к ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови, пг/мл; 6MWD/6MWDi (результат ТШХ, выраженный в % от должного для данного возраста, пола и ИМТ); уровень интерферона- $\gamma$  в сыворотке крови, пг/мл; IL-4 (уровень интерлейкина-4 в сыворотке крови, пг/мл), IL-6 (уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови, пг/мл), IL-8 (уровень интерлейкина-8 в сыворотке крови, пг/мл), IL-10 (уровень интерлейкина-10 в сыворотке крови, пг/мл).

С помощью пошаговой регрессии, с применением метода «forward selection», принимая входящее и исходящее значение F-отношения, равным 4,0, было произведено упрощением модели, с приведением к окончательному виду:

$$\text{COPD AE} = -0,62433 + 0,0316688 \times \text{CAT} + 0,009264 \times \text{FFM} + 0,00713632 \times \text{IL-8} - 0,00645345 \times 6\text{MWD}/6\text{MWDi}.$$

Где:

COPD AE - COPD Acute Exacerbation – обострения ХОБЛ;

CAT – результат опросника CAT, баллы;

FFM – безжировая масса тела, кг;

IL-8 – уровень интерлейкина-8 в сыворотке крови, пг/мл

6MWD/6MWDi – результат ТШХ, выраженный в % от должного для данного возраста, пола и ИМТ.

При этом, значение COPD AE < 0,5 соответствует низкому риску обострений ХОБЛ – менее 2 раз за 12 месяцев; COPD AE > 0,5 соответствует высокому риску обострений ХОБЛ – 2 и более раз за 12 месяцев.

Параметры прогностической модели обострений ХОБЛ в течение последующих 12 месяцев приведены в таблице 5.1.

**Таблица 5.1 – Параметры прогностической модели обострений ХОБЛ в течение последующих 12 месяцев**

Параметры	Рассчитанный коэффициент	Стандартная ошибка	T-статистика	Значение p
Константа	-0,62433	0,435184	-1,43463	0,1526
CAT	0,0316688	0,00843571	3,75413	0,0002
FFM	0,009264	0,00438107	2,11455	0,0355
IL-8	0,00713632	0,00252499	2,82627	0,0051
6MWD/6MWDi	-0,00645345	0,00252345	-2,55739	0,0111

Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) прогностической модели обострений ХОБЛ в течение последующих 12 месяцев приведены в таблице 5.2. Так как значение  $p < 0,05$ , имеет место статистически значимая взаимосвязь выбранных параметров при 95% доверительном интервале.

**Таблица 5.2 – Результаты ANOVA прогностической модели обострений ХОБЛ в течение последующих 12 месяцев**

	Сумма квадратов	Критическое значение	Квадрат среднего	F-отношение	Значение p
Модель	56,4632	4	14,1158	21,72	0,0000
Разница	111,790	172	0,649944		
Итого (корр.)	168,253	176			

В таблице 5.3 приведена статистическая значимость каждой из переменных, включенных в модель. Так как значение  $p < 0,05$ , включение в модель каждой из указанных переменных статистически значимо при 95 % доверительном интервале.

**Таблица 5.3 – Результаты ANOVA прогностической модели обострений ХОБЛ в течение последующих 12 месяцев (для конкретных переменных)**

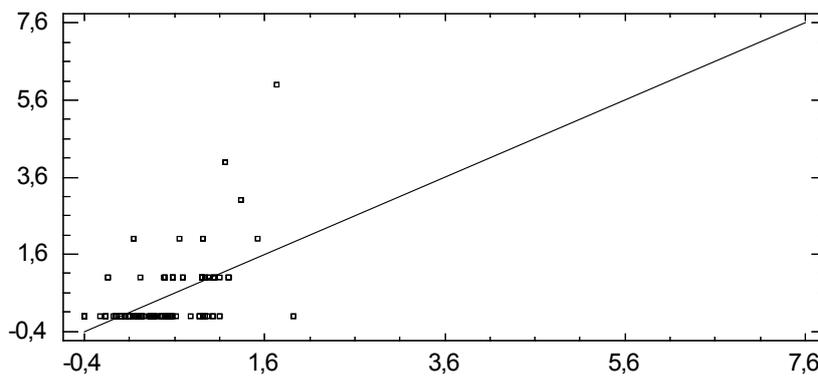
	Сумма квадратов	Критическое значение	Квадрат среднего	F-отношение	Значение p
CAT	39,7525	1	39,7525	61,16	0,0000
FFM	3,81259	1	3,81259	5,87	0,0161
IL-8	8,64735	1	8,64735	13,30	0,0003
6MWD/ 6MWDi	4,25079	1	4,25079	6,54	0,0111
Модель	56,4632	4			

В таблице 5.4 показаны рассчитанные корреляции между коэффициентами в построенной модели. Эти корреляции могут быть использованы для обнаружения наличия значимой мультиколлинеарности, то есть корреляции между предикторными переменными. Как следует из таблицы 5.4, в данном случае таковых нет (с абсолютными значениями, превышающими 0,5) (не включая константу).

Графически результаты множественного регрессионного анализа и построения прогностической модели обострений ХОБЛ в течение последующих 12 месяцев представлены на рисунке 5.1.

**Таблица 5.4 – Корреляционная матрица рассчитанных коэффициентов в прогностической модели обострений ХОБЛ в течение последующих 12 месяцев**

	Константа	CAT	FFM	IL-8	6MWD/ 6MWDi
Константа	1,0000	-0,7566	-0,6765	-0,2849	-0,6962
CAT	-0,7566	1,0000	0,1309	0,1539	0,3046
FFM	-0,6765	0,1309	1,0000	-0,0026	0,0808
IL 8	-0,2849	0,1539	-0,0026	1,0000	0,2687
6MWD/ 6MWDi	-0,6962	0,7046	0,0808	0,2687	1,0000



**Рисунок 5.1 – Множественный регрессионный анализ и построение прогностической модели обострений ХОБЛ в течение последующих 12 месяцев. По оси X – предполагаемые значения, по оси Y – наблюдаемые значения.**

В качестве иллюстрации возможного применения прогностической модели обострения ХОБЛ в ближайшие 12 месяцев ниже приведены клинические примеры.

#### **Клинический пример 1.**

Больной М., 67 лет. Диагноз - ХОБЛ, тяжелое течение, клиническая группа D, бронхитический фенотип, вне обострения. Осложнения: Пульмосклероз. ХДН I ст. Сопутствующие: Ожирение, экзогенно-конституциональное, II ст.

При обращении предъявлял жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, кашель с трудноотделяемой мокротой слизистого характера.

Выраженность симптомов: ВАШ кашля – 8 см, ВАШ мокроты – 8 см, ВАШ одышки – 9 см, ВАШ общей слабости – 7 см; САТ – 32 балла, ССQ – 4,8 балла, mMRC – 3 балла.

Считает себя больным 15 лет, частота обострений за последний год 2 раза, из них с госпитализацией – 0. Последние 3 года не курит. Индекс курильщика 20 пачка/лет.

При осмотре: Рост 1,68 м., вес 100 кг, ИМТ 35,4 кг/м<sup>2</sup>. ОТ – 118 см, ОБ – 98 см., ОТ/ОБ – 1,2. Кожные покровы обычной окраски и влажности. ЧДД 22 в минуту. Грудная клетка эмфизематозная. Перкуторно над легкими коробочный звук. При аускультации дыхание везикулярное ослабленное, сухие рассеянные хрипы по всем легочным полям. ЧСС 78 в мин. АД 130/80 мм.рт.ст. Размеры печени по Курлову 11x9x8 см. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет.

Данные обследования:

Общий анализ крови: эритроциты  $5,14 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 157 г/л, лейкоциты  $7,8 \times 10^9/л$ , э – 1 %, п – 2 %, с – 58 %, л – 35 %, м – 4 %, тромбоциты –  $205 \times 10^9/л$ , СОЭ 12 мм/час.

Клинический анализ мокроты: характер – слизистый, консистенция вязкая, цвет – серый, лейкоциты 20-30 в поле зрения, эпителиальные клетки 2-3 в поле зрения.

Исследование крови: глюкоза 5,2 ммоль/л, холестерин общий 5,4 ммоль/л, холестерин ЛПНП 3,45 ммоль/л, холестерин ЛПВП 0,87 ммоль/л, триглицериды 1,97 ммоль/л, инсулин – 9,38 мкМЕ/мл, СРБ – 0,16 мг/л, ИЛ-4 – 6,78 пг/мл, ИЛ-6 0,26 пг/мл, ИЛ-8 – 16,37 пг/мл, ИЛ-10 – 34,73 пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 0,40 пг/мл, TNF-R1 – 87,84 пг/мл, TNF-R2 – 468,1 пг/мл, ИФН- $\gamma$  – 7,45 пг/мл,  $\alpha$ 1-антитрипсин – 242,8 мкг/л, эластаза – 18,96 нг/мл, сурфактантный белок D – 169,29 нг/мл, резистин – 6,46 нг/мл, лептин – 12,56 нг/мл, адипонектин – 14,24 мкг/мл.

Анализ композиционного состава тела: жировая ткань – 64,1%, вода – 17,6 %  
мышцы – 12,5 %, кости – 5,8 %, FFM – 34,49 кг, FFMI – 12,75 кг/м<sup>2</sup>, FFMI  
нормализованный – 12,99 кг/м<sup>2</sup>.

Спирометрия: ОФВ<sub>1</sub> - 41,0 % должного, ФЖЕЛ - 62,1 % должного,  
ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ - 66,02 % должного.

Тест шестиминутной ходьбы: 6MWD – 420 м, 6MWDi (должное) – 532 м,  
6MWD/6MWDi – 79,04 %. SaO<sub>2</sub> до теста – 94 %, SaO<sub>2</sub> после теста – 92 %. ЧСС до  
теста – 78 уд в мин., после теста – 89 уд в мин.

ЭКГ: ритм синусовый правильный, ЧСС 80 уд в мин., ЭОС горизонтальная.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочные  
поля без очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок усилен за счет  
перибронхиального пневмосклероза. Корни уплотнены. Синусы свободны.

Проводимая лекарственная терапия (за последний год): тиотропия бромид 18  
мкг 1 раз в сутки, будесонид+формотерола фумарат 80+4,5 мкг 2 вдоха 2 раза в  
день, фенотерола гидробромид+ипратропия бромид 50+20 мкг – по потребности.

Для расчета риска развития обострений ХОБЛ в течение последующих 12  
месяцев была применена разработанная прогностическая модель:

$$\text{COPD AE} = -0,62433 + 0,0316688*32 + 0,009264*34,49 + 0,00713632*16,37 - \\ 0,00645345*79,04 = 0,3153$$

Вероятность риска обострений ХОБЛ у конкретного больного составила  
0,3153 – меньше 0,5, т.е. низкая. Дальнейшее наблюдение за пациентом в течение  
1 года показало, что на фоне продолжения регулярного приема лекарственных  
препаратов и соблюдения рекомендаций, обострения ХОБЛ составило 1 раз,  
успешно лечившееся амбулаторно.

## **Клинический пример 2.**

Больной К., 62 года. Диагноз - ХОБЛ, тяжелое течение, клиническая группа  
D, эмфизематозный фенотип, вне обострения. Осложнения: Эмфизема легких.  
ХДН II ст. Сопутствующие: Ожирение, экзогенно-конституциональное, I ст.

При обращении предъявлял жалобы на выраженную одышку при незначительной физической нагрузке, кашель преимущественно сухой, реже – с мокротой слизистого характера.

Выраженность симптомов: ВАШ кашля – 5 см, ВАШ мокроты – 2 см, ВАШ одышки – 10 см, ВАШ общей слабости – 9 см; САТ – 24 балла, ССQ – 3,4 балла, mMRC – 5 балла.

Считает себя больным 16 лет, частота обострений за последний год 3 раза, из них с госпитализацией – 1. Последние 2 года не курит. Индекс курильщика 24 пачка/лет.

При осмотре: Рост 1,71 м., вес 95 кг, ИМТ 32,56 кг/м<sup>2</sup>. ОТ – 121 см, ОБ – 110 см., ОТ/ОБ – 1,1. Кожные покровы обычной окраски и влажности. ЧДД 21 в минуту. Грудная клетка эмфизематозная. Перкуторно над легкими коробочный звук. При аускультации дыхание везикулярное ослабленное, сухие рассеянные хрипы по всем легочным полям. ЧСС 80 в мин. АД 135/85 мм.рт.ст. Размеры печени по Курлову 12x9x9 см. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет.

Данные обследования:

Общий анализ крови: эритроциты  $5,45 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 160 г/л, лейкоциты  $7,9 \times 10^9/л$ , э – 1 %, п – 3 %, с – 57 %, л – 34 %, м – 5 %, тромбоциты –  $220 \times 10^9/л$ , СОЭ 9 мм/час.

Клинический анализ мокроты: характер – слизистый, консистенция вязкая, цвет – серый, лейкоциты 10-20 в поле зрения, эпителиальные клетки 1-2 в поле зрения.

Исследование крови: глюкоза 5,3 ммоль/л, холестерин общий 6,1 ммоль/л, холестерин ЛПНП 4,21 ммоль/л, холестерин ЛПВП 0,92 ммоль/л, триглицериды 2,45 ммоль/л, инсулин – 8,19 мкМЕ/мл, СРБ – 0,21 мг/л, ИЛ-4 – 22,17 пг/мл, ИЛ-6 – 56,23 пг/мл, ИЛ-8 – 132,1 пг/мл, ИЛ-10 – 201,73 пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 0,32 пг/мл, TNF-R1 – 146,6 пг/мл, TNF-R2 – 212,3 пг/мл, ИФН- $\gamma$  – 2,67 пг/мл,  $\alpha$ 1-антитрипсин – 698,8 мкг/л, эластаза – 117,42 нг/мл, сурфактантный белок D – 188,21 нг/мл, резистин – 13,23 нг/мл, лептин – 29,32 нг/мл, адипонектин – 220,72 мкг/мл.

Анализ композиционного состава тела: жировая ткань – 24,3 %, вода – 45,5 % мышцы – 27,3 %, кости – 2,9 %, FFM – 72,07 кг, FFMI – 24,65 кг/м<sup>2</sup>, FFMI нормализованный – 25,19 кг/м<sup>2</sup>.

Спирометрия: ОФВ<sub>1</sub> - 38,57 % должного, ФЖЕЛ - 56,33 % должного, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ - 68,47 % должного.

Тест шестиминутной ходьбы: 6MWD – 210 м, 6MWDi (должное) – 595 м, 6MWD/6MWDi – 35,29 %. SaO<sub>2</sub> до теста – 95 %, SaO<sub>2</sub> после теста – 92 %. ЧСС до теста – 80 уд в мин., после теста – 94 уд в мин.

ЭКГ: ритм синусовый правильный, ЧСС 82 уд в мин., ЭОС горизонтальная. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочные поля эмфизематозны. Легочный рисунок усилен за счет перибронхиального пневмосклероза. Корни уплотнены. Синусы свободны.

Проводимая лекарственная терапия (за последний год): тиотропия бромид 18 мкг 1 раз в сутки, будесонид+формотерола фумарат 160+9 мкг 1 вдоха 2 раза в день, фенотерола гидробромид+ипратропия бромид 50+20 мкг – по потребности.

Для расчета риска развития обострений ХОБЛ в течение последующих 12 месяцев была применена разработанная прогностическая модель:

$$\text{COPD AE} = -0,62433 + 0,0316688*24 + 0,009264*72,07 + 0,00713632*132,1 - 0,00645345*35,29 = 1,518$$

Вероятность риска обострений ХОБЛ у конкретного больного составила 1,518 – больше 0,5, т.е. высокая. Дальнейшее наблюдение за пациентом в течение 1 года показало, что имели место 4 обострения ХОБЛ, из них 2 – с госпитализацией.

## **ГЛАВА 6. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕГОЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРОГРАММЫ ТРЕНИРОВКИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ И ОЖИРЕНИЕМ**

### **6.1. Сравнительный анализ влияния легочной реабилитации с включением программы тренировки дыхательной мускулатуры на частоту обострений, выраженность симптомов у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением**

Различие исследуемых подгрупп по частоте госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ на начальном этапе и за последующий год после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, с учетом нормального распределения данных, оценивалось с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с повторными измерениями.

Частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ за предыдущий год у больных подгруппы 1А через 12 месяцев была ниже, чем на начальном этапе, и составила  $1,59 \pm 1,04$  и  $1,84 \pm 0,94$ , соответственно. Частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ за предыдущий год у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также была ниже, чем на начальном этапе, и составила  $1,45 \pm 0,99$  и  $1,82 \pm 0,94$ , соответственно (рисунок 6.1). В обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=1,64$ ,  $p=0,1817$ ).

Частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ у больных подгруппы 2А через 12 месяцев была ниже, чем на начальном этапе, и составила  $0,96 \pm 0,88$  и  $1,12 \pm 0,79$ , соответственно. Частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также была ниже, чем на начальном этапе, и составила  $0,91 \pm 0,87$  и  $1,16 \pm 0,79$ , соответственно (рисунок 6.2). Однако, различия не были статистически достоверными ни между подгруппами, ни в динамике ( $F=0,96$ ,  $p=0,4125$ ).

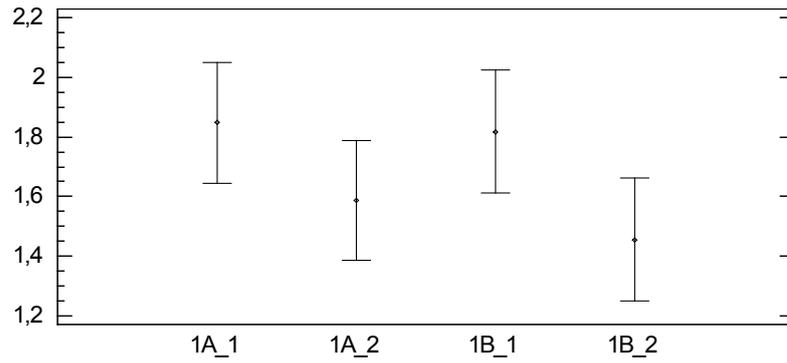


Рисунок 6.1 – Средние значения частоты госпитализации по поводу обострений ХОБЛ за год у больных ХОБЛ в подгруппах 1А и 1В и 95,0% LSD интервалы. По оси X - подгруппы больных (здесь и далее): 1А\_1 – больные ХОБЛ с нормальной массой тела, которым проводилась только ЛР на начальном этапе, 1А\_2 – больные ХОБЛ с нормальной массой тела, которым проводилась только ЛР через 12 месяцев, 1В\_1 – больные ХОБЛ с нормальной массой тела, которым проводилась ЛР и ТДМ на начальном этапе, 1В\_2 – больные ХОБЛ с нормальной массой тела, которым проводилась ЛР и ТДМ через 1 год. По оси Y: число госпитализаций.

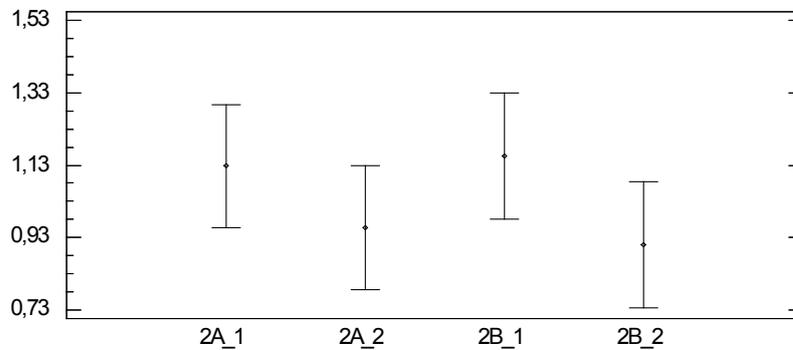


Рисунок 6.2 – Средние значения частоты госпитализации по поводу обострений ХОБЛ у больных ХОБЛ в подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X – подгруппы больных: (здесь и далее) 2А\_1 – больные ХОБЛ с избыточной массой тела, которым проводилась только ЛР на начальном этапе, 2А\_2 – больные ХОБЛ с избыточной массой тела, которым проводилась только ЛР через 1 год, 2В\_1 – больные ХОБЛ с избыточной массой тела, которым проводилась ЛР и ТДМ на начальном этапе, 2В\_2 – больные ХОБЛ с избыточной массой тела, которым проводилась ЛР и ТДМ через 12 месяцев. По оси Y: число госпитализаций.

Частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ у больных подгруппы 3А через 12 месяцев была несколько ниже, чем на начальном этапе, и составила  $1,37 \pm 0,95$  и  $1,48 \pm 0,82$ , соответственно. Частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ у больных подгруппы 3В через 12 месяцев также была немного ниже, чем на начальном этапе, и составила  $1,38 \pm 0,96$  и  $1,51 \pm 0,82$ , соответственно (рисунок 6.3). В обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=0,29$ ,  $p=0,8300$ ).

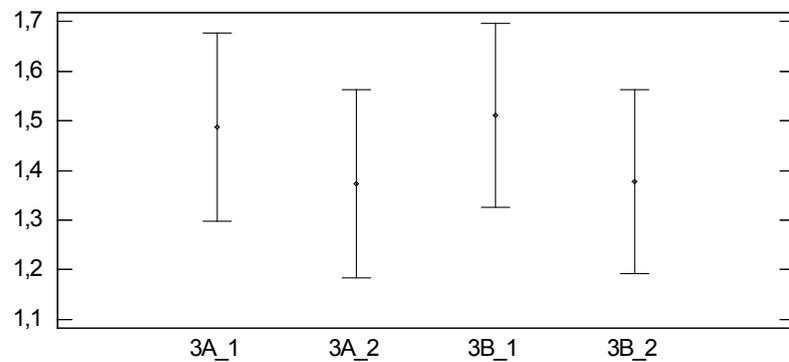


Рисунок 6.3 – Средние значения частоты госпитализации по поводу обострений ХОБЛ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0% LSD интервалы. По оси X – подгруппы больных: (здесь и далее) 3А\_1 – больные ХОБЛ и ожирением, которым проводилась только ЛР на начальном этапе, 3А\_2 – больные ХОБЛ и ожирением, которым проводилась только ЛР через 12 месяцев, 3В\_1 – больные ХОБЛ и ожирением, которым проводилась ЛР и ТДМ на начальном этапе, 3В\_2 – больные ХОБЛ и ожирением, которым проводилась ЛР и ТДМ через 12 месяцев. По оси Y: число госпитализаций.

Различие всех исследуемых подгрупп по частоте госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ на начальном этапе и за последующий год после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.4.

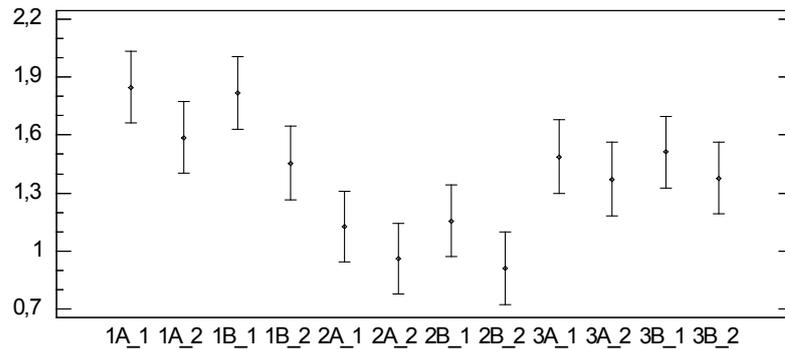


Рисунок 6.4 – Средние значения частоты госпитализации по поводу обострений ХОБЛ на начальном этапе и за последующий год после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0% LSD интервалы. По оси Y: число госпитализаций. По оси X: исследуемые подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев.

Различие исследуемых подгрупп по частоте обострений ХОБЛ, не потребовавших госпитализации, на начальном этапе и за последующий год после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, изначально оценивалось с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с повторными измерениями. Однако, с учетом несоответствия полученных данных условиям нормального распределения были применены непараметрические статистические критерии. Нулевая гипотеза о равенстве медиан частоты обострений ХОБЛ за год, не потребовавших госпитализации, в исследуемых подгруппах проверялась с помощью критерия Friedman.

Таким образом, частота обострений за год, не потребовавших госпитализации, у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, которым проводилась только ЛР на начальном этапе и спустя 1 год составила 0,0 (0,0; 1,0) и 0,0 (0,0; 1,0), соответственно.

Частота обострений за год, не потребовавших госпитализации, у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, которым проводилась ЛР и ТДМ на начальном этапе и спустя 1 год составила 0,0 (0,0; 1,0) и 0,0 (0,0; 1,0), соответственно.

Так как значение  $p=0,9771$ , отсутствовало статистически значимое различие медиан частоты обострений ХОБЛ за год, не потребовавших госпитализации, как в указанных подгруппах на начальном этапе и спустя 1 год, так и между подгруппами при 95,0% доверительном интервале (рисунок 6.5).

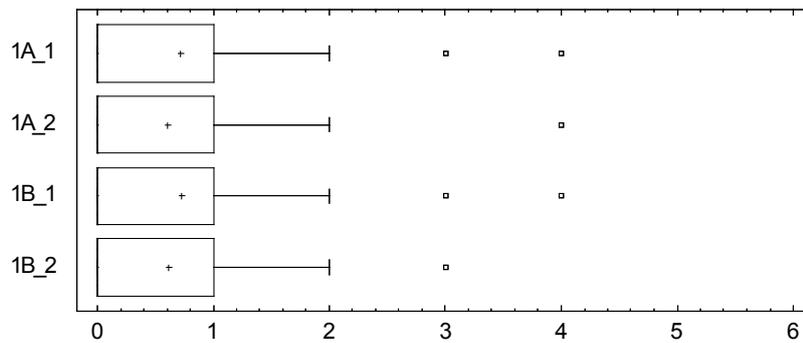


Рисунок 6.5 – Результаты теста Friedman для выявления различий медиан частоты обострений ХОБЛ за год, не потребовавших госпитализации, в подгруппах 1А и 1В. По оси Y: подгруппы больных 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси X: частота обострений ХОБЛ за год, не потребовавших госпитализации.

При этом частота обострений за год, не потребовавших госпитализации, у больных ХОБЛ с избыточной массой тела, которым проводилась только ЛР на начальном этапе и спустя 1 год составила 0,0 (0,0; 1,0) и 0,0 (0,0; 0,0), соответственно.

Частота обострений за год, не потребовавших госпитализации, у больных ХОБЛ с избыточной массой тела, которым проводилась ЛР и ТДМ на начальном этапе и спустя 1 год составила 0,0 (0,0; 1,0) и 0,0 (0,0; 0,0), соответственно.

Так как значение  $p=0,0059$ , имело место статистически значимое различие медиан частоты обострений ХОБЛ за год, не потребовавших госпитализации, в обеих подгруппах на начальном этапе и спустя 1 год при 95,0% доверительном интервале. При этом различий между подгруппами 2А и 2В как на начальном этапе, так и спустя 1 год, не было (рисунок 6.6).

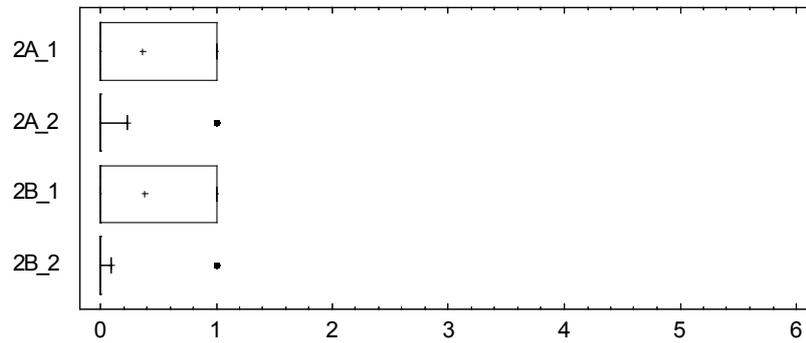


Рисунок 6.6 – Результаты теста Friedman для выявления различий медиан частоты обострений ХОБЛ за год, не потребовавших госпитализации, в исследуемых подгруппах 2А и 2В. По оси Y: подгруппы больных 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси X: частота обострений ХОБЛ за год, не потребовавших госпитализации.

Частота обострений за год, не потребовавших госпитализации, у больных ХОБЛ и ожирением, которым проводилась только ЛР на начальном этапе и спустя 1 год составила 0,0 (0,0; 0,0) и 0,0 (0,0; 0,0), соответственно (рисунок 6.7).

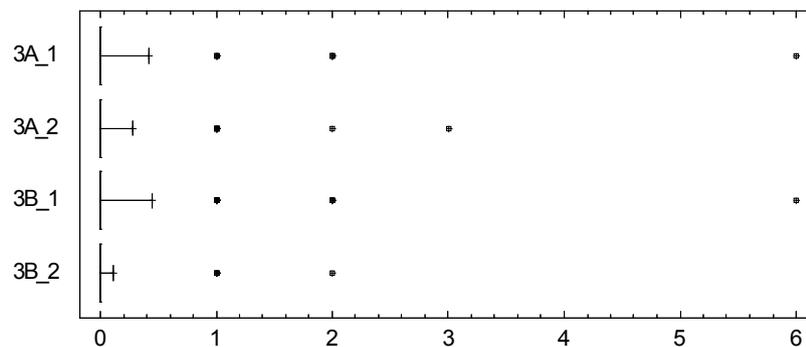


Рисунок 6.7 – Результаты теста Friedman для выявления различий медиан частоты обострений ХОБЛ за год, не потребовавших госпитализации, в исследуемых подгруппах 3А и 3В. По оси Y – подгруппы больных 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси X: частота обострений ХОБЛ за год, не потребовавших госпитализации.

Частота обострений за год, не потребовавших госпитализации, у больных ХОБЛ с ожирением, которым проводилась ЛР и ТДМ на начальном этапе и спустя 1 год составила 0,0 (0,0; 0,0) и 0,0 (0,0; 0,0), соответственно. Так как значение  $p=0,23031$ , отсутствовало статистически значимое различие медиан частоты обострений ХОБЛ за год, не потребовавших госпитализации, как в указанных подгруппах на начальном этапе и спустя 1 год, так и между подгруппами при 95,0% доверительном интервале.

Различие всех исследуемых подгрупп по частоте обострений ХОБЛ, не потребовавших госпитализации, на начальном этапе и за последующий год после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, графически представлено на рисунок 6.8.

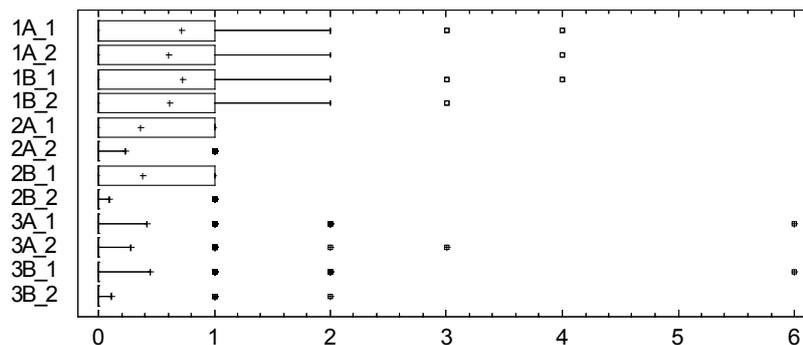


Рисунок 6.8 – Результаты теста Friedman для выявления различий медиан частоты обострений ХОБЛ за год, не потребовавших госпитализации, в исследуемых подгруппах. По оси Y: подгруппы больных на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси X: частота обострений ХОБЛ за год, не потребовавших госпитализации.

Выраженность одышки по ВАШ у больных подгруппы 1А через 12 месяцев была существенно ниже, чем на начальном этапе:  $6,59 \pm 2,53$  и  $8,59 \pm 1,44$  см, соответственно. Средние значения ВАШ одышки у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $6,32 \pm 2,49$  и  $8,64 \pm 1,45$  см, соответственно (рисунок 6.9). Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в обеих подгруппах 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=6,72$ ,  $p=0,0000$ ). При этом по данному

показателю подгруппы достоверно не различались ни на начальном этапе, ни через 12 месяцев.

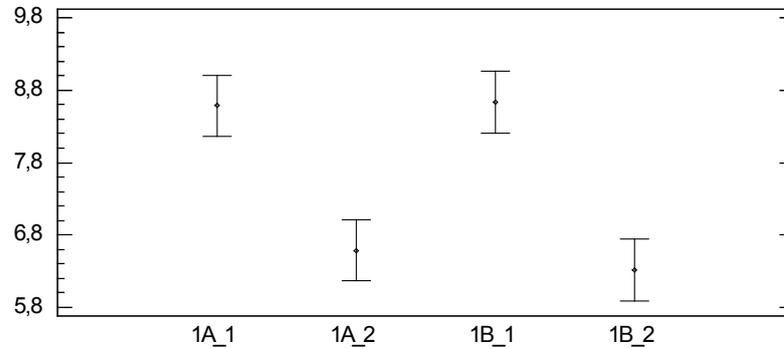


Рисунок 6.9 – Средние значения ВАШ одышки у больных ХОБЛ в подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ одышки, см.

Выраженность одышки по ВАШ у больных подгруппы 2А через 12 месяцев была значительно ниже, чем на начальном этапе:  $6,81 \pm 2,58$  и  $8,0 \pm 1,77$  см, соответственно. Выраженность одышки по ВАШ у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также была существенно ниже, чем на начальном этапе:  $5,2 \pm 2,39$  и  $8,07 \pm 1,69$  см, соответственно (рисунок 6.10). Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в обеих подгруппах 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=17,80$ ,  $p=0,0000$ ). Кроме того, по данному показателю подгруппы достоверно различались через 12 месяцев от начала ЛР или ЛР+ТДМ, а именно ВАШ одышки у пациентов группы 2В был статистически значимо ниже, чем в группе 2А.

Выраженность одышки по ВАШ у больных подгруппы 3А через 12 месяцев была ниже, чем на начальном этапе:  $6,45 \pm 2,48$  и  $7,34 \pm 2,33$  см, соответственно. Выраженность одышки по ВАШ у больных подгруппы 3В через 12 месяцев была значительно ниже, чем на начальном этапе:  $3,88 \pm 2,03$  и  $6,93 \pm 2,32$  см, соответственно (рисунок 6.11). При этом статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в подгруппе 3В на начальном этапе и через 12

месяцев ( $F=0,62$ ,  $p=0,0000$ ), хотя и в подгруппе 3А наблюдалась тенденция к уменьшению значения ВАШ одышки, но статистически недостоверно.

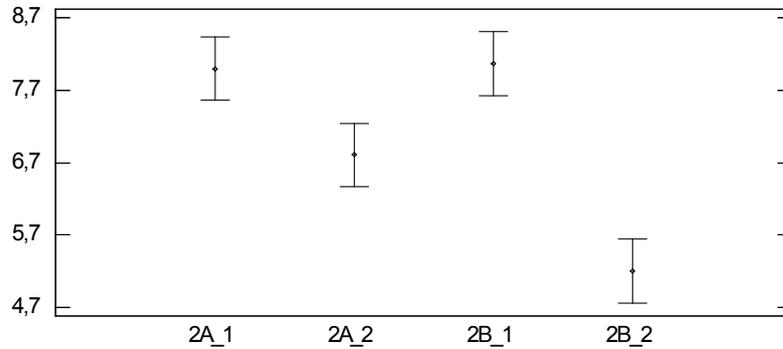


Рисунок 6.10 – Средние значения ВАШ одышки у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ одышки, см.

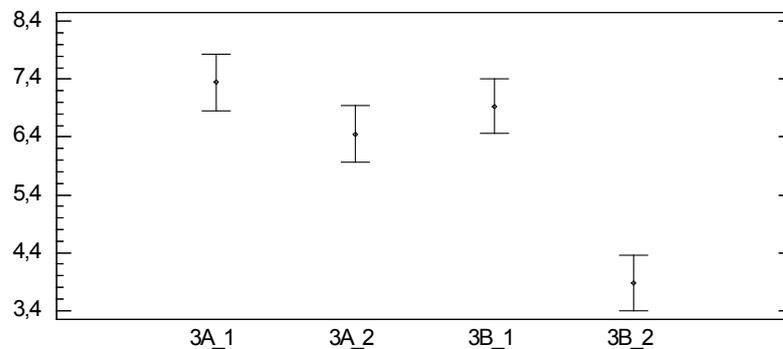


Рисунок 6.11 – Средние значения ВАШ одышки у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ одышки, см.

Различие всех исследуемых подгрупп по ВАШ одышки на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.12.

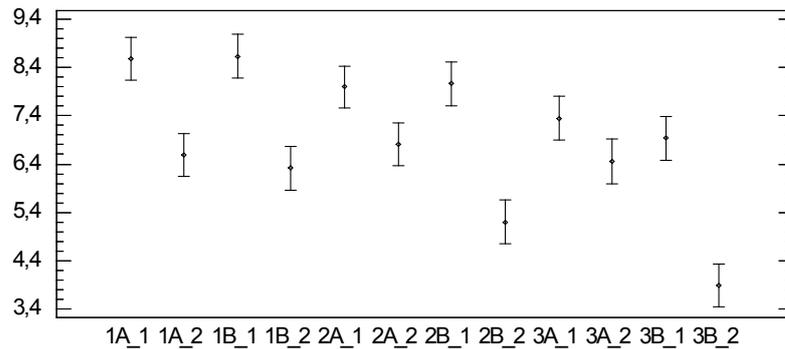


Рисунок 6.12 – Средние значения ВАШ одышки на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ одышки, см.

Выраженность общей слабости по ВАШ у больных подгруппы 1А через 12 месяцев была ниже, чем на начальном этапе:  $5,0 \pm 2,39$  и  $7,59 \pm 2,71$  см, соответственно. Выраженность общей слабости по ВАШ у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также была ниже, чем на начальном этапе:  $4,48 \pm 2,07$  и  $7,77 \pm 2,62$  см, соответственно (рисунок 6.13). Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в обеих подгруппах 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=21,66$ ,  $p=0,0000$ ). При этом по данному показателю подгруппы достоверно не различались ни на начальном этапе, ни через 12 месяцев.

Выраженность общей слабости по ВАШ у больных подгруппы 2А через 12 месяцев была ниже, чем на начальном этапе:  $5,94 \pm 2,51$  и  $7,28 \pm 1,66$  см, соответственно. Выраженность общей слабости по ВАШ у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также была ниже, чем на начальном этапе:  $6,12 \pm 2,55$  и  $7,24 \pm 1,65$  см, соответственно (рисунок 6.14).

Статистически значимым было изменение значений данного параметра в обеих подгруппах 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=5,16$ ,  $p=0,0019$ ). При этом по данному показателю подгруппы достоверно не различались ни на начальном этапе, ни через 12 месяцев.

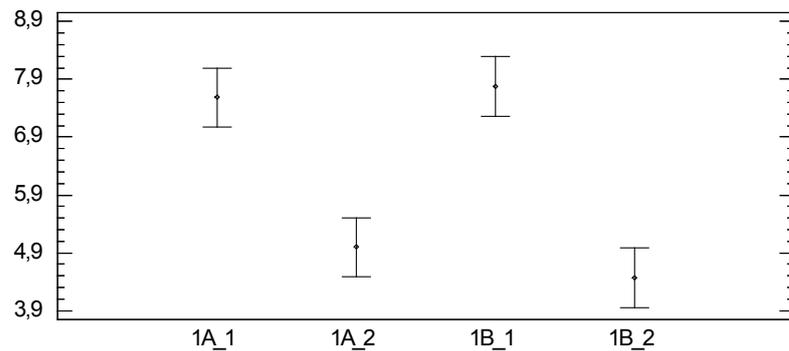


Рисунок 6.13 – Средние значения ВАШ общей слабости у больных ХОБЛ в подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ общей слабости, см.

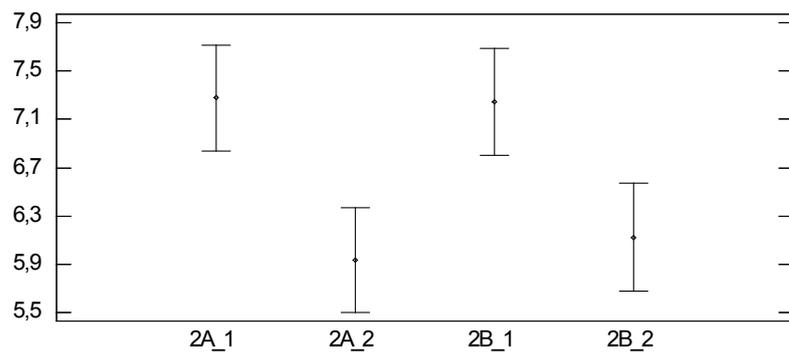


Рисунок 6.14 – Средние ВАШ общей слабости у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ общей слабости, см.

Выраженность общей слабости по ВАШ у больных подгруппы 3А через 12 месяцев была несколько ниже, чем на начальном этапе:  $6,19 \pm 2,34$  и  $6,81 \pm 2,15$  см, соответственно. Выраженность общей слабости по ВАШ у больных подгруппы 3В через 12 месяцев была значительно ниже, чем на начальном этапе: составили  $5,29 \pm 2,37$  и  $6,51 \pm 1,98$  см, соответственно (рисунок 6.15).

Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в подгруппе 3В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=3,94$ ,  $p=0,0095$ ), хотя и в

подгруппе 3А наблюдалась тенденция к уменьшению значения ВАШ общей слабости, но статистически недостоверно.

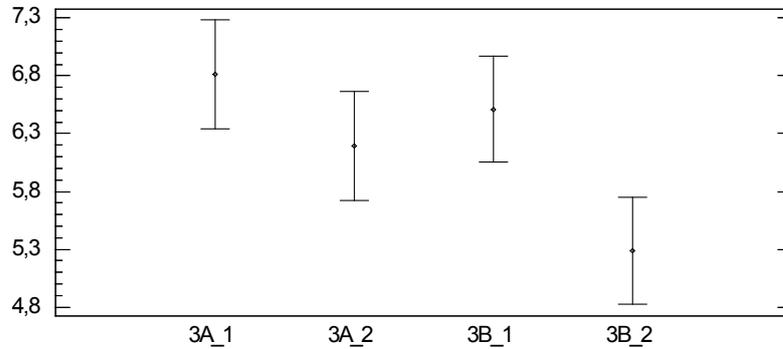


Рисунок 6.15 – Средние значения ВАШ общей слабости у больных ХОБЛ в подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ общей слабости, см.

Различие всех исследуемых подгрупп по ВАШ общей слабости на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.16.

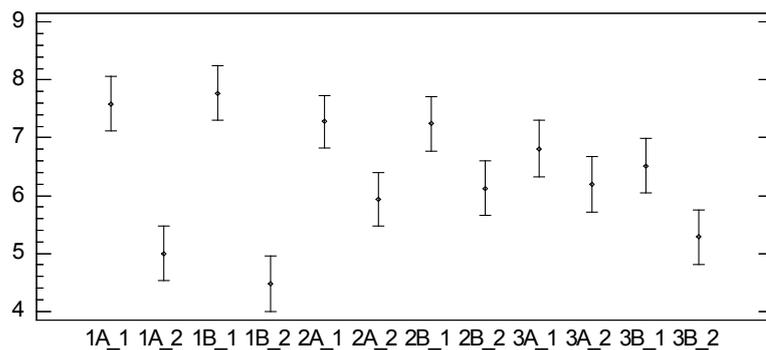


Рисунок 6.16 – Средние значения ВАШ общей слабости на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ общей слабости, см.

Выраженность кашля по ВАШ у больных подгруппы 1А через 12 месяцев была ниже, чем на начальном этапе:  $4,54 \pm 3,08$  и  $4,82 \pm 2,98$  см, соответственно. Выраженность кашля по ВАШ у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также была ниже, чем на начальном этапе:  $4,38 \pm 2,99$  и  $4,95 \pm 2,98$  см, соответственно (рисунок 6.17).

При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 0,33, при уровне значимости  $p=0,8045$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0% доверительном интервале.

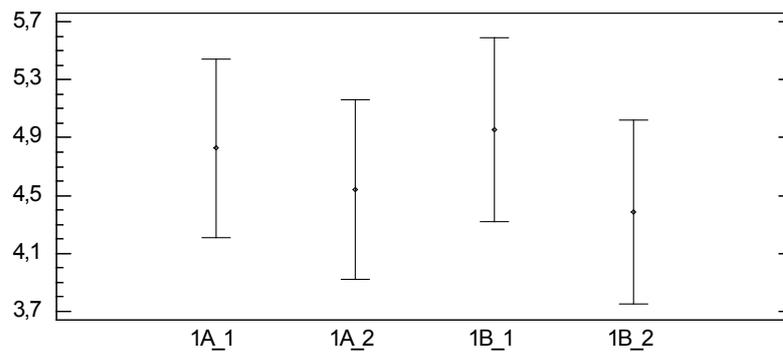


Рисунок 6.17 – Средние значения ВАШ кашля у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ кашля, см.

Выраженность кашля по ВАШ у больных подгруппы 2А через 12 месяцев была несколько ниже, чем на начальном этапе:  $4,25 \pm 2,93$  и  $4,55 \pm 2,94$  см, соответственно. Выраженность кашля по ВАШ у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также была ниже, чем на начальном этапе:  $4,18 \pm 2,86$  и  $4,76 \pm 2,89$  см, соответственно (рисунок 6.18).

Однако, различия не были статистически достоверными ни между подгруппами, ни в динамике ( $F=0,38$ ,  $p=0,7643$ ).

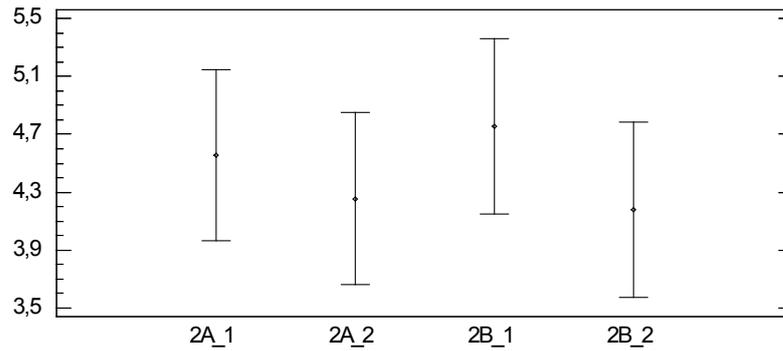


Рисунок 6.18 – Средние значения ВАШ кашля у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ кашля, см.

Выраженность кашля по ВАШ у больных подгруппы 3А через 12 месяцев была ниже, чем на начальном этапе:  $3,71 \pm 2,12$  и  $4,46 \pm 2,22$  см, соответственно. Выраженность кашля по ВАШ у больных подгруппы 3В через 12 месяцев была значительно ниже, чем на начальном этапе:  $3,26 \pm 2,14$  и  $4,40 \pm 2,20$  см, соответственно (рисунок 6.19). Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в подгруппе 3В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=3,17$ ,  $p=0,0258$ ), хотя и в подгруппе 3А наблюдалась выраженная тенденция к уменьшению значения ВАШ кашля, но статистически недостоверно.

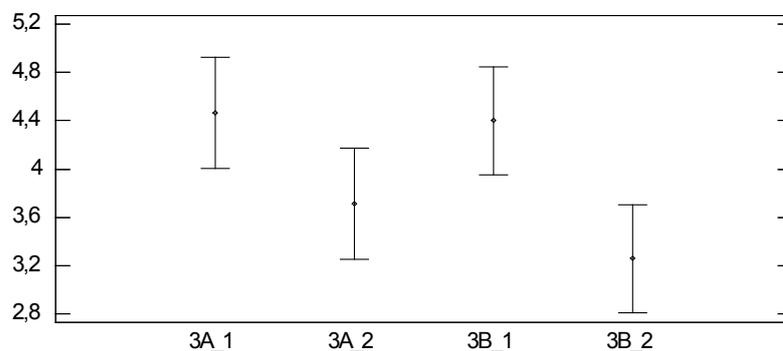


Рисунок 6.19 – Средние значения ВАШ кашля у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ кашля, см.

Различие всех исследуемых подгрупп по ВАШ кашля на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.20.

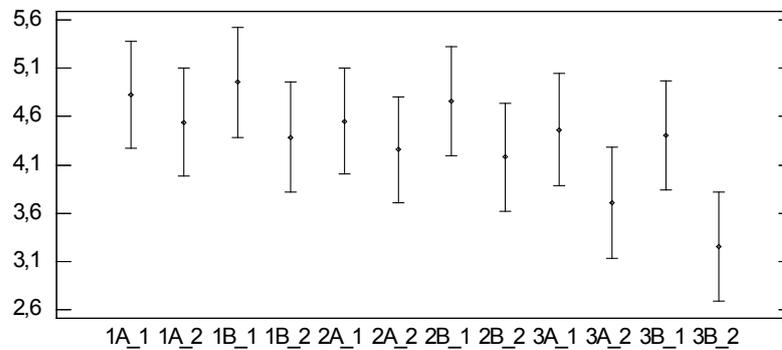


Рисунок 6.20 – Средние значения ВАШ кашля на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ кашля, см.

Выраженность продукции мокроты по ВАШ у больных подгруппы 1А через 12 месяцев была ниже, чем на начальном этапе:  $4,34 \pm 2,73$  и  $4,73 \pm 2,74$  см, соответственно. Выраженность продукции мокроты по ВАШ у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также была ниже, чем на начальном этапе:  $4,32 \pm 2,74$  и  $4,86 \pm 2,73$  см, соответственно (рисунок 6.21). В обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=0,45$ ,  $p=0,7163$ ).

Выраженность продукции мокроты по ВАШ у больных подгруппы 2А через 12 месяцев была несколько ниже, чем на начальном этапе:  $4,0 \pm 2,74$  и  $4,23 \pm 2,58$  см, соответственно. Выраженность продукции мокроты по ВАШ у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также была ниже, чем на начальном этапе:  $4,11 \pm 2,72$  и  $4,44 \pm 2,49$  см, соответственно (рисунок 6.22). При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 0,24, при уровне значимости  $p=0,8695$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий

исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0% доверительном интервале.

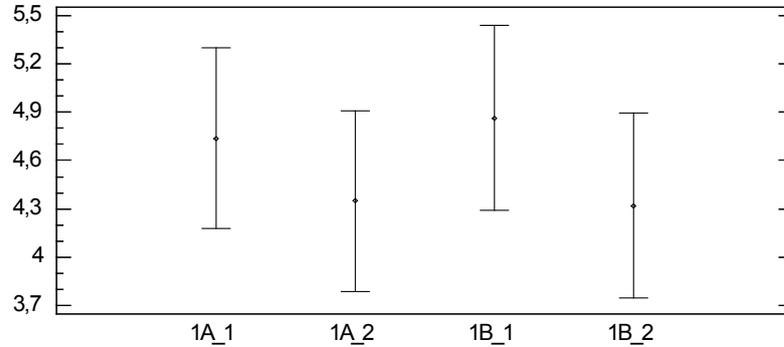


Рисунок 6.21 – Средние значения ВАШ мокроты у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ мокроты, см.

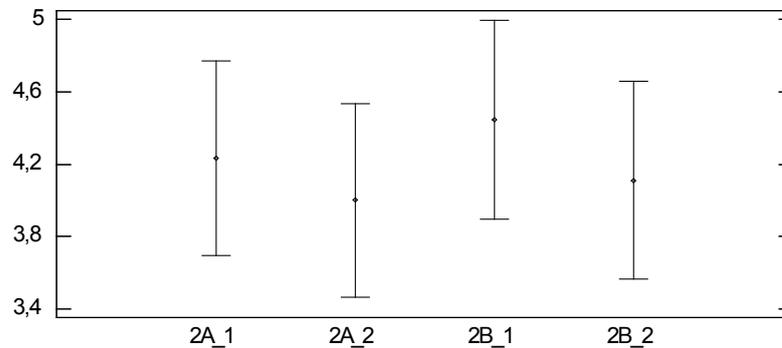


Рисунок 6.22 – Средние значения ВАШ мокроты у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ мокроты, см.

Выраженность продукции мокроты по ВАШ у больных подгруппы 3А через 12 месяцев была ниже, чем на начальном этапе –  $3,26 \pm 1,87$  и  $3,97 \pm 1,89$  см, соответственно. Выраженность продукции мокроты по ВАШ у больных подгруппы 3В через 12 месяцев была значительно ниже, чем на начальном этапе –  $3,31 \pm 1,42$  и  $3,95 \pm 1,84$  см, соответственно (рисунок 6.23). Статистически значимым было

изменение значений данного параметра в подгруппе 3В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=8,77$ ,  $p=0,0000$ ), хотя и в подгруппе 3А наблюдалась выраженная тенденция к уменьшению значения ВАШ мокроты, но статистически недостоверно.

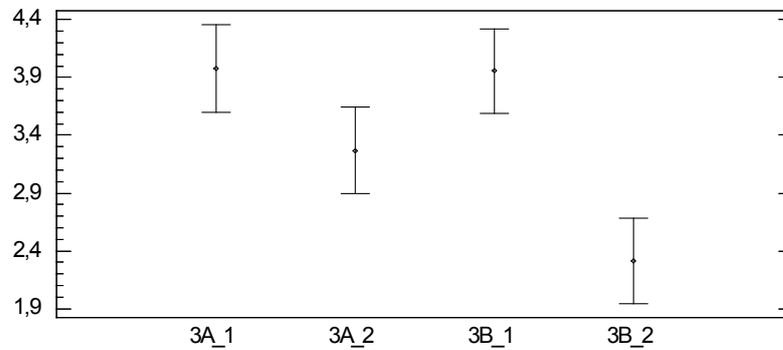


Рисунок 6.23 – Средние значения ВАШ мокроты у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ мокроты, см.

Различие всех исследуемых подгрупп по ВАШ мокроты на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.24.

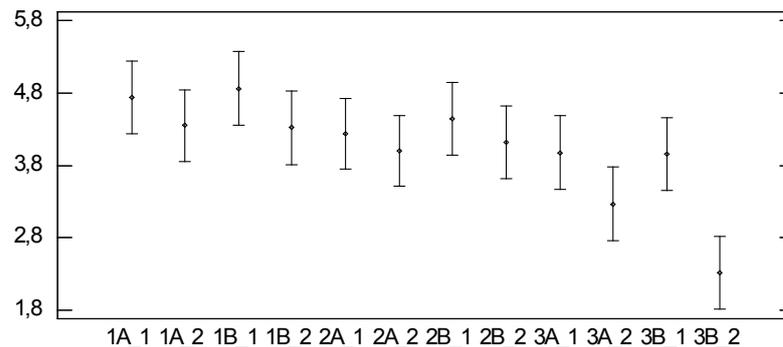


Рисунок 6.24 – Средние значения ВАШ мокроты на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ мокроты, см.

Средние значения САТ у больных подгруппы 1А через 12 месяцев были существенно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $17,0 \pm 10,13$  и  $23,576 \pm 10,72$  баллов, соответственно. Средние значения САТ у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $20,84 \pm 11,61$  и  $24,50 \pm 0,36$  баллов, соответственно (рисунок 6.25).

При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 4,59, при уровне значимости  $p=0,0040$ , что свидетельствует о статистически значимых различиях исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0 % доверительном интервале. Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра только в подгруппе 1А на начальном этапе и через 12 месяцев.

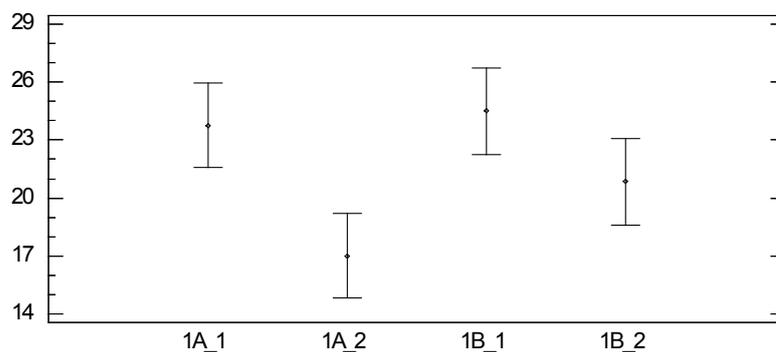


Рисунок 6.25 – Средние значения САТ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: САТ, баллы.

Средние значения САТ у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были значительно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $19,55 \pm 8,69$  и  $22,94 \pm 7,09$  баллов, соответственно. Средние значения САТ у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также были существенно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $17,19 \pm 9,55$  и  $22,95 \pm 7,26$  баллов, соответственно (рисунок 6.26).

Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в обеих подгруппах 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=5,35$ ,  $p=0,0015$ ). При этом по данному показателю подгруппы достоверно не различались ни на начальном этапе, ни через 12 месяцев от начала ЛР или ЛР+ТДМ.

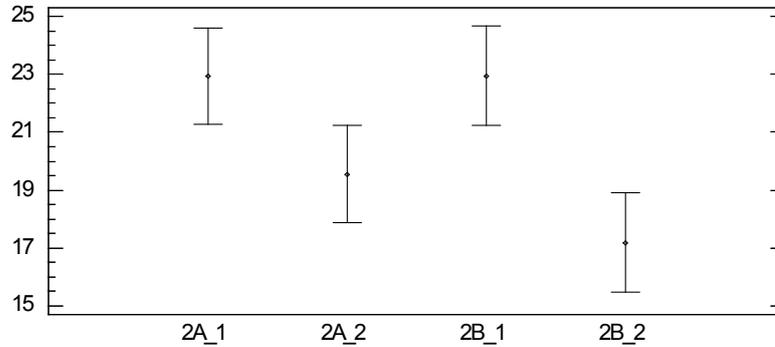


Рисунок 6.26 – Средние значения САТ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: САТ, баллы.

Средние значения САТ у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $19,16 \pm 7,47$  и  $23,32 \pm 7,07$  баллов, соответственно. Средние значения САТ у больных подгруппы 3В через 12 месяцев были значительно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $13,73 \pm 7,28$  и  $22,73 \pm 6,78$  баллов, соответственно (рисунок 6.27).

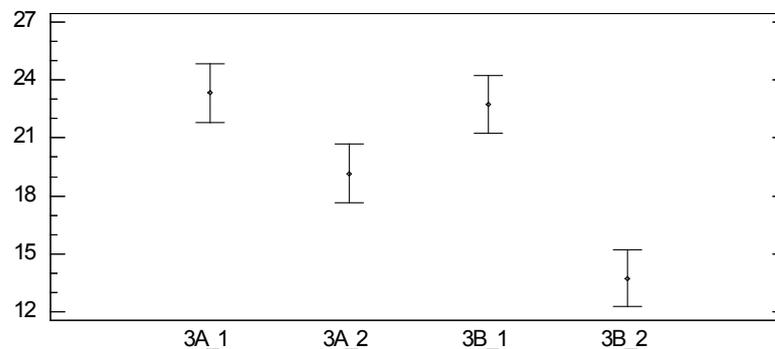


Рисунок 6.27 – Средние значения САТ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: САТ, баллы.

Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в обеих подгруппах 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. Кроме того, по данному показателю подгруппы достоверно различались через 12 месяцев от начала ЛР или ЛР+ТДМ, а именно значения САТ у пациентов группы 2В был статистически значимо ниже, чем в группе 2А ( $F=16,96$ ,  $p=0,0000$ ).

Различие всех исследуемых подгрупп по САТ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.28.

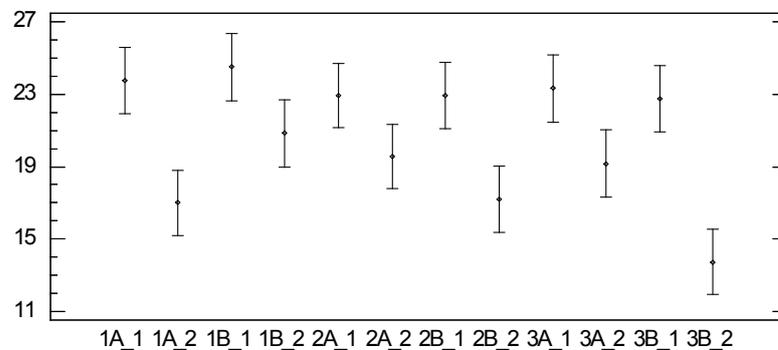


Рисунок 6.28 – Средние значения САТ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: САТ, баллы.

Средние значения ССQ у больных подгруппы 1А через 12 месяцев были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $2,81 \pm 1,43$  и  $3,24 \pm 1,34$  баллов, соответственно. Средние значения ССQ у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $3,00 \pm 1,39$  и  $3,29 \pm 1,35$  баллов, соответственно (рисунок 6.29). Однако, различия не были статистически достоверными ни между подгруппами, ни в динамике ( $F=1,19$ ,  $p=0,3139$ ).

Средние значения ССQ у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $2,78 \pm 1,23$  и  $2,99 \pm 1,06$  баллов, соответственно. Средние значения ССQ у больных подгруппы 2В через 12 месяцев

также были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $2,56 \pm 1,27$  и  $3,00 \pm 1,06$  баллов, соответственно (рисунок 6.30). В обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=1,51$ ,  $p=0,2147$ ).

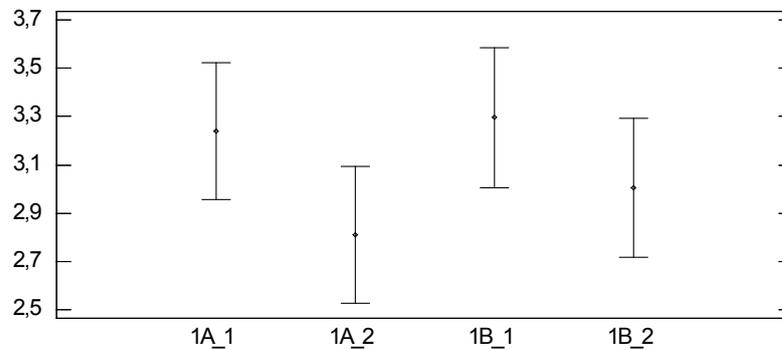


Рисунок 6.29 – Средние значения ССQ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ССQ, баллы.

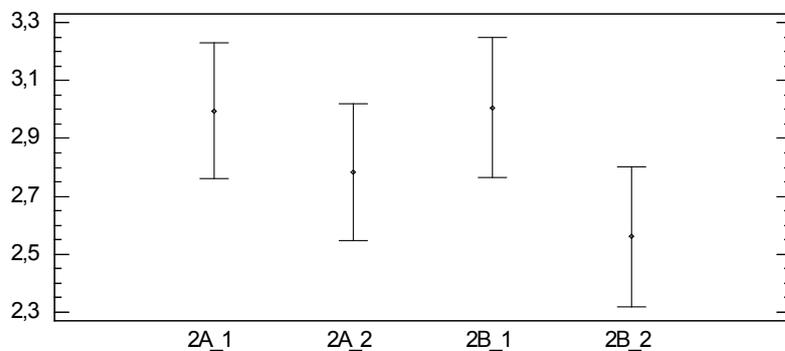


Рисунок 6.30 – Средние значения ССQ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ССQ, баллы.

Средние значения ССQ у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $2,37 \pm 0,92$  и  $2,96 \pm 0,91$  баллов, соответственно. Средние значения ССQ у больных подгруппы 3В через 12 месяцев также были значительно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $1,83 \pm 0,81$  и

3,05±0,95 баллов, соответственно (рисунок 6.31). Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в обеих подгруппах 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. Кроме того, по данному показателю подгруппы достоверно различались через 12 месяцев от начала ЛР или ЛР+ТДМ, а именно значения ССQ у пациентов группы 2В был статистически значимо ниже, чем в группе 2А ( $F=17,83$ ,  $p=0,0000$ ).

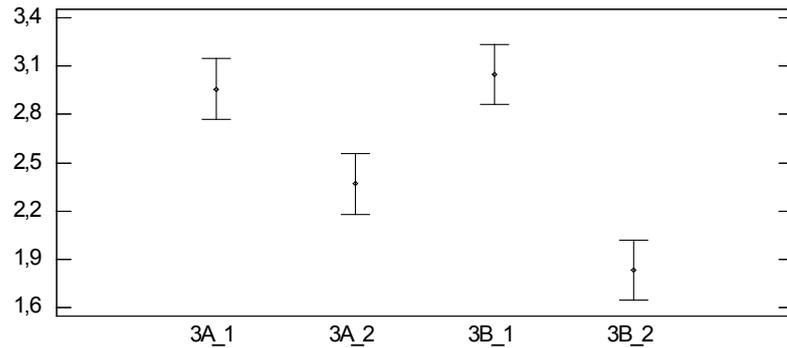


Рисунок 6.31 – Средние значения ССQ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ССQ, баллы.

Различие всех исследуемых подгрупп по ССQ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.32.

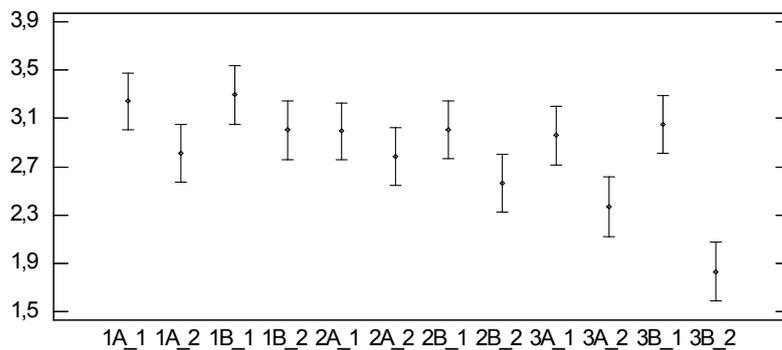


Рисунок 6.32 – Средние значения ССQ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ССQ, баллы.

Средние значения mMRC у больных подгруппы 1А через 12 месяцев были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $2,19 \pm 1,02$  и  $2,67 \pm 0,87$  баллов, соответственно. Средние значения mMRC у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $2,36 \pm 0,99$  и  $2,68 \pm 0,88$  баллов, соответственно (рисунок 6.33).

Статистически значимым было уменьшение значений оцениваемого параметра в подгруппе 1А на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=2,93$ ,  $p=0,0352$ ), хотя и в подгруппе 1В тоже имелась подобная тенденция, однако статистически недостоверно.

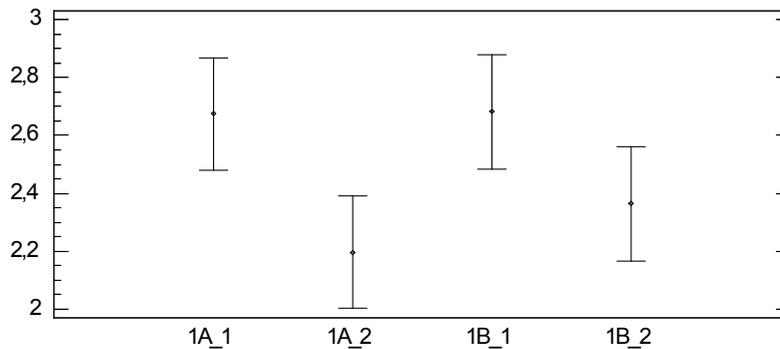


Рисунок 6.33 – Средние значения mMRC у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: mMRC, баллы.

Средние значения mMRC у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были значительно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $2,42 \pm 0,85$  и  $2,85 \pm 0,59$  баллов, соответственно. Средние значения mMRC у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также были существенно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $2,24 \pm 0,96$  и  $2,89 \pm 0,61$  баллов, соответственно (рисунок 6.34).

Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в обеих подгруппах 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=7,82$ ,  $p=0,0001$ ). Статистически значимых различий между подгруппами не было.

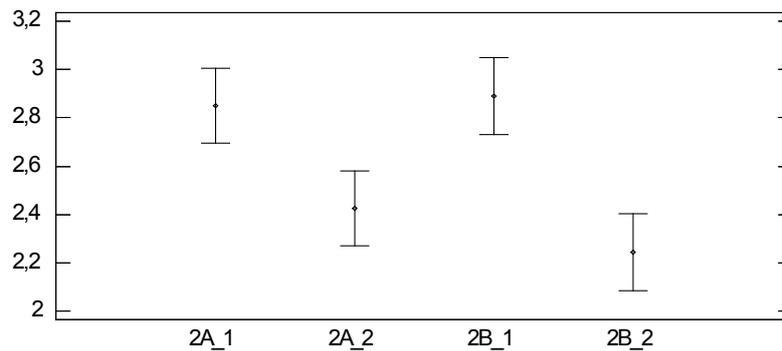


Рисунок 6.34. - Средние значения mMRC у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: mMRC, баллы.

Средние значения mMRC у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $2,423 \pm 0,97$  и  $2,77 \pm 0,78$  баллов, соответственно. Средние значения mMRC у больных подгруппы 3В через 12 месяцев были значительно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $1,73 \pm 0,81$  и  $2,69 \pm 0,73$  баллов, соответственно (рисунок 6.35).

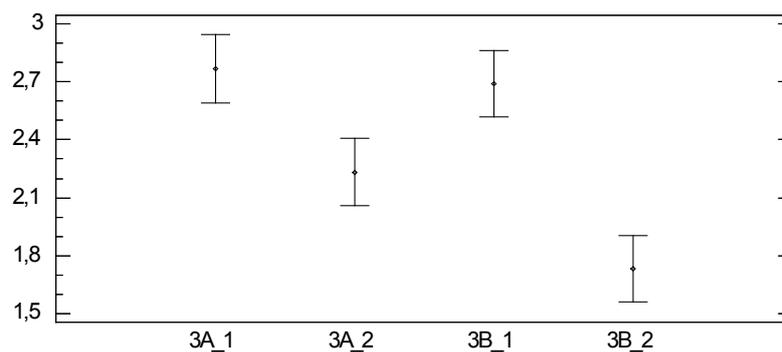


Рисунок 6.35 – Средние значения mMRC у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: mMRC, баллы.

Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в обеих подгруппах 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. Кроме того, по данному показателю подгруппы достоверно различались через 12 месяцев от начала ЛР или ЛР+ТДМ, а именно балл по mMRC у пациентов группы 3В был статистически значимо ниже, чем в группе 3А ( $F=14,78$ ,  $p=0,0000$ ).

Различие всех исследуемых подгрупп по mMRC на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.36.

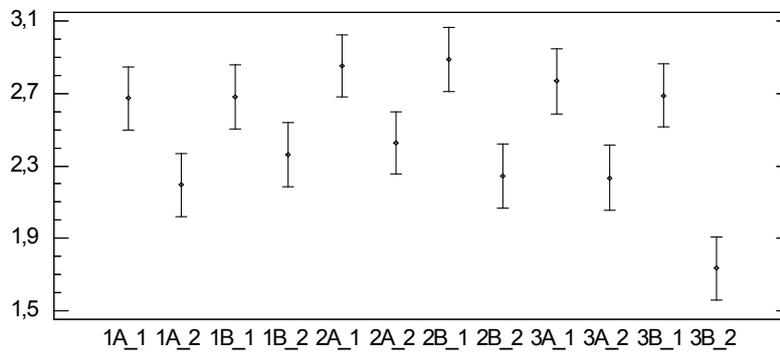


Рисунок 6.36 – Средние значения mMRC на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: mMRC, баллы.

Средние значения количества кашлевых толчков (КТ), зафиксированных с помощью аппаратно-программного комплекса мониторинга кашля за сутки, у больных подгруппы 1А через 12 месяцев были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $116,02 \pm 64,43$  и  $125,4 \pm 56,60$  к/с, соответственно.

Средние значения КТ у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $144,13 \pm 73,06$  и  $149,18 \pm 69,97$  к/с, соответственно (рисунок 6.37). В обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=2,50$ ,  $p=0,0611$ ).

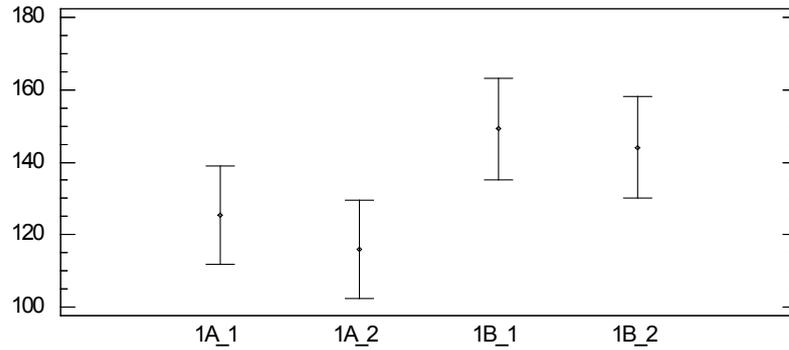


Рисунок 6.37 – Средние значения КТ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: КТ, к/с.

Средние значения КТ у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были несколько ниже, чем на начальном этапе, и составили  $149,34 \pm 65,47$  и  $174,57 \pm 76,24$  к/с, соответственно. Средние значения КТ у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $152,46 \pm 70,58$  и  $181,02 \pm 60,46$  к/с, соответственно (рисунок 6.38).

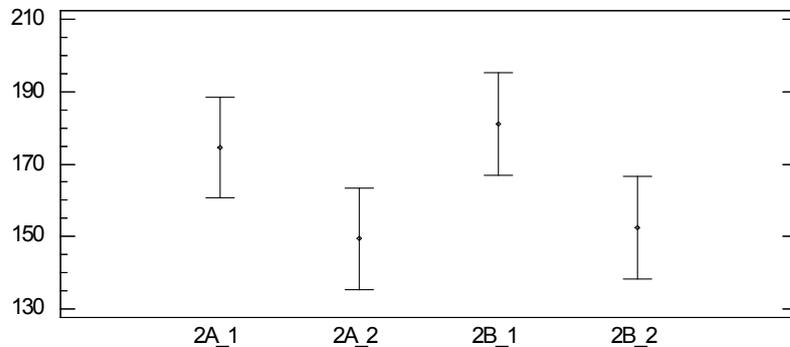


Рисунок 6.38 – Средние КТ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: КТ, к/с.

Статистически значимым было изменение значений данного параметра в подгруппе 2В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=2,44$ ,  $p=0,0458$ ), хотя и в подгруппе 2А наблюдалась выраженная тенденция к уменьшению значения КТ, но статистически недостоверно.

Средние значения КТ у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $147,66 \pm 99,69$  и  $166,51 \pm 99,11$  к/с, соответственно. Средние значения КТ у больных подгруппы 3В через 12 месяцев были значительно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $98,23 \pm 61,76$  и  $162,17 \pm 29,23$  к/с, соответственно (рисунок 6.39). Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в подгруппе 3В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=5,49$ ,  $p=0,0013$ ). При этом и в подгруппе 3А наблюдалась тенденция к уменьшению значения КТ, но статистически недостоверно.

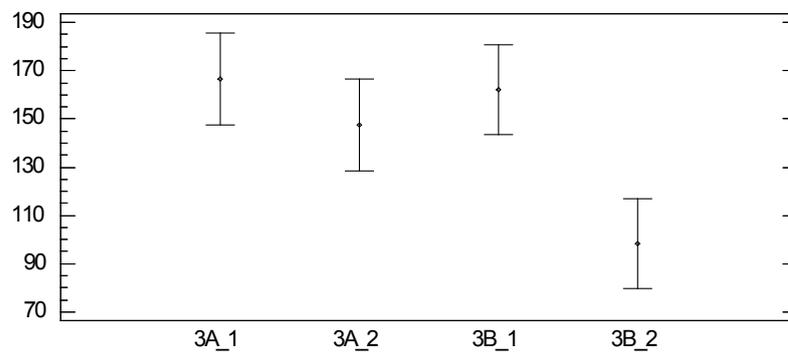


Рисунок 6.39 – Средние значения КТ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: КТ, к/с.

Различие всех исследуемых подгрупп по КТ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.40.

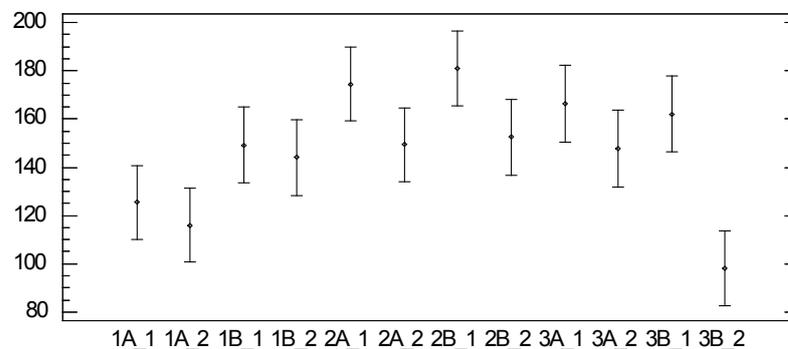


Рисунок 6.40 – Средние значения КТ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: КТ, к/с.

## 6.2. Сравнительный анализ влияния легочной реабилитации с включением программы тренировки дыхательной мускулатуры на качество жизни, выраженность тревоги и депрессии у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Средние значения уровня физического компонента здоровья (PH - Physical health) по опроснику качества жизни SF-36 у больных подгруппы 1А через 12 месяцев были незначительно выше, чем на начальном этапе, и составили  $37,28 \pm 32,73$  и  $33,26 \pm 30,84$  баллов, соответственно. Средние значения PH у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были немного выше, чем на начальном этапе, и составили  $36,25 \pm 33,29$  и  $32,05 \pm 30,06$  баллов, соответственно (рисунок 6.41). При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 0,27, при уровне значимости  $p=0,8500$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0% доверительном интервале.

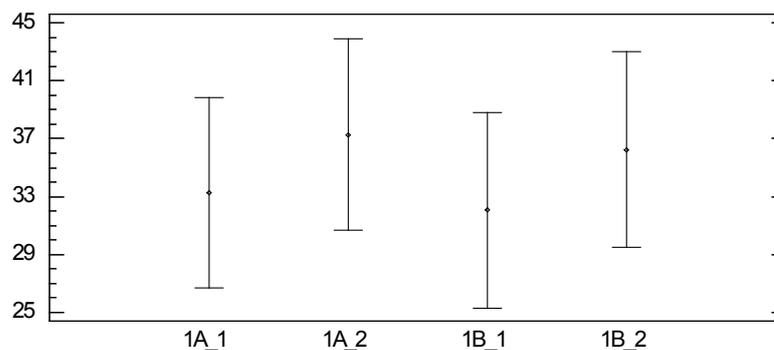


Рисунок 6.41 – Средние значения PH у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: PH, баллы.

Средние значения PH у больных подгруппы 2А практически не изменились и составили  $25,53 \pm 20,07$  баллов на начальном этапе и  $26,97 \pm 21,95$  баллов через 12

месяцев. Средние значения РН у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также были выше, чем на начальном этапе, и составили  $35,0 \pm 30,99$  и  $26,11 \pm 22,47$  баллов, соответственно (рисунок 6.42). В обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=1,23$ ,  $p=0,3019$ ).

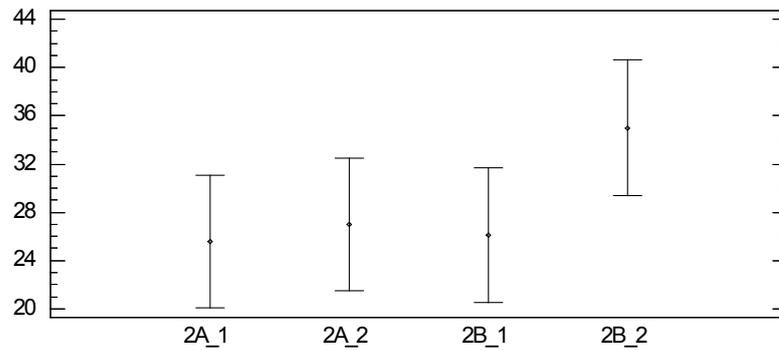


Рисунок 6.42 – Средние значения РН у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: РН, баллы.

Средние значения РН у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были выше, чем на начальном этапе, и составили  $34,77 \pm 26,59$  и  $30,81 \pm 24,07$  баллов, соответственно (рисунок 6.43).

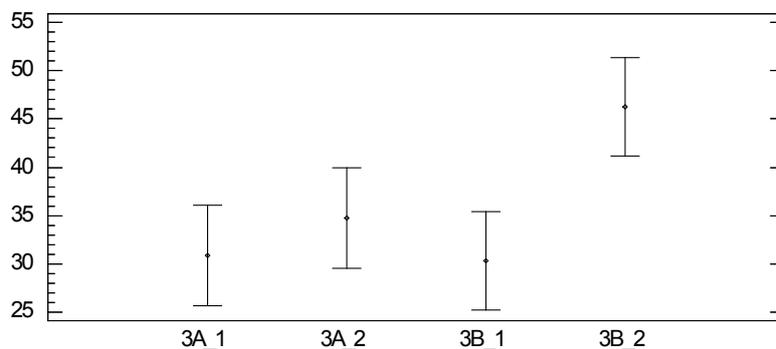


Рисунок 6.43 – Средние значения РН у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: РН, баллы.

Средние значения РН у больных подгруппы 3В через 12 месяцев также были значительно выше, чем на начальном этапе, и составили  $46,27 \pm 24,27$  и  $30,33 \pm 23,27$  баллов, соответственно. При этом, статистически значимое увеличение данного показателя имело место в подгруппе 3В ( $F=4,08$ ,  $p=0,0078$ ).

Различие всех исследуемых подгрупп по уровню РН на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.44.

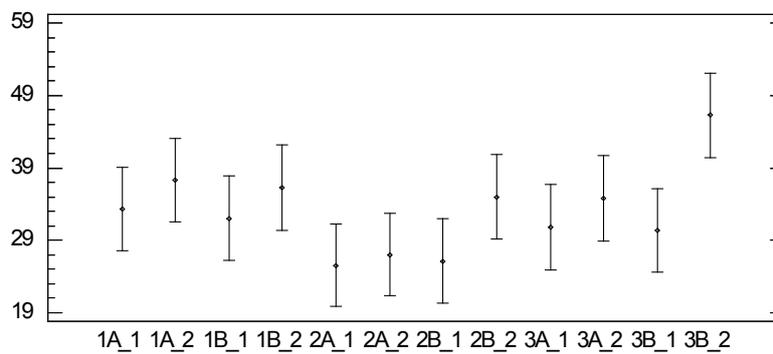


Рисунок 6.44 – Средние значения РН на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: РН, баллы.

Средние значения уровня психологического компонента здоровья (Mental Health – МН) по опроснику качества жизни SF-36 МН у больных подгруппы 1А через 12 месяцев были выше, чем на начальном этапе, и составили  $48,80 \pm 17,93$  и  $44,02 \pm 15,00$  баллов, соответственно.

Средние значения МН у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были выше, чем на начальном этапе, и составили  $50,68 \pm 19,81$  и  $43,41 \pm 15,05$  баллов, соответственно (рисунок 6.45). В обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=1,96$ ,  $p=0,1223$ ).

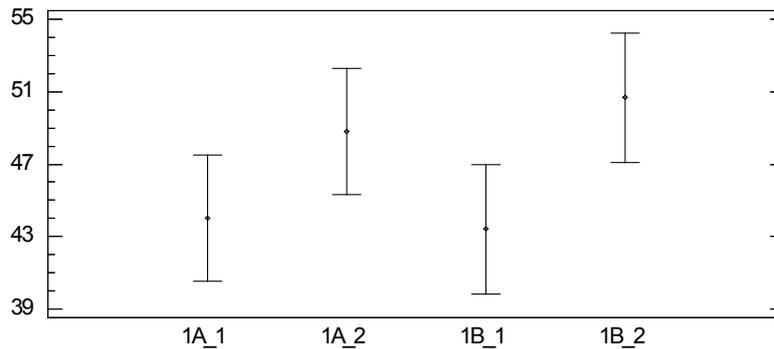


Рисунок 6.45 – Средние значения МН у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: МН, баллы.

Средние значения МН у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были выше, чем на начальном этапе, и составили  $40,27 \pm 12,45$  и  $36,38 \pm 13,66$  баллов, соответственно. Средние значения МН у больных подгруппы 2В через 12 месяцев были существенно выше, чем на начальном этапе, и составили  $45,17 \pm 18,57$  и  $36,33 \pm 14,67$  баллов, соответственно (рисунок 6.46). При этом, статистически значимое увеличение данного показателя имело место в подгруппе 2В ( $F=3,54$ ,  $p=0,0158$ ).

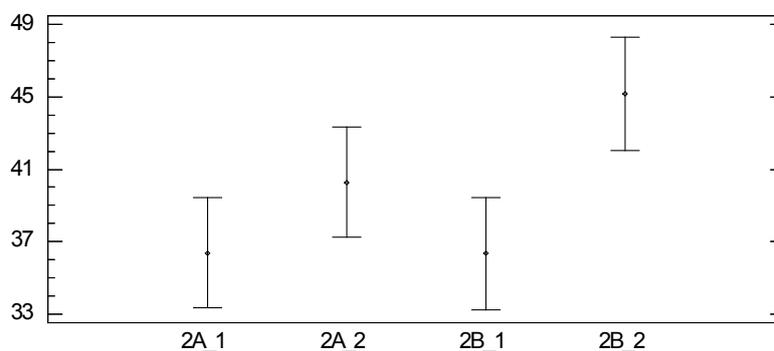


Рисунок 6.46 – Средние значения МН у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: МН, баллы.

Средние значения МН у больных подгруппы 3А через 12 месяцев практически не изменились и составили  $38,02 \pm 12,64$  баллов на начальном этапе и  $38,84 \pm 11,64$  баллов через 12 месяцев. Средние значения МН у больных подгруппы 3В через 12 месяцев были значительно выше, чем на начальном этапе, и составили  $44,72 \pm 15,80$  и  $38,44 \pm 11,81$  баллов, соответственно (рисунок 6.47). При этом, статистически значимое увеличение данного показателя имело место только в подгруппе 3В ( $F=2,60$ ,  $p=0,0439$ ).

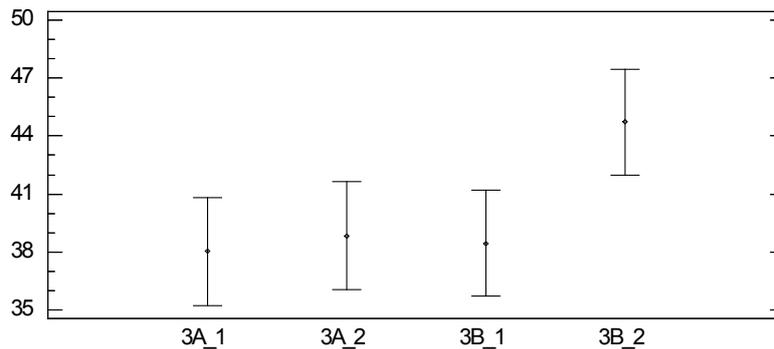


Рисунок 6.47 – Средние значения МН у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: МН, баллы.

Различие всех исследуемых подгрупп по уровню МН на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.48.

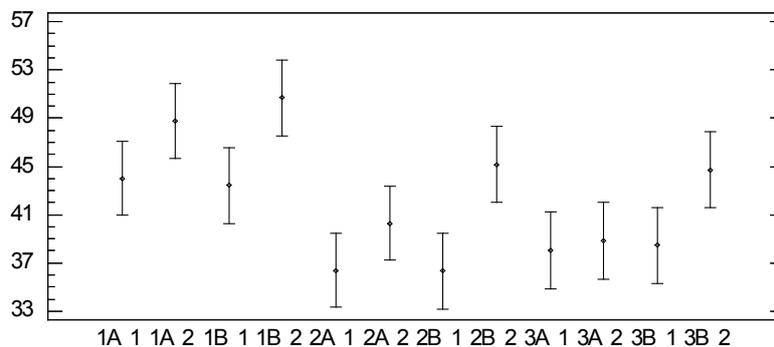


Рисунок 6.48 – Средние значения МН на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD (Fisher's least significant difference) интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: МН, баллы.

Выраженность тревоги по HADS у больных подгруппы 1А через 12 месяцев была значительно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $3,74 \pm 3,02$  и  $6,15 \pm 4,31$  баллов, соответственно. Выраженность тревоги по HADS у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $4,68 \pm 3,29$  и  $6,27 \pm 4,37$  баллов, соответственно (рисунок 6.49). Однако, только в первом случае изменения были статистически достоверны ( $F=4,69$ ,  $p=0,0036$ ).

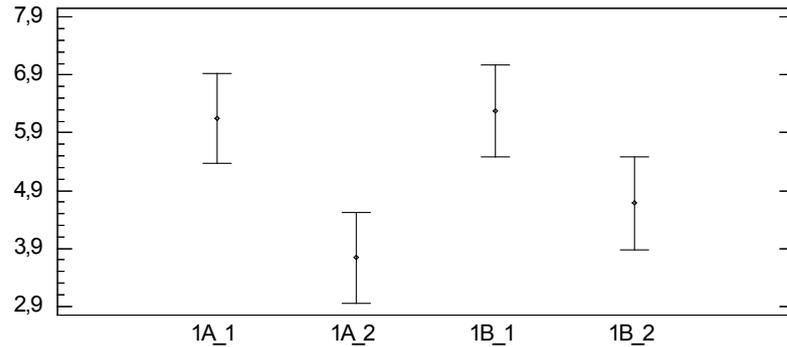


Рисунок 6.49 – Средние значения уровня тревоги по HADS у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: выраженность тревоги по HADS, баллы.

Выраженность тревоги по HADS у больных подгруппы 2А через 12 месяцев была ниже, чем на начальном этапе, и составили  $3,86 \pm 1,23$  и  $4,55 \pm 2,46$  баллов, соответственно (рисунок 6.50).

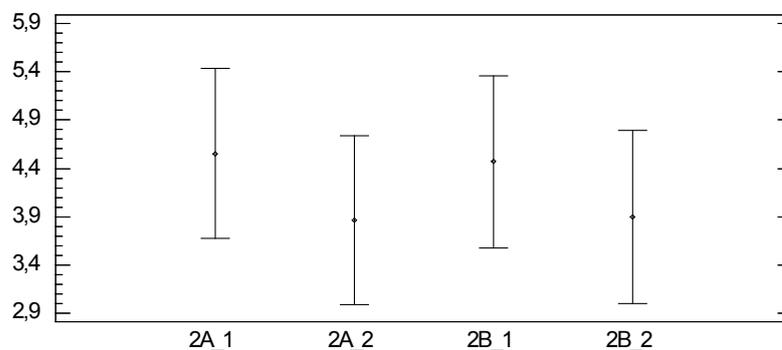


Рисунок 6.50 – Средние значения уровня тревоги по HADS у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: выраженность тревоги по HADS, баллы.

Выраженности тревоги по HADS у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также была ниже, чем на начальном этапе, и составили  $3,90 \pm 2,23$  и  $4,46 \pm 2,36$  баллов, соответственно. Однако, различия не были статистически достоверными ни между подгруппами, ни в динамике ( $F=0,33$ ,  $p=0,8030$ ).

Выраженность тревоги по HADS у больных подгруппы 3А через 12 месяцев была ниже, чем на начальном этапе, и составили  $3,84 \pm 2,56$  и  $4,42 \pm 3,06$  баллов, соответственно. Выраженность тревоги по HADS у больных подгруппы 3В через 12 месяцев также были значительно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $3,71 \pm 2,40$  и  $4,58 \pm 2,89$  баллов, соответственно (рисунок 6.51). В обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=1,07$ ,  $p=0,3624$ ).

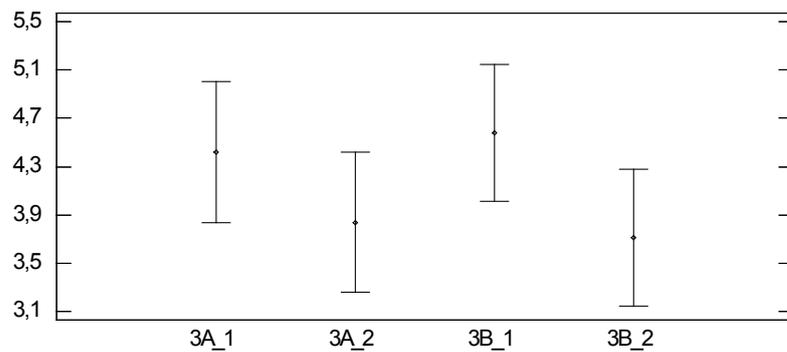


Рисунок 6.51 – Средние уровни тревоги по HADS у больных ХОБЛ в подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: выраженность тревоги по HADS, баллы.

Различие всех исследуемых подгрупп по выраженности тревоги по HADS на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.52.

Выраженность депрессии по HADS у больных подгруппы 1А через 12 месяцев была ниже, чем на начальном этапе, и составили  $5,37 \pm 3,84$  и  $6,50 \pm 3,79$  баллов, соответственно. Выраженность депрессии по HADS у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $5,67 \pm 3,92$  и  $6,72 \pm 3,72$  баллов, соответственно (рисунок 6.53). При этом значение F-

отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 1,30, при уровне значимости  $p=0,2751$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0% доверительном интервале.

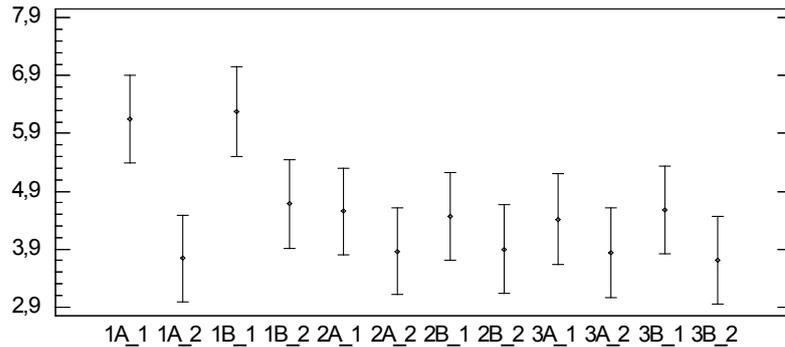


Рисунок 6.52 – Средние значения уровня тревоги по HADS на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: выраженность тревоги по HADS, баллы.

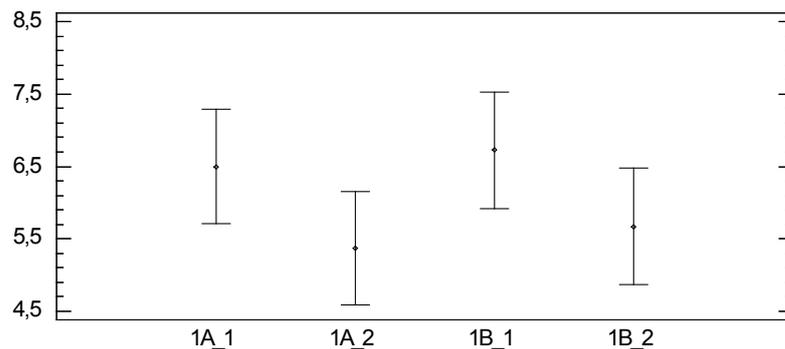


Рисунок 6.53 – Средние значения уровня депрессии по HADS у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: выраженность депрессии по HADS, баллы.

Выраженность депрессии по HADS у больных подгруппы 2А через 12 месяцев была несколько ниже, чем на начальном этапе, и составили  $5,33 \pm 3,78$  и  $5,78 \pm 3,63$  баллов, соответственно. Выраженность депрессии по HADS у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также была ниже, чем на начальном этапе, и составили  $4,87 \pm 3,99$  и  $5,84 \pm 3,75$  баллов, соответственно (рисунок 6.54). В обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=0,66$ ,  $p=0,5787$ ).

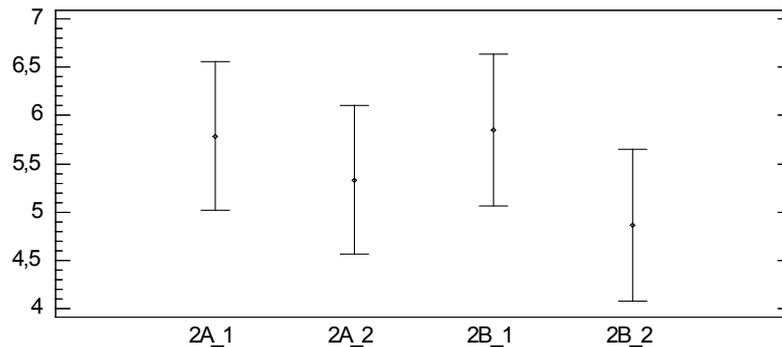


Рисунок 6.54 – Средние значения уровня депрессии по HADS у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: выраженность депрессии по HADS, баллы.

Выраженность депрессии по HADS у больных подгруппы 3А через 12 месяцев была ниже, чем на начальном этапе, и составили  $5,14 \pm 2,89$  и  $6,02 \pm 3,07$  баллов, соответственно (рисунок 6.55).

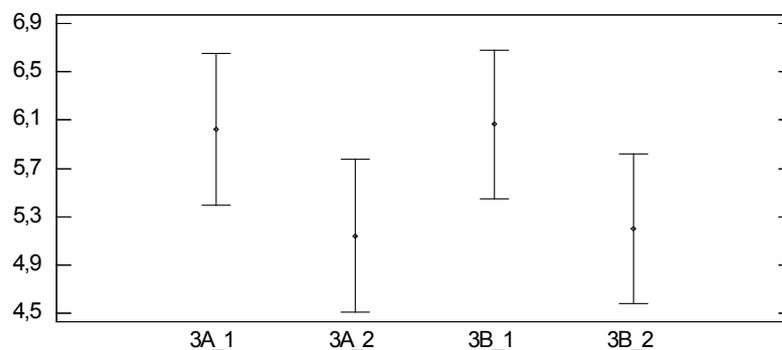


Рисунок 6.55 – Средние значения уровня депрессии по HADS у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: выраженность депрессии по HADS, баллы.

Выраженность депрессии по HADS у больных подгруппы 3В через 12 месяцев также была значительно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $5,20 \pm 2,85$  и  $6,07 \pm 3,06$  баллов, соответственно. Однако, различия не были статистически достоверными ни между подгруппами, ни в динамике ( $F=1,28$ ,  $p=0,2834$ ).

Различие всех исследуемых подгрупп по выраженности депрессии по HADS на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.56.

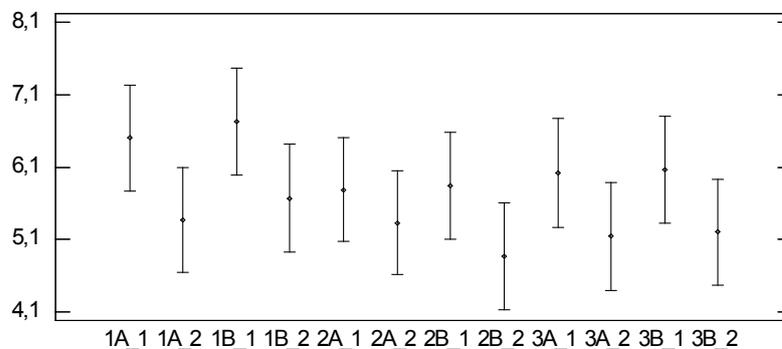


Рисунок 6.56 – Средние значения уровня депрессии по HADS на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: выраженность депрессии по HADS, баллы.

### **6.3. Сравнительный анализ влияния легочной реабилитации с включением программы тренировки дыхательной мускулатуры на антропометрические показатели, параметры композиционного состава тела у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением**

Средние значения ИМТ у больных подгруппы 1А через 12 месяцев были несколько выше, чем на начальном этапе, и составили  $22,19 \pm 1,83$  и  $22,00 \pm 1,94$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно. Средние значения ИМТ у больных подгруппы 1В через 12

месяцев также были выше, чем на начальном этапе, и составили  $22,21 \pm 1,55$  и  $21,96 \pm 1,94$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно (рисунок 6.57). Однако в обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=0,23$ ,  $p=0,8745$ ).

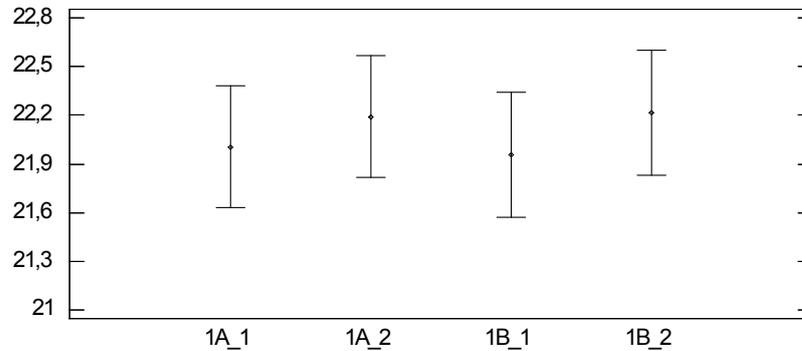


Рисунок 6.57 – Средние значения ИМТ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0% LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ИМТ, кг/м<sup>2</sup>.

Средние значения ИМТ у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были несколько ниже, чем на начальном этапе, и составили  $26,88 \pm 2,37$  и  $27,23 \pm 1,91$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно (рисунок 6.58).

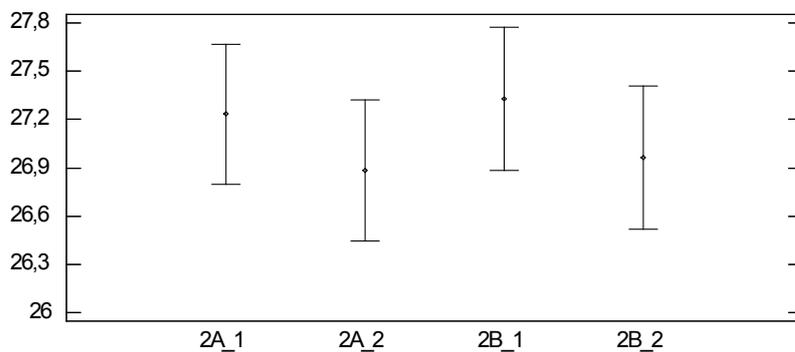


Рисунок 6.58 – Средние значения ИМТ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ИМТ, кг/м<sup>2</sup>.

Средние значения ИМТ у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $26,96 \pm 2,32$  и  $27,33 \pm 1,96$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно. Однако в обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=0,45$ ,  $p=0,7185$ ).

Средние значения ИМТ у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были немного ниже, чем на начальном этапе, и составили  $35,62 \pm 5,53$  и  $36,02 \pm 5,32$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно. Средние значения ИМТ у больных подгруппы 3В через 12 месяцев практически не отличались от начального этапа, и составили  $35,39 \pm 5,41$  и  $35,92 \pm 5,28$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно (рисунок 6.59). При этом, ни одна пара сравнения не показала статистически достоверных различий ( $F=0,12$ ,  $p=0,9465$ ).

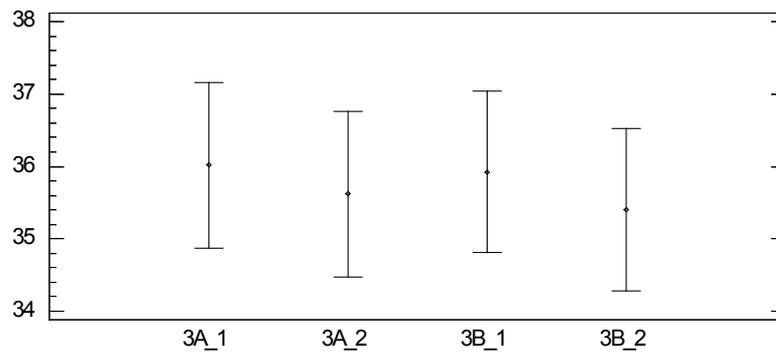


Рисунок 6.59 – Средние значения ИМТ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ИМТ, кг/м<sup>2</sup>.

Различие всех исследуемых подгрупп по ИМТ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.60.

Средние значения ОТ/ОБ у больных подгруппы 1А на начальном этапе и через 12 месяцев не менялись, и составили  $0,908 \pm 0,13$  и  $0,909 \pm 0,12$ , соответственно. Средние значения ОТ/ОБ у больных подгруппы 1В через также практически не менялись и составили  $0,909 \pm 0,13$  на начальном этапе и  $0,920 \pm 0,11$  через 12 месяцев (рисунок 6.61).

При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 0,09, при уровне значимости  $p=0,9657$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0% доверительном интервале.

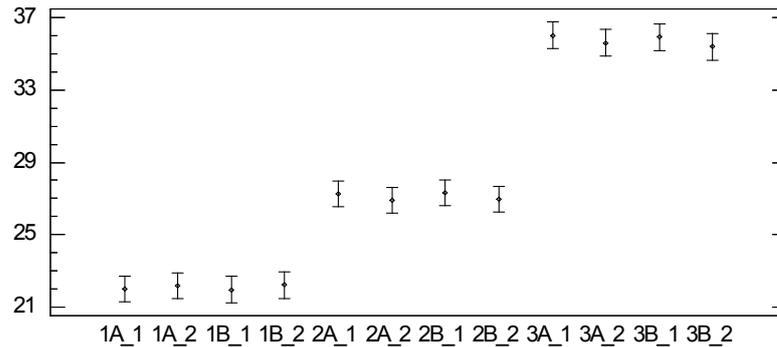


Рисунок 6.60 – Средние значения ИМТ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ИМТ, кг/м<sup>2</sup>.

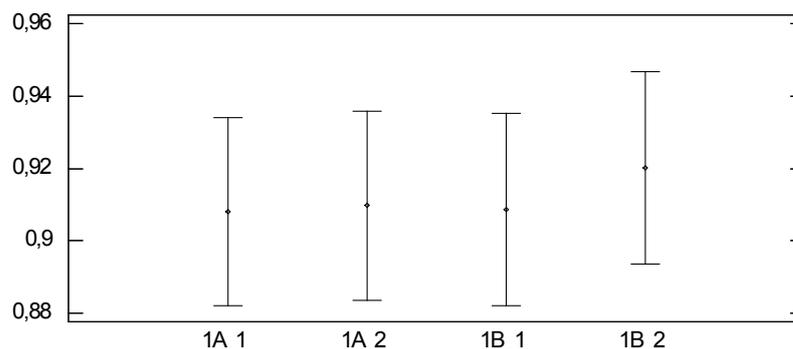


Рисунок 6.61 – Средние значения ОТ/ОБ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ОТ/ОБ.

Средние значения ОТ/ОБ у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были несколько ниже, чем на начальном этапе, и составили  $1,13 \pm 0,42$  и  $1,16 \pm 0,46$ , соответственно. Средние значения ОТ/ОБ у больных подгруппы 2В практически не менялись и составили  $1,15 \pm 0,47$  на начальном этапе и  $1,15 \pm 0,46$  через 12 месяцев (рисунок 6.62). В обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=0,02$ ,  $p=0,9957$ ).

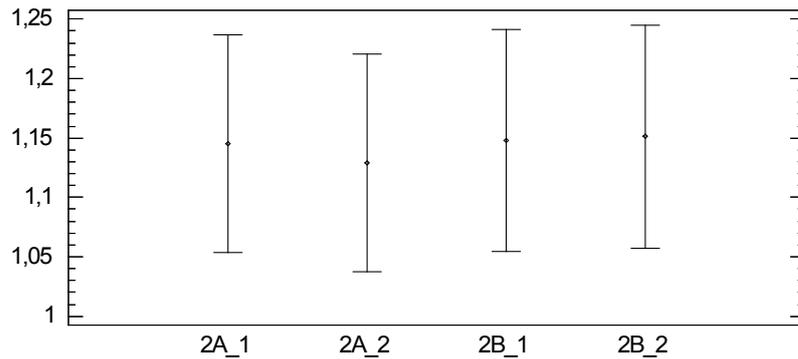


Рисунок 6.62 – Средние значения ОТ/ОБ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ОТ/ОБ.

Средние значения ОТ/ОБ у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были несколько ниже, чем на начальном этапе, и составили  $1,29 \pm 0,39$  и  $1,31 \pm 0,46$ , соответственно (рисунок 6.63).

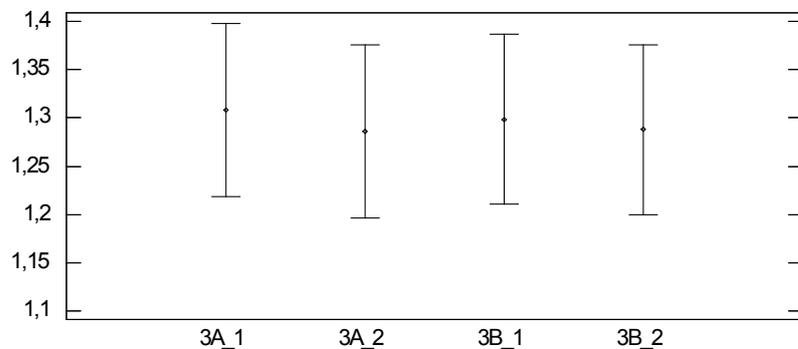


Рисунок 6.63 – Средние значения ОТ/ОБ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ОТ/ОБ.

Средние значения ОТ/ОБ у больных подгруппы 3В через 12 месяцев также были несколько ниже, чем на начальном этапе, и составили  $1,28 \pm 0,39$  и  $1,29 \pm 0,47$ , соответственно. При этом, ни одна пара сравнения не показала статистически достоверных различий ( $F=0,03$ ,  $p=0,9944$ ).

Различие всех исследуемых подгрупп по ОТ/ОБ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.64.

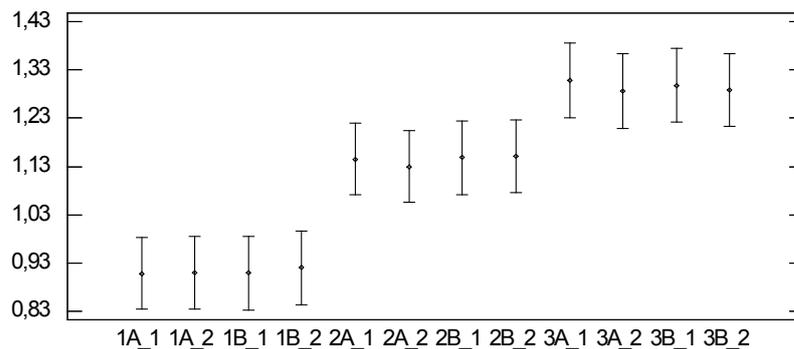


Рисунок 6.64 – Средние значения ОТ/ОБ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ОТ/ОБ, кг.

Средние значения % мышц в композиционном составе тела по данным биоимпедансного метода диагностики у больных подгруппы 1А через 12 месяцев были выше, чем на начальном этапе, и составили  $56,26 \pm 4,44$  и  $48,91 \pm 9,62$  %, соответственно. Средние значения % мышц у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были выше, чем на начальном этапе, и составили  $56,25 \pm 5,02$  и  $48,92 \pm 9,66$  %, соответственно (рисунок 6.65).

Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в обеих подгруппах 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=14,03$ ,  $p=0,0000$ ). При этом по данному показателю подгруппы достоверно не различались ни на начальном этапе, ни через 12 месяцев.

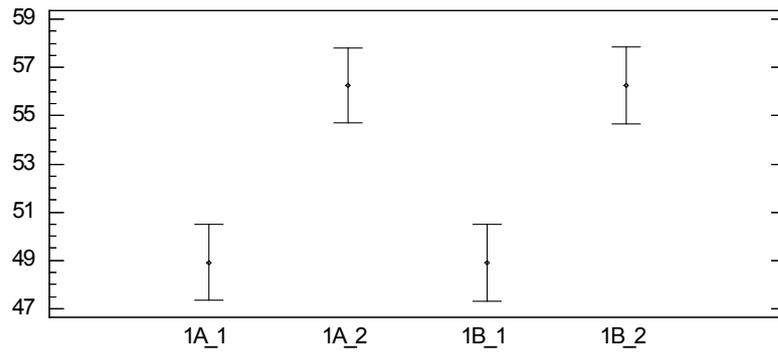


Рисунок 6.65 – Средние значения % мышц у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % мышц.

Средние значения % мышц у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были несколько выше, чем на начальном этапе, и составили  $55,85 \pm 9,91$  и  $55,21 \pm 9,97$  %, соответственно. Средние значения % мышц у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также были выше, чем на начальном этапе, и составили  $55,53 \pm 9,99$  и  $54,99 \pm 10,06$  %, соответственно (рисунок 6.66).

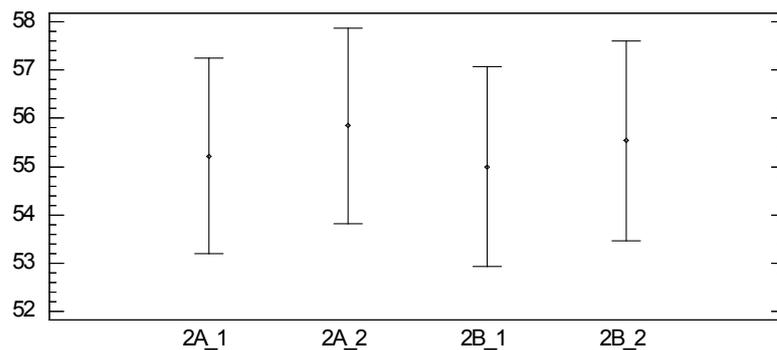


Рисунок 6.66 – Средние значения % мышц у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % мышц.

При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного

показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 0,06, при уровне значимости  $p=0,9790$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0% доверительном интервале.

Средние значения % мышц у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были несколько выше, чем на начальном этапе, и составили  $49,78 \pm 22,06$  и  $49,35 \pm 22,41$  %, соответственно. Средние значения % мышц у больных подгруппы 3В через 12 месяцев практически не отличались от начального этапа, и составили  $45,66 \pm 23,19$  и  $45,24 \pm 23,32$  %, соответственно (рисунок 6.67). В обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=0,48$ ,  $p=0,6936$ ).

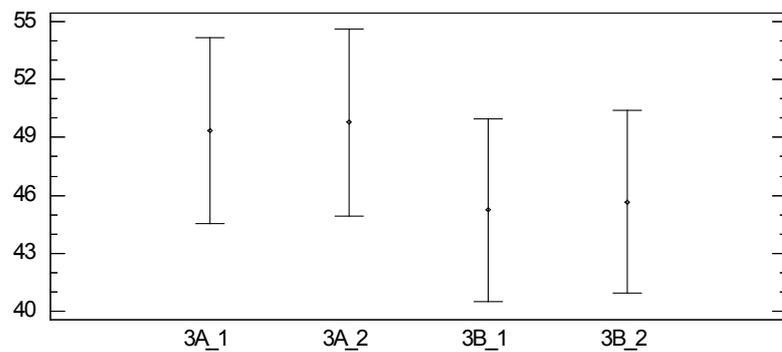


Рисунок 6.67 – Средние значения % мышц у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % мышц.

Различие всех исследуемых подгрупп по % мышц на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.68.

Средние значения % жировой ткани у больных подгруппы 1А через 12 месяцев были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $12,89 \pm 4,53$  и  $15,69 \pm 7,90$  %, соответственно. Средние значения % жировой ткани у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $12,58 \pm 4,33$  и  $15,58 \pm 8,04$  %, соответственно (рисунок 6.69). Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в обеих подгруппах 1А и 1В на

начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=3,05$ ,  $p=0,0301$ ). При этом по данному показателю подгруппы достоверно не различались ни на начальном этапе, ни через 12 месяцев.

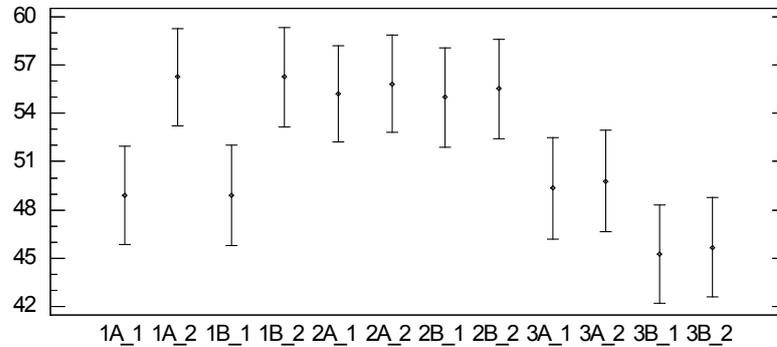


Рисунок 6.68 – Средние значения % мышц на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % мышц.

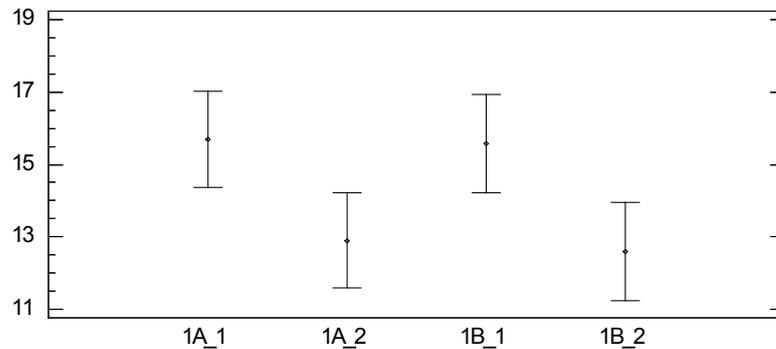


Рисунок 6.69 – Средние значения % жировой ткани у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % жировой ткани.

Средние значения % жировой ткани у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были несколько ниже, чем на начальном этапе, и составили  $19,82 \pm 10,82$  и  $21,219 \pm 10,74$  %, соответственно. Средние значения % жировой ткани у больных

подгруппы 2В через 12 месяцев также были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $19,94 \pm 11,55$  и  $21,87 \pm 11,44$  %, соответственно (рисунок 6.70). Однако в обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=0,36$ ,  $p=0,7786$ ).

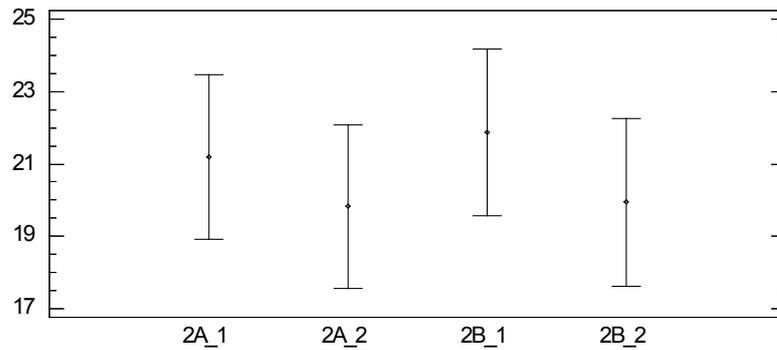


Рисунок 6.70 – Средние значения % жировой ткани у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % жировой ткани.

Средние значения % жировой ткани у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были несколько ниже, чем на начальном этапе, и составили  $40,04 \pm 12,41$  и  $41,19 \pm 10,99$  %, соответственно (рисунок 6.71).

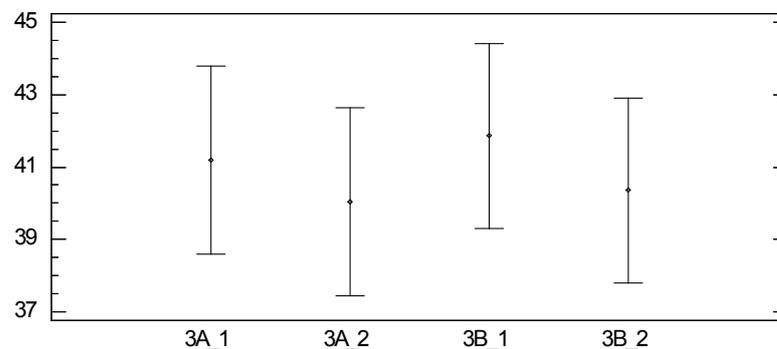


Рисунок 6.71 – Средние значения % жировой ткани у больных ХОБЛ в подгруппах 3А и 3В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % жировой ткани

Средние значения % жировой ткани у больных подгруппы 3В через 12 месяцев также были несколько ниже, чем на начальном этапе, и составили  $40,36 \pm 13,71$  и  $41,86 \pm 11,75$  %, соответственно.

При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 0,2, при уровне значимости  $p=0,8960$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0% доверительном интервале.

Различие всех исследуемых подгрупп по % жировой ткани на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунке 6.72.

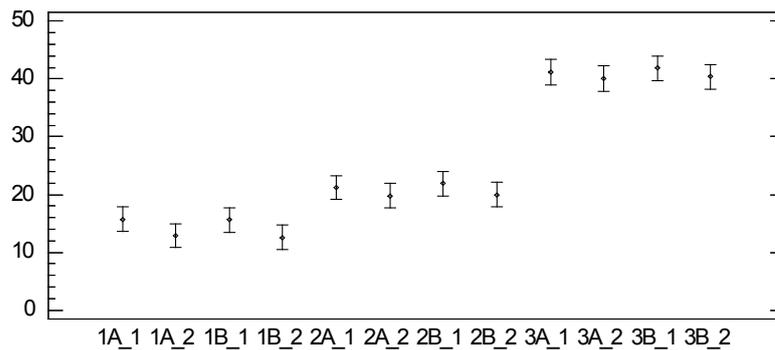


Рисунок 6.72 – Средние значения % жировой ткани на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % жировой ткани.

Средние значения % костной ткани у больных подгруппы 1А практически не изменились и составили  $3,02 \pm 1,56$  на начальном этапе и  $2,94 \pm 1,59$  % через 12 месяцев, соответственно. Средние значения % костной ткани у больных подгруппы 1В также не менялись и составили  $3,04 \pm 1,59$  на начальном этапе и  $2,99 \pm 1,60$  % через 12 месяцев, соответственно (рисунок 6.73) ( $F=0,04$ ,  $p=0,9911$ ).

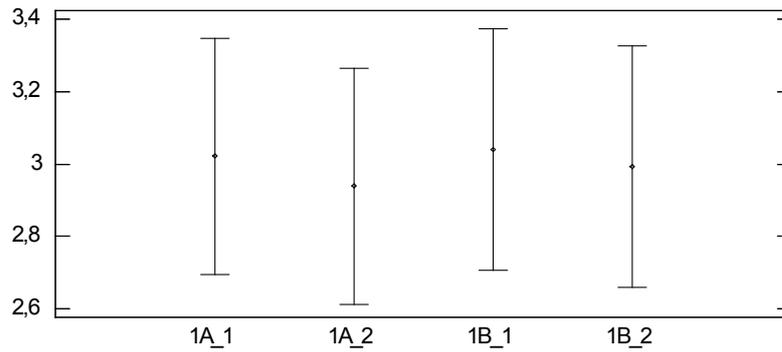


Рисунок 6.73 – Средние значения % костной ткани у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % костной ткани.

Средние значения % костной ткани у больных подгруппы 2А также практически не изменились и составили  $3,28 \pm 1,76$  на начальном этапе и  $3,23 \pm 1,78$  % через 12 месяцев, соответственно. Средние значения % костной ткани у больных подгруппы 2В также не менялись и составили  $3,13 \pm 1,51$  на начальном этапе и  $3,12 \pm 1,52$  % через 12 месяцев, соответственно (рисунок 6.74) ( $F=0,11$ ,  $p=0,9523$ ).

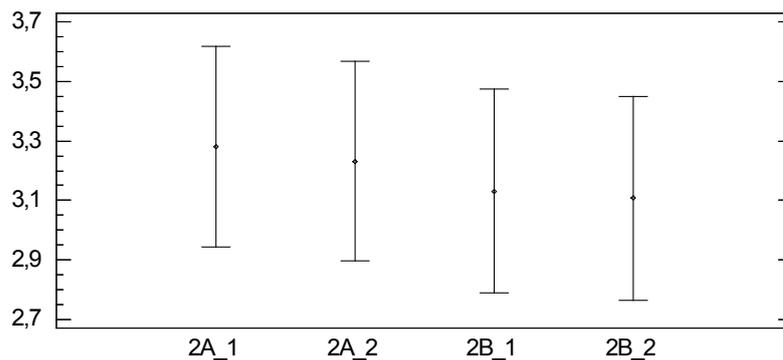


Рисунок 6.74 – Средние значения % костной ткани у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % костной ткани.

Средние значения % костной ткани у больных подгруппы 2А практически не

изменились и составили  $5,60 \pm 3,84$  на начальном этапе и  $5,57 \pm 3,86$  % через 12 месяцев, соответственно. Средние значения % костной ткани у больных подгруппы 2В также не менялись и составили  $6,42 \pm 4,78$  на начальном этапе и  $6,39 \pm 4,80$  % через 12 месяцев, соответственно (рисунок 6.75).

При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 0,51, при уровне значимости  $p=0,6727$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0% доверительном интервале.

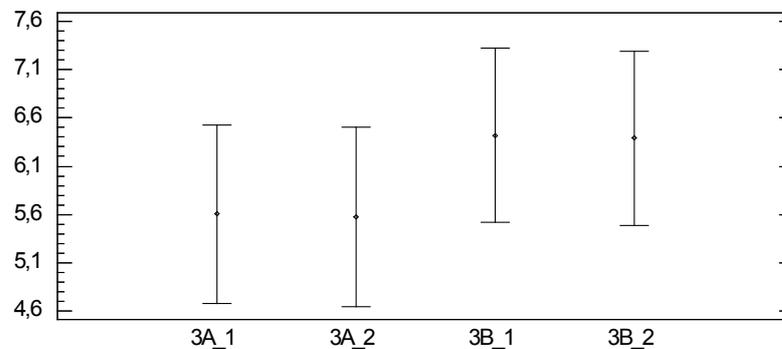


Рисунок 6.75 – Средние значения % костной ткани у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % костной ткани.

Различие всех исследуемых подгрупп по % костной ткани на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунке 6.76.

Средние значения % воды у больных подгруппы 1А практически не изменились и составили  $53,49 \pm 1,56$  на начальном этапе и  $53,93 \pm 3,98$  % через 12 месяцев, соответственно. Средние значения % воды у больных подгруппы 1В также не менялись и составили  $53,4 \pm 3,98$  на начальном этапе и  $53,79 \pm 4,31$  % через 12 месяцев, соответственно (рисунок 6.77) ( $F=0,16$ ,  $p=0,9204$ ).

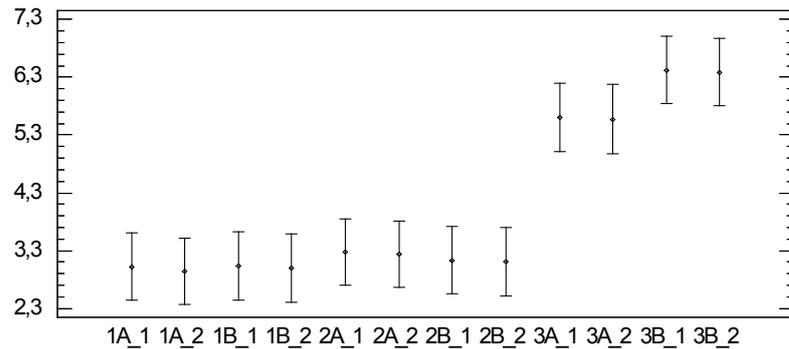


Рисунок 6.76 – Средние значения % костной ткани на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0% LSD интервалы. По оси: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % костной ткани.

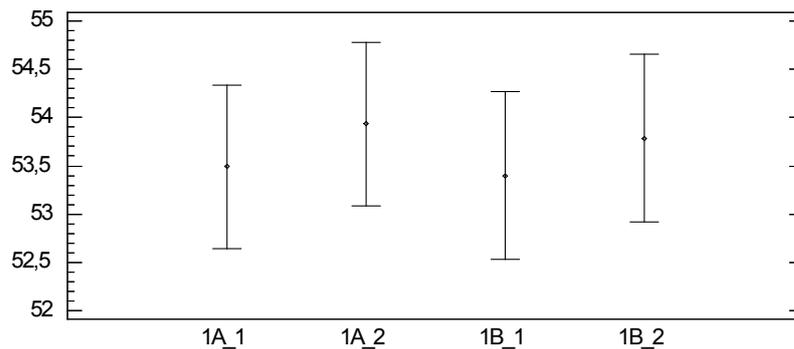


Рисунок 6.77 – Средние значения % воды у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % воды.

Средние значения % воды у больных подгруппы 2А также практически не изменились и составили  $48,17 \pm 4,62$  на начальном этапе и  $48,51 \pm 5,16$  % через 12 месяцев, соответственно. Средние значения % воды у больных подгруппы 2В также не менялись и составили  $47,87 \pm 4,71$  на начальном этапе и  $48,29 \pm 5,43$  % через 12 месяцев, соответственно (рисунок 6.79).

При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось

равным 0,13, при уровне значимости  $p=0,9427$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0% доверительном интервале.

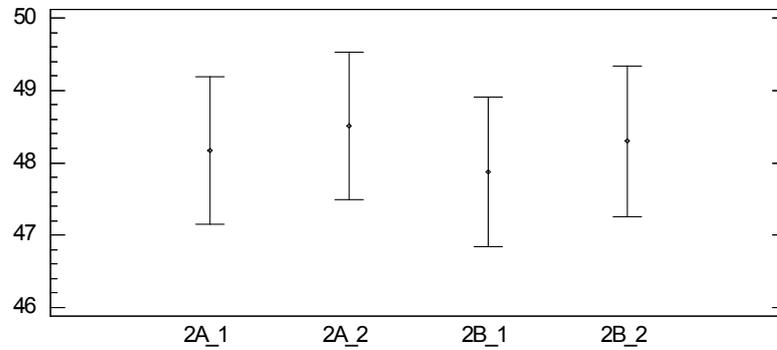


Рисунок 6.79 – Средние значения % воды у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % воды.

Средние значения % воды у больных подгруппы 2А практически не изменились и составили  $44,95 \pm 11,19$  на начальном этапе и  $44,24 \pm 11,52$  % через 12 месяцев, соответственно. Средние значения % воды у больных подгруппы 2В также не менялись и составили  $43,36 \pm 12,78$  на начальном этапе и  $43,79 \pm 13,21$  % через 12 месяцев, соответственно (рисунок 6.80) ( $F=0,04$ ,  $p=0,9891$ ).

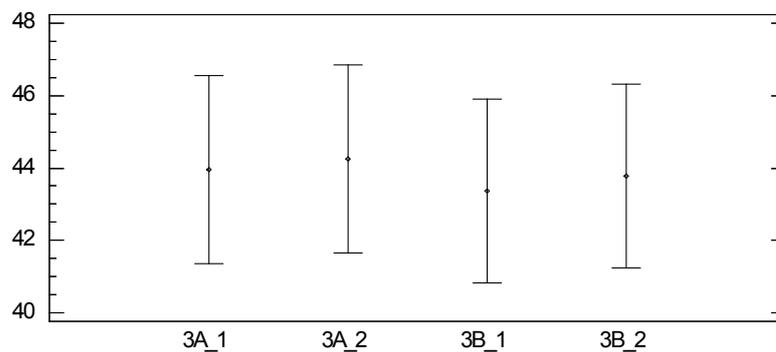


Рисунок 6.80 – Средние значения % воды у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % воды

Различие всех исследуемых подгрупп по % воды на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунке 6.81.

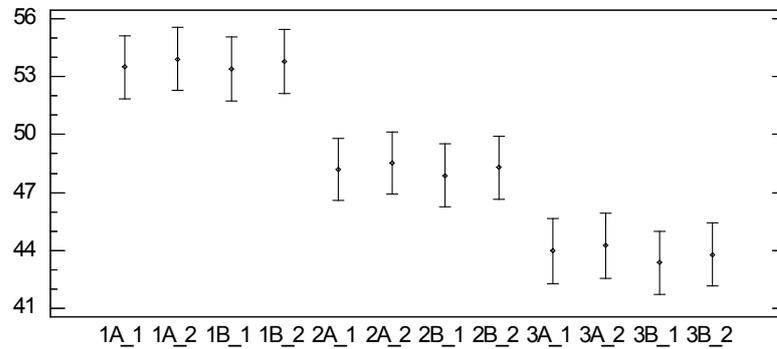


Рисунок 6.81 – Средние значения % воды на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: % воды.

Средние значения нормализованного FFMI у больных подгруппы 1А через 12 месяцев были выше, чем на начальном этапе, и составили  $20,35 \pm 2,17$  и  $19,05 \pm 1,74$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно. Средние значения нормализованного FFMI у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были выше, чем на начальном этапе, и составили  $20,22 \pm 2,14$  и  $19,01 \pm 1,73$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно (рисунок 6.82).

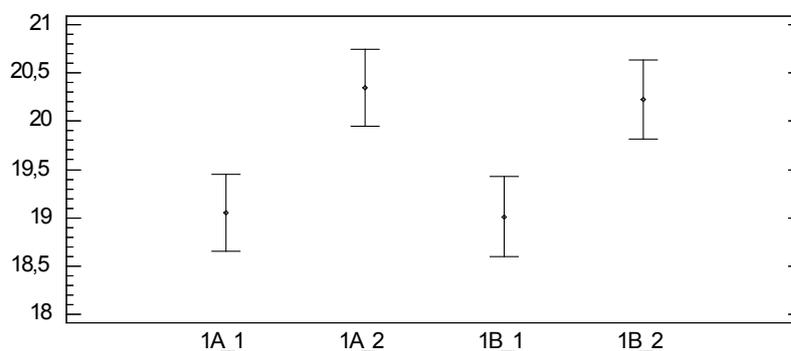


Рисунок 6.82 – Средние значения нормализованного FFMI у больных ХОБЛ в подгруппах 1А и 1В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: нормализованный FFMI, кг/м<sup>2</sup>.

Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в обеих подгруппах 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=6,22$ ,  $p=0,0287$ ). При этом по данному показателю подгруппы достоверно не различались ни на начальном этапе, ни через 12 месяцев.

Средние значения нормализованного FFMI у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были несколько выше, чем на начальном этапе, и составили  $22,12 \pm 2,95$  и  $22,04 \pm 2,78$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно. Средние значения нормализованного FFMI у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также были выше, чем на начальном этапе, и составили  $22,16 \pm 3,13$  и  $21,93 \pm 2,96$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно (рисунок 6.83).

При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 0,05, при уровне значимости  $p=0,9844$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0% доверительном интервале.

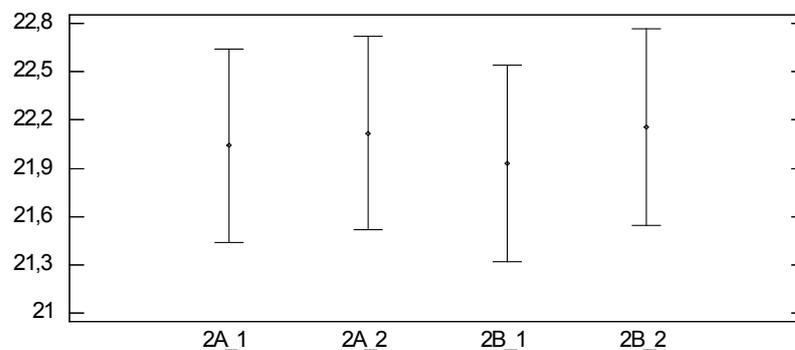


Рисунок 6.83 – Средние значения нормализованного FFMI у больных ХОБЛ в подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: нормализованный FFMI, кг/м<sup>2</sup>.

Средние значения нормализованного FFMI у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были несколько выше, чем на начальном этапе, и составили  $21,86 \pm 5,02$  и  $21,66 \pm 4,51$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно. Средние значения нормализованного FFMI у

больных подгруппы 3В через 12 месяцев практически не отличались от начального этапа, и составили  $21,52 \pm 5,15$  и  $21,29 \pm 4,43$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно (рисунок 6.84). В обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=0,11$ ,  $p=0,9525$ ).

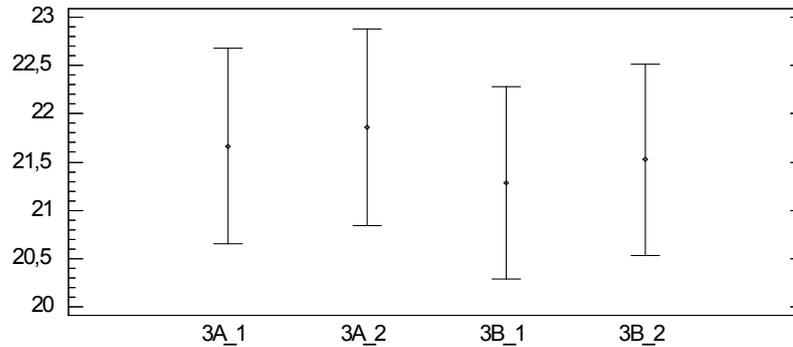


Рисунок 6.84 – Средние значения нормализованного FFMI у больных ХОБЛ в подгруппах 3А и 3В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: нормализованный FFMI, кг/м<sup>2</sup>.

Различие всех исследуемых подгрупп по нормализованного FFMI на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунке 6.85.

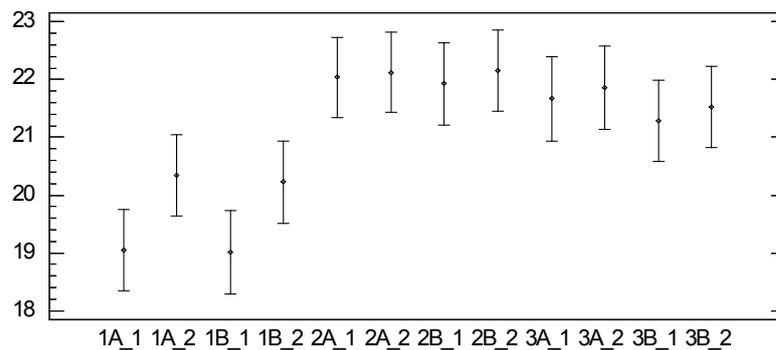


Рисунок 6.85 – Средние значения нормализованного FFMI на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: нормализованного FFMI, кг/м<sup>2</sup>.

#### 6.4. Сравнительный анализ влияния легочной реабилитации с включением программы тренировки дыхательной мускулатуры на показатели спирометрии у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Средние значения  $ОФВ_1$  у больных подгруппы 1А существенно не менялись и составили  $33,16 \pm 16,77$  % от должного на начальном этапе и  $33,53 \pm 15,75$  % от должного через 12 месяцев. Средние значения  $ОФВ_1$  у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также существенно не менялись и составили  $31,95 \pm 16,12$  % от должного на начальном этапе и  $32,33 \pm 15,17$  % от должного через 12 месяцев (рисунок 6.86). В обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=0,09$ ,  $p=0,9630$ ).

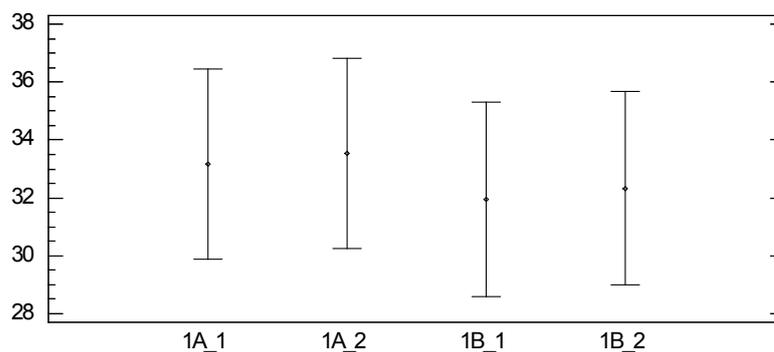


Рисунок 6.86 – Средние значения  $ОФВ_1$  у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y:  $ОФВ_1$ , % от должного.

Средние значения  $ОФВ_1$  у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были немного ниже, чем на начальном этапе, и составили  $39,97 \pm 15,82$  и  $40,24 \pm 17,07$  % от должного, соответственно. Средние значения  $ОФВ_1$  у больных подгруппы 2В через 12 месяцев были выше, чем на начальном этапе, и составили  $44,99 \pm 15,87$  и  $40,95 \pm 16,61$  % от должного, соответственно (рисунок 6.87). Однако, различия не были статистически достоверными ни между подгруппами, ни в динамике ( $F=0,93$ ,

$p=0,4259$ ).

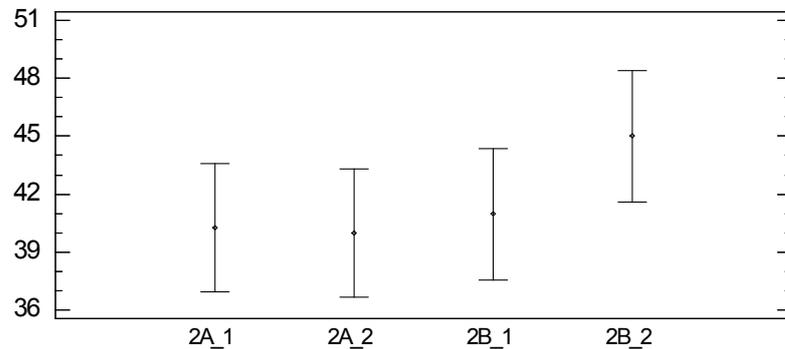


Рисунок 6.87 – Средние значения ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ОФВ<sub>1</sub>, % от должного.

Средние значения ОФВ<sub>1</sub> у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $45,84 \pm 15,12$  и  $48,18 \pm 15,83$  % от должного, соответственно (рисунок 6.88).

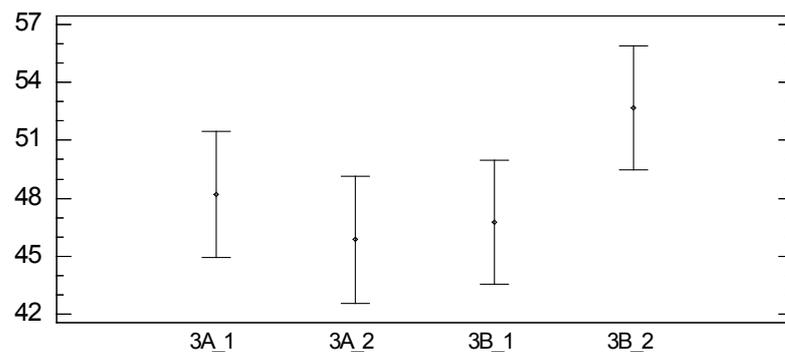


Рисунок 6.88 - Средние значения ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ОФВ<sub>1</sub>, % от должного.

Средние значения ОФВ<sub>1</sub> у больных подгруппы 3В через 12 месяцев были значительно выше, чем на начальном этапе, и составили  $52,70 \pm 15,76$  и  $46,74 \pm 14,92$

% от должного, соответственно (рисунок 6.88). При том, что общий расчёт по данному параметру не показал статистически значимых различий между всеми группами, тем не менее статистически достоверно различались значения оцениваемого параметра в подгруппах 3А и 3В через 12 месяцев ( $F=1,74$ ,  $p=0,1606$ ).

Различие всех исследуемых подгрупп по  $ОФВ_1$  на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунке 6.89.

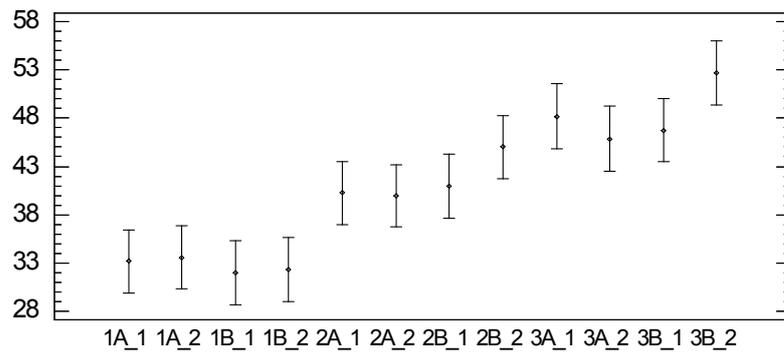


Рисунок 6.89 – Средние значения  $ОФВ_1$  на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y:  $ОФВ_1$ , % от должного.

Средние значения ФЖЕЛ у больных подгруппы 1А через 12 месяцев были немного ниже, чем на начальном этапе, и составили  $55,64 \pm 21,59$  и  $56,28 \pm 22,04$  % от должного, соответственно. Средние значения ФЖЕЛ у больных подгруппы 2В через 12 месяцев практически не менялись и составил  $54,73 \pm 21,22$  % от должного на начальном этапе и  $54,51 \pm 21,23$  через 12 месяцев (рисунок 6.90).

При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 0,07, при уровне значимости  $p=0,9778$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0 % доверительном интервале.

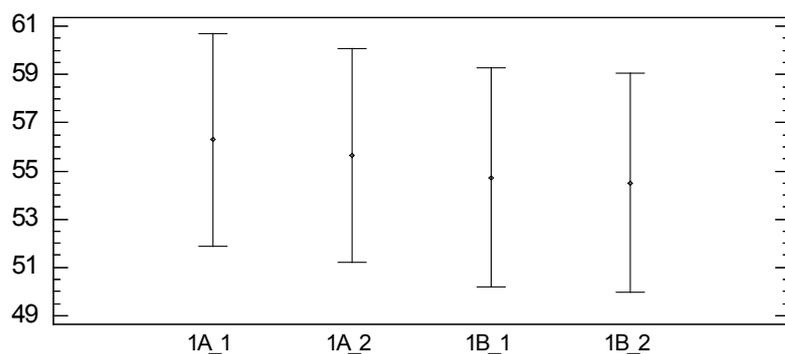


Рисунок 6.90 – Средние значения ФЖЕЛ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ФЖЕЛ, % от должного.

Средние значения ФЖЕЛ у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были несколько выше, чем на начальном этапе, и составили  $66,24 \pm 21,18$  и  $63,19 \pm 23,16$  % от должного, соответственно. Средние значения ФЖЕЛ у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также были выше, чем на начальном этапе, и составили  $71,08 \pm 24,10$  и  $64,13 \pm 22,60$  % от должного, соответственно (рисунок 6.91). Однако, различия не были статистически достоверными ни между подгруппами, ни в динамике ( $F=1,08$ ,  $p=0,3571$ ).

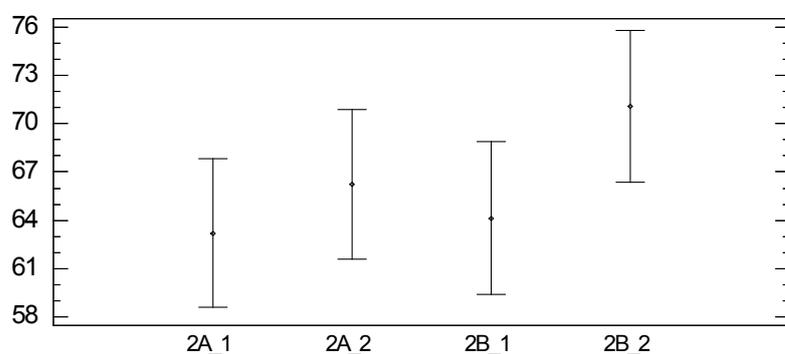


Рисунок 6.91 – Средние значения ФЖЕЛ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ФЖЕЛ, % от должного.

Средние значения ФЖЕЛ у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $74,73 \pm 20,54$  и  $75,55 \pm 20,62$  % от должного, соответственно. Средние значения ФЖЕЛ у больных подгруппы 3В через 12 месяцев были выше, чем на начальном этапе, и составили  $80,28 \pm 20,66$  и  $73,94 \pm 19,16$  % от должного, соответственно (рисунок 6.92). В обеих подгруппах изменения не были статистически достоверными ( $F=0,89$ ,  $p=0,4495$ ).

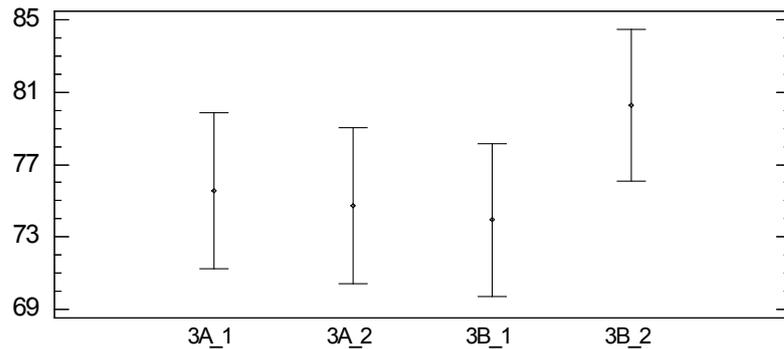


Рисунок 6.92 – Средние значения ФЖЕЛ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ФЖЕЛ, % от должного.

Различие всех исследуемых подгрупп по ФЖЕЛ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунке 6.93.

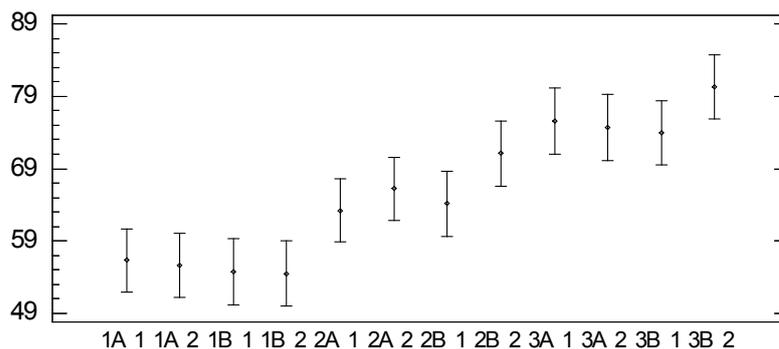


Рисунок 6.93 - Средние значения ФЖЕЛ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси Х: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ФЖЕЛ, % от должного.

Средние значения  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$  у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были немного выше, чем на начальном этапе, и составили  $58,94 \pm 10,29$  и  $56,88 \pm 9,06$  % от должного, соответственно. Средние значения  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$  у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также были выше, чем на начальном этапе, и составили  $58,86 \pm 13,35$  и  $56,47 \pm 9,02$  % от должного, соответственно (рисунок 6.94).

При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 0,40, при уровне значимости  $p=0,7563$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0 % доверительном интервале.

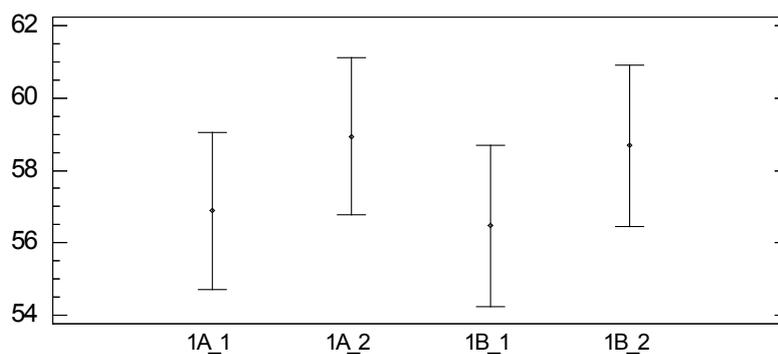


Рисунок 6.94 – Средние значения  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$  у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y:  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ , % от должного.

Средние значения  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$  у больных подгруппы 2А практически не менялись, и составили  $62,11 \pm 6,42$  % от должного на начальном этапе и  $60,68 \pm 7,11$  % от должного через 12 месяцев. Средние значения  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$  у больных подгруппы 2В через 12 месяцев были немного выше, чем на начальном этапе, и составили  $63,136 \pm 9,56$  и  $62,51 \pm 6,13$  % от должного, соответственно (рисунок 6.95). Однако, различия не были статистически достоверными ни между подгруппами, ни в динамике ( $F=1,05$ ,  $p=0,3723$ ).

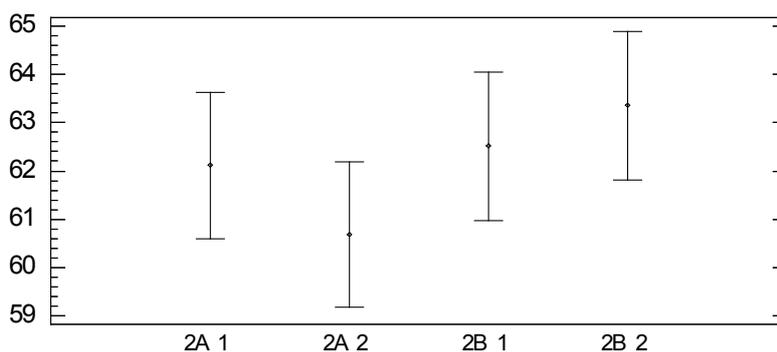


Рисунок 6.95 – Средние значения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, % от должного.

Средние значения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ у больных подгруппы 3А практически не менялись, и составили  $63,32 \pm 4,93$  % от должного на начальном этапе и  $61,24 \pm 4,31$  % от должного через 12 месяцев. Средние значения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ у больных подгруппы 3В через 12 месяцев были выше, чем на начальном этапе, и составили  $66,84 \pm 3,16$  и  $62,87 \pm 5,11$  % от должного, соответственно (рисунок 6.96).

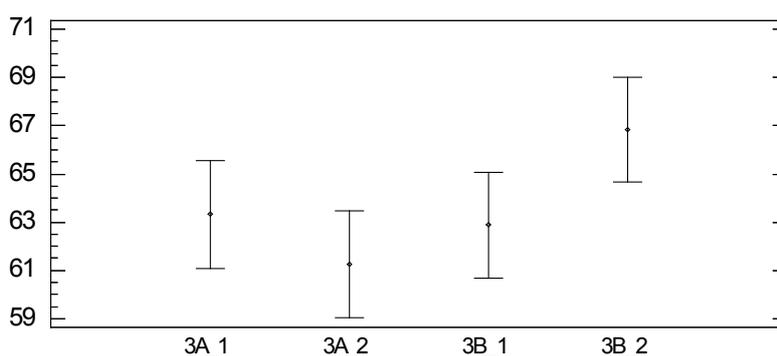


Рисунок 6.96 - Средние значения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, % от должного.

При том, что общий расчёт по данному параметру не показал статистически

значимых различий между всеми группами ( $F=2,24$ ,  $p=0,0853$ ), тем не менее статистически достоверно различались значения оцениваемого параметра в подгруппах 3А и 3В через 12 месяцев.

Различие всех исследуемых подгрупп по  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунке 6.97.

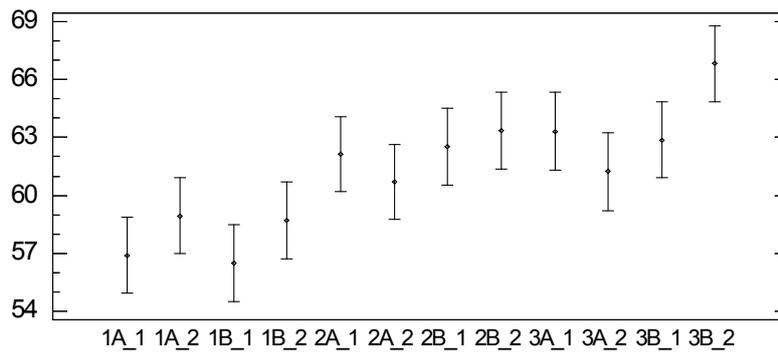


Рисунок 6.97 – Средние значения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y:  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , % от должного.

Средние значения скорости пикового инспираторного потока (PIF) у больных подгруппы 1А через 12 месяцев были выше, чем на начальном этапе, и составили  $0,64 \pm 0,21$  и  $0,60 \pm 0,19$  л/с, соответственно. Средние значения PIF у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были выше, чем на начальном этапе, и составили  $0,73 \pm 0,34$  и  $0,65 \pm 0,19$  л/с, соответственно (рисунок 6.98).

При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 2,33, при уровне значимости  $p=0,0755$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0 % доверительном интервале.

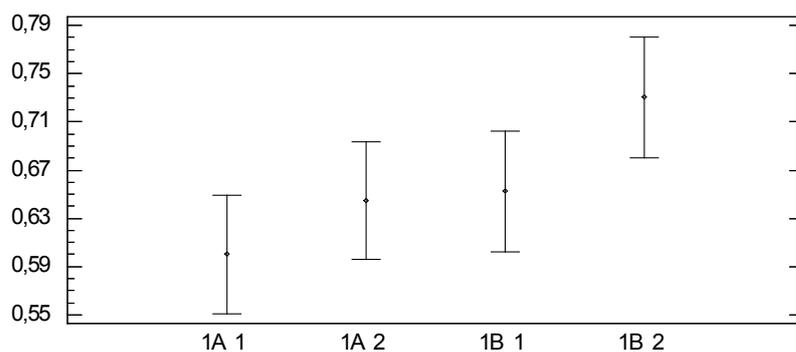


Рисунок 6.98 – Средние значения PIF у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: PIF, л/с.

Средние значения PIF у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были выше, чем на начальном этапе, и составили  $0,73 \pm 0,21$  и  $0,66 \pm 0,19$  л/с, соответственно. Средние значения PIF у больных подгруппы 2В через 12 месяцев были значительно выше, чем на начальном этапе, и составили  $0,77 \pm 0,28$  и  $0,64 \pm 0,17$  л/с, соответственно (рисунок 6.99). Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра только в подгруппе 2В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=21,90$ ,  $p=0,0000$ ). При этом в подгруппе 2А наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя, но статистически не значимая.

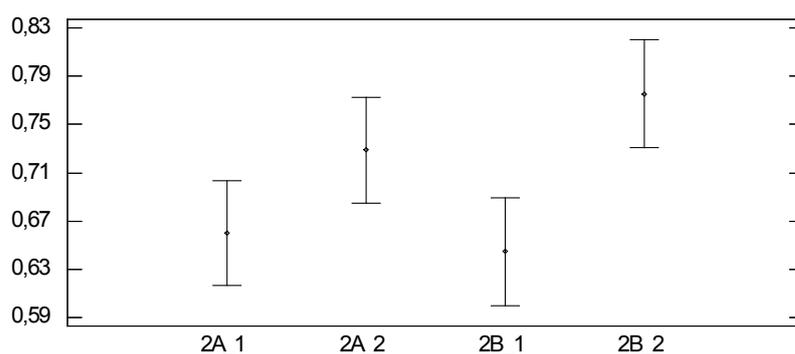


Рисунок 6.99 – Средние PIF у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: PIF, л/с.

Средние значения PIF у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были выше, чем на начальном этапе, и составили  $0,66 \pm 0,21$  и  $0,61 \pm 0,18$  л/с, соответственно.

Средние значения PIF у больных подгруппы 3В через 12 месяцев были значительно выше, чем на начальном этапе, и составили  $0,78 \pm 0,32$  и  $0,63 \pm 0,19$  л/с, соответственно (рисунок 6.100). Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в подгруппе 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. При этом значение данного показателя в подгруппе 3В через 12 месяцев было достоверно больше значения данного параметра у больных в подгруппе 3А через 12 месяцев ( $F=5,02$ ,  $p=0,0023$ ).

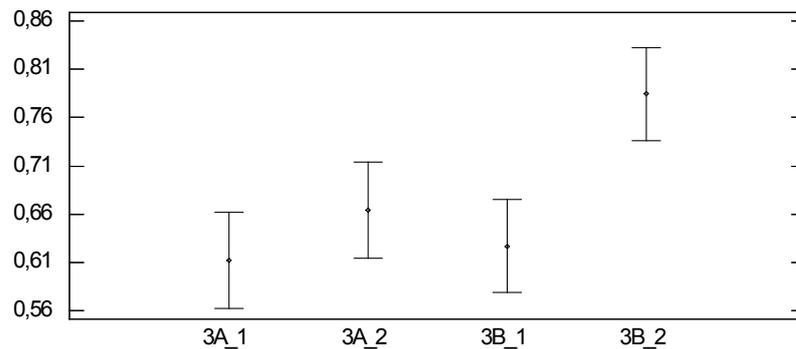


Рисунок 6.100 – Средние значения PIF у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: PIF, л/с.

Различие всех исследуемых подгрупп по PIF на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунке 6.101.

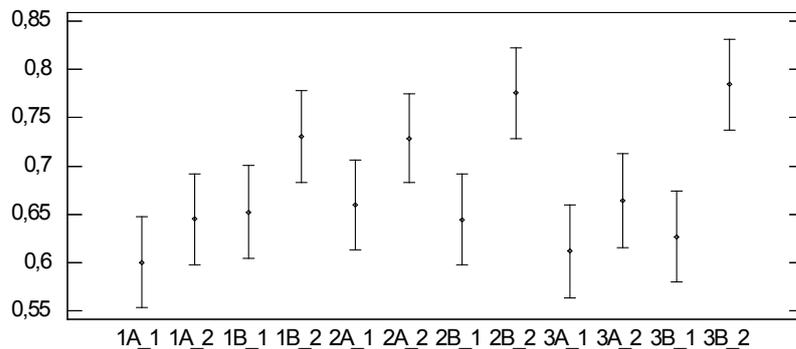


Рисунок 6.101 – Средние значения PIF на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: PIF, л/с.

Средние значения S-Index у больных подгруппы 1А через 12 месяцев были выше, чем на начальном этапе, и составили  $16,63 \pm 3,09$  и  $16,09 \pm 2,59$  см  $H_2O$ , соответственно. Средние значения S-Index у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были выше, чем на начальном этапе, и составили  $16,88 \pm 4,92$  и  $15,91 \pm 4,09$  см  $H_2O$ , соответственно (рисунок 6.102).

При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 0,65, при уровне значимости  $p=0,5811$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0 % доверительном интервале.

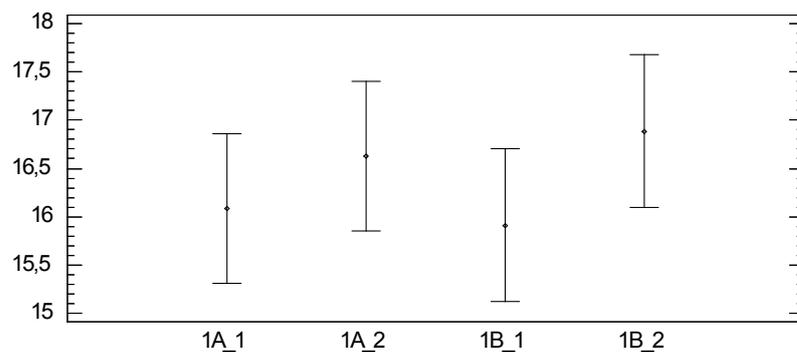


Рисунок 6.102 – Средние значения S-Index у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: S-Index, см  $H_2O$ .

Средние значения S-Index у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были несколько выше, чем на начальном этапе, и составили  $17,85 \pm 3,31$  и  $17,02 \pm 2,89$  см  $H_2O$ , соответственно. Средние значения S-Index у больных подгруппы 2В через 12 месяцев были значительно выше, чем на начальном этапе, и составили  $22,73 \pm 6,28$  и  $16,38 \pm 3,28$  см  $H_2O$ , соответственно (рисунок 6.103). Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра только в подгруппе 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. При этом значение данного показателя в подгруппе 2В через 12 месяцев было достоверно больше значения данного

параметра у больных в подгруппе 2А через 12 месяцев ( $F=21,90$ ,  $p=0,0000$ ).

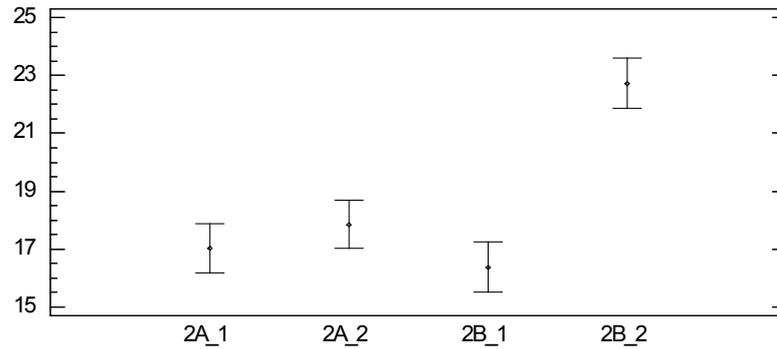


Рисунок 6.103 – Средние значения S-Index у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: S-Index, см H<sub>2</sub>O.

Средние значения S-Index у больных подгруппы 3А через 12 месяцев практически не отличались от начального этапа и составили  $16,53 \pm 2,45$  и  $16,35 \pm 1,84$  см H<sub>2</sub>O, соответственно. Средние значения S-Index у больных подгруппы 3В через 12 месяцев были значительно выше, чем на начальном этапе, и составили  $24,02 \pm 5,35$  и  $16,84 \pm 2,79$  см H<sub>2</sub>O, соответственно (рисунок 6.104). Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в подгруппе 3В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=53,34$ ,  $p=0,0000$ ).

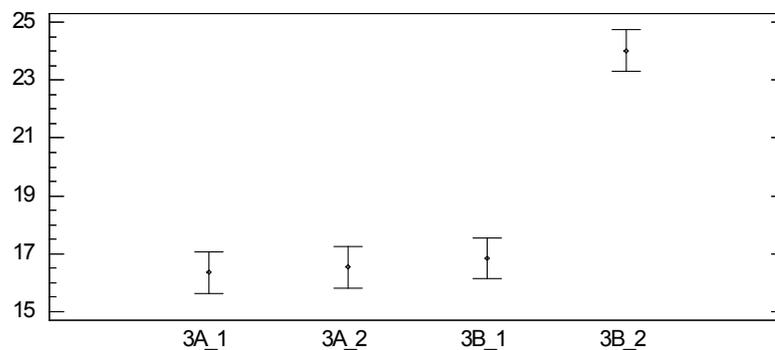


Рисунок 6.104 – Средние значения S-Index у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси Х: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: S-Index, см H<sub>2</sub>O.

Различие всех исследуемых подгрупп по S-Index на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунке 6.105.

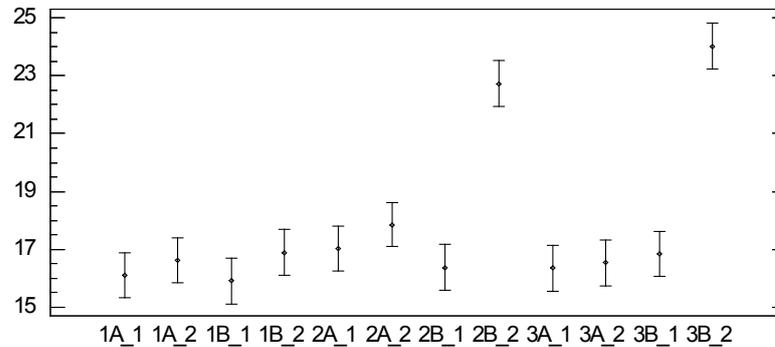


Рисунок 6.105 – Средние значения S-Index на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: S-Index, см H<sub>2</sub>O.

### **6.5. Сравнительный анализ влияния легочной реабилитации с включением программы тренировки дыхательной мускулатуры на толерантность к физической нагрузке и индекс BODE у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением**

Средние значения соотношения пройденного расстояния в ТШХ к должному с поправкой на пол, возраст и ИМТ ( $6MWD/6MWD_i$ , %) у больных подгруппы 1А через 12 месяцев были выше, чем на начальном этапе, и составили  $48,17 \pm 30,13$  и  $43,67 \pm 30,71$  %, соответственно. Средние значения  $6MWD/6MWD_i$  у больных подгруппы 1В через 12 месяцев также были выше, чем на начальном этапе, и составили  $48,06 \pm 31,49$  и  $42,27 \pm 30,63$  %, соответственно (рисунок 6.106). При этом значение F-отношения квадрата среднего значения данного показателя между подгруппами к квадрату среднего внутри подгрупп оказалось равным 0,43, при

уровне значимости  $p=0,7295$ , что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий исследуемых подгрупп по указанному параметру при 95,0 % доверительном интервале.

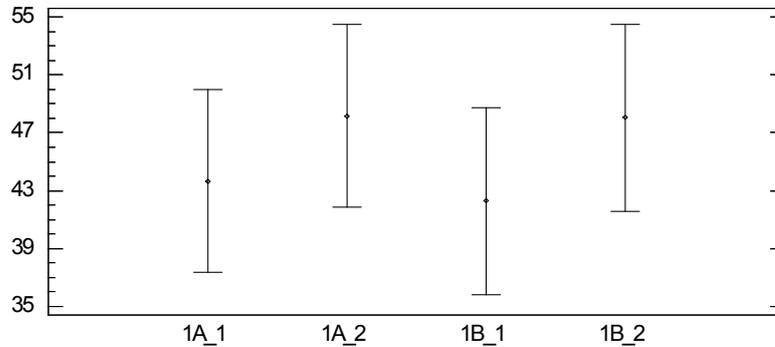


Рисунок 6.106 – Средние значения 6MWD/6MWDi у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1А и 1В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1А и 1В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: 6MWD/6MWDi, %.

Средние значения 6MWD/6MWDi у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были выше, чем на начальном этапе, и составили  $55,41 \pm 29,69$  и  $47,72 \pm 27,421$  %, соответственно (рисунок 6.107).

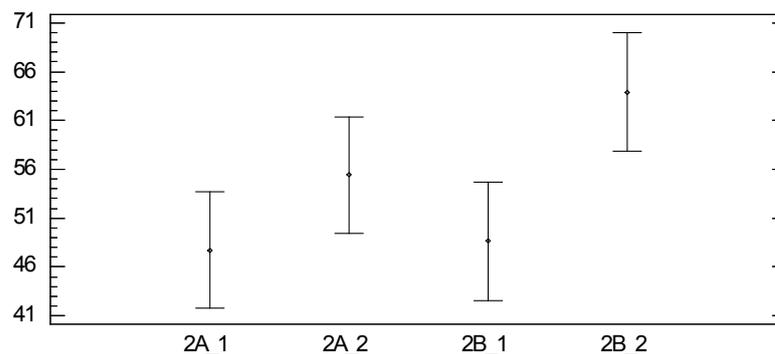


Рисунок 6.107 – Средние значения 6MWD/6MWDi у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: 6MWD/6MWDi, %.

Средние значения  $6MWD/6MWD_i$  у больных подгруппы 2В через 12 месяцев были существенно выше, чем на начальном этапе, и составили  $63,89 \pm 32,41$  и  $48,63 \pm 26,96$  %, соответственно. Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра только в подгруппе 2В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=3,00$ ,  $p=0,0319$ ) (Рисунок). При этом значение данного показателя в подгруппе 2А также увеличивалось, но статистически недостоверно.

Средние значения  $6MWD/6MWD_i$  у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были немного выше, чем на начальном этапе, и составили  $63,06 \pm 28,83$  и  $59,93 \pm 27,23$  %, соответственно.

Средние значения  $6MWD/6MWD_i$  у больных подгруппы 3В через 12 месяцев были значительно выше, чем на начальном этапе, и составили  $79,47 \pm 27,52$  и  $62,94 \pm 25,72$  %, соответственно (рисунок 6.108). Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в подгруппе 3В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=4,68$ ,  $p=0,0036$ ).

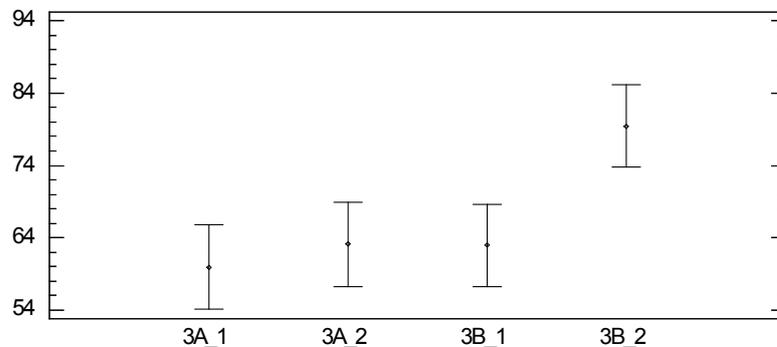


Рисунок 6.108 – Средние значения  $6MWD/6MWD_i$  у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y:  $6MWD/6MWD_i$ , %.

Различие всех исследуемых подгрупп по  $6MWD/6MWD_i$  на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунок 6.109.

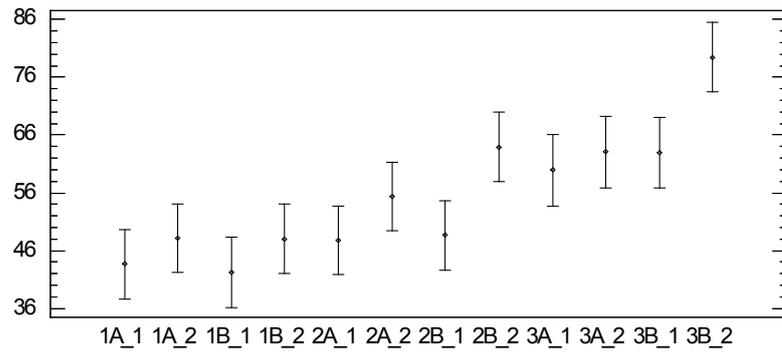


Рисунок 6.109 – Средние значения 6MWD/6MWDi на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: 6MWD/6MWDi, %.

Средние значения индекса BODE у больных подгруппы 1A через 12 месяцев были существенно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $4,35 \pm 2,71$  и  $6,02 \pm 2,89$  баллов, соответственно. Средние значения индекса BODE у больных подгруппы 1B через 12 месяцев также были значительно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $4,68 \pm 2,92$  и  $6,18 \pm 2,86$  баллов, соответственно (рисунок 6.110).

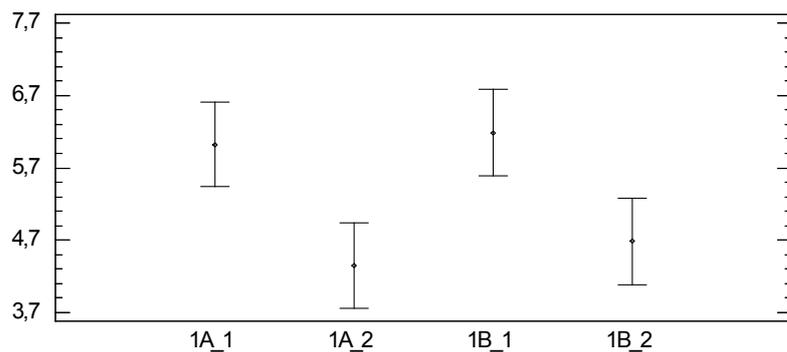


Рисунок 6.110 – Средние значения индекса BODE у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 1A и 1B и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 1A и 1B на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: индекс BODE, баллы.

Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра в обеих подгруппах в сравнении с начальным этапом и через 12 месяцев ( $F=4,81$ ,  $p=0,0030$ ). При этом по данному показателю подгруппы достоверно не различались ни на начальном этапе, ни через 12 месяцев от начала ЛР или ЛР+ТДМ.

Средние значения индекса BODE у больных подгруппы 2А через 12 месяцев были значительно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $4,34 \pm 2,14$  и  $5,19 \pm 2,48$  баллов, соответственно. Средние значения индекса BODE у больных подгруппы 2В через 12 месяцев также были существенно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $3,26 \pm 2,18$  и  $5,11 \pm 2,45$  баллов, соответственно (рисунок 6.111). Статистически значимым было изменение значений оцениваемого параметра только в подгруппах 2В на начальном этапе и через 12 месяцев ( $F=5,35$ ,  $p=0,0015$ ). При этом значение данного показателя в подгруппе 2А также снижалось, но статистически недостоверно.

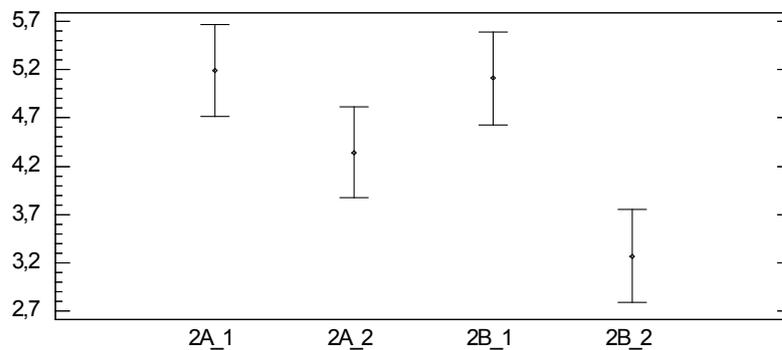


Рисунок 6.111 – Средние значения индекса BODE у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 2А и 2В и 95,0% LSD интервалы. По оси X: подгруппы 2А и 2В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: индекс BODE, баллы.

Средние значения индекса BODE у больных подгруппы 3А через 12 месяцев были ниже, чем на начальном этапе, и составили  $4,09 \pm 1,92$  и  $4,56 \pm 2,22$  баллов, соответственно. Средние значения индекса BODE у больных подгруппы 3В через 12 месяцев также значительно ниже, чем на начальном этапе, и составили  $2,29 \pm 1,57$  и  $4,51 \pm 2,03$  баллов, соответственно (рисунок 6.112). Статистически значимым было

изменение значений оцениваемого параметра только в подгруппе 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. Кроме того, по данному показателю подгруппы достоверно различались через 12 месяцев от начала ЛР или ЛР+ТДМ, а именно значения BODE у пациентов группы 3В был статистически значимо ниже, чем в группе 3А ( $F=13,48$ ,  $p=0,0000$ ).

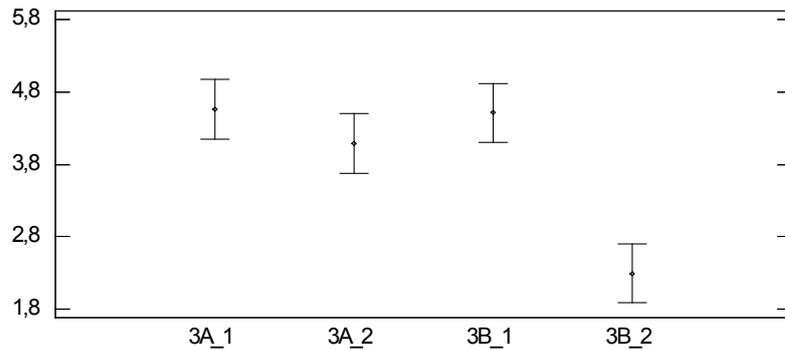


Рисунок 6.112 – Средние значения индекса BODE у больных ХОБЛ в исследуемых подгруппах 3А и 3В и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы 3А и 3В на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: индекс BODE, баллы.

Различие всех исследуемых подгрупп по индексу BODE на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ представлено на рисунке 6.113.

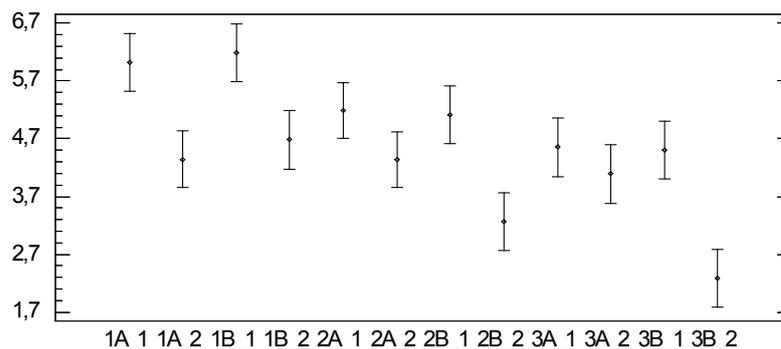


Рисунок 6.113 – Средние значения индекса BODE на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: индекс BODE, баллы.

## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 7.1. Обсуждение результатов сравнительного анализа клинических, нейрогормональных и метаболических аспектов у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Актуальность изучения ХОБЛ и различных аспектов ее течения и клинических проявлений, включая особенности системных проявлений, в том числе в свете коморбидной патологии, среди которой не последнее место занимает ожирение, не вызывает сомнений. Имеется явная неоднородность в клинических проявлениях самой ХОБЛ, которая может объясняться различным действием экзогенных и эндогенных факторов у разных пациентов. Факторы, которые могут влиять на проявления ХОБЛ и ее прогрессирование, включают возраст, пол, наличие другой патологии дыхательной системы (например, бронхиальной астмы), социальные факторы. Установлено, что лёгочная функция ухудшается с возрастом [251]. Кроме того, пациенты с ХОБЛ женского пола более восприимчивы к токсическому воздействию табачного дыма, хотя эпидемиологические данные показывают, что преобладающей контингент пациентов с ХОБЛ – мужчины [37, 258]. Бронхиальная астма является одним из важных факторов риска развития ХОБЛ, доказательством чего служит тот факт, что по данным ряда исследований до 30% пациентов с ХОБЛ имеют бронхиальную астму [468], и что более выраженное снижение лёгочной функции наблюдается именно у курильщиков с астмой, чем в ее отсутствии [118]. Наконец, группы населения с более низким социально-экономическим статусом склонны иметь больший риск развития ХОБЛ и ее осложнений [144, 252, 432], что, скорее всего, может объясняться плохим нутритивным статусом, условиями проживания, воздействием поллютантов и высокой распространённостью курения вместе с ограниченной доступностью медицинской помощи.

В связи с этим, в нашем исследовании важным при формировании групп и подгрупп было проведение сопоставления по вышеуказанным признакам, включая

пол, возраст, социальный статус и др., для исключения возможного дополнительного влияния указанных факторов на результаты сравнительного анализа по основным изучаемым параметрам и характеристикам.

Что касается курения, в соответствии с полученными данными, среди больных ХОБЛ с нормальной массой тела по сравнению с пациентами с ХОБЛ и избыточной массой тела, курящие на момент начала исследования достоверно преобладали ( $p=0,0000$ ), также, как и по сравнению с больными ХОБЛ и ожирением ( $p=0,0023$ ). По соотношению курящих и некурящих на момент начала исследования группа больных ХОБЛ с избыточной массой тела и группа больных ХОБЛ и ожирением достоверно не различались ( $p=0,0596$ ).

Индекс курильщика у больных ХОБЛ с нормальной массой тела был достоверно больше в 1,36 раз, чем у больных ХОБЛ и ожирением ( $p=0,0125$ ) и в 1,34 раз больше, чем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела ( $p=0,0237$ ). Индекс курильщика у больных ХОБЛ с избыточной массой тела был несколько меньше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, однако данные статистически достоверно не различались ( $p=0,5609$ ).

Являясь одним из важных этиопатогенетических факторов при ХОБЛ, курение и индекс курильщика должны рассматриваться и учитываться при проведении обследования пациентов с ХОБЛ вне зависимости от массы тела. Кроме того, показано важное влияние табакокурения на формирование тех или иных клинических проявлений и течение ХОБЛ. Так, ограничение проходимости мелких дыхательных путей чаще обнаруживалось у больных ХОБЛ с анамнезом курения, в то время как для некурящих в своем большинстве характерен фенотип с преобладанием эмфиземы, характеризующийся увеличенным альвеолярным пространством и деструкцией легочной ткани [179, 182].

В отношении частоты обострений ХОБЛ за предыдущий год, не потребовавших госпитализации, статистически значимое различие медиан значений данного показателя у больных ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела при 95,0% доверительном интервале отсутствовало ( $p=0,2003$ ). Частота обострений ХОБЛ за предыдущий год, не потребовавших госпитализации, у

больных ХОБЛ с нормальной массой тела была достоверно выше, чем у больных ХОБЛ и ожирением ( $p=0,018$ ). При этом статистически значимое различие медиан частоты обострений ХОБЛ за предыдущий год, не потребовавших госпитализации, у больных ХОБЛ с избыточной массой тела и ожирением также отсутствовало ( $p=0,1729$ ).

Частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ за предыдущий год у больных ХОБЛ с нормальной массой тела была достоверно больше в 1,61 раз, чем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела ( $p=0,0000$ ), и в 1,21 раз больше, чем у больных ХОБЛ и ожирением ( $p=0,0145$ ). Группы больных ХОБЛ с избыточной массой и пациентов с ХОБЛ и ожирением также достоверно отличались по данному показателю с лучшими значениями в виде более редких госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ среди последних ( $p=0,0031$ ).

Эти данные могут указывать на то, что высокий ИМТ является предиктором лучшего исхода с точки зрения частоты обострений ХОБЛ. Прогнозирование и профилактика обострений ХОБЛ являются важными целями в лечении этого заболевания. ИМТ является легко доступным параметром для оценки состояния пациента и стратификации риска. Известно, что дефицит масса тела повышает риск смерти у пациентов с ХОБЛ. Тем не менее, влияние избыточной массы тела и ожирения на исходы ХОБЛ не было выяснено окончательно. Сао С. и соавт. провели мета-анализ 22 исследований с 21150 участниками и пришли к выводу, что наличие избыточного веса и ожирения у пациентов с ХОБЛ было связано с более низким риском смерти (относительный риск 0,47 (95% ДИ 0,33–0,68) и 0,59 (95% ДИ 0,38–0,91), соответственно), по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ [164]. С другой стороны, многоцентровое проспективное когортное исследование, проведенное Lambert A.A. и соавт., показало, что ожирение ассоциировалось с худшими исходами ХОБЛ, включая тяжелые обострения, а также более выраженной одышкой (по mMRC) во время ТШХ [370].

Результаты нашего исследования аналогичны результатам перекрестного исследования Сесере L.M. и соавт., которое показало тенденцию к снижению частоты обострений ХОБЛ у пациентов с избыточной массой тела или ожирением

по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [360]. В исследовании, проведенном Jacob A. и соавт. также была выявлена более низкая частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ у пациентов с избыточным весом [456]. Однако, в некоторых исследованиях были получены другие результаты. В частности, Lambert A.A. и соавт. сообщали, что по их наблюдениям ожирение ассоциировалось с выраженными обострениями ХОБЛ [370]. Возможные объяснения противоречивых результатов могут включать различия в этнической принадлежности участников, степени ожирения, сопутствующих заболеваниях. Кроме того, в данном исследовании Lambert A.A. и соавт. ожирение было связано только с выраженными, но не умеренными обострениями ХОБЛ. Большое проспективное когортное исследование, проведенное Colak Y. и соавт, показало, что только генетически детерминированное, а не алиментарное ожирение было связано с повышенным риском повторных обострений и пневмонии у больных ХОБЛ [273].

В отношении выраженности основных клинических проявлений ХОБЛ, принимая во внимание результаты оценки симптомов по ВАШ, шкале mMRC, а также по опросникам САТ и ССQ, было выловлено, что у больных ХОБЛ и избыточной массой тела выраженность одышки по ВАШ была достоверно ниже по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела ( $p=0,0128$ ). По выраженности остальных оцениваемых симптомов по ВАШ, mMRC, а также суммарному баллу опросников САТ и ССQ эти группы не различались, хотя имелась тенденция к большим значениям по всем параметрам у больных ХОБЛ с нормальной массой тела.

Сходная тенденция наблюдалась и при сравнении групп больных ХОБЛ с нормальной массой тела и ожирением. Но в этой паре статистически достоверные различия с преобладанием симптомов у больных ХОБЛ с нормальной массой тела были в отношении не только одышки, но и продукции мокроты и общей слабости по ВАШ ( $p=0,0000$ ;  $p=0,0170$ ;  $p=0,0040$ , соответственно). Суммарный балл по САТ и ССQ, а также выраженность кашля по ВАШ и одышки по mMRC также были

выше у больных ХОБЛ и нормальной массой тела, однако без статистической достоверности.

У больных ХОБЛ и ожирением выраженность одышки по ВАШ была достоверно ниже по сравнению с больными ХОБЛ с избыточной массой тела ( $p=0,0056$ ). Такая же тенденция имела место и в отношении результатов применения ВАШ для оценки других симптомов, а также одышки по mMRC, однако статистически недостоверно. По результатам опросников CAT и CCQ указанные группы не различались.

Таким образом, «парадокс ожирения» в отношении ХОБЛ расширяется и включает не только более низкую частоту обострений и госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ, но и менее выраженную симптоматику.

Различие исследуемых групп по количеству кашлевых толчков (КТ), зафиксированных за период мониторинга с помощью разработанного аппаратно-программного комплекса, представляет особый интерес, поскольку при детальном анализе выявляет некое несоответствие с результатами субъективной оценки выраженности кашля по ВАШ.

Так, количество КТ у больных ХОБЛ с нормальной массой тела было достоверно меньше в 1,3 раза, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела ( $p=0,0001$ ) и в 1,2 раза меньше, чем у больных ХОБЛ с ожирением ( $p=0,0260$ ). Однако, сравнительный анализ субъективной оценки кашля по ВАШ больными из указанных групп, как показано выше, выявил обратную тенденцию с преобладанием выраженности кашля у больных ХОБЛ с нормальной массой тела по сравнению с пациентами из других групп.

При этом статистически достоверных различий по КТ, зафиксированных с помощью кашлевого монитора, между группами больных ХОБЛ с избыточной массой тела и больных ХОБЛ и ожирением, не отмечалось ( $p=0,2771$ ), с несущественным преобладанием среди первых, что соответствует аналогичной тенденции субъективной оценки кашля по ВАШ больными из указанных групп.

Одно из возможных объяснений такого несоответствия может вытекать из различий по характеристиками психологического статуса больных разных групп, в

частности по оцениваемым в исследовании выраженности тревоги и депрессии по опроснику HADS.

По результатам нашего исследования выраженность тревоги по опроснику HADS у больных ХОБЛ с нормальной массой тела была достоверно выше в 1,41 раз, чем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела ( $p=0,0061$ ) и в 1,38 раз выше, чем у больных ХОБЛ и ожирением ( $p=0,0021$ ). При этом, хотя различия не были статистически достоверными, выраженность депрессии по опроснику HADS у больных ХОБЛ с нормальной массой тела также была выше, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением ( $p=0,1144$ ;  $p=0,2506$ , соответственно).

По выраженности тревоги и депрессии по опроснику HADS группы больных ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением достоверно не различались ( $p=0,9031$ ;  $p=0,5632$ , соответственно).

Наличие обратной зависимости между значениями ВАШ и данными устройства мониторинга кашля могут свидетельствовать о том, что у пациентов с ХОБЛ с более высоким уровнем тревоги и депрессии нарушается критическая оценка своего состояния, в частности такого соматического симптома как кашель. При диагностике и оценке эффективности лечения ХОБЛ важна объективная оценка симптомов, а в частности при депрессии обнаруживается так называемый «депрессивный сдвиг», который затрагивает сферу внимания, мышления, памяти и прогнозирования [52]. Таким образом, при депрессии нарушается анализ и синтез информации, происходит ее одностороннее и неполное восприятие, искажение в негативном и пессимистическом ключе. В исследованиях было показано, что больные ХОБЛ с тревожно-депрессивными расстройствами могут неадекватно оценивать свои соматические жалобы, что в свою очередь может привести к снижению эффективности лечения, ухудшению прогноза [202]. Кроме того, выявление наличия тревоги/депрессии у больных с ХОБЛ представляется важным, так как согласно данным ряда исследований, депрессия и тревожность в качестве коморбидных патологий при ХОБЛ снижают приверженность к ЛР и медикаментозному лечению, приводят к повышению риска обострений и смертности [147]. Важное значение выявления тревожно-

депрессивных расстройств также обусловлено тем, что существуют сложные взаимосвязи между никотиновой зависимостью, депрессией/тревогой и отказом от курения [175]. Проспективные когортные исследования показывают, что депрессия и тревога являются предикторами начала курения, возрастания частоты и интенсивности курения и снижения физической активности [254]. Так как курение является фактором риска ХОБЛ, а недостаточная физическая нагрузка – маркером неблагоприятного прогноза, эти взаимосвязи имеют особое значение. Выраженная связь отмечается между наличием ожирения и депрессией, чему посвящено множество исследований. Luppino F.S. и соавт. провели мета-анализ данных исследований и подтвердили, что ожирение увеличивает риск возникновения депрессии [377]. В то же время взаимосвязь ожирения и тревоги остается не до конца ясной, однако есть данные о достоверно более часто встречающихся тревожных расстройствах у пациентов с ожирением, в частности таких, как генерализованное тревожное расстройство и паническое расстройство, которые в свою очередь значительно влияют на субъективные ощущения больных и приводят к сложностям при взаимодействии в социуме [376]. В свою очередь некоторые исследования не подтверждают наличие достоверной взаимосвязи между ожирением и тревожными расстройствами [232]. В нашем исследовании выраженность тревоги у пациентов с нормальной массой тела достоверно превышала выраженность тревоги у больных с ожирением. Это, возможно, объясняется наличием «парадокса ожирения» и меньшей частотой обострений у больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Согласно исследованию Halpin D. и соавт., паника и страх являются преобладающими эмоциями у пациентов в период обострения ХОБЛ, даже у тех, кто не склонен к тревоге, и в ряде случаев приводит к ухудшению симптомов [475].

Таким образом, желательным является оценка психологического статуса пациентов с ХОБЛ, особенно у пациентов с нормальной массой тела, с использованием по крайней мере простого и короткого опросника HADS, не требующего длительного времени на заполнение и интерпретацию результатов. В случае выявления у пациента высокого уровня тревоги и/или депрессии

предпочтительно отслеживать динамику течения заболевания, используя методы объективной диагностики, а также осуществить коррекцию психологического статуса пациента, с целью улучшения прогноза и повышения эффективности лечебных мероприятий.

Что касается качества жизни пациентов в исследуемых группах, результаты проведенного анализа свидетельствуют о статистически достоверном более высоком качестве жизни больных ХОБЛ с нормальной массой тела по сравнению с пациентами с ХОБЛ и избыточной массой тела по шкалам SF-36, определяющим как физический компонент здоровья (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием), так и психологический компонент здоровья (жизненная активность, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием). Кроме того, статистически достоверное более высокое качество жизни также имело место у больных ХОБЛ с нормальной массой тела по сравнению с пациентами с ХОБЛ и ожирением по шкалам SF-36, таким как ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, а также жизненная активность.

Что касается сравнения больных ХОБЛ и ожирением и пациентов с ХОБЛ и избыточной массой тела, то эти группы различались только по шкале RE опросника SF-36 (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) в сторону более лучших значений у больных ХОБЛ и ожирением.

Таким образом, качество жизни среди всех обследованных групп было наилучшим у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, что на первый взгляд может быть довольно парадоксально, принимая во внимание большую выраженность симптомов заболевания, больший уровень тревоги и депрессии у этих пациентов по сравнению с больными ХОБЛ и избыточной массой тела и ожирением. Однако, с учетом не специфичности SF-36 данные результаты могут быть отчасти обусловлены достоверно более часто встречающейся у больных ХОБЛ и избыточной массой тела или ожирением сопутствующей хронической патологии (СД, ГБ), также значимо влияющей на качество жизни.

Из параметров спирометрии особое внимание при проведении сравнительного анализа было уделено диагностически и прогноз-определяющим показателям –  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ .

По результатам нашего исследования у больных ХОБЛ и ожирением  $ОФВ_1$  статистически достоверно превышал значения данного параметра у больных ХОБЛ и избыточной массой тела в 1,17 раз ( $p=0,0045$ ), и в еще большей степени у больных ХОБЛ и нормальной массой тела – в 1,47 раз ( $p=0,0000$ ). Сходная тенденция, причем также статистически достоверная, имела место и в отношении ФЖЕЛ: в группе больных ХОБЛ и ожирением средние значения данного параметра превышали таковые в группе больных ХОБЛ и избыточной массой тела в 1,16 раза ( $p=0,0006$ ), и в 1,35 раз в группе больных ХОБЛ и нормальной массой тела ( $p=0,0000$ ). Группы больных ХОБЛ с нормальной массой тела, избыточной массой тела или ожирением также достоверно отличались по  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  в сторону преобладания значения этого параметра у больных ХОБЛ и ожирением, и наименьшим значениям у больных ХОБЛ и нормальной массой тела.

При этом выявлялась прямая корреляционная связь ИМТ и  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  ( $r = 0,38$ ,  $p=0,0000$ ;  $r = 0,36$ ,  $p=0,0000$ ;  $r = 0,37$ ,  $p=0,0000$ , соответственно).

С учетом полученных результатов спирометрии, группы больных ХОБЛ с нормальной массой тела и больных ХОБЛ и избыточной массой тела также достоверно различались по распределению больных по степени бронхиальной обструкции (GOLD 1, 2, 3, 4) ( $p=0,0000$ ). При этом, среди больных ХОБЛ и избыточной массой тела достоверно чаще встречались пациенты со степенью бронхиальной обструкции GOLD 2 и 3, чем среди больных ХОБЛ и нормальной массой тела. И наоборот – среди больных ХОБЛ и нормальной массой тела достоверно чаще преобладали пациенты со степенью бронхиальной обструкции GOLD 4. Пациентов со степенью бронхиальной обструкции GOLD 1 в исследуемых группах не было. Аналогичная тенденция наблюдалась при проведении сравнительного анализа групп больных ХОБЛ с нормальной массой тела и пациентов с ХОБЛ и ожирением, которые также достоверно различались по

распределению больных по степени бронхиальной обструкции (GOLD 1, 2, 3, 4) ( $p=0,0000$ ), так же, как и в отношении групп больных ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением ( $p=0,0416$ ).

По данным нескольких исследований пациенты ХОБЛ с ожирением имели более низкие значения ФЖЕЛ, чем больных ХОБЛ с нормальной массой тела [108, 110, 367, 397]. Считалось, что более низкая ФЖЕЛ у пациентов с ожирением объясняется механическим ограничением вентиляционной функции [69, 100]. Ожирение ухудшает способность диафрагмы опускаться во время дыхания и снижает податливость грудной клетки, что приводит к уменьшению функциональной остаточной емкости и общей емкости легких, что в конечном итоге приводит к рестриктивным нарушениям [49]. Кроме того, более низкая ФЖЕЛ может указывать на гиперинфляцию легких из-за обструкции воздушного потока и увеличения остаточного объема. Однако в нашем исследовании оцениваемые параметры ФВД (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) у больных ХОБЛ и ожирением были достоверно выше, чем у больных ХОБЛ с нормальной массой тела. Сходные результаты также были получены и в других исследованиях [133]. Неоднозначность результатов нашего исследования и исследований других авторов свидетельствует о необходимости более детального изучения этого вопроса с применением бодиплетизмографии и других методов оценки ФВД и легочных объемов.

Наличие простой корреляционной связи ИМТ с указанными параметрами ФВД, может быть только «вершиной айсберга», и требуется более детальный анализ взаимодействий элементов композиции тела и других антропометрических показателей, в том числе FFM и FFMI, для объяснения вышеуказанных тенденций.

Сравнительный анализ композиционного состава тела больных ХОБЛ в исследуемых группах с определением % жировой ткани, % мышечной массы, % воды, % костной массы, безжировой массы тела (FFM), индекса безжировой массы тела (FFMI), а также данные антропометрического исследования с определением окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и их соотношения выявили ряд важных различий между исследуемыми группами.

У больных ХОБЛ и нормальной массой тела % жира и, что важно, % мышц были достоверно меньше по сравнению с больными ХОБЛ с избыточной массой тела ( $p=0,0001$ ;  $p=0,0000$ , соответственно). То же касается ОТ и ОТ/ОБ ( $p=0,0000$ ;  $p=0,0000$ , соответственно), но не ОБ, которая недостоверно была даже немного выше у больных ХОБЛ и нормальной массой тела. Важно отметить, что у больных ХОБЛ и избыточной массой тела по сравнению с больными ХОБЛ и нормальной массой тела, были также достоверно выше FFM и FFMI ( $p=0,0000$ ;  $p=0,0000$ , соответственно).

Из параметров композиционного состава организма группы больных ХОБЛ с нормальной массой или ожирением достоверно отличались по % жира (закономерно больше у больных ХОБЛ и ожирением) ( $p=0,0000$ ) и % воды (больше у больных ХОБЛ и нормальной массой тела) ( $p=0,0000$ ). При этом по % мышц указанные группы не различались ( $p=0,5636$ ), что ставит под сомнение ранее обсуждавшуюся гипотезу о положительном защитном влиянии именно только мышечной ткани у больных ХОБЛ с высоким ИМТ в плане уменьшения риска госпитализаций, выраженности клинических проявлений. При этом, что очень важно, у больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ и нормальной массой тела были выявлены статистически достоверно более высокие уровни FFM и FFMI ( $p=0,0006$ ;  $p=0,0000$ , соответственно). То есть, у этих больных высокий ИМТ во многом определяется не только высоким процентом жировой ткани, но и высокой безжировой массой тела, и именно эти показатели возможно следует рассматривать как вероятное объяснение разных аспектов парадокса ожирения у этих больных ХОБЛ, что не противоречит и упоминавшимся ранее данным литературы.

Окружность талии, бедер и их соотношение также закономерно были больше у больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ и нормальной массой тела ( $p=0,0000$ ;  $p=0,0131$ ,  $p=0,0000$ , соответственно).

Из параметров композиционного состава организма группы больных ХОБЛ и избыточной массой тела и больных ХОБЛ и ожирением достоверно отличались по % жира, костной массы (больше у больных ХОБЛ и ожирением) ( $p=0,0000$ ;

$p=0,0000$ , соответственно) и % мышц и воды (больше у больных ХОБЛ и избыточной массой тела) ( $p=0,0021$ ;  $p=0,0011$ , соответственно). Подобное распределение отдельных компонентов состава тела, возможно объясняет отсутствие статистически значимых различий данных групп по FFM и FFMI ( $p=0,9490$ ;  $p=0,4379$ , соответственно). Окружность талии, бедер и их соотношение достоверно были больше у больных ХОБЛ и ожирением ( $p=0,0000$ ,  $p=0,0039$ ,  $p=0,0186$ , соответственно).

Анализируя частоту встречаемости сопутствующей патологии, было выявлено, что встречаемость СД в группе больных ХОБЛ с избыточной массой тела была достоверно выше по сравнению с пациентами с нормальной массой тела ( $p=0,0138$ ). По частоте встречаемости ГБ, стабильной ИБС и ХСН, указанные группы достоверно не различались ( $p=0,0982$ ;  $p=0,4055$ ;  $p=0,1268$ , соответственно).

Встречаемость СД в группе больных ХОБЛ и ожирением была максимальной, и достоверно выше по сравнению с группой больных ХОБЛ и нормальной массой тела, соответственно ( $p=0,0000$ ). Встречаемость ГБ в группе больных ХОБЛ и ожирением также была достоверно выше по сравнению с группой больных ХОБЛ и нормальной массой тела ( $p=0,0001$ ). По частоте встречаемости ИБС и ХСН данные группы достоверно не различались ( $p=0,1732$ ;  $p=0,3923$ , соответственно).

Встречаемость СД в группе больных ХОБЛ и ожирением была достоверно выше по сравнению с группой больных ХОБЛ с избыточной массой тела ( $p=0,0000$ ). Встречаемость ГБ в группе больных ХОБЛ и ожирением также была достоверно выше по сравнению с группой больных ХОБЛ с избыточной массой тела ( $p=0,0123$ ). По частоте встречаемости ИБС указанные группы достоверно не различались ( $p=0,4376$ ).

Достоверность различий исследуемых групп по данным сопутствующим патологиям, во многом определяющим прогноз кардиометаболических исходов, в частности с явной прямой зависимостью частоты встречаемости СД и ИМТ, послужило поводом для более детального изучения лежащих в основе возможных нарушений углеводного и липидного обмена, адипокинового профиля.

Исходя из результатов исследований других авторов, связь между диабетом и снижением легочной функции может быть объяснена системным воспалением, глюкозотоксичностью и инсулинорезистентностью. Большое количество исследований показали, что системное воспаление является главной причиной нарушения лёгочной функции при диабете [440]. Диабет связан с постоянным повышением медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и СРБ [415], которое, в свою очередь, может повысить сосудистую проницаемость в лёгких [226]. В дополнение к стимуляции медиаторов воспаления, гипергликемия и инсулинорезистентность играют важную роль в лёгочной патологии. С одной стороны, повышенные уровни глюкозы крови могут привести к росту концентрации глюкозы в секрете дыхательных путей [219]. Было показано, что глюкоза остается на не обнаруживаемых уровнях при нормогликемических состояниях, но может достигать 9 ммоль/л в секрете дыхательных путей в условиях гипергликемии, тем самым обуславливая возможность существования порога глюкозы в дыхательных путях [219]. Более того, повышенный уровень глюкозы в секрете дыхательных путей, как было показано, вносит вклад в нарушение лёгочной функции [325]. С другой стороны, гипергликемия может также привести к образованию конечных продуктов гликирования, которые являются провоспалительными по природе и могут ускорить развитие патологических процессов в лёгких [403].

В некоторых исследованиях было показано, что инсулин в лёгких оказывает ряд ремоделирующих эффектов на гладкомышечные клетки дыхательных путей через стимуляцию пролиферации, образование коллагена, а также их сокращения через  $\beta$ -катенин-опосредованный сигнальный путь, способствуя гиперреактивности дыхательных путей [131]. На фоне ХОБЛ снижение лёгочной функции по мере прогрессирования заболевания повышает риск альвеолярной гипоксии и логически вытекающей гипоксемии (системной гипоксии). Считается, что тканевая гипоксия ответственна за внелёгочные сопутствующие ХОБЛ заболевания [312]. Действительно, хроническая гипоксия способствует глубоким изменениям в клеточном метаболизме и чувствительности к инсулину [260]. В

жировой ткани, гипоксия создает состояние инсулинорезистентности через действие гипоксией индуцированного фактора (HIF – hypoxia-inducible factor), состоящим из  $\alpha$  и  $\beta$  субъединиц [287]. В условиях нормального содержания кислорода HIF- $\alpha$  подвергается гидроксигированию. Гипоксия инактивирует гидроксигирование, приводя к накоплению HIF- $\alpha$  [314]. Активированный гипоксией HIF уменьшает фосфорилирование рецепторов инсулина, приводя к снижению транспорта глюкозы [286].

В результате нашего исследования было выявлено, что у больных ХОБЛ и избыточной массой тела по сравнению с больными ХОБЛ и нормальной массой тела достоверно выше были уровни глюкозы ( $p=0,0445$ ), лептина ( $p=0,0000$ ), а также показателей липидного профиля (общий холестерин -  $p=0,0000$ ; холестерин ЛПНП -  $p=0,0000$ , триглицеридов -  $p=0,0462$ ), при этом достоверно ниже уровень резистина ( $p=0,0276$ ), а также холестерина ЛПВП ( $p=0,0000$ ). При этом уровни инсулина, адипонектина, и НОМА-IR достоверно не различались.

У пациентов с ХОБЛ и ожирением по сравнению с группой больных ХОБЛ с нормальной массой тела также были выявлены изменения, касающиеся показателей липидного профиля, чувствительности к инсулину и адипокинового статуса. В частности, уровень холестерина ЛПВП был достоверно ниже ( $p=0,0000$ ), а уровни общего холестерина ( $p=0,0127$ ), холестерина ЛПНП ( $p=0,0087$ ), триглицеридов ( $p=0,0335$ ), глюкозы ( $p=0,0000$ ), инсулина ( $p=0,0019$ ), индекс НОМА-IR ( $p=0,0000$ ), были выше в группе с ХОБЛ и ожирением. Различия данных показателей в данных группах носили статистически значимый характер. Что касается содержания гормонов жировой ткани, то уровень лептина был достоверно выше у пациентов с ожирением ( $p=0,0000$ ), при этом статистически значимых различий по уровню резистина в исследуемых группах выявлено не было ( $p=0,9133$ ). Средние значения уровня адипонектина были ниже в группе пациентов с ожирением, однако различия между группами не были статистически достоверными ( $p=0,1223$ ).

У больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ и избыточной массой тела достоверно выше были уровни глюкозы ( $p=0,0011$ ),

инсулина ( $p=0,0014$ ), НОМА-IR ( $p=0,0003$ ), лептина ( $p=0,0000$ ), резистина ( $p=0,0214$ ), при этом достоверно ниже уровень адипонектина ( $p=0,0097$ ). По параметрам липидного профиля указанные группы достоверно не различались.

Значения индекса VAI у больных ХОБЛ и избыточной массой тела были достоверно выше, чем у больных ХОБЛ с нормальной массой тела ( $p=0,0003$ ). Различия в индексе VAI у больных ХОБЛ и ожирением в сравнении с больным ХОБЛ с нормальной массой тела были еще более выраженными в сторону явного преобладания значений данного показателя у первых ( $p=0,0000$ ). Индекс VAI у больных ХОБЛ и ожирением были немного выше, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела, однако различия не были статистически достоверны ( $p=0,2940$ ).

Таким образом, результаты, полученные в нашем исследовании, характеризуют ожирение у пациентов ХОБЛ как метаболически «активное» состояние. Высокая метаболическая активность висцерального жира позволяет рассматривать его как ключевой фактор развития заболеваний, связанных с ожирением и развитием осложнений. Индекс VAI является параметром, рекомендованным для расчета активности висцеральной жировой ткани и чувствительности к инсулину, при повышении которого резко возрастает сердечно-сосудистый риск [163].

Известно, что адипокины висцерального жира участвуют в различных метаболических процессах, системных воспалительных реакциях, атерогенезе, регуляции артериального давления. В последние годы уделяется большое внимание изучению роли адипокинов в поддержании системного воспаления у больных ХОБЛ с ожирением и нормальной массой тела. Однако результаты исследований довольно противоречивы. Большинство из них демонстрируют более низкую концентрацию лептина в сыворотке крови у пациентов со стабильной ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами, что, вероятно, связано с относительно более низкой жировой массой у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения, участвовавших в этих исследованиях [423]. Результаты нашего исследования не противоречат описанным данным о связи концентрации лептина с повышенным

индексом массы тела, а именно середине значения концентрации лептина были достоверно выше в группе с ХОБЛ и ожирением.

Предполагают, что адипонектин может оказывать независимый защитный эффект на дыхательную систему путем ингибирования воспаления, обусловленного альвеолярными макрофагами. Так, генетически индуцированный дефицит адипонектина у мышей с нормальной массой тела приводил к повышению экспрессии TNF- $\alpha$  и матричных металлопротеиназ в альвеолярных макрофагах, определяя фенотип, напоминающий эмфизему легких [136]. На сегодняшний день недостаточно исследований с участием пациентов с ХОБЛ, оценивающих прогностический эффект уровня сывороточного адипонектина. Известны результаты двух небольших исследований, в которых показано, что концентрация адипонектина в сыворотке у мужчин с ХОБЛ была выше, чем в группе контроля в противоположность результатам вышеописанного экспериментального исследования [125, 233]. Но при этом не учитывался вклад жировой массы в эту взаимосвязь. Кроме того, участники исследования были только мужского пола. Заслуживает внимания тот факт, что уровень адипонектина сыворотки крови был выше у пациентов в стадии обострения, чем при стабильном течении ХОБЛ [125]. В нашем исследовании средние значения уровня адипонектина были ниже в группе пациентов с ХОБЛ и ожирением, чем у пациентов с ХОБЛ и нормальной массой тела. С учетом протективной роли адипонектина в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и инсулинорезистентности, это может объяснять более высокую частоту встречаемости ГБ и СД у пациентов с ожирением.

Известно, что важным аспектом дислипидемии является провоспалительные свойства отдельных видов липидов. Прежде всего, как было показано, повышенные уровни неэстерифицированных липидов (NEFA – non-esterified lipids) стимулируют воспаление [266, 307, 485]. Как и триглицериды, неэстерифицированные липиды транспортируются из печени в кровотока в виде липопротеинов. Поглощение этих богатых липидами ЛПОНП и ЛПНП макрофагами приводит к отложению липидов, которое вызывает каскад

внутриклеточной передачи сигналов, опосредованный митоген-активируемыми протеинкиназами, приводя к продукции воспалительных белков [418]. В соответствии с этим, было показано, что ЛПОНП провоцируют провоспалительный ответ в клетках эндотелия сосудов [480]. Это свидетельствует о том, что помимо распространения провоспалительных медиаторов из лёгких, системное воспаление может также возникнуть из-за дислипидемии. В доказательство этого, было показано, что диеты, богатые холестерином и жиром провоцируют лёгочное воспаление [208] и развитие эмфиземы [121]. Известно, что сигаретный дым оказывает влияние на печень, мышцы, белую и бурую жировую ткань, которые играют важную роль в метаболизме липидов и липопротеинов [279]. Следовательно, дислипидемия, возникающая вследствие МС и курения может служить важным механизмом, связывающим с ХОБЛ не только сам МС, но и его отдельные компоненты, в частности ожирение. Характер дислипидемии у больных ХОБЛ был изучен в крупномасштабном исследовании CONSISTE, которое ставило своей целью оценить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ. При этом дислипидемия была обнаружена у 48,3% пациентов с ХОБЛ и у 31,7% лиц контрольной группы [173]. Полученные нами результаты свидетельствуют о более выраженных нарушениях липидного спектра у пациентов с ХОБЛ при наличии ожирения.

В нашем исследовании значения уровня тестостерона у больных ХОБЛ и избыточной массой тела были ниже, чем у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, однако различия не были статистически достоверными ( $p=0,1722$ ). При этом, уровень тестостерона у больных ХОБЛ и ожирением был достоверно ниже, чем у больных ХОБЛ с нормальной массой тела ( $p=0,0000$ ). Значения уровня тестостерона у больных ХОБЛ и ожирением также были достоверно ниже, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела ( $p=0,0000$ ).

Системное воспаление было описано как важная причина гипогонадизма, распространенность которого у пациентов с ХОБЛ составляет по разным данным 22 – 69 %. Его потенциальными причинами при ХОБЛ являются гипоксемия, гиперкапния и глюкокортикоидная терапия. В исследование ECLIPSE с участием

1296 мужчин с ХОБЛ, было показано, что уровень тестостерона обратно коррелировал с ИМТ ( $r = -0,47$ ) [333]. Также было показано, что пациенты с гипогонадизмом имеют повышенный риск развития МС [149]. Полученные нами результаты не противоречат литературным данным и достоверно подтверждают более низкие уровни сывороточного тестостерона у больных ХОБЛ и ожирением, что может служить отдельным фактором кардиометаболического риска.

Что касается уровня маркеров лёгочной патологии, показателей цитокинового профиля, маркеров системного воспаления, исходя из полученных данных, у больных ХОБЛ и избыточной массой тела по сравнению с больными ХОБЛ и нормальной массой тела достоверно выше были уровни эластазы, TNF-R2, интерферона- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6. И наоборот, уровни  $\alpha$ 1-антитрипсина и IL-8 достоверно выше были у пациентов с ХОБЛ и нормальной массой тела. При этом, по уровню СРБ, ИЛ-4, ИЛ-10, TNF-R1, сурфактантного белка D данные группы достоверно не различались.

У больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела достоверно выше были уровни СРБ, интерферона- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , TNF-R1, TNF-R2. При этом, значения ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 у больных с данными группами достоверно не различались. У больных ХОБЛ и ожирением, несмотря на отсутствие статистически достоверных различий ( $p > 0,05$ ), уровень  $\alpha$ 1-антитрипсина был несколько выше, а значения эластазы ниже по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела, что может свидетельствовать о менее выраженном повреждении легочной ткани у больных ХОБЛ и ожирением. По уровню сурфактантного белка D исследуемые группы не различались.

У больных ХОБЛ и избыточной массой тела по сравнению с больными ХОБЛ и ожирением достоверно выше были уровни эластазы, интерферона- $\gamma$ . И наоборот, уровни  $\alpha$ 1-антитрипсина, TNF-R1, TNF-R2, СРБ достоверно выше были у пациентов с ХОБЛ и ожирением. При этом, значения ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  у больных с данными группами достоверно не различались. По уровню сурфактантного белка D исследуемые группы также не различались.

По совокупности различий биомаркеров системного воспаления, цитокинового профиля, некоторых биомаркеров легочной патологии, хотя и в различном сочетании, и в разной степени выраженности, наше исследование позволило выявить большую выраженность системного воспаления у больных ХОБЛ с избыточной массой тела и ожирением.

По литературным данным даже у больных со стабильной ХОБЛ было описано увеличение уровня воспалительных белков в системном кровотоке, включая С-реактивный белок, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 [335]. Небольшое, но значимое повышение уровня циркулирующих растворимых рецепторов TNF-55 и 75 (sTNF-R55 и sTNF-R75), ИЛ-10 и ИЛ-18 также было зарегистрировано у пациентов с ХОБЛ [234, 394]. В ряде исследований была показана связь между уровнем маркеров воспаления, в частности СРБ и ИЛ-6, в кровотоке и снижением ОФВ<sub>1</sub> [281]. Более того, некоторые данные свидетельствуют о том, что системное воспаление, вероятно, не уравнивается активацией противовоспалительных факторов. Dentener M.A. и соавт. показали, что уровни растворимого рецептора II противовоспалительного интерлейкина-1 (sIL-1RII) были сходными у пациентов со стабильной ХОБЛ и у здоровых лиц, несмотря на значимо повышенный уровень sTNF-R55 у первых [439]. Обострение ХОБЛ ассоциируется с дальнейшим повышением уровня маркеров как бронхиального, так и системного воспаления по сравнению с их уровнями во время стабильной фазы заболевания [413].

У больных ХОБЛ наличие ожирения и МС может приводить к повышению уровня медиаторов воспаления в кровотоке [298]. За последнее десятилетие стало все более очевидным, что системное воспаление является основным участником патогенеза МС и ожирения, приводящего к более опасным для жизни заболеваниям, таким как ССЗ и рак [342, 386]. Повышенные уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и СРБ были отмечены у пациентов с ХОБЛ с различной выраженностью МС [341, 442]. Системное повышение уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [322] способствует развитию резистентности к инсулину, особенно в контексте ожирения. ИЛ-8 представляет собой хемотаксический цитокин, ответственный за усиление воспаления посредством рекрутирования и активации мононуклеарных клеток.

Подобно ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, было продемонстрировано, что ИЛ-8 непосредственно ослабляет метаболическое действие инсулина, ингибируя сигнальную трансдукцию его рецептора [294]. Кроме того, ИЛ-8 является хемотаксическим цитокином, ответственным за усиление воспаления посредством рекрутирования и активации мононуклеарных клеток, что также может привести к ухудшению состояний резистентности к инсулину [197]. Высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, в системный кровоток может опосредовать отдаленные воспалительные эффекты, включая активацию в печеночных клетках генов, кодирующих белки острой фазы, включая фибриноген, СРБ и сывороточный амилоид А, которые являются важным сигналом для начала системного воспаления [255]. СРБ, вероятно, является наиболее описанным острофазовым белком, и по данным исследований повышается в условиях МС [197]. СРБ стимулирует дальнейшее высвобождение цитокинов, а также синтез молекул клеточной адгезии и тканевых факторов в моноцитах и эндотелиальных клетках, которые, в свою очередь, могут активировать внешний коагуляционный каскад [316]. Между тем, было показано, что уровень амилоида А в сыворотке крови сильно повышен во время обострения ХОБЛ и способен приводить к атрофии скелетных мышц, вызывая сильный провоспалительный ответ, опосредованный через Toll-подобный рецептор 2 (TLR2 - Toll-like receptor 2), что может объяснить общую метаболическую и сердечно-сосудистую коморбидную патологию этих двух болезней. Напротив, улучшение легочной функции [223], регулярные физические нагрузки [141], адекватное своевременное лечение обострений [292], а также снижение патологически повышенного ИМТ [424] путем диеты и физических упражнений могут быть связаны с уменьшением системного воспаления и лучшими исходами заболевания как для пациентов с ХОБЛ, так и для пациентов с МС в целом и ожирением как его основным компонентом, в частности.

Результаты нашего исследования в целом не противоречат мировым тенденциям и полученным результатам исследований других авторов. У больных ХОБЛ и ожирением или избыточной массой тела в отличие от больных ХОБЛ с нормальной массой тела выраженность системного воспаления достоверно выше,

в частности исходя из статистически значимых различий в уровнях СРБ, интерферона- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , TNF-R1, TNF-R2. Однако, данная тенденция не в полной мере распространялась на классические представители цитокинового профиля - IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, что может объясняться более сложными и требующими дальнейшего изучения механизмами. Дальнейшие углубленные исследования в этой области возможно позволят определить новые подходы к противовоспалительной терапии у больных ХОБЛ и ожирением, разработать новые лекарственные препараты, расширить показания к применению и критерии инициации включения в комплексную терапию уже имеющихся средств, например, ингаляционных глюкокортикостероидов, ингибиторов ФДЭ-4.

Влияние избыточной массы тела и ожирения на переносимость физических нагрузок у больных ХОБЛ до конца не изучено, а имеющиеся данные довольно противоречивы. Предыдущие исследования показали, что с точки зрения биомеханики сочетание избыточной массы тела/ожирения и ХОБЛ может уменьшить гиперинфляцию как в покое, так и во время физических нагрузок, что может оказывать благоприятное влияние на восприятие одышки и пиковое поглощение кислорода [220]. С другой стороны, у пациентов с ХОБЛ снижение физической активности, по-видимому, связано не только с дисфункцией легких в состоянии покоя, но зависит и от ряда других факторов. Так, уменьшение безжировой массы тела (FFM) также может значительно способствовать ухудшению переносимости физической нагрузки у этих пациентов. Уменьшение FFM часто наблюдается у пациентов с ХОБЛ и является следствием нескольких факторов, таких как системное воспаление, атрофия мышц вследствие низкой физической активности, плохое питание и применением пероральных глюкокортикостероидов [313]. В предыдущих исследованиях сообщалось о значительной корреляции между уровнем FFM и максимально возможной физической нагрузкой у пациентов с ХОБЛ. При этом, снижение мышечной массы тела ухудшало толерантность к физической нагрузке независимо от степени выраженности бронхиальной обструкции [140]. Интересно, что у лиц с избыточной массой тела/ожирением FFM может быть увеличена [482]. Результаты нашего

исследования подтвердили эти данные: у больных ХОБЛ и избыточной массой тела % мышц был достоверно выше, чем у больных ХОБЛ и нормальной массой тела. А межгрупповое достоверное различие максимально было характерно в отношении FFM и FFMI.

Пройденное расстояние в ТШХ (6MWD) у больных ХОБЛ с нормальной массой тела было меньше, чем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела, однако различия не были статистически достоверны ( $p=0,7290$ ). При этом, среднее значение отношения  $6MWD/6MWD_i$  у больных ХОБЛ с нормальной массой тела было также меньше, чем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела ( $p=0,1916$ ).

У больных ХОБЛ с нормальной массой тела 6MWD также было меньше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, однако различия не были статистически достоверны ( $p=0,0794$ ). При этом, среднее значение отношения  $6MWD/6MWD_i$  у больных ХОБЛ с нормальной массой тела было статистически достоверно меньше, чем у больных ХОБЛ и ожирением ( $p=0,0000$ ).

У больных ХОБЛ с избыточной массой тела 6MWD также было меньше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, однако различия не были статистически достоверны ( $p=0,1150$ ). При этом, среднее значение отношения  $6MWD/6MWD_i$  у больных ХОБЛ с избыточной массой тела было статистически достоверно меньше, чем у больных ХОБЛ и ожирением ( $p=0,0019$ ).

При этом наблюдалась прямая корреляция между  $6MWD/6MWD_i$  и ИМТ ( $r=0,53$ ,  $p=0,001$ ), и еще более выраженная – между  $6MWD/6MWD_i$  и FFMI ( $r=0,87$ ,  $p=0,0000$ ), что подчеркивает важность определения FFMI у больных ХОБЛ.

Значения ЧСС как до, так и сразу после выполнения теста у больных в исследуемых группах достоверно не различались. При этом в процессе проведения ТШХ устройством не было зафиксировано превышения субмаксимальных значений этого параметра ни у одного испытуемого. До начала теста исследуемые группы не различались по уровню  $SpO_2$ . Однако, по результатам сравнительного анализа данный параметр сразу после поведения ТШХ был достоверно ниже у больных с нормальной массой тела, что наряду с более низким значением пройденной дистанции в процентах от должного у больных ХОБЛ и нормальной

массой тела может свидетельствовать о более низкой толерантности к физической нагрузке у этих пациентов по сравнению с больными с избыточной массой тела и ожирением.

В целом ТШХ является довольно безопасным для больных, а осложнения, возникающие во время проведения теста, встречаются нечасто. В доступной литературе имеются результаты только двух исследований, в которых были показаны осложнения ТШХ. Так, в одном из них среди 741 пациента с ХОБЛ, проходивших амбулаторную программу легочной реабилитации, которую в соответствии со стандартизированным протоколом завершал контрольный ТШХ с непрерывным мониторингом сатурации кислорода ( $SpO_2$ ) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), побочные эффекты были отмечены у 43 (6%) пациентов. Наиболее частым нежелательным явлением была десатурация кислорода ниже 80%, после выявления которой тест был прерван (у 35 из 43 больных). Кроме того, отмечалась боль в груди (у одного из 43) и тахикардия (у одного из 43). Долгосрочных неблагоприятных последствий этих явлений не наблюдалось [305]. В другом исследовании, в котором принимали участие 519 пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, при проведении ТШХ десатурация кислорода ниже 80% наблюдалась у 58% участников. При этом, параллельный мониторинг ЭКГ не выявил клинически значимых аритмий, которые требовали медикаментозного лечения, хотя в одном случае возникла предсердная тахикардия [285].

Снижение  $SpO_2$  в процессе ТШХ дает информацию о десатурации кислорода, вызываемой физической нагрузкой, коррелирует с тяжестью тяжести заболевания и может свидетельствовать о прогрессировании ХОБЛ. Десатурация, вызываемая физической нагрузкой, ассоциируется с нарушением ежедневной физической активности, более быстрым снижением  $ОФВ_1$  и ухудшением прогноза, что подтверждает ее клиническую значимость у больных ХОБЛ [388]. ТШХ более чувствителен для определения десатурации, вызываемой физической нагрузкой, чем тестирование с использованием велоэргометрии [430]. Измерения  $SpO_2$  в течение ТШХ надежны при условии получения адекватного сигнала, что

определяет необходимость в разработке и внедрении в практику устройств для надежной фиксации и непрерывного получения информации с соответствующего датчика во время проведения ТШХ. Разработанное нами устройство отвечает таким требованиям.

Оценка ЧСС в состоянии покоя до начала теста и по его окончании с применением пульсоксиметра по данным исследований представляется достаточно надежным [408]. Ни в одном исследовании не сравнивались значения ЧСС, полученные с помощью пульсоксиметрии, с таковыми, полученными другими методами. Другие показатели, касающиеся ЧСС, могут включать восстановление ЧСС (ВЧСС), которое представляет собой снижение ЧСС в покое после завершения ТШХ. Недостаточно быстрое восстановление ЧСС в течение первой минуты после ТШХ в некоторых исследованиях у больных лёгочной артериальной гипертензией было связано с плохими исходами, включая высокую смертность [271].

Таким образом, у больных ХОБЛ вне зависимости от массы тела представляется целесообразным наряду с общепринятыми лабораторными и инструментальными методами диагностики проводить оценку толерантности к физической нагрузке с помощью валидизированных методик, включая простой в применении и безопасный тест шестиминутной ходьбы. Предлагаемое нами устройство кардиореспираторного анализа позволяет делать это максимально точно и в автоматическом режиме под постоянным контролем основных параметров, включая частоту сердечных сокращений и сатурации кислорода для обеспечения возможности своевременного оповещения пациента и врача от необходимости прекращения пробы. С учетом полученных в настоящем исследовании данных, при проведении ТШХ помимо стандартно получаемой фактически пройденной пациентом дистанции в метрах представляется целесообразным сравнивать полученный результат с должным для данного больного с учетом его пола и ИМТ, выраженный в процентах. У больных ХОБЛ и избыточной массой и ожирением тела наблюдается более высокая толерантность к физической нагрузке по сравнению с больными ХОБЛ и нормальной массой тела, что отчасти может объясняться различиями в композиционном составе организма

с достоверно более низким индексом безжировой массы тела. Это важно учитывать в программах комплексной легочной реабилитации таких больных с включением в программы соответствующих индивидуальных рекомендаций по питанию и физическим тренировкам для ликвидации описанного дисбаланса.

В завершении обсуждения результатов 1 этапа исследования обращаем внимание на результат сравнительной оценки индекса BODE, суммирующего данные спирометрии, выраженности одышки, ТШХ, ИМТ, и представляющего большую прогностическую ценность в отношении выживаемости пациентов с ХОБЛ. Чем выше индекс BODE, тем хуже выживаемость. Значения индекса BODE у больных ХОБЛ и нормальной массой тела в 1,17 раза были достоверно выше, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела ( $p=0,0247$ ), и в 1,38 раза достоверно превышали таковые у больных ХОБЛ с ожирением ( $p=0,0000$ ). Значение индекса BODE у больных ХОБЛ и избыточной массой тела также было выше, чем у больных ХОБЛ и ожирением ( $p=0,0244$ ).

Полученные результаты могут служить предпосылкой для дальнейшего исследования в данном направлении с позиции возможного выделения отдельных фенотипов ХОБЛ с нормальной массой тела и ожирением и разработки клинических рекомендаций по особенностям ведения таких пациентов.

## **7.2. Осуждение результатов сравнительной оценки клинической эффективности легочной реабилитации с включением программы тренировки дыхательной мускулатуры у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением**

Переходя к обсуждению результатов второго этапа исследования, необходимо отметить, что несмотря на определенные успехи медикаментозного лечения ХОБЛ, многие больные продолжают отмечать симптомы заболевания, такие как прогрессирующая одышка, кашель, плохая переносимость физических нагрузок [9, 24, 30, 413, 425]. Известно, что у пациентов с выраженной ХОБЛ вследствие нарушения геометрии грудной клетки, действия системных факторов,

развивается слабость дыхательной мускулатуры, включая диафрагму, межреберные мышцы и др. Это вносит существенный вклад в появление и нарастание одышки, снижение толерантности к физическим нагрузкам, особенно при сочетании с МС [351].

В глобальной стратегии лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2019 г.), большое внимание уделено программам ЛР, которые включают в себя в том числе физические тренировки, особенно мышц верхнего плечевого пояса и дыхательной мускулатуры, что достоверно приводит к уменьшению выраженности клинических проявлений заболевания, улучшению качества жизни больных, снижению потребности в специализированной медицинской помощи, включая амбулаторные визиты к врачу, вызовы скорой медицинской помощи, уменьшению частоты обострений заболевания и госпитализаций [227, 245, 264, 297].

Легочная реабилитация определяется как комплекс лечебных мероприятий, основанных на тщательной оценке состояния пациента с последующей индивидуальной программой реабилитации, включающей физические тренировки, обучение пациента, изменение поведения, коррекция нутритивного статуса, направленные на улучшение физического и психологического состояния больных с хроническими респираторными заболеваниями и содействующие долгосрочному ведению здорового образа жизни [139].

Учитывая противоречивые данные о связи диеты и функции легких, а также о таких феноменах, как парадокс ожирения при ХОБЛ, какова возможная тактика ведения в программах ЛР больных ХОБЛ и ожирением? Можно предположить, что в этом вопросе должны учитываться возможные защитные эффекты высокого ИМТ перед внедрением программ по снижению веса у пациентов с ХОБЛ, особенно у больных с тяжелыми нарушениями функции легких. Показано, что у пациентов с избыточной массой тела или ожирением индекс безжировой массы тела (FFMI) ассоциируется с более высокой переносимостью физических нагрузок [414], поэтому следует рассмотреть методы лечения, способствующие снижению веса без потери мышечной массы. У пациентов с ХОБЛ, страдающих ожирением можно ожидать положительный эффект программ ЛР, и именно в этом направлении

должны быть сделаны акценты [212, 459, 461]. С другой стороны, сопутствующая коморбидная патология, связанная с ожирением, такая, как ССЗ, СД 2 типа и артериальная гипертензия должны быть своевременно диагностированы и скорректированы.

Регулярные физические упражнения оказывают положительное влияние на здоровье в целом и снижает риск развития различных заболеваний [209]. Однако, у пациентов с ХОБЛ по мере прогрессирования заболевания снижается физическая активность, которая дополнительно ограничена при наличии сопутствующего ожирения [191]. В исследованиях было показано, что уменьшение FFMI у пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ способствует мышечной слабости и снижению переносимости физических нагрузок – состояние, известное как мышечное истощение [235]. У пациентов с ХОБЛ и ожирением для поддержания вентиляции во время физической активности требуется повышенное сократительное мышечное усилие, чтобы преодолеть выраженные механические ограничения воздушного потока. Существует мнение, что у этих пациентов наблюдается более выраженная одышка при физической нагрузке по сравнению с пациентами с ХОБЛ без ожирения [361]. Следовательно, наличие ХОБЛ, ограничивая физическую активность, может повышать склонность к увеличению веса и развитию ожирения, таким образом предрасполагая к развитию МС. В свою очередь, ожирение может сопровождаться дополнительными ограничениями в отношении физической активности, что, в свою очередь, будет способствовать снижению легочной функции и прогрессированию ХОБЛ [188].

Напротив, регулярные физические нагрузки, как показано в исследованиях, препятствуют развитию системного воспаления, легочной дисфункции и истощения мышц [235]. Повышение уровня физической активности ассоциировано со снижением уровня СРБ, который рассматривается в качестве негативного прогностического фактора развития сопутствующих ССЗ у больных ХОБЛ [120]. Кроме того, у пациентов с ожирением, умеренные физические упражнения могут уменьшить уровни периферических маркеров воспаления, а именно моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1 – Monocyte chemoattractant

protein 1) и ИЛ-8 [247]. Как было доказано, физические упражнения полезны для пациентов с ХОБЛ с точки зрения легочной функции и качества жизни, по крайней мере частично благодаря улучшению функции скелетных мышц [235]. С точки зрения гомеостаза мышцы являются основным органом утилизации глюкозы и расхода энергии. Увеличение физической нагрузки за счёт улучшения мышечной функции восстанавливает метаболизм глюкозы с помощью инсулинозависимых и инсулиннезависимых механизмов. Регулярная физическая активность, как было показано, оказывает защитное действие в отношении окислительного стресса посредством индукции антиоксидантных путей [444]. В сочетании с правильным диетическим режимом физические тренировки эффективны в борьбе с ожирением, достижении лучшего контроля веса, а также восстановлении эндотелиальной функции, что значительно снижает риск ССЗ [248, 306]. Между тем, лучший контроль веса также улучшает качество жизни пациентов с ХОБЛ. В совокупности как экспериментальные, так и эпидемиологические данные показывают, что снижение физической активности является ключевым фактором в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний у пациентов с ХОБЛ.

По результатам нашего исследования у больных ХОБЛ как с нормальной массой тела, так и ожирением, включение в лечение только программы ЛР, или ЛР в сочетании с ТДМ, не привело к значимым изменениям частоты обострений ХОБЛ ( $p=0,9771$ ;  $p=0,2303$ , соответственно).

У больных ХОБЛ с избыточной массой тела имело место статистически значимое различие медиан частоты обострений ХОБЛ за год, не потребовавших госпитализации, в обеих подгруппах (ЛР и ЛР+ТДМ) на начальном этапе и спустя 1 год ( $p=0,0059$ ). При этом различий между подгруппами ЛР и ЛР+ТДМ как на начальном этапе, так и спустя 1 год, не было, что свидетельствует об одинаковой эффективности ЛР и ЛР+ТДМ у этой больных ХОБЛ с избыточной массой тела и отсутствии преимуществ одной из программ над другой.

В отношении частоты госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ за год наблюдения, у больных ХОБЛ с нормальной массой тела наблюдалось некоторая тенденция к снижению данного показателя вне зависимости от включения

программ ЛР или ЛР+ТДМ, однако различия как между подгруппами как на начальном этапе, так и через 12 месяцев, не были статистически достоверными ( $p=0,1817$ ).

Такая же тенденция наблюдалась и в группах больных ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением, также с некоторым уменьшением частоты госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ, но статически не достоверно ( $p=0,4125$ ;  $p=0,8300$ , соответственно). При этом ЛР+ТДМ не показала преимуществ перед только ЛР.

В отношении влияния программ ЛР на ИМТ, спустя 1 год наблюдения у больных ХОБЛ и нормальной массой тела наблюдаюь некоторое статистически недостоверное увеличение данного параметра вне зависимости от ЛР или ЛР+ТДМ ( $p=0,8745$ ). Это возможно могло быть следствием использования в программах ЛР соответствующих рекомендаций по питанию. В любом случае ИМТ у этих больных не вышел за пределы групп-классифицирующих значений.

У больных ХОБЛ и избыточной массой тела, наблюдалась тенденция к уменьшению ИМТ как в подгруппе ЛР, так и в подгруппе ЛР+ТДМ, но без значимых различий ( $p=0,7185$ ). Объяснением этому может служить влияние физических нагрузок программ ЛР.

У больных ХОБЛ и ожирением ИМТ в течение года наблюдения практически не менялся ( $p=0,9465$ ) как в подгруппе ЛР, так и подгруппе ЛР+ТДМ.

Из антропометрических показателей для динамического наблюдений помимо ИМТ был взят ОТ/ОБ. Согласно ВОЗ отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) является параметром для возможной оценки распределения жира в организме. [356]. В некоторых исследованиях было установлено, что ОТ/ОБ является более эффективным предиктором ССЗ и смертности, чем только ОТ или ИМТ [487; 347].

В нашем исследовании у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, избыточной массой тела, ожирением, в течение 12 месяцев наблюдения данный показатель статистически достоверно не менялся вне зависимости от

использования программы ЛР или ЛР+ТДМ ( $p=0,9657$ ;  $p=0,9957$ ;  $p=0,9944$ , соответственно).

Что касается параметров композиционного состава организма, оцениваемых с помощью биоимпедансного метода, то у больных ХОБЛ и нормальной массой тела статистически значимым было увеличение % мышечной массы в обеих подгруппах ЛР и ЛР+ТДМ через 12 месяцев ( $p=0,0000$ ). При этом по данному показателю подгруппы достоверно не различались ни на начальном этапе, ни через 12 месяцев, что свидетельствует о сходной эффективности обеих программ у данной категории пациентов, и возможно могло объясняться совокупным положительным влиянием основных компонентов ЛР – физических тренировок и соответствующего питания, при отсутствии доказанного преимущества включения в программу ТДМ.

У больных ХОБЛ и избыточной массой тела или ожирением ЛР и ЛР+ТДМ оказали одинаковое влияние в виде несущественного повышения % мышечной массы, без различий между подгруппами ЛР и ЛР+ТДМ ( $p=0,9790$ ;  $p=0,6936$ , соответственно), что отчасти может объясняться изначально высокими значениями этого показателя у первых и недостаточной вовлеченностью в физические нагрузки как компонент ЛР последних.

В отношении % жировой ткани, через 12 месяцев у больных ХОБЛ и нормальной массой тела наблюдалось существенное ее уменьшение относительно начального этапа ( $p=0,0301$ ), но опять же вне зависимости от ЛР или ЛР+ТДМ, что также по аналогии с % мышечной массы может свидетельствовать в пользу эффективности именно общих физических упражнений у больных ХОБЛ и нормальной массой тела.

У больных ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением через 12 месяцев наблюдалась невыраженная тенденция к уменьшению % жира вне зависимости от ЛР или ЛР+ТДМ, но статистически недостоверно ( $p=0,7786$ ;  $p=0,8960$ , соответственно).

Процентное содержание костной массы у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, избыточной массой тела, или ожирением, в течение 12 месяцев

наблюдения статистически достоверно не менялось вне зависимости от использования программы ЛР или ЛР+ТДМ ( $p=0,9911$ ;  $p=0,9523$ ;  $p=0,6727$ , соответственно), как и процентное содержание воды ( $p=0,9204$ ;  $p=0,9427$ ;  $p=0,9891$ , соответственно).

Достоверное увеличение % мышц и снижение % жира у больных ХОБЛ и нормальной массой тела ожидаемо привело к статистически значимому увеличению нормализованного индекса безжировой массы тела ( $p=0,0005$ ), но без явных различий между подгруппами ЛР и ЛР+ТДМ.

При этом значения данного показателя у больных ХОБЛ и избыточной массой тела и ожирением достоверно не менялись ни в одной из подгрупп ( $p=0,9844$ ;  $p=0,9525$ , соответственно).

В отношении выраженности одышки, у больных ХОБЛ и нормальной массой тела программы ЛР и ЛР+ТДМ оказались одинаково эффективными, что выражалось в достоверном уменьшении значения по ВАШ через 12 месяцев ( $p=0,0000$ ), без явного преимущества одной из программ.

Статистически значимым было изменение значений данного параметра и в обеих подгруппах больных ХОБЛ и избыточной массой тела в сравнении на начальном этапе и через 12 месяцев. Кроме того, по данному показателю подгруппы достоверно различались через 12 месяцев от начала ЛР или ЛР+ТДМ, а именно выраженность одышки по ВАШ у пациентов подгруппы ЛР+ТДМ было статистически значимо ниже, чем в подгруппе ЛР ( $p=0,0000$ ). Это указывает на большую эффективность добавления ТДМ к программе ЛР у больных ХОБЛ и избыточной массой тела.

У больных ХОБЛ и ожирением добавление ТДМ к ЛР показало статистически достоверную эффективность в плане уменьшения выраженности одышки по ВАШ ( $p=0,0000$ ), при отсутствии такового в подгруппе только ЛР, хотя и у этих пациентов наблюдалась тенденция к уменьшению выраженности этого симптома, но статистически не достоверно.

По результатам анализа динамических изменений данных шкалы mMRC у пациентов с ХОБЛ и нормальной массой тела также была выявлена существенная

статистически значимая положительная динамика в виде уменьшения данного показателя выраженности одышки в подгруппе только ЛР ( $p=0,0352$ ). В подгруппе ЛР+ТДМ у больных ХОБЛ и нормальной массой тела наблюдалась выраженная тенденция с уменьшению этого показателя, однако статистически не достоверная.

У больных ХОБЛ с избыточной массой тела в обеих подгруппах вне зависимости от выбора ЛР или ЛР+ТДМ наблюдалась положительная динамика в виде значимого уменьшения одышки по mMRC ( $p=0,0001$ ). При этом ни одна из программ не показала достоверных преимуществ над другой в течение 12 месяцев наблюдений.

Аналогичная тенденция имела место и у больных ХОБЛ и ожирением с достоверным уменьшением одышки по mMRC в обеих подгруппах, но уже со статистически значимыми различиями в подгруппах спустя 12 месяцев наблюдения с преимуществом в подгруппе ЛР+ТДМ ( $p=0,0000$ ).

В отношении выраженности общей слабости по ВАШ ЛР и ЛР+ТДМ были одинаково эффективны без явных преимуществ у больных ХОБЛ и нормальной массой и избыточной массой тела ( $p=0,0000$ ;  $p=0,0019$ , соответственно).

При этом у больных ХОБЛ и ожирением, статистически достоверное уменьшение данного параметра наблюдалась только в подгруппе ЛР+ТДМ ( $p=0,0095$ ).

Что касается выраженности продукции мокроты, оцениваемой пациентами по ВАШ, у больных ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела достоверные различия не были показаны ни в одной из подгрупп, хотя отмечалась невыраженная тенденция к уменьшению данного показателя вне зависимости от ЛР или ЛР+ТДМ ( $p=0,7163$ ;  $p=0,8695$ , соответственно).

У больных ХОБЛ и ожирением достоверное уменьшение выраженности этого симптома имела место только у больных подгруппы ЛР+ТДМ ( $p=0,0000$ ).

Выраженность кашля по ВАШ через 12 месяцев вне зависимости от ЛР или ЛР+ТДМ имела статистически недостоверную тенденцию к уменьшению у больных ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела ( $p=0,8045$ ;  $p=0,7643$ , соответственно). При этом достоверно уменьшение данного показателя

наблюдалось только у больных ХОБЛ и ожирением, включенных в программы ЛР+ТДМ ( $p=0,0258$ ).

Эти данные подтверждались и по результатам мониторинга кашля с помощью разработанного аппаратно-программного комплекса в виде недостоверного снижения числа кашлевых толчков за период мониторинга у больных ХОБЛ и нормальной массой тела вне зависимости от выбора программы ЛР ( $p=0,0611$ ). При этом по результатам мониторинга у больных ХОБЛ и ожирением в подгруппе ЛР+ТДМ наблюдалось статистически значимое уменьшение числа кашлевых толчков ( $p=0,0013$ ). Важно, что и у больных ХОБЛ с избыточной массой тела включение в программу ЛР ТДМ также сопровождалось достоверным уменьшением кашля по данным кашлевого монитора ( $p=0,0458$ ) в отличие от подгруппы только ЛР. Эти результаты с одной стороны подтверждают эффективность ТДМ в усилении положительных эффектов ЛР у больных ХОБЛ и избыточной массой тела и ожирением, а с другой, с учетом различий в результатах субъективной оценки кашля по ВАШ и данных объективного мониторинга у больных ХОБЛ и избыточной массой тела, подчеркивают важность объективной диагностики данного симптома у больных ХОБЛ.

Выраженность симптомов по опроснику САТ у больных ХОБЛ и нормальной массой тела была существенно ниже через 12 месяцев от начала проведения программ ЛР или ЛР+ТДМ в обеих подгруппах, но со статистически достоверными различиями в только подгруппе ЛР ( $p=0,0040$ ).

У больных ХОБЛ и избыточной массой тела суммарный балл САТ также достоверно снизился через 12 месяцев, но уже статистически значимо в обеих подгруппах ЛР или ЛР+ТДМ ( $p=0,0015$ ), без явных преимуществ одной над другой.

При этом у больных ХОБЛ и ожирением включение в программу ЛР ТДМ сопровождаясь статистически значимым преимуществом в отношении уменьшения выраженности симптомов по САТ при наличии достоверных различий данного параметра у больных подгруппы ЛР+ТДМ и подгруппы ЛР через 12 месяцев наблюдения ( $p=0,0000$ ).

Сравнительный анализ суммарного балла по опроснику ССQ на начальном этапе и спустя 12 месяцев от начала ЛР или ЛР+ТДМ, позволило выявить аналогичную описанной выше (по САТ) тенденцию к уменьшению средних значений этого параметра у больных ХОБЛ и нормальной или избыточной массой тела, но без статистически значимых различий в соответствующих подгруппах ( $p=0,3139$ ;  $p=0,2147$ , соответственно).

У больных ХОБЛ и ожирением через 12 месяцев наблюдалось статистически достоверное уменьшение суммарного балла по ССQ в обеих подгруппах, при этом имело место достоверное отличие в сторону большего уменьшения данного параметра у больных в подгруппе ЛР+ТДМ по сравнению с подгруппой ЛР ( $p=0,0000$ ).

С учетом выписанных результатов динамического наблюдения за выраженностью симптомов, в целом можно отметить большую эффективность добавления ТДМ к ЛР именно у больных ХОБЛ и ожирением в сравнении с больными ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела. При этом интересно, что у больных ХОБЛ с нормальной массой тела по большинству параметров оценки симптомов ЛР с включением ТДМ не показала преимуществ, кроме того по опроснику САТ и выраженности одышки по mMRC программа только ЛР оказалась даже более эффективной.

Анализ динамики выраженности тревоги по опроснику HADS позволил выявить явную положительную динамику у больных ХОБЛ и нормальной массой тела вне зависимости от выбора программы ЛР или ЛР+ТДМ ( $p=0,0036$ ). Однако, важно отметить, что в подгруппе только ЛР указанные изменения выраженности тревоги по HADS были статистически значимы, в отличие от подгруппы ЛР+ТДМ, что косвенно может объясняться возможно негативным влиянием усложнения программ ЛР добавлением аппаратной ТДМ, и связанной с этим необходимостью более частого контроля и контакта со стороны медицинского персонала, большей приверженности и т.д., что возможно препятствовало еще более выраженной положительной динамике снижения уровня тревоги у этих больных, по сравнению с пациентами, участвовавшими только в программе ЛР без ТДМ. Это важно

учитывать при выборе программы ЛР у больных ХОБЛ с повышенным уровнем тревоги.

У больных ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением ЛР вне зависимости от варианта с включением ТДМ или без такового, способствовала некоторому уменьшению выраженности тревоги по HADS, однако изменения как между советуемыми подгруппами, так и в сравнении на начальном этапе и через 12 месяцев, не были статистически достоверными ( $p=0,8030$ ;  $p=0,3624$ , соответственно). Подобное различие с вышеописанной группой больных ХОБЛ и нормальной массой тела отчасти может объясняться изначально достоверно меньшей выраженностью тревоги у больных ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением.

С учетом результатов шкал опросника HADS по оценке депрессии, ЛР способствовала некоторому уменьшению ее выраженности вне зависимости от выбора программ (ЛР или ЛР+ТДМ), в большей степени у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, чуть в меньшей у больных ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением, однако статистически недостоверно ( $p=0,2751$ ;  $p=0,5787$ ;  $p=0,2834$ , соответственно).

По уровню физического компонента здоровья (PH - Physical health) по опроснику качества жизни SF-36 у больных ХОБЛ с нормальной и избыточной массой тела и в подгруппе ЛР и в подгруппе ЛР+ТДМ наблюдалась положительная динамика, однако без статистически достоверных различий по соответствующим подгруппам ( $p=0,8500$ ;  $p=0,3019$ , соответственно).

У больных ХОБЛ и ожирением данный показатель существенно улучшился в подгруппе ЛР+ТДМ в отличие от подгруппы только ЛР через 12 месяцев наблюдения ( $p=0,0078$ ).

Подобная тенденция наблюдалась и в отношении психологического компонента здоровья (Mental Health – МН) по опроснику качества жизни SF-36 в группе больных ХОБЛ и нормальной массой тела, но опять же статистически недостоверно ( $p=0,1223$ ), и у больных ХОБЛ и избыточной массой тела, но здесь уже с достоверным преимуществом ЛР+ТДМ ( $p=0,0158$ ).

У больных ХОБЛ и ожирением в подгруппе только ЛР психологический компонент здоровья практически не изменился, в отличие от подгруппы с добавлением ТДМ, где наблюдалась статистически выраженное улучшение данного показателя спустя 12 месяцев ( $p=0,0439$ ).

Возможных объяснений вышеописанным особенностям динамики параметров качества жизни у больных с разным ИМТ может быть как минимум два. С одной стороны, в противоположность тревожно-депрессивным характеристикам по HADS в отношении качества жизни группы больных ХОБЛ с нормальной массой тела и избыточной массой тела или ожирением отличались уже на начальном этапе с более лучшим качеством жизни у первых. Соответственно, выраженность ожидаемых возможных положительных влияний компонентов ЛР была больше у больных ХОБЛ и избыточной массой тела или ожирением, что и было показано по результатам анализа. С другой стороны, прослеживается зависимость явных улучшений компонентов качества жизни у больных ХОБЛ с высокими значениями ИМТ и уменьшением выраженности симптомов заболевания в результате программы ЛР с добавлением ТДМ, описанным выше.

Сила дыхательной мускулатуры по S-Index у больных ХОБЛ и нормальной массой имела тенденцию к статистически недостоверному увеличению и в подгруппе ЛР и в подгруппе ЛР+ТДМ, с невыраженным преобладанием в последней ( $p=0,5811$ ).

Достоверное увеличение S-Index имело место в подгруппе ЛР+ТДМ больных ХОБЛ и избыточной массой тела ( $p=0,0000$ ), и еще более выраженное в подгруппе ЛР+ТДМ больных ХОБЛ и ожирением ( $p=0,0000$ ).

ТДМ у больных ХОБЛ и нормальной массой тела наряду с ЛР способствовало увеличению пиковой скорости вдоха (PIF), хотя различия как между подгруппами ЛР или ЛР+ТДМ, так и в динамике (на начальном этапе и через 12 месяцев) не были статистически значимы ( $p=0,0755$ ).

У больных ХОБЛ и избыточной массой тела как программа ЛР там и ЛР+ТДМ привела к увеличению PIF, но статистически достоверным различие на начальном этапе и спустя 12 месяцев было только в подгруппе ЛР+ТДМ

( $p=0,0126$ ). Следует отметить, что за счет увеличения данного параметра и в подгруппе ЛР, хотя и не достоверного, преимущество добавления ТДМ к ЛР у больных ХОБЛ и избыточной массой тела в плане увеличения PIF было в конечном итоге нивелировано.

Напротив, у больных ХОБЛ и ожирением статистически значимое увеличение PIF в подгруппе ЛР+ТДМ было настолько велико, что различия по указанному параметру между подгруппами ЛР и ЛР+ТДМ через 12 месяцев были также статистически достоверны ( $p=0,0023$ ).

Это может свидетельствовать в пользу значимого положительного эффекта включения ТДМ в программы ЛР именно у больных с высоким ИМТ, особенно у больных с ожирением, по сравнению с больными с нормальной массой тела.

У больных ХОБЛ с нормальной массой тела вне зависимости от варианта ЛР с добавлением ТДМ или без ОФВ<sub>1</sub> практически не менялся ( $p=0,9630$ ), что в общем тоже можно расценивать как некий положительный момент хотя бы в отношении сдерживания прогрессирования снижения значений параметров ФВД, характерных для больных ХОБЛ с течением времени.

У больных ХОБЛ и избыточной массой тела достоверной динамики ОФВ<sub>1</sub> также не наблюдалось, однако с тенденцией к небольшому увеличению данного показателя в подгруппе ЛР+ТДМ ( $p=0,4259$ ).

Интерес представляют изменения ОВФ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ и ожирением. При этом в подгруппе ЛР наблюдалось несущественное, но все же снижение этого показателя через 12 месяцев, тогда как в подгруппе ЛР+ТДМ отмечалась хотя и статистически недостоверная, но тенденция к увеличению ОФВ<sub>1</sub> ( $p=0,1606$ ). Некоторое уменьшение ОВФ<sub>1</sub> в подгруппе ЛР и наоборот тенденция к некоторому увеличению в подгруппе ЛР+ТДМ, в конечном итоге проявились в статистической достоверности различий подгрупп ЛР и ЛР+ТДМ через 12 месяцев. Это может свидетельствовать о значимом влиянии добавления ТДМ в программу ЛР у больных ХОБЛ и ожирением, что может способствовать не только предотвращению прогрессирования снижения ОФВ<sub>1</sub> с течением времени у этой групп больных, но и даже некоторому улучшению данного параметра

спирометрии, вероятно вследствие существенного вклада в результаты спирометрических проб силы дыхательной мускулатуры, на увеличение которой собственно и направлена программа ТДМ. И напротив возможное более слабое вовлечение пациентов с ХОБЛ и ожирением в физические тренировки как компонент обычной программы ЛР из-за избыточного веса и сопутствующих заболеваний не обеспечивало сдерживающего влияния этих программы в плане снижения  $ОФВ_1$  с течением времени, как это было показано в нашем исследовании у больных нормальной массой тела.

ФЖЕЛ практически не менялась в обеих подгруппах ЛР и ЛР+ТДМ больных ХОБЛ и нормальной массой тела спустя 12 месяцев ( $p=0,4259$ ).

У больных ХОБЛ и избыточной массой тела или ожирением в подгруппах ЛР+ТДМ отмечалась некоторая статистически недостоверная тенденция у увеличению ФЖЕЛ ( $p=0,3571$ ;  $p=0,4495$ , соответственно). Возможным объяснением этого может быть сочетанием увеличения силы дыхательной мускулатуры, включая диафрагму с более выгодным ее положением на вдохе, и соответственно увеличением дыхательных объемом, в том числе и ФЖЕЛ.

Динамика  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  в исследуемых группах во многом сходна с динамикой  $ОФВ_1$ . Так, у больных ХОБЛ с нормальной массой тела вне зависимости от варианта ЛР с добавлением ТДМ или без  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  практически не менялся ( $p=0,5985$ ). У больных ХОБЛ и избыточной массой тела достоверной динамики  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  также не наблюдалось, однако с тенденцией к небольшому увеличению данного показателя в подгруппе ЛР+ТДМ ( $p=0,3723$ ). У больных ХОБЛ и ожирением в подгруппе ЛР наблюдалось незначительное, но снижение этого показателя через 12 месяцев, тогда как в подгруппе ЛР+ТДМ отмечалась хотя и статистически недостоверная, но тенденция к увеличению  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  ( $p=0,1606$ ). По аналогии с изменениями  $ОФВ_1$ , некоторое уменьшение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  в подгруппе ЛР и наоборот тенденция к некоторому увеличению в подгруппе ЛР+ТДМ, в конечном итоге проявились в статистической достоверности различий подгрупп ЛР и ЛР+ТДМ через 12 месяцев у больных ХОБЛ и ожирением, показав преимущество ЛР+ТДМ у этой категории пациентов.

Из параметров ТШХ для оценки динамики переносимости физической нагрузки с применением разработанного устройства кардиореспираторного анализа, было выбрано соотношение пройденного расстояния в ТШХ к должному с поправкой на пол, возраст и ИМТ ( $6MWD/6MWD_i$ , %), как наиболее зарекомендовавшее себя в плане выявления достоверных различий между группами на первом этапе исследования. У больных ХОБЛ и нормальной массой тела наблюдалось небольшое увеличение данного показателя спустя 12 месяцев вне зависимости от ЛР или ЛР+ТДМ, однако динамические различия, так и различия между подгруппами не были статистически значимы ( $p=0,7295$ ).

У больных ХОБЛ и избыточной массой тела, также, как и у больных ХОБЛ и ожирением, добавление ТДМ к программе ЛР способствовало значимому увеличению  $6MWD/6MWD_i$  ( $p=0,0319$ ;  $p=0,0036$ , соответственно). В подгруппе ЛР больных ХОБЛ и избыточной массой тела наблюдалось увеличение этого показателя, но статистически не достоверно. В подгруппе ЛР больных ХОБЛ и ожирением данный параметр практически не менялся.

Эти результаты свидетельствуют о положительном эффекте программы ЛР в плане повышения толерантности к нагрузкам у больных ХОБЛ в принципе, вне зависимости от ИМТ, за исключением больных ХОБЛ и ожирением ввиду возможных сложностей выполнения физических тренировок из-за большого веса и сопутствующей патологии. Добавление ТДМ увеличивает этот эффект у больных ХОБЛ и избыточной массой тела и существенно повышает толерантность к физической нагрузке у больных ХОБЛ и ожирением.

С учетом описанных выше изменений выраженности одышки,  $ОФВ_1$ , переносимости физической нагрузки у больных в исследованных группах, довольно закономерной была и динамика индекса BODE. У больных ХОБЛ и нормальной массой тела имело место достоверное снижение этого показателя как в подгруппе ЛР, так и в подгруппе ЛР+ТДМ ( $p=0,0030$ ). При этом существенных различий между подгруппами через 12 месяцев не наблюдалось. Это подтверждает эффективность ЛР в плане снижения индекса BODE, как прогностического признака неблагоприятного прогноза у больных ХОБЛ, и возможную

нецелесообразность включения ТДМ в программы ЛР у больных ХОБЛ с нормальной массой тела.

У больных ХОБЛ с избыточной массой тела и ожирением также наблюдалось снижение индекса BODE, но статистически достоверно только при добавлении к ЛР ТДМ, с максимальным положительным эффектом именно у больных с ожирением ( $p=0,0015$ ;  $p=0,0000$ , соответственно). Это подтверждает необходимость включения в программы ЛР ТДМ у больных ХОБЛ и высоким ИМТ.

Низкий вес тела и уменьшение мышечной массы были довольно хорошо изучены и определены как факторы, которые оказывают негативное влияние на прогноз у пациентов с ХОБЛ [380]. Однако имеется ограниченная информация о влиянии ожирения на ЛР у больных ХОБЛ. В сравнительно недавнем исследовании влияние ожирения на исход ЛР было ретроспективно оценено у 114 пациентов с ХОБЛ [461]. За исключением только более низких базовых значений пройденного расстояния в ТШХ у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с ХОБЛ без ожирения, обе группы продемонстрировали сравнимые улучшения в ТШХ по окончании амбулаторной программы ЛР. Аналогичные результаты были получены в проспективном исследовании, посвященном влиянию избыточного веса или ожирения на ЛР у 261 пациента с ХОБЛ [459]. В другом исследовании, в котором приняли участие пациенты с ХОБЛ и избыточной массой тела, было показано, что ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  является независимым показателем эффективности реабилитации, по крайней мере, с точки зрения улучшения результатов ТШХ [180]. Наиболее вероятное объяснение этого основано на том факте, что у пациентов с ХОБЛ и избыточной массой тела имело место более выраженное ухудшение физического состояния и, следовательно, больший реабилитационный потенциал, по сравнению с пациентами с нормальным весом. На основании этих данных можно предположить, что ожирение само по себе не оказывает отрицательного влияния на эффект ЛР у пациентов с ХОБЛ.

На сегодняшний день насчитывается более 30 крупных исследований, посвященных использованию ТДМ у больных ХОБЛ. Однако использование этих

научных данных напрямую в клинической практике довольно затруднительно. Больные ХОБЛ, которым можно было бы провести курс ЛР, но у которых наблюдалась сопутствующая патология, обычно исключались из исследований, посвященных ТДМ [387, 412]. Во многих исследованиях упоминаются протоколы тренировок и методы обследования, требующие дорогостоящей, сложной аппаратуры, выходящие за рамки рутинного использования в клинической практике [222, 399]. Кроме того, в результатах исследований и в обсуждении нечасто можно встретить конкретную информацию, касающуюся таких важных аспектов ТДМ, как план повышения пороговых тренировочных нагрузок и тактика ведения пациентов.

Кроме того, в доступной литературе практически не встречается информация об эффективности тренировки дыхательной мускулатуры как одного из компонентов ЛР у больных ХОБЛ и ожирением. Тем не менее, именно этот компонент программы ЛР у больных ХОБЛ и ожирением может быть наиболее эффективным и предпочтительным, учитывая возможные трудности и относительно низкую приверженность пациентов с избыточным весом и ожирением к общим физическим тренировкам, а иногда и невозможность обеспечения адекватных нагрузочных режимов в силу наличия сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, более часто встречающихся именно у больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела.

Полученные данные не противоречат результатам исследования Villiot-Danger и соавт., в котором приняли участие 20 пациентов с морбидным ожирением ( $ИМТ=45\pm7$  кг/м<sup>2</sup>) [409]. Несмотря на то, что авторами не было показано увеличение силы дыхательных мышц, у больных ХОБЛ и ожирением на фоне проводимой ТДМ наблюдалось уменьшение одышки. Кроме того, ТДМ значительно улучшило результаты ТШХ и качество жизни пациентов, в то время как в группе без ТДМ таких изменений не наблюдалось. Было также высказано предположение, что ТДМ потенциально предотвращает раннее наступление усталости дыхательных мышц во время тренировок и что у больных с ожирением

толерантность к нагрузкам может быть увеличена вследствие снижения выраженности одышки, что, в свою очередь, могло быть основой наблюдаемого у больных улучшения качества жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное диссертационное исследование содержит решение актуальной проблемы внутренних болезней – дифференцированного подхода к обследованию и ведению больных ХОБЛ и ожирением. Исследование состояло из двух основных этапов. На первом этапе изучали особенности течения, выраженность симптомов ХОБЛ, параметры спирометрии, про- и противовоспалительного цитокинового профиля, профиля адипокинов, специфических биомаркеров легочной патологии, состояния углеводного, липидного обмена, толерантности к физической нагрузке, наличие и выраженность тревожно-депрессивных расстройств, КЖ пациентов с ХОБЛ с нормальной массой тела, сопоставимых по основным социально-демографическим характеристикам. На втором этапе оценивали клиническую эффективность патогенетического лечения и программ легочной реабилитации и тренировки дыхательной мускулатуры у пациентов указанных групп через 12 месяцев наблюдения.

Сравнительный анализ первого этапа выявил достоверные различия между группами по ряду клинико-лабораторных и функциональных характеристик, что позволило выделить определенные наборы признаков, присущие для больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела или ожирением.

Так, для больных ХОБЛ и ожирением характерны относительно низкая по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела выраженность симптомов (кашель, одышка) при высоких значениях ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ; средний риск обострений ХОБЛ и госпитализаций, самый низкий индекс BODE; выраженное системное воспаления (относительно высокие значения СРБ, ИНФ- $\gamma$ ,  $\alpha$ -ФНО, TNF-R1, TNF-R2); высокий кардиометаболический риск – самая большая частота сопутствующих ГБ, СД, высокие уровни холестерина, ЛПНП, глюкозы, инсулина, индекса НОМА-IR, VAI, лептина. С учетом этого, ведение пациентов ХОБЛ и ожирением возможно должно осуществляться командой врачей с участием кардиолога и эндокринолога, с целью своевременного выявления и коррекции факторов риска развития и прогрессирования ССЗ и нарушений углеводного

обмена, с регулярным динамическим определением индекса НОМА-IR, VAI. С учетом относительно невысокой степени бронхиальной обструкции, но при этом выраженного системного воспаления, акцент в патогенетическом лечении ХОБЛ у этих больных возможно должен быть сделан на противовоспалительные средства, включая ингаляционные ГКС, а при показаниях – ингибиторы ФДЭ-4.

Больные ХОБЛ с нормальной массой тела как правило курильщики с большим индексом курильщика; характеризуются самой большой выраженностью одышки по сравнению с больными ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением, и низкими уровнями ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ; имеют самый высокий риск обострений и госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, высокий индекс BODE; имеют самый низкий % мышечной массы в общей структуре тела, а также индекс безжировой массы тела; самый высокий уровень тревоги по опроснику HADS. При этом для данных пациентов характерен низкий кардиометаболический риск (нет нарушения липидного и углеводного обмена, низкие индексы VAI, НОМА-IR). С учетом такого набора характеристик, пациенты с ХОБЛ и нормальной массой тела возможно требуют максимально пристального внимания со стороны пульмонолога, с более частым динамическим контролем выраженности клинических проявлений, включая методы объективной оценки симптомов, в том числе кашля с применением разработанного кашлевого монитора, выраженности тревоги и депрессии, а также толерантности к физической нагрузке, например, с применением разработанного устройства и способа кардиореспираторного анализа в процессе ТШХ с определением отношения фактически пройденного расстояния к должному для данного возраста, пола и ИМТ. С учетом низких спирометрических потоковых показателей у таких пациентов в базисной терапии ХОБЛ особое место возможно должно быть отведено бронхолитической терапии.

Для больных ХОБЛ с избыточной массой тела характерны средняя по сравнению с больными ХОБЛ и нормальной массой тела или ожирением выраженность симптомов (кашель с мокротой, одышка), средние уровни ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, средний индекс BODE, низкий риск обострений ХОБЛ и госпитализаций; однако, высокий уровень маркеров системного воспаления (а именно эластазы,

ИНФ- $\gamma$ ,  $\alpha$ -ФНО, TNF-R2, ИЛ-6, ИЛ-10). При этом средняя выраженность нарушений углеводного и липидного обмена по уровню холестерина, ЛПНП, адипонектина. С учетом этого, больной ХОБЛ с избыточной массой тела может быть «среднестатистическим» пациентом с ХОБЛ, без каких-либо возможных особенностей в отношении ведения, но с учетом довольно выраженного системного воспаления – с готовностью своевременно и в адекватных дозах и схемах назначить указанные выше противовоспалительные средства.

По результатам второго этапа исследования было выявлено, что программа ЛР в целом оказывала положительный эффект на исследуемые в динамике параметры у больных ХОБЛ вне зависимости от ИМТ. Однако, наиболее эффективной она оказалась у больных ХОБЛ с нормальной массой тела. Так, у этих больных активное участие только в основных компонентах ЛР без включения ТДМ привело к набору мышечной массы, значимому уменьшению выраженности одышки как по ВАШ, так и по mMRC, общей слабости, снижению общего оценочного балла по опроснику САТ, достоверному уменьшению уровня тревоги по опроснику HADS, некоторому улучшению переносимости физической нагрузки в виде увеличения показателя 6MWD/6MWDi. При этом важно отметить, что у пациентов с ХОБЛ и нормальной массой тела спустя 12 месяцев наблюдения не было выявлено преимуществ добавления к стандартной программе ЛР тренировок дыхательной мускулатуры, указывая на возможную необоснованность усложнения программ ЛР у этой категории больных.

У больных ХОБЛ и избыточной массой тела ЛР отдельно или в комбинации с ТДМ в целом оказало положительное влияние на оцениваемые клинические и функциональные показатели. По ряду параметров ЛР+ТДМ превосходила программу ЛР. В частности, у больных ХОБЛ и избыточной массой тела ЛР+ТДМ в сравнении с ЛР без ТДМ способствовала достоверно более выраженному уменьшению одышки, уменьшению балла по опроснику САТ, улучшению психологического компонента качества жизни, переносимости физической нагрузки по результатам ТШХ, показателей силы дыхательных мышц.

Максимально выраженный положительный эффект от ТДМ в комбинации с основной программой ЛР наблюдался у больных ХОБЛ и ожирением в виде достоверного уменьшения выраженности одышки, кашля, оценочных баллов по опросникам САТ, ССQ, улучшению физического, психологического компонентов качества жизни, снижения индекса BODE, увеличения переносимости физической нагрузки по ТШХ, улучшения силы дыхательных мышц. Кроме того, хотя и не достоверно, но наблюдалась некоторая положительная динамика в отношении спирометрических показателей  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ. При этом надо отметить, что в отличие от больных ХОБЛ и нормальной или избыточной массой тела, у больных ХОБЛ и ожирением стандартная программа ЛР показала менее выраженные положительные эффекты по ряду параметров: выраженность одышки, толерантность к физической нагрузке по ТШХ. Это не свидетельствует об отсутствии необходимости проводить ЛР у больных ХОБЛ и ожирением, но в совокупности с вышеописанными преимуществами комбинации ЛР и ТДМ, повышает значимость именно добавления ТДМ к стандартной ЛР у больных ХОБЛ и ожирением с целью достижения максимально результата.

Перспективными в плане дальнейшей разработки темы могут быть:

1. Дифференцированный подход к выбору программ ЛР у больных ХОБЛ и ожирением в зависимости от степени ожирения.
2. Эффект ЛР в комбинации с ТДМ в отношении возможной динамики нейрогормональных и метаболических параметров у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела или ожирением.
3. Роль компонентов медикаментозной терапии ХОБЛ, в том числе бронхолитиков, ингаляционных ГКС, ингибиторов ФДЭ-4, в закреплении достигнутых эффектов программ ЛР в комбинации с ТДМ.
4. Отдаленные результаты – продолжительность сохранения положительных эффектов ЛР в комбинации с ТДМ у больных ХОБЛ и ожирением.
5. Программы снижения веса у больных ХОБЛ и ожирением и избыточной массой тела и их возможное влияние на изучаемые клинические и нейрогормональные аспекты.

## ВЫВОДЫ

1. Для больных ХОБЛ и ожирением или избыточной массой тела по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела характерны достоверно более низкий риск обострений ХОБЛ и госпитализаций, большая частота сопутствующих заболеваний (ГБ, СД), высокий индекс безжировой массы тела в композиционном составе тела, более высокие значения ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, низкий индекс BODE, низкий уровень тревоги по опроснику HADS, при этом более низкое качество жизни (по отдельным компонентам опросника SF-36).

2. Для больных ХОБЛ и ожирением характерна достоверная относительно низкая по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела выраженность одышки как ведущего симптома ХОБЛ. Объективная диагностика кашля с применением разработанного аппаратно-программного комплекса позволяет выявлять наличие и выраженность этого симптома у больных ХОБЛ с повышенным уровнем тревоги/депрессии.

3. У больных ХОБЛ и ожирением применение разработанного устройства кардиореспираторного анализа позволяет проводить оценку толерантности к физической нагрузке в процессе ТШХ с определением процентного соотношения фактически пройденной пациентом дистанции в метрах к должным для данного возраста, пола и ИМТ.

4. У больных ХОБЛ и ожирением или избыточной массой тела наблюдается более высокая толерантность к физической нагрузке по сравнению с больными ХОБЛ и нормальной массой тела, что может объясняться достоверно более высоким индексом безжировой массы тела, что важно учитывать в программах комплексной легочной реабилитации с включением соответствующих рекомендаций по питанию и физическим тренировкам для ликвидации описанного дисбаланса у больных ХОБЛ с нормальной массой тела.

5. Для больных ХОБЛ и ожирением или избыточной массой тела по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела характерны высокие уровни лептина, выраженное системное воспаление (относительно высокие

значения СРБ, ИНФ- $\gamma$ ,  $\alpha$ -ФНО, TNF-R1, TNF-R2), при этом для больных ХОБЛ с избыточной массой тела по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела или ожирением – достоверно более высокий уровень эластазы, и низкий уровень  $\alpha$ 1-антитрипсина.

6. У больных ХОБЛ и ожирением имеют место достоверно более высокие по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, глюкозы, инсулина, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, индекса висцерального ожирения VAI, низкие значения тестостерона и холестерина ЛПВП, что указывает на высокий кардиометаболический риск.

7. Разработанная математическая модель с учетом выраженности симптомов по опроснику САТ, безжировой массы тела, уровня ИЛ-8, отношения фактически пройденной пациентом дистанции в метрах в ТШХ к должному для данного возраста, пола и ИМТ, позволяет прогнозировать индивидуальный риск обострений заболевания у больных ХОБЛ и ожирением.

8. У больных ХОБЛ и ожирением включение ТДМ с помощью дыхательного тренажера в комплексную программу ЛР приводит к достоверному уменьшению выраженности одышки, кашля, оценочных баллов по опросникам САТ, ССQ, улучшению физического, психологического компонентов качества жизни, снижению индекса BODE, увеличению переносимости физической нагрузки по ТШХ, что делает предпочтительным использование именно комбинации стандартных компонентов ЛР и ТДМ у больных ХОБЛ и ожирением.

9. У больных ХОБЛ с нормальной массой тела активное участие только в основных компонентах ЛР без включения ТДМ сопровождается увеличением мышечной массы, значимым уменьшением выраженности одышки, снижением общего оценочного балла по опроснику САТ, достоверным уменьшением уровня тревоги по опроснику HADS, улучшению переносимости физической нагрузки, при этом добавление ТДМ не сопровождается достоверным повышением эффективности ЛР у этой категории больных.

10. У больных ХОБЛ и избыточной массой тела ЛР отдельно или в комбинации с ТДМ оказывает положительное влияние на клинические и функциональные показатели, при этом по ряду параметров ЛР с сочетанием с ТДМ превосходит программу ЛР, в том числе достоверно снижая выраженность симптомов ХОБЛ, что делает обоснованным включение ТДМ в программу ЛР больных ХОБЛ и избыточной массой тела.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациента с ХОБЛ и ожирением помимо рутинных лабораторно-инструментальных методов рекомендуется проводить анализ композиционного состава организма методом биоимпедансометрии с определением процентного содержания жира с последующим расчетом безжировой массы тела, а также определение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови.

2. У больных ХОБЛ и ожирением рекомендуется оценка выраженности тревоги и депрессии с помощью опросника HADS. При выявлении значений тревоги или депрессии, превышающих 5 баллов, в план обследования требуется включить диагностику кашля с помощью разработанного кашлевого монитора, для получения объективной информации о выраженности симптома и оценке необходимости проведения соответствующей противокашлевой терапии и/или коррекции базисной терапии ХОБЛ.

3. У больных ХОБЛ и ожирением рекомендуется оценка толерантности к физической нагрузке с помощью ТШХ с использованием разработанного устройства кардиореспираторного анализа для обеспечения точности оценки пройденного расстояния в автоматическом режиме, под постоянным контролем частоты сердечных сокращений и сатурации кислорода для обеспечения возможности своевременного оповещения пациента и врача от необходимости прекращения пробы.

4. При проведении ТШХ помимо фактически пройденной пациентом дистанции в метрах рекомендуется рассчитывать выраженное в процентах соотношение фактически пройденного расстояния к должному для данного пола, возраста и ИМТ.

5. Для прогнозирования риска обострений ХОБЛ у больных с ожирением соответственно для своевременной адекватной коррекции базисной терапии, рекомендуется использовать формулу разработанной прогностической модели.

6. С целью выявления высокого кардиометаболического риска у больных ХОБЛ и ожирением рекомендуется проводить определение индекса висцерального

ожирения (VAI), а также индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). При выявлении превышения значения указанных показателей для данной возрастной группы рекомендована консультация кардиолога и эндокринолога.

7. У больных ХОБЛ и ожирением или избыточной массой тела в программы комплексной ЛР в отсутствии противопоказаний рекомендуется включать тренировки дыхательной мускулатуры с использованием дыхательного тренажера Threshold Inspiratory Muscle Trainer (Threshold IMT) (Respironics Respiratory Drug Delivery Ltd., Великобритания) с предварительной оценкой показателей силы дыхательных мышц - S-Index (Strength index). При этом пациент находится в положении сидя, выход воздуха через нос при выполнении дыхательного маневра предотвращается использованием носовой клипсы. В течение первых 2 минут тренировочная нагрузка соответствует 30% от S-Index у данного пациента. Далее проводится сама интервальная тренировка с постепенным повышением инспираторного усилия (с 50% от S-Index и выше, с постепенным увеличением от тренировки к тренировке на 2 см H<sub>2</sub>O под контролем выраженности симптомов), заключающаяся в чередовании периодов вдохов через устройство и отдыха – 2 и 1 минуты, соответственно. Этот трехминутный цикл повторяется 7 раз. Тренировки проводятся в течение 8 недель по 3 раза в неделю.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

<b>АГ</b>	– артериальная гипертензия
<b>АФА</b>	– активные формы азота
<b>АФК</b>	– активные формы кислорода
<b>ВАШ</b>	– визуальная аналоговая шкала
<b>ВОЗ</b>	– Всемирная Организация Здравоохранения
<b>ГБ</b>	– гипертоническая болезнь
<b>ГКС</b>	– глюкокортикостероиды
<b>ДО</b>	– дыхательный объем
<b>ИБС</b>	– ишемическая болезнь сердца
<b>ИЛ (IL)</b>	– интерлейкин
<b>ИМТ</b>	– индекс массы тела
<b>ИНФ-<math>\gamma</math></b>	– интерферон- $\gamma$
<b>ИФА</b>	– иммуноферментный анализ
<b>КЖ</b>	– качество жизни
<b>КТ</b>	– количество кашлевых толчков
<b>ЛПВП</b>	– липопротеины высокой плотности
<b>ЛПНП</b>	– липопротеины низкой плотности
<b>ЛПОНП</b>	– липопротеинов очень низкой плотности
<b>ЛР</b>	– легочная реабилитация
<b>ЛР+ТДМ</b>	– легочная реабилитация с тренировкой дыхательной мускулатуры
<b>МС</b>	– метаболический синдром
<b>ОБ</b>	– окружность бедер
<b>ОВд</b>	– объем вдоха
<b>ОНМК</b>	– острое нарушение мозгового кровообращения
<b>ОТ</b>	– окружность талии
<b>ОФВ<sub>1</sub></b>	– объем форсированного выдоха за 1 секунду
<b>ОШ</b>	– отношение шансов
<b>РОВд</b>	– резервный объем вдоха
<b>СД</b>	– сахарный диабет

<b>СРБ</b>	– С-реактивный белок
<b>ССЗ</b>	– сердечно-сосудистые заболевания
<b>ТДМ</b>	– тренировка дыхательной мускулатуры
<b>ТИА</b>	– транзиторная ишемическая атака
<b>ТШХ</b>	– тест шестиминутной ходьбы
<b>ФЖЕЛ</b>	– форсированная жизненная емкость легких
<b>ФНО-<math>\alpha</math></b>	– фактор некроза опухолей альфа
<b>ХОБЛ</b>	– хроническая обструктивная болезнь легких
<b>ХСН</b>	– хроническая сердечная недостаточность
<b>ЧСС</b>	– частота сердечных сокращений
<b>6MWD</b>	– six-minute walk distance – дистанция, пройденная в ТШХ
<b>6MWDi</b>	– должное значение 6MWD
<b>AM</b>	– альвеолярные макрофаги
<b>ANOVA</b>	– однофакторный дисперсионный анализ
<b>BODE</b>	– Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity
<b>BOLD</b>	– Burden of Obstructive Lung Diseases
<b>BP</b>	– bodily pain – интенсивность боли по SF-36
<b>CAT</b>	– Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test
<b>CCQ</b>	– The Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire
<b>CQLQ</b>	– Cough Specific Quality of Life Questionnaire
<b>CRQ</b>	– The Chronic Respiratory Disease Questionnaire
<b>DEXA</b>	– dual X-ray absorptiometry – двойная рентгенабсорбциометрия
<b>FFM</b>	– fat free mass – безжировая масса тела
<b>FFMI</b>	– fat free mass index – индекс безжировой массы тела
<b>GH</b>	– general health – общее состояние здоровья по SF-36
<b>GOLD</b>	– Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
<b>HADS</b>	– The Hospital Anxiety and Depression Scale
<b>HIF</b>	– hypoxia-inducible factor – гипоксией индуцированный фактор
<b>HOMA-IR</b>	– Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
<b>IDF</b>	– International Diabetes Federation
<b>LCM</b>	– Leicester cough monitor

<b>LCQ</b>	– Leicester Cough Questionnaire
<b>LSD</b>	– Fisher's least significant difference
<b>MCP-1</b>	– monocyte chemotactic protein-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1
<b>MH</b>	– mental health – психологический компонента здоровья по SF-36
<b>MMP9</b>	– matrix metalloproteinase 9 – матриксная металлопротеиназа 9
	mMRC
<b>NEFA</b>	– non-esterified lipids – неэстерифицированные липиды
<b>PAI-1</b>	– plasminogen activator inhibitor-1 – ингибитор активатора плазминогена-1
<b>PF</b>	– physical functioning – физическое функционирование по SF-36
<b>PH</b>	– physical health – физический компонент здоровья по SF-36
<b>PIF</b>	– peak inspiratory flow – пиковая скорость вдоха
<b>P<sub>Imax</sub></b>	– maximal inspiratory pressure – давление, создаваемое в ротовой полости во время вдоха
<b>RE</b>	– role-emotional functioning – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием по SF-36
<b>RP</b>	– role-physical functioning – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием по SF-36
<b>SF</b>	– social functioning – социальное функционирование по SF-36
<b>SF-36</b>	– Short Form Medical Outcomes Study 36
<b>SGRQ</b>	– St. George's Respiratory Questionnaire)
<b>sIL-1RII</b>	– растворимого рецептора II противовоспалительного интерлейкина-1
<b>S-Index</b>	– strength index – индекс силы дыхательных мышц
<b>SpO<sub>2</sub></b>	– сатурация кислорода
<b>sTNF-R55</b>	– растворимый рецептор R55 к фактору некроза опухолей альфа
<b>sTNF-R75</b>	– растворимый рецептор R75 к фактору некроза опухолей альфа
<b>TLR2</b>	– Toll-like receptor 2 – Toll-подобный рецептор 2
<b>TNF-R1</b>	– 1 тип рецептора фактора некроза опухолей альфа
<b>TNF-R2</b>	– 2 тип рецептора фактора некроза опухолей альфа
<b>VAI</b>	– visceral adiposity index – индекс висцерального ожирения
<b>VCO<sub>2</sub></b>	– производство углекислого газа
<b>VEGF</b>	– vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов

<b>VO<sub>2</sub></b>	– потребление кислорода
<b>VT</b>	– vitality – жизненная активность по SF-36

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдоминальное ожирение, метаболический синдром и нарушение функции внешнего дыхания / Н. Ю. Травникова, Ю. И. Рагино, Н. А. Ковалькова, М. И. Воевода // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35, № 5. – С. 41–46.
2. Авдеев, С. Н. Роль тиотропия бромида в базисной терапии хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев // Фарматека. – 2013. – № 15. – С. 25–31.
3. Авдеев, С. Н. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмональные взаимоотношения / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Сердце. – 2007. – № 6. – С. 305–309.
4. Авдеев, С. Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–13.
5. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких : карманное руководство для практикующих врачей / С. Н. Авдеев. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. – 160 с.
6. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104–116.
7. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 5–19.
8. Авраменко, Л. П. Особенности хронической обструктивной болезни легких у женщин / Л. П. Авраменко, Т. В. Болотнова // Тюменский медицинский журнал. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 4–5.
9. Айсанов, З. Р. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия / З. Р. Айсанов, Е. Н. Калманова, О. Ю. Стулова // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 68–76.

10. Актуальные вопросы патогенеза, клиники и лечения сочетания хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета / А. В. Будневский, Б. Б. Ромашов, Н. В. Полякова [и др.] // Терапия. – 2016. – № 1 (5). – С. 36–41.
11. Алимбекова, Л. Т. Полиморфизм генов b2-адренорецепторов у больных хронической обструктивной болезнью легких сочетанной с ожирением и метаболическим синдромом / Л. Т. Алимбекова // Мирская наука. – 2018. – № 3 (12). – С. 174–176.
12. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности / В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, И. В. Федорова [и др.] // CardioСоматика. – 2010. – № 1. – С. 31–37.
13. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких (20-летний опыт изучения) / В. С. Задионченко, В. В. Ли, Т. В. Адашева [и др.] // Медицинский совет. – 2012. – № 10. – С. 10–18.
14. Баймаканова, Г. Е. Обострение ХОБЛ: диагностическое и прогностическое значение биологических маркеров : специальность 14.01.25 «Пульмонология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна ; Научно-исследовательский институт пульмонологии. – Москва, 2012. – 50 с.
15. Бархатова, Д. А. Системное воспаление и состояние нутритивного статуса при хронической обструктивной болезни легких : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бархатова Дарья Аркадьевна ; Владивостокский государственный медицинский университет. – Владивосток, 2009. – 25 с.
16. Бова, А. А. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А. А. Бова, Д. В. Липицкий // Медицинские новости. – 2007. – № 9. – С. 7–14.

17. Бородина, М. А. Кардиогемодинамические расстройства при хронических обструктивных заболеваниях легких / М. А. Бородина // Вестник медицинского стоматологического института. – 2017. – № 2 (41). – С. 38–44.
18. Будневский, А. В. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А. В. Будневский, Е. Ю. Малыш // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15 (3). – С. 69–73.
19. Букреева Е. Б. Воспаление при ХОБЛ: роль эндогенных и экзогенных факторов / Е. Б. Букреева, Г. Н. Сеитова, В. П. Пузырев. – Томск : СибГМУ, – 2011. – 224 с.
20. Бут-Гусаим, В. В. Использование шкалы HADS для медико-психологической экспертизы / В. В. Бут-Гусаим // Здоровоохранение (Минск). – 2013. – № 7. – С. 77–80.
21. Бычкова, С. А. Клинические, функциональные и иммунологические особенности течения хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с метаболическим синдромом / С. А. Бычкова // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 87–93.
22. Варвянская, Н. В. Цито-биохимические маркеры воспаления как предикторы эффективной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Варвянская Наталья Владимировна ; Сибирский государственный медицинский университет. – Томск, 2007. – 166 с.
23. Вахламов, В. А. Обоснование использования новых методов исследования метаболического синдрома в диагностике и лечении пациентов с бронхообструктивными заболеваниями / В. А. Вахламов, А. В. Тюрикова // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 127–134.
24. Вермель, А. Е. Современная терапия хронической обструктивной болезни легких и ее перспективы / А. Е. Вермель // Клиническая медицина. – 2007. – №1. – С. 8–16.

25. Верткин, А. Л. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта / А. Л. Верткин, А. С. Скотников, О. М. Губожокова // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 85–88.
26. Габитова, Д. М. Роль процессов свободно-радикального окисления в возникновении ХОБЛ и рака легкого / Д. М. Габитова. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24032>
27. Госпитальный рецидив обострения хронической обструктивной болезни легких у пациентов с неинфекционным типом обострения: роль нозокомиальной инфекции / Г. Э. Черногорюк, О. А. Денисова, Л. В. Гудкова [и др.]. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=10368>
28. Гуморальные механизмы местного и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести / Л. Ю. Долинина, А. Н. Делиева, О. В. Галкина, В. И. Трофимов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 107–112.
29. Давыдченко, С. В. Значение респираторной инфекции в обострении хронической обструктивной болезни легких / С. В. Давыдченко, А. А. Бова // Клиническая медицина. – 2007. – № 5. – С. 10–15.
30. Дворецкий, Л. И. Ведение пожилого больного ХОБЛ / Л. И. Дворецкий. – Москва : Литтера, 2005. – 216 с.
31. Дворецкий, Л. И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких / Л. И. Дворецкий // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 12. – С. 587–594.
32. Дыхательная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких / под редакцией В. А. Игнатьева, А. Н. Кокосова. – Москва : МЕД МАСС МЕДИА, 2006. – 246 с.
33. Зайцев, А. А. Обострение хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, основы диагностики, режимы антибактериальной терапии / А.

- А. Зайцев, Е. В. Крюков // Практическая пульмонология. – 2017. – № 4. – С. 58–62.
34. Зарембо, И. А. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность и смертность / И. А. Зарембо // Аллергология. – 2006. – № 1. – С. 39–43.
35. Игнатъев, В. А. ХОБЛ: эпидемиология и экономический ущерб / В. А. Игнатъев, О. Н. Титова, О. И. Гулятьева // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – Вып. 4. – С. 37–46.
36. Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких / И. В. Тихонова, А. В. Танканаг, Н. И. Косякова, Н. К. Чемерис // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 57–61.
37. Илькович, М. М. Борьба с табакокурением как основа профилактики хронической обструктивной болезни легких / М. М. Илькович, Н. А. Кузубова, Е. А. Киселева // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 37–39.
38. Использование анкеты SF-36 для оценки качества жизни лиц, излеченных от туберкулеза легких / М. И. Чушкин, А. С. Белевский, Н. Н. Мещерякова, С. С. Ярцев // Пульмонология. – 2009. – № 6. С. – 87–89.
39. Использование тестов с ходьбой в пульмонологии / О. Н. Отс, Б. М. Малиев, М. И. Чушкин [и др.] // Терапевтический архив. – 2012 – № 84 (3). – С. 62–67.
40. Казанбиев, Н. К. Диагностика и лечение сердечной недостаточности при хронической обструктивной болезни легких / Н. К. Казанбиев, Д. Н. Казанбиев, З. Н. Атаева // Клиническая медицина. – 2011. – № 2. – С. 4–8.
41. Кароли, Н. А. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Рациональная Фармакология в Кардиологии. – 2009. – № 4. – С. 9–16.
42. Кароли, Н. А. Смертность при хронической обструктивной болезни легких: роль коморбидности / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиническая медицина. – 2008. – № 3. – С. 18–21.

43. Карпухина, О. В. Клиническая эффективность амброксола в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких с ожирением / О. В. Карпухина, А. В. Никитин // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 2. – С. 192–194.
44. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. – 550 с.
45. Кириллов, А. М. Пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких: клинические проявления и характерные особенности показателей функциональных методов исследования / А. М. Кириллов. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21183>
46. Клемент, Р. Ф. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии : методические рекомендации / Р. Ф. Клемент, Н. А. Зильбер. – Санкт-Петербург, 1993. – 47 с.
47. Клинико-генетические особенности сочетания хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких с метаболическим синдромом у якутов / Е. П. Борисова, Е. С. Кылбанова, А. С. Асекритова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 136–144.
48. Клинико-диагностическое значение качественных показателей кашля при неспецифических заболеваниях легких / В. М. Провоторов, Ю. Л. Прицепов, В. А. Шайдарова [и др.] // Терапевтический архив. – 1993. – № 4. – С. 60–65.
49. Клинико-функциональные особенности и характеристика контроля бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких при избыточной массе тела / В. А. Бойков, О. С. Кобякова, И. А. Деев, Е. С. Куликов // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 5–11.
50. Клиническая эффективность вакцинации, эрдостеина и легочной реабилитации в профилактике обострений хронической обструктивной

- болезни легких. / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, А. В. Перцев, С. А. Кожевникова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 11. – С. 44–49.
51. Княжеская, Н. П. Алгоритм лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Н. П. Княжеская // Фарматека. – 2011. – № 11. – С. 8–15.
52. Когнитивные нарушения при депрессии и перспективы применения антидепрессантов с прокогнитивным эффектом / А. Е. Бобров, Л. А. Краснослободцева, Е. М. Мутных [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – № 11 (2). – С. 10–14.
53. Козлов, Е. В. Особенности метаболического синдрома у мужчин пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких / Е. В. Козлов, Р. А. Яскевич, К. Н. Кочергина // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25, № 5–6. – С. 24–28.
54. Кокосов, А. Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / А. Н. Кокосов. – Санкт-Петербург : Лань, 2002. – 288 с.
55. Коломоец, Н. М. Клинико-патогенетические особенности ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и эффективность терапии триметазидином / Н. М. Коломоец, В. И. Бакшеев, К. У. Увайсова // Клиническая медицина. – 2008. – № 6. – С. 38–44.
56. Кочетова Е.В. Индекс BODE и риск остеопоротических переломов у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. В. Кочетова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 94 (7). – 30–33.
57. Кочетова, Е. В. САТ-тест у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. В. Кочетова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95 (12). – 18–21.
58. Крутов, Н. С. Особенности обострений хронической обструктивной болезни легких у больных с ожирением / Н. С. Крутов, А. В. Никитин, Е. П. Карпухина // Молодежный инновационный вестник. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 40.
59. Крючкова, О. В. Клинические особенности обострений хронической обструктивной болезни легких у больных с ожирением / О. В. Крючкова, Е. П.

- Карпухина, А. В. Никитин // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 256–258.
60. Кубышева, Н. И. Молекулярные и клеточные маркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких : специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук / Кубышева Наиля Исхаковна ; Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. – Москва, 2012. – 48 с.
61. Кузубова, Н. А. Патофизиологические механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких. Клинико-экспериментальное исследование : специальность 14.00.43 «Пульмонология» ; 14.00.16 «Патологическая физиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Кузубова Наталия Анатольевна ; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2009. – 39 с.
62. Куницына, Ю. Л. Противовоспалительная терапия больных хронической обструктивной болезни легких / Ю. Л. Куницына, Е. И. Шмелев // Пульмонология. – 2003. – № 2. – С. 111–116.
63. Кытикова, О. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких и ожирение / О. Ю. Кытикова // Научный альманах. – 2017. – № 2–3 (28). – С. 355–356.
64. Лаптева, Е. А. Системные эффекты хронической обструктивной болезни легких на этапах ее прогрессирования / Е. А. Лаптева, И. М. Лаптев, О. Н. Харевич // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 5. – С. 605–609.
65. Лучкина, О. Е. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Лучкина Оксана Евгеньевна ; Ставропольская государственная медицинская академия. – Ставрополь, 2007. – 23 с.

66. Малыш, Е. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких и поражение сердечно-сосудистой системы / Е. Ю. Малыш, Е. С. Добрышева, А. В. Чернов // Молодой ученый. – 2014. – № 5. – С. 145–148.
67. Масик, Н. П. Минеральная плотность костной ткани и компонентный состав тела у больных хроническим обструктивным заболеванием легких / Н. П. Масик // Украинский терапевтический журнал. – 2014. – № 3–4 (42–43). – С. 67–72.
68. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / З. Р. Айсанов, С. Н. Авдеев, В. В. Архипов [и др.] // Пульмонология. – 2017. – № 27 (1). – С. – 13–20.
69. Некрасов, А. А. Влияние ожирения на гемодинамику и вентиляцию у пожилых больных с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких / А. А. Некрасов, А. Н. Кузнецов // Клиническая геронтология. – 2007. – Т. 13, № 7. – С. 13–16.
70. Никитин, В. А. Антиоксидантный эффект амброксола при обострении хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением / В. А. Никитин, О. В. Карпухина, Л. В. Васильева // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 175–179.
71. Новиков, В. Е. Хроническая обструктивная болезнь легких / В. Е. Новиков // Клиническая геронтология. – 2009. – № 6–7. – С. 3–10.
72. Овчаренко, С. И. Ведение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией / С. И. Овчаренко, З. Н. Нерсесян // Consilium medicum. – 2013. – Т. 15, № 11. – С. 33–37.
73. Овчаренко, С. И. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия больных хронической обструктивной болезнью легких / С. И. Овчаренко, В. А. Капустина // Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. – 2011. – № 1. – С. 7–11.
74. Ожирение и метаболические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности фенотипирования / Е. И.

- Саморукова, Ю. В. Малиничева, В. С. Задионченко [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 5. – С. 32–38.
75. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у больных сахарным диабетом / Е. А. Титова, А. И. Алгазин, Т. А. Корнилова [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 5. – С. 60–65.
76. Особенности, факторы риска и прогноз гипергликемии у больных с обструктивными заболеваниями легких / С. С. Пластинина, М. Ю. Милютин, Е. В. Макарова [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 6 (57). – С. 120–125.
77. Патент № 172813 U1 Российская Федерация, МПК А61В 5/08(2006.01), А61В 5/113(2006.01). Устройство мониторинга кашля : № 2016148276 : заявл. 09.12.2016 : опубл. 25.07.2017 / Овсянников Е. С., Максимов А. В., Будневский А. В.
78. Патент № 2018614488 Российская Федерация. Система мониторинга кашля : 2018611923 : заявл. 27.02.2018 : опубл. 06.04.2018 / Максимов А. В., Кургалин С. Д., Аристов П. И. [и др.].
79. Патент № 2018666720 Российская Федерация. Program monitoring cough for Server–2.0 : № 2018660655 : заявл. 04.10.2018 : опубл. 20.12.2018 / Будневский А. В., Овсянников Е. С., Максимов А. В. [и др.].
80. Патент № 2019611543 Российская Федерация. Cough\_client–2.0 : № 2018660759 : заявл. 05.10.2018 : опубл. 29.01.2019 / Будневский А. В., Овсянников Е. С., Максимов А. В. [и др.].
81. Патент № 2637917 Российская Федерация, МПК А61В 5/0205(2006.01), А61В 5/0245(2006.01), А61В 5/1455(2006.01), G08В 19/00(2006.01). Устройство для кардиореспираторного анализа и способ оценки кардиореспираторного состояния : № 2016148274 : заявл. 09.12.2016 : опубл. 07.12.2017 / Токмачев Р. Е., Максимов А. В., Будневский А. В. [и др.].
82. Поливанова, А. Э. Системные биомаркеры сыворотки крови у больных хронической обструктивной болезнью легких : специальность 14.00.43 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата

- медицинских наук / Поливанова Анна Эдуардовна ; Научно-исследовательский институт пульмонологии. – Москва, 2008. – 113 с.
83. Предикторы прогрессирования хронической дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной патологией легких / О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, Д. Б. Складорова [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – № 4 (56). – С. 82–86.
84. Предикторы риска смерти пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / И. В. Ливерко, К. М. Убайдуллаева, Х. С. Ражабов, Н. В. Гафнер // Сборник трудов Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2010. – С. 427–428.
85. Прибылов, С. А. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких / С. А. Прибылов // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. X, № 1. – С. 255–260.
86. Провоторов, В. М. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности / В. М. Провоторов, Т. В. Коточигова // Молодой ученый. – 2011. – Т. 2, № 6. – С. 187–189.
87. Роль воспалительных факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Н. С. Сметнева, В. В. Викентьев, С. А. Завьялова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3–1. – С. 162–166.
88. Роль инфекции органов дыхания при возникновении и развитии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Г. В. Федосеев, В. И. Трофимов, Е. И. Ровкина, В. К. Яковлева // Терапевтический архив. – 2009. – № 3. – С. 89–94.
89. Роль легочной гипертензии, эндотелиальной дисфункции, медиаторов воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / С. А. Прибылов, А. Г. Овсянников, О. Ю. Прусакова [и др.] // Человек и его здоровье. – 2011. – № 4. – С. 149–154.

90. Роль обучения и дозированных физических нагрузок в повышении качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом. / С. А. Кожевникова, А. В. Будневский, Л. В. Трибунцева, В. Н. Белов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 979–987.
91. Роль окислительного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / Л. Е. Муравлева, В. Б. Молотов-Лучанский, Д. А. Ключев [и др.] // Advances in current natural sciences. – 2012. – № 9. – С. 12–16.
92. Роль хронического системного воспаления в развитии коморбидности при ХОБЛ / А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, Е. Ю. Тихоновская [и др.] // Врач скорой помощи. – 2013. – № 3. – С. 36–48.
93. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15–54.
94. Синопальников, А. И. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальных проблем / А. И. Синопальников, А. В. Воробьев // Пульмонология. – 2007. – № 6. – С. 78–84.
95. Скотников, А. С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ / А. С. Скотников, О. М. Дохова, Е. С. Шульгина // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 5 (25). – С. 49–54.
96. Сложности прогнозирования течения ХОБЛ как вызов современной клинической пульмонологии / М. А. Карнаушкина, С. В. Федосенко, А. Э. Сазонов [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 14–20.
97. Соколова, С. Ю. Особенности состояния микробиоценоза кишечника у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне ожирения / С. Ю. Соколова, Ю. А. Осипов, А. Е. Билев // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 12. – С. 57–61.

98. Соодаева, С. К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания / С. К. Соодаева // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 5–10.
99. Состав сообщества микроорганизмов нижних дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких / С. В. Федосенко, Л. М. Огородова, М. Б. Фрейдин [и др.] // Клиническая медицина. – 2014. – № 8. – С. 26–32.
100. Сравнительная оценка диагностических показателей у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ожирением / А. В. Перцев, А. Ю. Горбачева, С. Н. Лагутина, М. В. Перцева // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 2–2. – С. 30.
101. Ступницкая, А. Я. Состояние протеиназо-ингибиторной системы крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетающейся с абдоминальным ожирением / А. Я. Ступницкая // Universum: медицина и фармакология. – 2014. – № 1 (2). – С. 1.
102. Танченко О. А. Влияние абдоминального ожирения и метаболических нарушений на клинико-лабораторную характеристику хронической обструктивной болезни легких / О. А. Танченко // Медицина, фармацевтика, здоровье : сборник статей международной научной конференции. – Москва, 2017. – С. 30–36.
103. Танченко, О. А. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / О. А. Танченко, С. В. Нарышкина // Амурский медицинский журнал. – 2016. – № 1 (13). – С. 87–93.
104. Танченко, О. А. Ожирение, метаболические нарушения и артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких: современные представления о коморбидности (обзор литературы) / О. А. Танченко, С. В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 59. – С. 109–118.
105. Теслинов, И. В. Психосоматические параллели у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких на фоне ожирения / И. В. Теслинов, В. М.

- Усков, Г. М. Теслинова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 134–138.
106. Урясьев, О. М. К вопросу о патогенезе метаболического синдрома / О. М. Урясьев, Ю. А. Панфилов // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2006. – Т. 14, №4. – С. 93–98.
107. Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / Н. А. Кароли, А. В. Бородкин, Н. А. Кошелева, А. П. Ребров // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S9. – С. 39–47.
108. Фалетрова, С. В. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением / С. В. Фалетрова, Л. В. Коршунова, Э. С. Бельских // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 439–447.
109. Федеральные клинические рекомендации российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С. Ю. Чикина [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 11–24.
110. Функция внешнего дыхания у больных тяжелой хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ожирением / М. С. Бельснер, Г. Л. Игнатова, Е. В. Блинова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 4 (118). – С. 85–87.
111. Хроническая обструктивная болезнь легких : монография / под редакцией А. Г. Чучалина. – Москва : Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 568 с.
112. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, связь с системным воспалением [Электронный доступ] / В. В. Гайнитдинова, С. Н. Авдеев, Л. А. Шарафутдинова [и др.] – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2–1. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17920>
113. Чикина, С. Ю. Роль теста с 6-минутной ходьбой в ведении больных с бронхолегочными заболеваниями / С. Ю. Чикина // Практическая пульмонология. – 2015. – № 4. – С. 34–38.

114. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2013. – № 8. – С. 43–48.
115. Шмелев, Е. И. Свежий взгляд на ХОБЛ / Е. И. Шмелев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2011. – № 4. – С. 51–54.
116. Шмелев, Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких / Е. И. Шмелев. – Москва, 2003. – 109 с.
117. Яковлева, О. А. Коморбидность бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии / О. А. Яковлева, А. О. Жамба, Ю. В. Мазур // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 1. – С. 64–67.
118. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma / P. Lange, J. Parner, J. Vestbo [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 339. – P. 1194–1200.
119. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk study, United Kingdom / D. Canoy, R. Luben, A. Welch [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 2004. – Vol. 159, № 12. – P. 1140–1149.
120. Abramson, J. L. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults / J. L. Abramson, V. Vaccarino // Archives of Internal Medicine. – 2002. – Vol. 162. – P. 1286–1292.
121. Activation of the TLR4 signaling pathway and abnormal cholesterol efflux lead to emphysema in ApoE-deficient mice / M. P. Goldklang, P. Golovatch, T. Zelonina [et al.] // American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2012. – Vol. 302. – P. L1200–L1208.
122. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels / J. A. Wedzicha, T. A. Seemungal, P. K. MacCallum [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2000. – Vol. 84. – P. 210–215.

123. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2006. – Vol. 116. – P. 1784–1792.
124. Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease / M. Miller, J.Y. Cho, A. Pham [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2009. – Vol. 182. – P. 684–691.
125. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in smoker patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease / S. Kirdar, M. Serter, E. Ceylan [et al.]. – Text : electronic // *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. – 2009. – Vol. 69, № 2. – P. 219–224. – URL: <https://doi.org/10.1080/00365510802474400>
126. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice / S. A. Shore, R. D. Terry, L. Flynt [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 118. – P. 389–395.
127. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes / A. M. Wolf, D. Wolf, H. Rumpold [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2004. – Vol. 323. – P. 630–635.
128. Adiponectin: A Novel Link Between Adipocytes and COPD / Y. K. Takeda, K. Nakanishi, I. Tachibana, A. Kumanogoh // *Vitamins and Hormones*. – 2012. – Vol. 90. – P. 419–435.
129. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation / N. Hosogai, A. Fukuhara, K. Oshima [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 901–911.
130. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study / B. Hildrum, A. Mykletun, T. Hole [et al.] // *BMC Public Health*. – 2007. – Vol. 7. – P. 220.
131. Agrawal Hyperinsulinemia adversely affects lung structure and function. *American Journal of Physiology* / S. Singh, M. Bodas, N. K. Bhatraju [et al.] // *Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2016. – Vol. 310. – P. L837–L845.

132. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations / M. Saetta, A. Di Stefano, P. Maestrelli [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1994. – Vol. 150. – P. 1646–1652.
133. Al Ghobain, M. The effect of obesity on spirometry tests among healthy non-smoking adults / M. Al Ghobain // BMC Pulmonary Medicine. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 1.
134. Alberti, K. G. Group IDFETFC The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059–1062.
135. Alveolar hypoxia induces left ventricular diastolic dysfunction and reduces phosphorylation of phospholamban in mice / K. O. Larsen, I. Sjaastad, A. Svindland [et al.] // Heart and Circulatory Physiology. – 2006. – Vol. 291. – P. H507–H516.
136. Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice / R. Summer, F. F. Little, N. Ouchi [et al.] // American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology. – 2008. – Vol. 294, № 6. – P. 1035–1042.
137. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation / L. Nici, C. Donner, E. Wouters [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006. – Vol. 173. – P. 1390–1413.
138. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research questions in chronic obstructive pulmonary disease / B. R. Celli, M. Decramer, J. A. Wedzicha [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2015. – Vol. 191, № 7. – P. e4–e27.
139. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation / M. A. Spruit, S. J. Singh, C. Garvey [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2013. – Vol. 188, № 8. – P. e13–64.
140. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic

- respiratory disease / S. J. Singh, M. A. Puhan, V. Andrianopoulos [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2014. – Vol. 44, № 6. – P. 1447–1478.
141. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases* / S. Balducci, S. Zanuso, A. Nicolucci [et al.] // *Nutrition, metabolism & Cardiovascular Diseases*. – 2010. – Vol. 20. – P. 608–617.
142. Antoniu, S. A. Inhaled corticosteroids in COPD: systemic effects of a local therapy? / S. A. Antoniu // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2008. – Vol. 9. – P. 3271–3273.
143. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs / J. Maurer, V. Rebbapragada, S. Borson [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 134. – P. 43S–56S.
144. Area deprivation predicts lung function independently of education and social class / S. Shohaimi, A. Welch, S. Bingham [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2004. – Vol. 24. – P. 157–161.
145. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease / R. Sabit, C. E. Bolton, P. H. Edwards [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol. 175. P. 1259–1265.
146. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee / L. P. McGarvey, M. John, J. A. Anderson // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 411–415.
147. Association of comorbid anxiety and depression with chronic obstructive pulmonary disease / R. Dua, A. Das, A. Kumar [et al.] // *Lung India*. – 2018. – Vol. 35, № 1. – P. 31–36.
148. Association of multiple genetic variants with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) susceptibility in Hainan region / Y. Ding, H. Niu, L. Zhou [et al.] // *The Clinical Respiratory Journal*. – 2015. – Vol. 11. – P. 727–732.

149. Associations between visceral adipose tissue, inflammation and sex steroid concentrations in men / A. Gautier, F. Bonnet, S. Dubois [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2013. – Vol. 78, № 3. – P. 373–378.
150. Atherosclerosis, dyslipidemia, and inflammation: the significant role of polyunsaturated Fatty acids / M. A. Dessi, A. Noce, P. Bertucci [et al.] // *International scholarly research notices Inflammation*. – 2013. – Vol. 12. – P. 191823.
151. Au Obesity and COPD: associated symptoms, health-related quality of life, and medication use / L. M. Cecere, A. J. Littman, C. G. Slatore [et al.] // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. – 2011. – Vol. 8. – P. 275–284.
152. Babb, T. G. Exercise end-expiratory lung volumes in lean and moderately obese women / T. G. Babb, E. R. Buskirk, J. L. Hodgson // *International Journal of Obesity*. – 1989. – Vol. 13. – P. 11–19.
153. Balasubramanian V. Hypogonadism in chronic obstructive pulmonary disease: incidence and effects / V. Balasubramanian, S. Naing // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2012. – Vol. 18. – P. 112–117.
154. Barnes, P. J. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD / P. J. Barnes // *Clinical Science (London, England)*. – 2017. – Vol. 131. – P. 1541–1558.
155. Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs / P. J. Barnes // *PLoS Medicine*. – 2010. – Vol. 7. – P. e1000220.
156. Barnes, P. J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // *The European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 33. – P. 1165–1185.
157. Bernardo, I. S. Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of COPD and its comorbidities / I. S. Bernardo, S. Bozinovski, R. Vlagos // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2015. – Vol. 155. – P. 60–79.
158. Bhatt, P. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease / P. Bhatt, M. T. Dransfield // *Translational Research*. – 2013. – Vol. 162. – P. 237–251.
159. Bhosle, D. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) in the Diagnosis of Insulin Resistance and Prediabetes / D. Bhosle // *Journal of Medical Science And clinical Research*. – 2016. – Vol. 4, № 9. – P. 12705–12710.

160. Body composition and functional limitation in COPD / M. D. Eisner, P. D. Blanc, S. Sidney [et al.] // *Iribarren Respiratory Research*. – 2007. – Vol. 8. – P. 7.
161. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / A. M. Schols, R. Broekhuizen, C. A. Weling-Scheepers, E. F. Wouters // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2005. – Vol. 82. – P. 53–59.
162. Body composition and resting energy expenditure in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease / G. Sergi, A. Coin, S. Marin [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2006. – Vol. 100. – P. 1918–1924.
163. Body mass index (BMI), visceral adiposity index (VAI), and concicity index (CI) as predictors of cardiovascular risk / Á. N. Pérez, G. Álvarez, J. A. Sanchez Tomero, G. Barril // *Clinical nutrition*. – 2018. – Vol. 37, № 1. – P. 104.
164. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / C. Cao, R. Wang, J. Wang [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. e43892.
165. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study / J. Vestbo, E. Prescott, T. Almdal [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2006. – Vol. 173. – P. 79–83.
166. Bojesen, A. Klinefelter's syndrome, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: the impact of body composition / A. Bojesen, C. Host, C. H. Gravholt // *Molecular Human Reproduction*. – 2010. – Vol. 16. – P. 396–401.
167. Bonsaksen, T. Trajectories of physical and mental health among persons with morbid obesity and persons with COPD: a longitudinal comparative study / T. Bonsaksen, M. S. Fagermoen, A. Lerdal // *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. – 2016. – Vol. 9. – P. 191–200.
168. Cellular mechanisms of mainstream cigarette smoke-induced lung epithelial tight junction permeability changes in vitro / D. S. Olivera, S. E. Boggs, C. Beenhouwer [et al.] // *Inhalation Toxicology*. – 2007. – Vol. 19. – P. 13–22.
169. Changes in body composition, physical performance and cardiovascular risk factors after a 3-week integrated body weight reduction program and after 1-y follow-up in

- severely obese men and women / N. A. Maffiuletti, F. Agosti, P. G. Marinone [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2005. – Vol. 59. – P. 685–694.
170. Characteristics and potential role of M2 macrophages in COPD / S. He, L. Xie, J. Lu, S. Sun // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2017. – Vol. 12. – P. 3029–3039.
171. Chelikani, P. K. Short communication: Tissue distribution of leptin and leptin receptor mRNA in the bovine / P. K. Chelikani, D. R. Glimm, J. J. Kennelly // *Journal of Dairy Science*. – 2003. – Vol. 86. – P. 2369–2372.
172. Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice / J. Li, D. N. Grigoryev, S. Q. Ye [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2005. – Vol. 99. – P. 1643–1648.
173. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study) / P. de Lucas-Ramos, J. L. Izquierdo-Alonso, J. M. Rodriguez Gonzalez-Moro [et al.]. – Text : electronic // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2012. – Vol. 7. – P. 679–686. – URL: <https://doi.org/10.2147/copd.s40706>
174. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women / J. S. Rana, M. A. Mittleman, J. Sheikh [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 2478–2484.
175. Chun, E. M. Smoking Cessation Strategies Targeting Specific Populations / E. M. Chun // *Tuberculosis and respiratory diseases*. – 2019. – Vol. 82. № 1. – P. 1–5.
176. Chung, K. F. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction / K. F. Chung, I. M. Adcock // *The European Respiratory Journal*. – 2008. – Vol. 31. – P. 1334–1356.
177. Cigarette smoking impairs the bioenergetic immune response to mycobacterium tuberculosis infection / L. E. Gleeson, D. Ryan, S. M. O'Leary [et al.] // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 59. – P. 572–579.
178. Clinical and economic burden of patients diagnosed with COPD with comorbid cardiovascular disease / A. A. Dalal, M. Shah, O. Lunacsek, N. A. Hanania // *Respiratory Medicine*. – 2011. – Vol. 105. – P. 1516–1522.

179. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses / P. R. Burgel, J.-L. Paillasseur, D. Caillaud [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 36. – P. 531–539.
180. Clinical predictors of the efficacy of a pulmonary rehabilitation programme in patients with COPD / B. Vagaggini, F. Costa, S. Antonelli [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2009. – Vol. 103. – P. 1224–1230.
181. Clinical profile and outcomes of obese patients in cardiac rehabilitation stratified according to National Heart, Lung, and Blood Institute criteria / D. S. Bader, T. E. Maguire, C. M. Spahn [et al.] // *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. – 2001. – Vol. 21. – P. 210–217.
182. Cluster analysis in the COPDGene study identifies subtypes of smokers with distinct patterns of airway disease and emphysema / P. J. Castaldi, J. Dy, J. Ross [et al.] // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69. – P. 415–422.
183. Combined effects of obesity and chronic obstructive pulmonary disease on dyspnea and exercise tolerance / J. Ora, P. Laveneziana, D. Ofir [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 180. – P. 964–971.
184. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Divo, C. Cote, J. P. de Torres [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2012. – Vol. 186. – P. 155–161.
185. Comorbidity distribution, clinical expression and survival in COPD patients with different body mass index / M. J. Divo, C. Cabrera, C. Casanova [et al.] // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. – 2014. – Vol. 1, № 2. – P. 229–238.
186. Comorbidity in the elderly with diabetes: Identification of areas of potential treatment conflicts / G. E. Caughey, E. E. Roughead, A. I. Vitry [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2010. – Vol. 87. – P. 385–393.
187. Complex chronic comorbidities of COPD / L. M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe, K. F. Rabe // *The European Respiratory Journal*. – 2008. – Vol. 31. – P. 204–212.
188. Consequences of physical inactivity in chronic obstructive pulmonary disease / J. E. Hartman, H. M. Boezen, M. H. de Greef [et al.] // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2010. – Vol. 4. – P. 735–745.

189. Cooper, C. B. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function / C. B. Cooper // *The American Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 119, Vol. 10, Suppl. 1. – P. 21–31.
190. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? / V. Austin, P. J. Crack, S. Bozinovski [et al.] // *Clinical Science (London, England)*. – 2016. – Vol. 130. – P. 1039–1050.
191. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association / E. Clini, E. Crisafulli, A. Radaeli, M. Malerba // *Internal and Emergency Medicine*. – 2013. – Vol. 8. – P. 283–289.
192. COPD as a lung disease with systemic consequences-clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention / M. Decramer, S. Rennard, T. Troosters [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2008. – Vol. 5. – P. 235–256.
193. Correction of intermittent hypoxia reduces inflammation in obese subjects with obstructive sleep apnea / S. Perrini, A. Cignarelli, V. N. Quaranta [et al.]. – DOI 10.1172/jci.insight.94379 // *JCI Insight*. – 2017. – Vol. 2, № 17.
194. Craig, W. Y. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data / W. Y. Craig, G. E. Palomaki, J. E. Haddow // *British Medical Journal*. – 1989. – Vol. 298. – P. 784–788.
195. Cravo, J. Obesity and COPD exacerbations – it's not that simple / J. Cravo, A. M. Esquinas // *Respiratory Medicine*. – 2017. – Vol. 125. – P. 103.
196. Crystal Smoking-dependent reprogramming of alveolar macrophage polarization: implication for pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / R. Shaykhiev, A. Krause, J. Salit [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2009. – Vol. 183. – P. 2867–2883.
197. De Luca, C. Inflammation and insulin resistance / C. de Luca, J. M. Olefsky // *FEBS Letters*. – 2008. – Vol. 582. – P. 97–105.

198. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise / D. E. O' Donnell, J. A. Guenette, F. Maltais [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141. – P. 753–762.
199. Defining Chronic Cough: A Systematic Review of the Epidemiological Literature / W.-J. Song, Y.-S. Chang, S. Faruqi [et al.]. – Text : electronic // *Allergy Asthma Immunol Reseach*. – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 146–55. – URL: <https://doi.org/10.4168/aaair.2016.8.2.146>
200. DeLorey, D. S. Mild-to-moderate obesity: implications for respiratory mechanics at rest and during exercise in young men / D. S. DeLorey, B. L. Wyrick, T. G. Babb // *International Journal of Obesity*. – 2005. – Vol. 29. – P. 1039–1047.
201. Dendukuri, N. Inhaled corticosteroids and the risk of diabetes among the elderly / N. Dendukuri, L. Blais, J. LeLorier // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2002. – Vol. 54. – P. 59–64.
202. Depressive status explains a significant amount of the variance in COPD assessment test (CAT) scores / M. Miravittles, J. Molina, J. A. Quintano [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2018. – Vol. 13. – P. 823–831.
203. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life / T. P. Ng, M. Niti, W. C. Tan [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 167. – P. 60–67.
204. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort / N. A. Hanania, H. Mullerova, N. W. Locantore [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 183. – P. 604–611.
205. Development and first validation of the COPD Assessment Test / P. W. Jones, G. Harding, P. Berry [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 34. – P. 648–654.
206. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire / T. van der Molen, B. W. Willemse, S. Schokker [et al.] // *Health Quality Life Outcomes*. – 2003. – Vol. 28. – № 1. – P. 13.

207. Diabetes mellitus type 2 in hospitalized COPD patients: Impact on quality of life and lung function / E. V. Mekov, Y. G. Slavova, M. P. Genova [et al.] // *Folia Medicine (Plovdiv)*. – 2016. – Vol. 58. – P. 36–41.
208. Diet-induced obesity reprograms the inflammatory response of the murine lung to inhaled endotoxin / S. C. Tilton, K. M. Waters, N. J. Karin [et al.] // *Corley Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2013. – Vol. 267. – P. 137–148.
209. Dietz, W. H. Chronic Disease Prevention: Tobacco Avoidance, Physical Activity, and Nutrition for a Healthy Start / W. H. Dietz, C. E. Douglas, R. C. Brownson // *JAMA*. – 2016. – Vol. 316. – P. 1645–1646.
210. Dissecting direct and indirect genetic effects on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) susceptibility / M. Siedlinski, D. Tingley, P. J. Lipman [et al.] // *Human Genetics*. – 2013. – Vol. 132. – P. 431–441.
211. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath / P. M. Simon, R. M. Schwartzstein, J. W. Weiss [et al.] // *The American Review of Respiratory Disease*. – 1990. – Vol. 142. – P. 1009–1014.
212. Does body mass index influence the outcomes of a waking-based pulmonary rehabilitation programme in COPD? / N. J. Greening, R. A. Evans, J. E. Williams [et al.] // *Chronic Respiratory Disease*. – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 99–106.
213. Does exercise test modality influence dyspnoea perception in obese patients with COPD? / C. E. Ciavaglia, J. A. Guenette, J. Ora [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2014. – Vol. 43, № 6. – P. 1621–1630.
214. Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients? / A. Bruno, P. Chanez, G. Chiappara [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2005. – Vol. 26. – P. 398–405.
215. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD / K. Nishimura, T. Izumi, M. Tsukino, T. Oga // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 1434–1440.
216. Dyspnea on exertion in obese women: association with an increased oxygen cost of breathing / T. G. Babb, K. G. Ranasinghe, L. A. Comeau [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2008. – Vol. 178. – P. 116–123.

217. Editorial, N. I. A current view on inflammation / N. I. Editorial // *Nature Immunology*. – 2017. – Vol. 18. – P. 825.
218. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD / A. Parappil, B. Depczynski, P. Collett, G. B. Marks // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15. – P. 918–922.
219. Effect of hyperglycaemia on glucose concentration of human nasal secretions / D. M. Wood, A. L. Brennan, B. J. Philips, E. H. Baker // *Clinical Science (London, England)*. – 2004. – Vol. 106. – P. 527–533.
220. Effect of obesity on respiratory mechanics during rest and exercise in COPD / J. Ora, P. Laveneziana, K. Wadell [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2011. – Vol. 111. – P. 10–19.
221. Effect of pulmonary rehabilitation on peripheral muscle fiber remodeling in patients with COPD in GOLD stages II to IV / I. Vogiatzis, G. Terzis, G. Stratakos [et al.] // *Chest*. – 2011. – Vol. 140. – P. 744–752.
222. Effect of respiratory muscle endurance training in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation / M. J. Mador, O. Deniz, A. Aggarwal [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 1216–1224.
223. Effect of statins on COPD: A meta-analysis of randomized controlled trials / W. Zhang, Y. Zhang, C. W. Li [et al.] // *Chest*. – 2017. – Vol. 152. – P. 1159–1168.
224. Effect of tobacco smoking and smoking cessation on plasma lipoproteins and associated major cardiovascular risk factors: a narrative review / V. G. Athyros, N. Katsiki, M. Doumas [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2013. – Vol. 29. – P. 1263–1274.
225. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes / K. Lolmede, V. Durand de Saint Front, J. Galitzky [et al.] // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. – 2003. – Vol. 27. – P. 1187–1195.
226. Effects of inflammatory cytokines on the permeability of human lung microvascular endothelial cell monolayers and differential eosinophil transmigration / J. B.

- Sedgwick, I. Menon, J. E. Gern, W. W. Busse // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2002. – Vol. 110. – P. 752–756.
227. Effects of Inspiratory Muscle Training and Calisthenics–and–Breathing Exercises in COPD With and Without Respiratory Muscle Weakness / R. P. Basso-Vanelli, V. A. Di Lorenzo, I. G. Labadessa [et al.] // *Respiratory Care*. – 2016. – Vol. 61, № 1. – P. 50–60.
228. Effects of Mass Loading the Respiratory System in Man / J. T. Sharp, J. P. Henry, S. K. Sweany [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1964. – Vol. 19. – P. 959–966.
229. Effects of obesity on respiratory resistance / F. Zerah, A. Harf, L. Perlemuter [et al.] // *Chest*. – 1993. – Vol. 103. – P. 1470–1476.
230. Effects of obesity on weight-bearing versus weight–supported exercise testing in patients with COPD / R. C. Maatman, M. A. Spruit, P. P. van Melick [et al.] // *Respirology*. – 2016. – Vol. 21. – P. 483–488.
231. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities / E. Crisafulli, P. Gorgone, B. Vagaggini [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 36. – P. 1042–1048.
232. Ejike, C. E. Association between anxiety and obesity: A study of a young–adult Nigerian population / C. E. Ejike // *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. – 2013. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 13–18.
233. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD / K. Tomoda, M. Yoshikawa, T. Itoh [et al.]. – Text : electronic // *Chest*. – 2007. – Vol. 132, № 1. – P. 135–140. – URL: <https://doi.org/10.1378/chest.07-0227>.
234. Elevated levels of IL-18 in plasma and skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary disease / A. M. Petersen, M. Penkowa, M. Iversen [et al.] // *Lung*. – 2007. – Vol. 185, № 3. – P. 161–171.
235. Emerging therapies for the treatment of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease / S. L. Passey, M. J. Hansen, S. Bozinovski [et al.] // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2016. – Vol. 166. – P. 56–70.

236. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters / C. Grunfeld, C. Zhao, J. Fuller [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1996. – Vol. 97. – P. 2152–2157.
237. Endotoxin-induced translocation of interleukin–6 from lungs to the systemic circulation / E. Tamagawa, K. Suda, Y. Wei [et al.] // *Innate Immunity*. – 2009. – Vol. 15. – P. 251–258.
238. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers / J. H. Vernooij, N. E. Drummen, R. J. van Suylen [et al.] // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64. – P. 26–32.
239. Enright, P. L. Reference equations for the six–minute walk in healthy adults / P. L. Enright, D. L. Sherrill // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1998. – Vol. 158, № 5, Pt. 1. – P. 1384–1387.
240. ERS guidelines on the assessment of cough / A. H. Morice, G. A. Fontana, M. G. Belvisi [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2007. – Vol. 29, № 6. – P. 1256–1276.
241. Evaluation of a cough–specific quality-of-life questionnaire / C. T. French, R. S. Irwin, K. E. Fletcher, T. M. Adams. – Next : electronic // *Chest*. – 2002. – Vol. 121, № 4. – P. 1123–1131. – URL: <https://doi.org/10.1378/chest.121.4.1123>
242. Evaluation of an ambulatory system for the quantification of cough frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. A. Coyle, D. B. Keenan, L. S. Henderson [et al.] // *Cough*. – 2005. – Vol. 1. – P. 3.
243. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) / J. Vestbo, W. Anderson, H. O. Coxson [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2008. – Vol. 31. – P. 869–873.
244. Evaluation of ECLIPSE Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype / A. Agusti, L. D. Edwards, S. I. Rennard [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. e37483.
245. Exercise assessments and trainings of pulmonary rehabilitation in COPD: a literature review / Y. Zeng, F. Jiang, Y. Chen [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2018. – Vol. 13. – P. 2013–2023.

246. Exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms of limitation / V. Pepin, D. Saey, L. Laviolette, F. Maltais // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. – 2007. – Vol. 4. – P. 195–204.
247. Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome / M. Troseid, K. T. Lappegard, T. Claudi [et al.] // *European Heart Journal*. – 2004. – Vol. 25. – P. 349–355.
248. Exercise restores endothelial function independently of weight loss or hyperglycaemic status in db/db mice / F. Moien-Afshari, S. Ghosh, S. Elmi [et al.] // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51. – P. 1327–1337.
249. Fabbri, L. M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L. M. Fabbri, K. F. Rabe // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 797–799.
250. Farebrother, M. J. Relation between pulmonary gas exchange and closing volume before and after substantial weight loss in obese subjects / M. J. Farebrother, G. J. McHardy, J. F. Munro // *British Medical Journal*. – 1974. – Vol. 3. – P. 391–393.
251. Fletcher, C. The natural history of chronic airflow obstruction / C. Fletcher, R. Peto // *British Medical Journal*. – 1977. – Vol. 1. – P. 1645–1648.
252. Fragoso, C. A. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Aging Populations / C. A. Fragoso // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. – 2016. – Vol. 13. – P. 125–129.
253. Franssen, F. M. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? / F. M. Franssen, C. L. Rochester // *European Respiratory Review*. – 2014. – Vol. 23. – P. 131–141.
254. Functional impairment in COPD patients: the impact of anxiety and depression / H. F. Kim, M. E. Kunik, V. A. Molinari [et al.] // *Psychosomatics*. – 2000. – Vol. 41, № 6. – P. 465–467.
255. Gabay, C. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation / C. Gabay, I. Kushner // *The New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 340. – P. 448–454.

256. Gan, W. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W. Q. Gan, S. F. Man, A. Senthilselvan // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.
257. Gas exchange kinetics in obese adolescents. Inferences on exercise tolerance and prescription / D. Salvadego, S. Lazzer, C. Busti [et al.] // *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. – 2010. – Vol. 299. – P. R1298–305.
258. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters / M. K. Han, D. Postma, D. M. Mannino [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol. 176. – P. 1179–1184.
259. Gender differences in naphthalene metabolism and naphthalene-induced acute lung injury / L. S. Van Winkle, A. D. Gunderson, J. A. Shimizu [et al.] // *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2002. – Vol. 282. – P. L1122–L1134.
260. Gileles-Hillel, A. Biological plausibility linking sleep apnoea and metabolic dysfunction / A. Gileles-Hillel, L. Kheirandish-Gozal, D. Gozal // *Nature Reviews. Endocrinology*. – 2016. – Vol. 12. – P. 290–298.
261. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis / D. Adeloye, S. Chua, C. Lee [et al.] // *Journal of global health*. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 020415.
262. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380 (9859). – P. 2095–2128.
263. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2017 Report. – URL : <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/02/wms-GOLD-2017-FINAL.pdf>. – Text : electronic (Accessed 1 January 2020).

264. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2019 Report. – URL : <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. – Text : electronic (Accessed 1 January 2019).
265. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 384, № 9945. – P. 766–781.
266. Gordon, S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids / S. Gordon // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2007. – Vol. 117. – P. 89–93.
267. Gordon, S. Monocyte and macrophage heterogeneity / S. Gordon, P. R. Taylor // *Nature Reviews. Immunology*. – 2005. – Vol. 5. – P. 953–964.
268. Gregor, M. F. Inflammatory mechanisms in obesity / M. F. Gregor, G. S. Hotamisligil // *Annual Review of Immunology*. – 2011. – Vol. 29. – P. 415–445.
269. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G. Alberti, R. H. Eckel, S. M. Grundy [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 16. – P. 1640–1645.
270. Hasegawa alpha1-Antitrypsin low-density-lipoprotein serves as a marker of smoking-specific oxidative stress / H. Wada, S. Ura, N. Satoh-Asahara [et al.] // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2012. – Vol. 19. – P. 47–58.
271. Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension / O. A. Minai, R. Gudavalli, S. Mummadi [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2012. – Vol. 185, № 4. – P. 400–408.
272. Hedenstierna, G. Airway closure and distribution of inspired gas in the extremely obese, breathing spontaneously and during anaesthesia with intermittent positive

- pressure ventilation / G. Hedenstierna, J. Santesson, O. Norlander // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 1976. – Vol. 20. – P. 334–342.
273. High body mass index and risk of exacerbations and pneumonias in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: observational and genetic risk estimates from the Copenhagen General Population Study / Y. Colak, S. Afzal, P. Lange, B. G. Nordestgaard // *International Journal of Epidemiology*. – 2016. – Vol. 45, № 5. – P. 1551–1559.
274. Høglung, N. J. A method for determining the cough threshold with, some preliminary experiments on the effect of codeine / N. J. Høglung, M. Michaelson // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 1950. – Vol. 21. – P. 168–173.
275. Home-centred physical fitness programme in morbidly obese individuals: a randomized controlled trial / R. Tumati, G. Mazzoni, E. Crisafulli [et al.] // *Clinical Rehabilitation*. – 2008. – Vol. 22. – P. 940–950.
276. Hotamisligil, G. S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease / G. S. Hotamisligil // *Cell*. – 2010. – Vol. 140. – P. 900–917.
277. Hsia, C. C. Cardiopulmonary limitations to exercise in restrictive lung disease / C. C. Hsia // *Medicine and Science in Sports*. – 1999. – Vol. 31. – P. S28–32.
278. Huang, M. F. Alveolar-capillary membrane permeability for early prediction of response of inhaled steroid on patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. F. Huang, S. H. Chou, Y. W. Chen // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2006. – Vol. 31. – P. 363–368.
279. Hutcheson, R. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: the great exploration / R. Hutcheson, P. Rocić // *Experimental Diabetes Research*. – 2012. – P. 271028.
280. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia / J. Li, V. Savransky, A. Nanayakkara [et al.] // *Journal Applied Physiology*. – 2007. – Vol. 102. – P. 557–563.
281. Hypertension, systemic inflammation and body weight in relation to lung function impairment—an epidemiological study / O. B. Margretardottir, S. J. Thorleifsson, G.

- Gudmundsson [et al.] // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. – 2009. – Vol. 6, № 4. – P. 250–255.
282. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy / N. Makhsida, J. Shah, G. Yan [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2005. – Vol. 174. – P. 827–834.
283. Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and quality of life / F. Laghi, A. Antonescu-Turcu, E. Collins [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2005. – Vol. 171. – P. 728–733.
284. Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease / M. Van Vliet, M. A. Spruit, G. Verleden [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2005. – Vol. 172. – P. 1105–1111.
285. Hypoxemia and arrhythmia during daily activities and six-minute walk test in fibrotic interstitial lung diseases / J. H. Park, Y. Jegal, T. S. Shim [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 372–378.
286. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes / C. Regazzetti, P. Peraldi, T. Gremeaux [et al.] // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. – P. 95–103.
287. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension / G. L. Wang, B. H. Jiang, E. A. Rue, G. L. Semenza // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1995. – Vol. 92. – P. 5510–5514.
288. Impact of pulmonary system limitations on locomotor muscle fatigue in patients with COPD / M. Amann, M. S. Regan, M. Kobitary [et al.] // *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. – 2010. – Vol. 299. – P. R314–324.
289. Impact of testosterone level on long-term outcomes of men with COPD and association with phenotypic characteristics in a longitudinal study, ECLIPSE / C. Wang, R. V. Clark, B. E. Miller [et al.] // *The Endocrine Society's 94-th Annual Meeting and Expo, Endocrine Society's Journals Houston*. – Texas, USA, 2012.

290. In vivo complex formation of oxidized alpha (1)-antitrypsin and LDL / S. Y. Mashiba, Y. Wada, M. Takeya [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2001. – Vol. 21. – P. 1801–1808.
291. Increased airway mucosal permeability of smokers. Relationship to airway reactivity / S. M. Kennedy, R. K. Elwood, B. J. Wiggs [et al.] // *The American Review of Respiratory Disease*. – 1984. – Vol. 129. – P. 143–148.
292. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation / W. R. Perera, J. R. Hurst, T. M. Wilkinson [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2007. – Vol. 29. – P. 527–534.
293. Influence of anxiety on health outcomes in COPD / M. D. Eisner, P. D. Blanc, E. H. Yelin [et al.] // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – P. 229–234.
294. Inhibitory effect of IL-8 on insulin action in human adipocytes via MAP kinase pathway / C. Kobashi, S. Asamizu, M. Ishiki [et al.] // *Journal of Inflammation (London)*. – 2009. – Vol. 6. – P. 25.
295. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II-III / A. L. P. Albuquerque, L. E. Nery, D. S. Villac [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 28, № 5. – P. 939–944.
296. Inspiratory muscle activity during incremental exercise in obese men / M. Chlif, D. Keochkerian, Y. Feki [et al.] // *International Journal of Obesity (London)*. – 2007. – Vol. 31. – P. 1456–1463.
297. Inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial / M. Beaumont, P. Mialon, C. Le Ber-Moy [et al.] // *Chronic Respiratory Disease*. – 2015. – Vol. 12, № 4. – P. 305–312.
298. Insulin resistance and inflammation – A further systemic complication of COPD / C. E. Bolton, M. Evans, A. A. Ionescu [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2007. – Vol. 4, № 2. – P. 121–126.
299. Interdisciplinary rehabilitation in morbidly obese subjects: an observational pilot study / E. Clini, F. Prato, M. Nobile [et al.] // *Monaldi Archives for Chest Disease*. – 2006. – Vol. 65. – P. 89–95.

300. Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation / A. M. Murphy, A. Thomas, S. J. Crinion [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 49, № 4. – P. 1-11.
301. Intermittent hypoxia reverses the diurnal glucose rhythm and causes pancreatic beta-cell replication in mice / T. Yokoe, L. C. Alonso, L. C. Romano [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2008. – Vol. 586. – P. 899–911.
302. Investigators Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers / R. R. Faner, R. Tal-Singer, J. H. Riley [et al.] // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69. – P. 666–672.
303. Investigators Pulmonary function reduction in diabetes with and without chronic obstructive pulmonary disease / G. L. Kinney, J. L. Black-Shinn, E. S. Wan [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37. – P. 389–395.
304. Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease / N. L. Mills, H. Tornqvist, M. C. Gonzalez [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357. – P. 1075–1082.
305. Jenkins, S. Six-minute walk test: observed adverse events and oxygen desaturation in a large cohort of patients with chronic lung disease / S. Jenkins, N. Čečins // *Journal of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 41, № 5. – P. 416–422.
306. Johansson, K. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / K. Johansson, M. Neovius, E. Hemmingsson // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2014. – Vol. 99. – P. 14–23.
307. Johnson, A. R. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity / A. R. Johnson, J. J. Milner, L. Makowski // *Immunological Reviews*. – 2012. – Vol. 249. – P. 218–238.
308. Jones, P W. COPD assessment test – rationale, development, validation and performance / P. W. Jones // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. 269–271.
309. Jones, P. W. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease / P. W. Jones // *Thorax*. – 2001. – Vol. 56. – P. 880–887.

310. Jones, R. L. The effects of body mass index on lung volumes / R. L. Jones, M. M. Nzekwu // *Chest*. – 2006. – Vol. 130. – P. 827–833.
311. Kajimura, S. Adipose tissue in 2016: Advances in the understanding of adipose tissue biology / S. Kajimura // *Nature Reviews. Endocrinology*. – 2017. – Vol. 13. – P. 69–70.
312. Kent, B. D. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression / B. D. Kent, P. D. Mitchell, W. T. McNicholas // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2011. – Vol. 6. – P. 199–208.
313. Kim, H. C. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. C. Kim, M. Mofarrahi, S. N. Hussain // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2008. – Vol. 3, № 4. – P. 637–658.
314. Kim, J. W. Dang HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia / J. W. Kim, I. Tchernyshyov, G. L. Semenza // *Cell Metabolism*. – 2006. – Vol. 3. – P. 177–185.
315. Kim, V. New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease / V. Kim, T. J. Rogers, G. J. Criner // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2008. – Vol. 5. – P. 478–485.
316. Koh, K. K. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation / K. K. Koh // *Cardiovascular Research*. – 2002. – Vol. 55. – P. 714–726.
317. Lacasse, Y. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease / Y. Lacasse, L. Rousseau, F. Maltais // *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 80–86.
318. Laveneziana, P. Evolution of dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease: impact of critical volume constraints / P. Laveneziana, K. A. Webb, J. Ora // *Nature Reviews // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 184. – P. 1367–1373.

319. Lazarus, R. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study / R. Lazarus, D. Sparrow, S. T. Weiss // *Chest*. – 1997. – Vol. 111, № 4. – P. 891–898.
320. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta / N. Hoggard, L. Hunter, J. S. Duncan [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1997. – Vol. 94, № 20. – P. 11073–11078.
321. Leptin regulates proinflammatory immune responses / S. Loffreda, S. Q. Yang, H. Z. Lin [et al.] // *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. – 1998. – Vol. 12. – P. 57–65.
322. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB / D. Cai, M. Yuan, D. F. Frantz [et al.] // *Nature Medicine*. – 2005. – Vol. 11. – P. 183–190.
323. Longitudinal association of body mass index with lung function: the CARDIA study / B. Thyagarajan, D. R. Jacobs, G. G. Apostol [et al.] // *Respiratory research*. – 2008. – Vol. 9. – P. 31.
324. Longitudinal changes of body mass index, spirometry and diffusion in a general population / M. Bottai, F. Pistelli, F. Di Pede [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2002. – Vol. 20, № 3. – P. 665–673.
325. Lung function and glucose metabolism: an analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / T. M. McKeever, P. J. Weston, R. Hubbard, A. Fogarty // *American Journal of Epidemiology*. – 2005. – Vol. 161. – P. 546–556.
326. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity / N. Leone, D. Courbon, F. Thomas [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 179. – P. 509–516.
327. Luo, Y. Fat-Free Mass Index for Evaluating the Nutritional Status and Disease Severity in COPD / Y. Luo, L. Zhou, Y. Li // *Respiratory Care*. – 2016. – Vol. 61, № 5. – P. 680–688.

328. Lv, N. Weight management interventions in adult and pediatric asthma populations: A systematic review / N. Lv, L. Xiao, J. Ma // *Journal of Pulmonary and Respiratory Medicine*. – 2015. – Vol. 5. – P. 232.
329. Lykouras, L. Anxiety disorders and obesity / L. Lykouras, J. Michopoulos // *Psychiatriki*. – 2011. – Vol. 22. – P. 307–313.
330. Magnussen, H. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: relation with comorbidities / H. Magnussen, H. Watz // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2009. – Vol. 6. – P. 648–651.
331. Maintenance of inspiratory muscle training in COPD patients: one year follow-up / P. Weiner, R. Magadle, M. Beckerman [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2004. – Vol. 23, № 1. – P. 61–65.
332. Man, S. F. Vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators / S. F. Man, S. Van Eeden, D. D. Sin // *The Canadian Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 28. – P. 653–661.
333. Managing comorbidities in COPD / G. Hillas, F. Perlikos, I. Tsiligianni [et al.]. – Text : electronic // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2015. – Vol. 10. – P. 95–109. – URL: <https://doi.org/10.2147/copd.s54473>
334. Mancuso, P. Obesity and lung inflammation / P. Mancuso // *Journal of Applied Physiology*. – 2010. – Vol. 108, № 3. – P. 722–728.
335. Mannino, D. M. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination / D. M. Mannino, E. S. Ford, S. C. Redd // *The American Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 114, № 9. – P. 758–762.
336. Mathers, C. D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C. D. Mathers, D. Loncar // *PLoS Med*. – 2006. – Vol. 3, № 11. – P. e442.
337. Maximum respiratory pressures in morbidly obese subjects / T. M. Kelly, R. L. Jensen, C. G. Elliott [et al.] // *Respiration*. – 1988. – Vol. 54. – P. 73–77.
338. Mechanism of greater oxygen desaturation during walking compared with cycling in patients with COPD / D. A. Mahler, A. H. Gifford, L. A. Waterman [et al.] // *Chest*. – 2011. – Vol. 140. – P. 351–358.

339. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. A Cochrane systematic review / Y. Lacasse, S. Martin, T. J. Lasserson [et al.] // *Europa medicophysica*. – 2007. – Vol. 43. – P. 475–485.
340. Metabolic Effects Associated with ICS in Patients with COPD and Comorbid Type 2 Diabetes: A Historical Matched Cohort Study / D. B. Price, R. Russell, R. Mares [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 11. – P. e0162903.
341. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: a preliminary study / E. Kupeli, G. Ulubay, S. S. Ulasli [et al.] // *Endocrine*. – 2010. – Vol. 38. – P. 76–82.
342. Mice heterozygous for tumor necrosis factor–alpha converting enzyme are protected from obesity-induced insulin resistance and diabetes / M. R. Serino, R. Menghini, L. Fiorentino [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 2541–2546.
343. Mid thigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Marquis, R. Debigare, Y. Lacasse [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 166. – P. 809–813.
344. Mild obesity does not limit change in end-expiratory lung volume during cycling in young women / T. G. Babb, D. S. DeLorey, B. L. Wyrick [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2002. – Vol. 92. – P. 2483–2490.
345. Mirrakhimov, A. E. Chronic obstructive pulmonary disease and vascular risk: should we account for diabetes mellitus and renal disease? / A. E. Mirrakhimov, E. M. Mirrakhimov // *The Canadian Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 29 (639). – P. e639.
346. MMP-9 genetic polymorphism may confer susceptibility to COPD / S. Jiang, Z. H. Yang, Y. Y. Chen [et al.] // *Genetics and Molecular Research*. – 2016. – Vol. 15, № 2. – gmr.15026272.
347. Mørkedal, B. Informativeness of indices of blood pressure, obesity and serum lipids in relation to ischaemic heart disease mortality: the HUNT-II study / B. Mørkedal, P. R. Romundstad, L. J. Vatten // *European Journal of Epidemiology*. – 2011. – Vol. 26. – P. 457–461.

348. Mortality in COPD: Role of comorbidities / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agusti // *The European Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 28. – P. 1245–1257.
349. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia / P. Sarraf, R. C. Frederich, E. M. Turner [et al.] // *The Journal of Experimental Medicine*. – 1997. – Vol. 185. – P. 171–175.
350. Murin, S. Respiratory tract infections: another reason not to smoke / S. Murin, K. S. Bilello // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 72. – P. 916–920.
351. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings / J. Gea, S. Pascual, C. Casadevall [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2015. – Vol. 7, № 10. – P. E418–438.
352. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease / H. R. Gosker, M. P. Engelen, H. van Mameren // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2002. – Vol. 76. – P. 113–119.
353. Muscle fibre type composition in infant and adult populations and relationships with obesity / A. D. Kriketos, L. A. Baur, J. O'Connor [et al.] // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. – 1997. – Vol. 21. – P. 796–801.
354. Neural respiratory drive in obesity / J. Steier, C. J. Jolley, J. Seymour [et al.] // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64. – P. 719–725.
355. NF-kappaB-dependent airway inflammation triggers systemic insulin resistance / T. J. Cyphert, R. T. Morris, L. M. House [et al.] // *Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2015. – Vol. 309. – P. R1144–R1152.
356. Nishida, C. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio / C. Nishida, G. T. Ko, S. Kumanyika // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2010. – Vol. 64, № 1. – P. 2–5.
357. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement / A. M. Schols, I. M. Ferreira, F. M. Franssen [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2014. – Vol. 44. – P. 1504–1520.

358. Nutritional status, especially body mass index, from birth to adulthood and lung function in young adulthood / C. Ubilla, P. Bustos, H. Amigo [et al.] // *Annals of Human Biology*. – 2008. – Vol. 35, № 3. – P. 322–333.
359. O' Donnell, D. E. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease / D. E. O' Donnell, S. M. Revill, K. A. Webb // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. – Vol. 164, № 5. – P. 770–777.
360. Obesity and COPD: associated symptoms, health-related quality of life, and medication use / L. M. Cecere, A. J. Littman, C. G. Slatore [et al.] // *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 275–284.
361. Obesity and physical activity in the daily life of patients with COPD / F. Monteiro, C. A. Camillo, R. Vitorasso [et al.] // *Lung*. – 2012. – Vol. 190. – P. 403–410.
362. Obesity and the lung: 1. Epidemiology / K. M. McClean, F. Kee, I. S. Young, J. S. Elborn // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63, № 7. – P. 649–654.
363. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD / F. M. Franssen, D. E. O'Donnell, G. H. Goossens [et al.] // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – P. 1110–1117.
364. Obesity blunts insulin-mediated microvascular recruitment in human forearm muscle / L. H. Clerk, M. A. Vincent, L. A. Jahn [et al.] // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55. – P. 1436–1442.
365. Obesity decreases perioperative tissue oxygenation / B. Kabon, A. Nagele, D. Reddy [et al.] // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 100. – P. 274–280.
366. Obesity in chronic obstructive pulmonary disease: is fatter really better? / R. G. Galesanu, S. Bernard, K. Marquis [et al.] // *Canadian Respiratory Journal*. – 2014. – Vol. 21. – P. 297–301.
367. Obesity in patients with COPD, an undervalued problem? / L. van den Bemt, C. van Wayenburg, I. Smeele, T. Schermer // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64, № 7. – P. 640.
368. Obesity increases airway smooth muscle responses to contractile agonists / S. Orfanos, J. Jude, B. T. Deeney [et al.] // *Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2018. – Vol. 315. – P. L673–L681.

369. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness / L. M. Schachter, C. M. Salome, J. K. Peat, A. J. Woolcock // *Thorax*. – 2001. – Vol. 56. – P. 4–8.
370. Obesity Is Associated With Increased Morbidity in Moderate to Severe COPD / A. A. Lambert, N. Putcha, M. B. Drummond [et al.] // *Chest*. – 2017. – Vol. 151. – P. 68–77.
371. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue / J. Y. Kim, E. van de Wall, M. Laplante [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2007. – Vol. 117. – P. 2621–2637.
372. «Obesity Paradox» in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis / G. Zhi, W. Xin, W. Ying [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. – P. e0163677.
373. Oh, J. Y. Lung inflammation in COPD: why does it matter? / J. Y. Oh, D. D. Sin // *Medical Report*. – 2012. – Vol. 4. – P. 23.
374. O'Neill, L. A. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function / L. A. O'Neill, E. J. Pearce // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2016. – Vol. 213. – P. 15–23.
375. Opposite regulation of interleukin–8 and tumor necrosis factor–alpha by weight loss / J. M. Bruun, S. B. Pedersen, K. Kristensen, B. Richelsen // *Obesity Research*. – 2002. – Vol. 10. – P. 499–506.
376. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / N. M. Petry, D. Barry, R. H. Pietrzak, J. A. Wagner // *Psychosomatic Medicine*. – 2008. – Vol. 70, № 3. – P. 288–297.
377. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / F. S. Luppino, L. M. de Wit, P. F. Bouvy, T. Stijnen // *The Archives of General Psychiatry*. – 2010. – Vol. 67, № 3. – P. 220–229.
378. Pathophysiological correlation between diabetes mellitus type–II and chronic obstructive pulmonary diseases / A. N. Bitar, M. A. Ghoto, A. Dayo [et al.] // *Journal*

- of the Liaquat University of Medical and Health Sciences. – 2017. – Vol. 16. – P. 41–48.
379. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD / J. Allaire, F. Maltais, J. F. Doyon [et al.] // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59. – P. 673–678.
380. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. Bernard, P. LeBlanc, F. Whittom [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1998. – Vol. 158. – P. 629–634.
381. Physiologic responses during the six minute walk test in obese and non-obese COPD patients / J. Bautista, M. Ehsan, E. Normandin [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2011. – Vol. 105, № 8. – P. 1189–1194.
382. Physiological responses to linear treadmill and cycle ergometer exercise in COPD / D. Hsia, R. Casaburi, A. Pradhan [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 34, № 3. – P. 605–615.
383. Pi-Sunyer, X. The medical risks of obesity / X. Pi-Sunyer // *Postgraduate Medicine*. – 2009. – Vol. 121. – P. 21–33.
384. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers / G. Krommidas, K. Kostikas, G. Papatheodorou [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2010. – Vol. 104. – P. 40–46.
385. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. M. Schols, E. C. Creutzberg, W. A. Buurman [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1999. – Vol. 160. – P. 1220–1226.
386. Pothiwala, P. Metabolic syndrome and cancer / P. Pothiwala, S. K. Jain, S. Yaturu // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2009. – Vol. 7. – P. 279–288.
387. Preusser, B. A. High- vs low-intensity inspiratory muscle interval training in patients with COPD / B. A. Preusser, M. L. Winningham, T. L. Clanton // *Chest*. – 1994. – Vol. 106. – P. 110–117.

388. Prevalence and prediction of exercise-induced oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. J. van Gestel, C. F. Clarenbach, A. C. Stöwhas [et al.] // *Respiration*. – 2012. – Vol. 84, № 5. – P. 353–359.
389. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis / H. L. Yin, S. Q. Yin, Q. Y. Lin [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96. – P. e6836.
390. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Cazzola, G. Bettoncelli, E. Sessa [et al.] // *Respiration*. – 2010. – Vol. 80. – P. 112–119.
391. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40 / J. van Manen, P. Bindels, C. IJzermans [et al.] // *The Journal of Clinical Epidemiology*. – 2001. – Vol. 54, № 3. – P. 287–293.
392. Prognostic value of adipokines in predicting cardiovascular outcome: explaining the obesity paradox / R. Wolk, M. Bertolet, P. Singh [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2016. – Vol. 91, № 7. – P. 858–866.
393. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease / C. LaLandbo, E. Prescott, P. Lange [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1999. – Vol. 160, № 6. – P. 1856–1861.
394. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study / E. Prescott, T. Almdal, K. L. Mikkelsen [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2002. – Vol. 20, № 3. – P. 539–544.
395. Prolonged exposures to intermittent hypoxia promote visceral white adipose tissue inflammation in a murine model of severe sleep apnea: effect of normoxic recovery / A. Gileles-Hillel, I. Almendros, A. Khalyfa [et al.] // *Sleep*. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 40–43.
396. Psychological characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review / K. M. Hynninen, M. H. Breitve, A. B. Wiborg [et al.] // *The Journal of Psychosomatic Research*. – 2005. – Vol. 59, № 6. – P. 429–443.
397. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population / H. M. Ochs-Balcom, B. J. Grant, P. Muti [et al.] // *Chest*. – 2006. – Vol. 129, № 4. – P. 853–862.

398. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity / M. S. Biring, M. I. Lewis, J. T. Liu [et al.] // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 1999. – Vol. 318, № 5. – P. 293–297.
399. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease / B. McCarthy, D. Casey, D. Devane [et al.] // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2015. – № 2. – P. CD003793.
400. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease / E. B. Swallow, D. Reyes, N. S. Hopkinson [et al.] // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 115–120.
401. Quantifying the real life risk profile of inhaled corticosteroids in COPD by record linkage analysis / R. W. Flynn, T. M. MacDonald, A. Hapca [et al.] // *Respiratory Research*. – 2014. – Vol. 15. – P. 141.
402. Qureshi, H. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications / H. Qureshi, A. Sharafkhaneh, N. A. Hanania // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. – 2014. – Vol. 5. – P. 212–227.
403. RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation / L. J. Sparvero, D. Asafu-Adjei, R. Kang [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2009. – Vol. 7. – P. 17.
404. Ravens-Sieberer U. Quality of life after in-patient rehabilitation in children with obesity / U. Ravens-Sieberer, M. Redegeld, M. Bullinger // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. – 2001. – Vol. 25, Suppl. 1. – P. S63–65.
405. Relation between trunk fat volume and reduction of total lung capacity in obese men / R. A. Watson, N. B. Pride, E. L. Thomas [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2012. – Vol. 112, № 1. – P. 118–126.
406. Reliability and validity of the clinical COPD questionnaire and chronic respiratory questionnaire / A. A. Reda, D. Kotz, J. W. Kocks [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2010. – Vol. 104, № 11. – P. 1675–1682.
407. Repeated-sprint cycling does not induce respiratory muscle fatigue in active adults: measurements from the powerbreathe inspiratory muscle trainer / C. Minahan, B.

- Sheehan, R. Doutreband [et al.] // *The Journal of Sports Science and Medicine*. – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 233–238.
408. Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD / N. A. Hernandez, E. F. Wouters, K. Meijer [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2011. – Vol. 38, № 2. – P. 261–267.
409. Respiratory muscle endurance training in obese patients / J. Villiot-Danger, E. Villiot-Danger, J. Borel [et al.] // *International Journal of Obesity (London)*. – 2011. – Vol. 35. – P. 692–699.
410. Rhoden, E. L. Risks of testosterone–replacement therapy and recommendations for monitoring / E. L. Rhoden, A. Morgentaler // *The New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350. – P. 482–492.
411. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids / P. M. O'Byrne, S. Rennard, H. Gerstein [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2012. – Vol. 106. – P. 1487–1493.
412. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation / E. Crisafulli, S. Costi, F. Luppi [et al.] // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – P. 487–92.
413. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment / Z. Aisanov, S. Avdeev, V. Arkhipov [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2018. – Vol. 8, № 13. – P. 183–187.
414. Sabino, P. G. Nutritional status is related to fat-free mass, exercise capacity and inspiratory strength in severe chronic obstructive pulmonary disease patients / P. G. Sabino, B. M. Silva, A. F. Brunetto // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2010. – Vol. 65, № 6. – P. 599–605.
415. Saltiel, A. R. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease / A. R. Saltiel, J. M. Olefsky // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2017. – Vol. 127. – P. 1–4.
416. Salvi, S. S. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers / S. S. Salvi, P. J. Barnes // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – P. 733–743.

417. Sampson, M. G. Neuromechanical properties in obese patients during carbon dioxide rebreathing / M. G. Sampson, K. Grassino // *The American Journal of Medicine*. – 1983. – Vol. 75. – P. 81–90.
418. Saraswathi, V. The role of lipolysis in mediating the proinflammatory effects of very low density lipoproteins in mouse peritoneal macrophages / V. Saraswathi, A. H. Hasty // *Journal of Lipid Research*. – 2006. – Vol. 47. – P. 1406–1415.
419. Scano, G. The respiratory muscles in eucapnic obesity: their role in dyspnea / G. Scano, L. Stendardi, G. I. Bruni // *Respiratory Medicine*. – 2009. – Vol. 103. – P. 1276–1285.
420. Scherer Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue / N. Halberg, T. Khan, M. E. Trujillo [et al.] // *Molecular and Cellular Biology*. – 2009. – Vol. 29. – P. 4467–4483.
421. Schols, A. M. Body composition in COPD; stepping back or moving forward? / A. M. Schols // *Respiratory Medicine*. – 2010. – Vol. 104. – P. 157–158.
422. Serum surfactant protein D is increased in acute and chronic inflammation in mice / M. Fujita, J. M. Shannon, H. Ouchi [et al.] // *Cytokine*. – 2005. – Vol. 31. – P. 25–33.
423. Shin, K. C. Effects of TNF-alpha and leptin on weight loss in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / K. C. Shin, J. H. Chung, K. H. Lee. – Text : electronic // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 249–255. – URL: <https://doi.org/10.3904/kjim.2007.22.4.249>.
424. Should we treat obesity in COPD? The effects of diet and resistance exercise training / V. M. McDonald, P. G. Gibson, H. A. Scott [et al.] // *Respirology*. – 2016. – Vol. 21. – P. 875–882.
425. Sidhaye, V. K. Precision medicine in COPD: where are we and where do we need to go ? / V. K. Sidhaye, K. Nishida, F. J. Martinez // *European Respiratory Review*. – 2018. – Vol. 27, № 149. – P. 180022.
426. Simoneau, J. A. Skeletal muscle metabolism and body fat content in men and women / J. A. Simoneau, C. Bouchard // *Obesity research*. – 1995. – Vol. 3. – P. 23–29.

427. Simulating sleep apnea by exposure to intermittent hypoxia induces inflammation in the lung and liver / D. P. da Rosa, L. F. Forgiarini, D. Baronio [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2012. – 2012. – P. 879419.
428. Sin, D. D. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study / D. D. Sin, S. F. Man // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58. – P. 695–698.
429. Sin, D. D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, S. F. Man // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1514–1519.
430. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD / M. Poulain, F. Durand, B. Palomba [et al.] // *Chest*. – 2003. – Vol. 123, № 5. – P. 1401–1407.
431. Smoking and diabetes: is the association mediated by adiponectin, leptin, or C-reactive protein? / E. H. Hilawe, H. Yatsuya, Y. Li [et al.] // *Journal of Epidemiology*. – 2015. – Vol. 25. – P. 99–109.
432. Socioeconomic status and its relationship to chronic respiratory disease / S. Sahni, A. Talwar, S. Khanijo, A. Talwar // *Advances in Respiratory Medicine*. – 2017. – Vol. 85. – P. 97–108.
433. Spinou, A. An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints? / A. Spinou, S. S. Birring // *J. Thoracic Disease*. – 2014. – Vol. 6, Suppl. 7. – P. S728–S734.
434. Standardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2005. – Vol. 26. – P. 319–338.
435. Steuten, L. M. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care / L. M. Steuten, E. C. Creutzberg, H. J. Vrijhoef, E. F. Wouters // *Primary Care Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 15. – P. 84–91.
436. Sun, K. Adipose tissue remodeling and obesity / K. Sun, C. M. Kusminski, P. E. Scherer // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2011. – Vol. 121. – P. 2094–2101.

437. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders / M. E. Kunik, K. Roundy, C. Veazey [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 127. – P. 1205–1211.
438. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan–European cross–sectional study / R. Kessler, M. R. Partridge, M. Miravittles // *The European Respiratory Journal*. – 2011. – Vol. 37. – P. 264–272.
439. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations / M. A. Dentener, E. C. Creutzberg, A. M. Schols [et al.] // *Thorax*. – 2001. – Vol. 56, № 9. – P. 721–726.
440. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients / E. E. Akpınar, S. Akpınar, S. Ertek [et al.] // *Tüberküloz ve Toraks*. – 2012. – Vol. 60. – P. 230–237.
441. Systemic inflammation in COPD: is genetic susceptibility a key factor? / D. G. Yanbaeva, M. A. Dentener, E. C. Creutzberg, E. F. Wouters // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. – 2006. – Vol. 3. – P. 51–61.
442. Targeting Mechanisms Linking COPD to Type 2 Diabetes Mellitus / M. P. Cazzola, P. Rogliani, L. Calzetta [et al.] // *Matera Trends in Pharmacological Sciences*. – 2017. – Vol. 38. – P. 940–951.
443. Ten Hacken N. H. Physical inactivity and obesity: relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease? / N. H. ten Hacken // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2009. – Vol. 6. – P. 663–667.
444. The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. V. de Sousa, M. M. Sales, T. S. Rosa [et al.] // *Sports Medicine*. – 2017. – Vol. 47. – P. 277–293.
445. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without co-morbidities / M. K. Minas, K. Kostikas, A. I. Papaioannou [et al.] // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. – 2011. – Vol. 8. – P. 414–420.

446. The automatic recognition and counting of cough / S. J. Barry, A. D. Dane, A. H. Morice, A. D. Walmsley. – Text : electronic // *Cough*. – 2006. – Vol. 28. – P. 2-8. – URL: <https://doi.org/10.1186/1745-9974-2-8>
447. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease / B. R. Celli, C. G. Cote, J. M. Marin [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350. – P. 1005–1012.
448. The Clinical COPD Questionnaire: response to pulmonary rehabilitation and minimal clinically important difference / S. S. Kon, D. Dilaver, M. Mittal [et al.] // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69, № 9. – P. 793–798.
449. The effect of adiposity measured by dual-energy X-ray absorptiometry on lung function / T. J. Sutherland, A. Goulding, A. M. Grant [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2008. – Vol. 32. – P. 85–91.
450. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests / L. C. Collins, P. D. Hoberty, J. F. Walker [et al.] // *Chest*. – 1995. – Vol. 107. – P. 1298–1302.
451. The effects of exercise modality and intensity on energy expenditure and cardiorespiratory response in adults with obesity and treated obstructive sleep apnoea / R. A. Evans, T. E. Dolmage, P. G. Robles [et al.] // *Chronic Respiratory Disease*. – 2016. – Vol. 14, № 4. – P. 342–351.
452. The effects of inhaled and oral corticosteroids on serum inflammatory biomarkers in COPD: an exploratory study / S. F. Man, Z. Xuekui, R. Vessey [et al.] // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2009. – Vol. 3. – P. 73–80.
453. The effects of leptin on airway smooth muscle responses / P. Nair, K. Radford, A. Fanat [et al.] // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2008. – Vol. 39. – P. 475–481.
454. The effects of weight gain after smoking cessation on atherogenic alpha1-antitrypsin-low-density lipoprotein / M. Komiyama, H. Wada, S. Ura [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2015. – Vol. 30. – P. 734–739.
455. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity / T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki [et al.] // *Nature Medicine*. – 2001. – Vol. 7. – P. 941–946.

456. The impact of body mass index on inpatient-versus outpatient-treated chronic obstructive pulmonary disease exacerbations / A. Jacob, C. Laurin, K. L. Lavoie [et al.] // *Canadian Respiratory Journal*. – 2013. – Vol. 20, № 4. – P. 237–242.
457. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing ( $VO_2$ RESP) at rest / J. P. Kress, A. S. Pohlman, J. Alverdy [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1999. – Vol. 160. – P. 883–886.
458. The impact of obesity on pulmonary function in adult women / D. Costa, M. C. Barbalho, G. P. Miguel [et al.] // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2008. – Vol. 63, № 6. – P. 719–724.
459. The impact of obesity on walking and cycling performance and response to pulmonary rehabilitation in COPD / F. Sava, L. Laviolette, S. Bernard [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2010. – Vol. 10. – P. 55.
460. The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies / M. A. Carey, J. W. Card, J. W. Voltz [et al.] // *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2007. – Vol. 293. – P. L272–L278.
461. The influence of obesity on pulmonary rehabilitation outcomes in patients with COPD / K. Ramachandran, C. McCusker, M. Connors [et al.] // *Chronic Respiratory Disease*. – 2008. – Vol. 5, № 4. – P. 205–209.
462. The interface of depression and obesity / N. Jantaratnotai, K. Mosikanon, Y. Lee, R. S. McIntyre // *Obesity Research & Clinical Practice*. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 1–10.
463. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease / M. W. Elliott, L. Adams, A. Cockcroft [et al.] // *American Review of Respiratory Disease*. – 1991. – Vol. 144. – P. 826–832.
464. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity / H. Watz, B. Waschki, A. Kirsten [et al.] // *Chest*. – 2009. – Vol. 136. – P. 1039–1046

465. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Marquis, F. Maltais, V. Duguay [et al.] // *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. – 2005. – Vol. 25. – P. 226–232.
466. The obesity paradox: an endocrine perspective / M. A. Cheung, S. Joham, S. Marks, H. Teede // *Internal Medicine Journal*. – 2017. – Vol. 47. – P. 727–733.
467. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review / N. Cebron Lipovec, R. J. Beijers, B. van den Borst [et al.] // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. – 2016. – Vol. 13. – P. 399–406.
468. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom / J. B. Soriano, K. J. Davis, B. Coleman [et al.] // *Chest*. – 2003. – Vol. 124. – P. 474–481.
469. The role of leptin in the respiratory system: an overview / F. Malli, A. I. Papaioannou, K. I. Gourgoulialis, Z. Daniil // *Respiratory Research*. – 2010. – Vol. 11. – P. 152.
470. The temporal relationship between poor lung function and the risk of diabetes / S. Zaigham, P. M. Nilsson, P. Wollmer, G. Engstrom // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2016. – Vol. 16. – P. 75.
471. Tkacova, R. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives / R. Tkacova // *Mediators of Inflammation*. – 2010. – P. 585989.
472. Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients / P. Pelosi, M. Croci, I. Ravagnan [et al.] // *Chest*. – 1996. – Vol. 109. – P. 144–151.
473. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans / M. S. Zumbach, M. W. Boehme, P. Wahl [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1997. – Vol. 82. – P. 4080–4082.
474. Tyrer, P. The case for cothymia: mixed anxiety and depression as a single diagnosis / P. Tyrer // *The British Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 179. – P. 191–193.
475. Understanding fear and anxiety in patients at the time of an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative study / D. Halpin, M. Hyland, S. Blake

- [et al.] // *Journal of the Royal Society of Medicine Open*. – 2015. – Vol. 6, № 12. – P. 1–8.
476. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Bestall, E. A. Paul, R. Garrod [et al.] // *Thorax*. – 1999. – Vol. 54. – P. 581–586.
477. Validation of an ambulatory cough detection and counting application using voluntary cough under different conditions / E. Vizel, M. Yigla, Y. Goryachev [et al.] // *Cough*. – 2010. – Vol. 6, № 3. – URL: <https://doi.org/10.1186/1745-9974-6-3>.
478. Variability of respiratory symptoms in severe COPD / M. J. Espinosa de los Monteros, C. Pena, E. J. Soto Hurtado [et al.] // *Archivos de Bronconeumologia*. – 2012. – Vol. 48. – P. 3–7.
479. Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obese women / D. Ofir, P. Laveneziana, K. A. Webb, D. E. O'Donnell // *Journal of Applied Physiology*. – 2007. – Vol. 102. – P. 2217–2226.
480. Very low-density lipoprotein activates nuclear factor-kappaB in endothelial cells / W. Dichtl, L. Nilsson, I. Goncalves [et al.] // *Circulation Research*. – 1999. – Vol. 84. – P. 1085–1094.
481. Vlahos, R. Role of alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease / R. Vlahos, S. Bozinovski // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 435.
482. VO<sub>2</sub>max in overweight and obese adults: do they meet the threshold criteria? / R. E. Wood, A. P. Hills, G. R. Hunter [et al.] // *Medicine and Science in Sports*. – 2010. – Vol. 423. – P. 470–477.
483. Vozoris, N. T. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese, population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease / N. T. Vozoris, D. E. O'Donnell // *Canadian Respiratory Journal*. – 2012. – Vol. 19. – P. 18–24.
484. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects / Y. Chen, D. Rennie, Y. F. Cormier, J. Dosman // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2007. – Vol. 85, № 1. – P. 35–39.

485. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue / A. Kosteli, E. Sugaru, G. Haemmerle [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2010. – Vol. 120. – P. 3466–3479.
486. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease / A. M. Schols, J. Slangen, L. Volovics, E. F. Wouters // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1998. – Vol. 157. – P. 1791–1797.
487. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist–hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death / G. M. Price, R. Uauy, E. Breeze [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2006. – Vol. 84. – P. 449–460.
488. West, J. *Respiratory Physiology*. – 8 ed. – Philadelphia : Lippincott Williams Wilkins, 2008. – 104 p.
489. Work capacity determinants and physiologic cost of weight-supported work in obesity / J. A. Dempsey, W. Reddan, B. Balke, J. Rankin // *Journal of Applied Physiology*. – 1966. – Vol. 21. – P. 1815–1820.
490. Working Group on C and Spanish Society of Internal M COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences / J. Diez-Manglano, J. Barquero-Romero, P. Almagro [et al.] // *Internal and Emergency Medicine*. – 2014. – Vol. 9. – P. 419–425.
491. Wouters, E. F. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / E. F. Wouters // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2005. – Vol. 2. – P. 26–33.
492. Young, R. P. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes / R. P. Young, R. Hopkins, T. E. Eaton // *The European Respiratory Journal*. – 2007. – Vol. 30. – P. 616–622.
493. Zampetaki, A. Oxidative stress in atherosclerosis: the role of microRNAs in arterial remodeling / A. Zampetaki, K. Dudek, M. Mayr // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2013. – Vol. 64. – P. 69–77.
494. Zavorsky, G. S. Pulmonary gas exchange in the morbidly obese / G. S. Zavorsky, S. L. Hoffman // *Obesity Reviews*. – 2008. – Vol. 9. – P. 326–339.

УТВЕРЖДАЮ

« 18 » сентября 2018 г.

Заместитель директора ФГБУ  
НИИ пульмонологии ФМБА России  
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор  
С.Н. Авдеев



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

изобретения: « **Устройство мониторингования кашля** »

**Авторы:** доцент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Е.С. Овсянников, ст. преподаватель кафедры цифровых технологий ФКН ФГБОУ ВО «ВГУ» А.В. Максимов, проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, проф. А.В. Будневский, зав. кафедрой цифровых технологий ФКН ФГБОУ ВО «ВГУ» проф. С.Д. Кургалин, специалист отдела прогнозирования, логистики, развития научных исследований и инноваций ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Н.В. Резова

**Патент на изобретение №** 172813 RU, МПК А61В 5/08 (2006.01) А61В 5/113 (2006.01). Устройство мониторингования кашля / Овсянников Е.С., Максимов А.В., Будневский А.В., Кургалин С.Д., Резова Н.В.; правообладатели ФГБОУ ВО "ВГУ", ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России – № 2016148276 заявл. 09.12.2016 ; опубл. 25.07.2017, Бюл. – № 21

**внедрен** в научно-исследовательскую работу ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России

**Получен от внедрения эффект:** повышение эффективности диагностики и терапии хронической обструктивной болезни легких, повышение качества диагностики заболеваний с состояний, сопровождающихся синдромом хронического кашля.

Ответственный за внедрение:

Старший научный сотрудник лаборатории  
интенсивной терапии и дыхательной недостаточности  
ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России  
К.м.н. Нуралиева Г.С.

УТВЕРЖДАЮ

« 18 » \_\_\_\_\_ 2018 г.

Заместитель директора ФГБУ  
НИИ пульмонологии ФМБА России  
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор  
С.Н. Авдеев



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

изобретения: «Устройство для кардиореспираторного анализа и способ оценки кардиореспираторного состояния»

**Авторы:** ассистент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Е.В. Токмачев, ст. преподаватель кафедры цифровых технологий ФКН ФГБОУ ВО «ВГУ» А.В. Максимов, проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, проф. А.В. Будневский, зав. каф. клинической фармакологии НИД ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, проф. Г.А. Батищева, доцент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Е.С. Овсянников, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России А.Я. Кравченко, зав. кафедрой цифровых технологий ФКН ФГБОУ ВО «ВГУ» С.Д. Кургалин.

**Патент на изобретение № 2637917 RU**, МПК А61В 5/0205 (2006.01), А61В 5/0245 (2006.01), А61В 5/1455 (2006.01), G08В 19/00 (2006.01). Устройство для кардиореспираторного анализа и способ оценки кардиореспираторного состояния / Токмачев Р.Е., Максимов А.В., Будневский А.В., Батищева Г.А., Овсянников Е.С., Кравченко А.Я., Кургалин С.Д.; правообладатели ФГБОУ ВО "ВГУ", ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России – № 2016148274 заявл. 09.12.2016; опубл. 07.12.17 Бюл. № 34.

**Внедрен** в научно-исследовательскую работу сотрудников ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России

**Получен от внедрения эффект:** повышение эффективности диагностики и терапии хронической обструктивной болезни легких

Ответственный за внедрение:

Заведующий лаборатории  
интенсивной терапии и дыхательной недостаточности  
ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России  
К.м.н. Царева Н.А.

УТВЕРЖДАЮ

« 10 »                      2018 г.

Заместитель руководителя департамента  
здравоохранения Воронежской области,  
д.м.н., профессор Н.Е. Нехаенко



**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**  
**изобретения: «Устройство мониторингования кашля»**

Авторы: доцент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Е.С. Овсянников, ст. преподаватель кафедры цифровых технологий ФКН ФГБОУ ВО «ВГУ» А.В. Максимов, проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, проф. А.В. Будневский, зав. кафедрой цифровых технологий ФКН ФГБОУ ВО «ВГУ» проф. С.Д. Кургалин, специалист отдела прогнозирования, логистики, развития научных исследований и инноваций ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Н.В. Резова

Патент на изобретение № 172813 RU, МПК А61В 5/08 (2006.01) А61В 5/113 (2006.01). Устройство мониторингования кашля / Овсянников Е.С., Максимов А.В., Будневский А.В., Кургалин С.Д., Резова Н.В.; правообладатели ФГБОУ ВО "ВГУ", ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России – № 2016148276 заявл. 09.12.2016 ; опубл. 25.07.2017, Бюл. – № 21.

внедрен в деятельность медицинских организаций Воронежской области

Получен от внедрения эффект: значимый медико-экономический эффект за счет повышения эффективности диагностики и терапии патологии дыхательной системы у населения Воронежской области

Ведущий советник отдела оказания  
медицинской помощи  
взрослому населению, к.м.н.

Ю.А. Шарапова

УТВЕРЖДАЮ

« 11 » сентября 2018 г.

Заместитель руководителя департамента  
здравоохранения Воронежской области,  
д.м.н., профессор Н.Е. Нехаенко

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

изобретения: «Устройство для кардиореспираторного анализа и способ оценки кардиореспираторного состояния»

Авторы: ассистент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Е.В. Токмачев, ст. преподаватель кафедры цифровых технологий ФКН ФГБОУ ВО «ВГУ» А.В. Максимов, проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, проф. А.В. Будневский, зав. каф. клинической фармакологии НИД ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, проф. Г.А. Батищева, доцент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Е.С. Овсянников, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России А.Я. Кравченко, зав. кафедрой цифровых технологий ФКН ФГБОУ ВО «ВГУ» С.Д. Кургалин.

Патент на изобретение № 2637917 RU, МПК А61В 5/0205 (2006.01), А61В 5/0245 (2006.01), А61В 5/1455 (2006.01), G08В 19/00 (2006.01). Устройство для кардиореспираторного анализа и способ оценки кардиореспираторного состояния / Токмачев Р.Е., Максимов А.В., Будневский А.В., Батищева Г.А., Овсянников Е.С., Кравченко А.Я., Кургалин С.Д.; правообладатели ФГБОУ ВО "ВГУ", ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России – № 2016148274 заявл. 09.12.2016 ; опубл. 07.12.17 Бюл. № 34.

внедрен в деятельность медицинских организаций Воронежской области

Получен от внедрения эффект: значимый медико-экономический эффект за счет повышения эффективности диагностики и терапии патологии сердечной сосудистой и дыхательной систем у населения Воронежской области

Ведущий советник отдела оказания  
медицинской помощи  
взрослому населению, к.м.н.

Ю.А. Шарапова

УТВЕРЖДАЮ

«18» апреля 2018 г.И.О. начальника управления  
здравоохранения Липецкой области,  
д.м.н. Ю.Ю. Шуршуков**АКТ ВНЕДРЕНИЯ****изобретения: « Устройство мониторинга кашля»**

**Авторы:** доцент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Е.С. Овсянников, ст. преподаватель кафедры цифровых технологий ФКН ФГБОУ ВО «ВГУ» А.В. Максимов, проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, проф. А.В. Будневский, зав. кафедрой цифровых технологий ФКН ФГБОУ ВО «ВГУ» проф. С.Д. Кургалин, специалист отдела прогнозирования, логистики, развития научных исследований и инноваций ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Н.В. Резова

**Патент на изобретение №** 172813 RU, МПК А61В 5/08 (2006.01) А61В 5/113 (2006.01). Устройство мониторинга кашля / Овсянников Е.С., Максимов А.В., Будневский А.В., Кургалин С.Д., Резова Н.В.; правообладатели ФГБОУ ВО "ВГУ", ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России – № 2016148276 заявл. 09.12.2016 ; опубл. 25.07.2017, Бюл. – № 21.

**внедрен** в деятельность медицинских организаций Липецкой области

**Получен от внедрения эффект:** значимый медико-экономический и социальный эффект за счет повышения эффективности диагностики и терапии патологии дыхательной системы у населения Липецкой области

Начальник отдела по оказанию специализированной  
медицинской помощи взрослому населению

Г.Н. Левакова

УТВЕРЖДАЮ

«10» апреля 2018 г.И.О. начальника управления  
здравоохранения Липецкой области,  
д.м.н. Ю.Ю. Шуршуков**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

изобретения: «Устройство для кардиореспираторного анализа и способ оценки кардиореспираторного состояния»

**Авторы:** ассистент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Е.В. Токмачев, ст. преподаватель кафедры цифровых технологий ФКН ФГБОУ ВО «ВГУ» А.В. Максимов, проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, проф. А.В. Будневский, зав. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, проф. Г.А. Батищева, доцент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Е.С. Овсянников, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России А.Я. Кравченко, зав. кафедрой цифровых технологий ФКН ФГБОУ ВО «ВГУ» С.Д. Кургалин.

**Патент на изобретение № 2637917 RU**, МПК А61В 5/0205 (2006.01), А61В 5/0245 (2006.01), А61В 5/1455 (2006.01), G08В 19/00 (2006.01). Устройство для кардиореспираторного анализа и способ оценки кардиореспираторного состояния / Токмачев Р.Е., Максимов А.В., Будневский А.В., Батищева Г.А., Овсянников Е.С., Кравченко А.Я., Кургалин С.Д.; правообладатели ФГБОУ ВО "ВГУ", ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России – № 2016148274 заявл. 09.12.2016 ; опубл. 07.12.17 Бюл. № 34.

**внедрен** в деятельность медицинских организаций Липецкой области

**Получен от внедрения эффект:** значимый медико-экономический эффект за счет повышения эффективности диагностики и терапии патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем у населения Липецкой области

Начальник отдела по оказанию специализированной  
медицинской помощи взрослому населению

 Г.Н. Леваикова

СОГЛАСОВАНО  
 Проректор по УР ФГБОУ ВО ВГМУ  
 им. Н.И. Бурденко Минздрава России  
 Болотских В.И.  
 « 25 » 12 2019 г.  
 (МП)

УТВЕРЖДАЮ  
 Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ  
 им. Н.И. Бурденко Минздрава России  
 Будневский А.В.  
 « 25 » 12 2019 г.  
 (МП)

### АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы \_\_\_\_\_  
 «Персонализированный подход к диагностике и лечению хронической  
 обструктивной болезни легких в сочетании с ожирением»  
 (название работы)

Автор: доцент кафедры факультетской терапии, к.м.н. Овсянников Евгений Сергеевич

(Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя – профессора кафедры факультетской  
 терапии, д.м.н. Кравченко А.Я.

(должность, Ф.И.О)

и членов комиссии: доцента кафедры факультетской терапии, к.м.н.  
 Дробышевой Е.С., доцента кафедры факультетской терапии, к.м.н. Гречкина  
 В.И.

(должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в  
 образовательном процессе кафедры факультетской терапии

Получен от внедрения эффект: расширение представления о ХОБЛ в  
 сочетании с ожирением на практических занятиях со студентами и  
 ординаторами с обсуждением вопросов дифференцированного подхода к  
 диагностике и лечению с целью повышения эффективности лечения,  
 уменьшения выраженности клинических проявлений, улучшения качества  
 жизни больных, снижения сроков госпитализации и нетрудоспособности

(конкретные результаты внедрения)

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской  
 работы: 10 (Кравченко А.Я., Провоторов В.М., Дробышева Е.С., Гречкин  
 В.И., Шаповалова М.М., Перцев А.В., Феськова А.А., Токмачев Р.Е., Шкатова  
 Я.С., Ромашов Б.Б.)

(количество, Ф.И.О.)

Председатель:

Кравченко А.Я.

Члены комиссии:

Дробышева Е.С.

Гречкин В.И.

СОГЛАСОВАНО  
 Проректор по УР ФГБОУ ВО ВГМУ  
 им. Н.Н. Бурденко Минздрава России  
 Волотский В.И.  
 « 20 » 2019 г.  
 (МП)

УТВЕРЖДАЮ  
 Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ  
 им. Н.Н. Бурденко Минздрава России  
 Будневский А.В.  
 « 20 » 2019 г.  
 (МП)

### АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы  
 «Персонализированный подход к диагностике и лечению хронической  
 обструктивной болезни легких в сочетании с ожирением»

(название работы)

Автор: доцент кафедры факультетской терапии, к.м.н. Овсянников Евгений  
 Сергеевич

(Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя – зав. кафедрой терапевтических дисциплин  
 ИДПО, д.м.н. профессор Бурлачук В.Т.

(должность, Ф.И.О)

и членов комиссии: профессора кафедры терапевтических дисциплин ИДПО,  
 д.м.н. Прозоровой Г.Г., доцента кафедры терапевтических дисциплин ИДПО,  
 к.м.н. Трибунцевой Л.В.

(должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в  
 образовательном процессе кафедры терапевтических дисциплин ИДПО

Получен от внедрения эффект: расширение представления о ХОБЛ в  
 сочетании с ожирением на практических занятиях и лекциях с обсуждением  
 вопросов дифференцированного подхода к диагностике и лечению с целью  
 повышения эффективности лечения, уменьшения выраженности клинических  
 проявлений, улучшения качества жизни больных, снижения сроков  
 госпитализации и нетрудоспособности

(конкретные результаты внедрения)

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской  
 работы: 10 (Прозорова Г.Г., Трибунцева Л.В., Черницын И.М., Кожевникова  
 С.А., Чеснокова И.В., Волынкина А.П., Мироненко И.И., Стадченко А.А.,  
 Олышева И.А., Иванова Г.Н.)

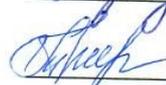
(количество, Ф.И.О.)

Председатель:

  
 Бурлачук В.Т.

Члены комиссии:

  
 Прозорова Г.Г.

  
 Трибунцева Л.В.

СОГЛАСОВАНО  
 Проректор по УР ФГБОУ ВО ВГМУ  
 им. Н.Н. Бурденко Минздрава России  
 Болотских В.И.  
 « 25 » \_\_\_\_\_ 2019 г.  
 (МП)

УТВЕРЖДАЮ  
 Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ  
 им. Н.Н. Бурденко Минздрава России  
 Будневский А.В.  
 « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.  
 (МП)

### АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы \_\_\_\_\_  
 «Персонализированный подход к диагностике и лечению хронической  
 обструктивной болезни легких в сочетании с ожирением»  
 (название работы)

Автор: доцент кафедры факультетской терапии, к.м.н. Овсянников Евгений  
 Сергеевич

(Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя – заведующей кафедрой поликлинической  
 терапии, д.м.н. профессора Зуйковой А.А.

(должность, Ф.И.О)

и членов комиссии: профессора кафедры поликлинической терапии, д.м.н.  
 Есиной Е.Ю., доцента кафедры поликлинической терапии, к.м.н. Страховой  
 Н.В.

(должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в  
 образовательном процессе кафедры поликлинической терапии

Получен от внедрения эффект: расширение представления о ХОБЛ в  
 сочетании с ожирением на практических занятиях со студентами и  
 ординаторами с обсуждением вопросов дифференцированного подхода к  
 диагностике и лечению с целью повышения эффективности лечения,  
 уменьшения выраженности клинических проявлений, улучшения качества  
 жизни больных, снижения сроков госпитализации и нетрудоспособности

(конкретные результаты внедрения)

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской  
 работы: 11 (Бабкин А.П., Есина Е.Ю., Петрова Н.Н., Красноруцкая О.Н.,  
 Добрынина И.С., Посметьева О.С., Страхова Н.В., Котова Ю.А., Шевцова  
 В.И., Муравицкая М.Н., Ханина Е.А.)

(количество, Ф.И.О.)

Председатель:

\_\_\_\_\_  
 Зуйкова А.А.

Члены комиссии:

\_\_\_\_\_  
 Есина Е.Ю.

\_\_\_\_\_  
 Страхова Н.В.

СОГЛАСОВАНО  
Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ  
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Будневский А.В.  
« 25 » 20 19 г.  
(МП)

УТВЕРЖДАЮ  
Главный врач БУЗ ВО ВГКБСМП №1

Банин И.Н.  
« 25 » 20 19 г.  
(МП)

### АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы «Персонализированный подход к диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ожирением»

(название работы)

Автор: доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, к.м.н. Овсянников Евгений Сергеевич

(Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя: зам. главного врача по организационно-методической работе БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» Натарова А.А.

(должность, Ф.И.О)

и членов комиссии заведующей пульмонологическим отделением БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» Шегиды Ю.В., врача-пульмонолога БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» Багмутовой М.В.

(должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в работе пульмонологического отделения ЛПУ

Получен от внедрения эффект: повышение эффективности лечения ХОБЛ, уменьшение выраженности клинических проявлений, улучшение качества жизни больных, снижение сроков госпитализации и нетрудоспособности

(конкретные результаты внедрения)

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской работы: 5 (Шегиды Ю.В., Багмутова М.В., Резова Н.В., Панкова Г.Н., Федосеев А.В.)

(количество, Ф.И.О.)

Председатель:

 Натаров А. А.

Члены комиссии:

 Шегиды Ю.В.

 Багмутова М.В.

СОГЛАСОВАНО  
 Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ  
 им. Н.Н. Бурденко Минздрава России  
 Будневский А.В.  
 « 25 » 2019 г.  
 (МП)

УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач БУЗ ВО ВГКБСМП №8  
 « 25 » 2019 г.  
 Попов С.С.  
 (МП)

### АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы «Персонализированный подход к диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ожирением»  
 (название работы)

Автор: доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, к.м.н. Овсянников Евгений Сергеевич  
 (Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя: зам. главного врача по клиничко-экспертной работе БУЗ ВО «ВГКБСМП №8» Деркачевой О.Ю.  
 (должность, Ф.И.О)

и членов комиссии заведующей пульмонологическим отделением БУЗ ВО «ВГКБСМП №8» Сулеймановой Л.С., заведующей терапевтическим отделением БУЗ ВО «ВГКБСМП №8» Таршиловой Ю.В.  
 (должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в работе пульмонологического, терапевтического отделения ЛПУ

Получен от внедрения эффект: повышение эффективности лечения ХОБЛ, уменьшение выраженности клинических проявлений, улучшение качества жизни больных, снижение сроков госпитализации и нетрудоспособности  
 (конкретные результаты внедрения)

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской работы: 5 (Сулейманова Л.С., Косенко А.И., Степанов А.П., Таршилова Ю.В., Семенова А.А.)  
 (количество, Ф.И.О.)

Председатель:

 Деркачева О.Ю.

Члены комиссии:

 Сулейманова Л.С.

 Таршилова Ю.В.

СОГЛАСОВАНО  
 Проректор по НИИ ФГБОУ ВО ВГМУ  
 им. Н.Н. Бурденко Минздрава России  
 Будневский А.В.  
 « 20 / 19 г. (МП)

УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач БУЗ ВО ВГКП №7  
 Юшков А.А.  
 « 20 / 19 г. (МП)

### АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы  
 «Персонализированный подход к диагностике и лечению хронической  
 обструктивной болезни легких в сочетании с ожирением»  
 (название работы)

Автор: доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.  
 Бурденко Минздрава России, к.м.н. Овсянников Евгений Сергеевич  
 (Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя: зам. главного врача по медицинской части  
 БУЗ ВО ВГКП №7 Крысенковой Н.А.  
 (должность, Ф.И.О)

и членов комиссии заведующей терапевтическим отделением узких  
 специальностей БУЗ ВО ВГКП №7 Игнатченко Н.Н., врача-пульмонолога  
 БУЗ ВО ВГКП №7 Раздайбединой И.А.  
 (должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в работе  
отделений общей врачебной практики ЛПУ

Получен от внедрения эффект: повышение эффективности лечения ХОБЛ,  
 уменьшение выраженности клинических проявлений, улучшение качества  
 жизни больных, снижение сроков госпитализации и  
 нетрудоспособности  
 (конкретные результаты внедрения)

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской  
 работы: 6 (Раздайбедина И.А., Смирнова О.А., Карпов А.Н., Щербакова Т.В.,  
 Князева О.В., Косачева Т.И.)  
 (количество, Ф.И.О.)

Председатель:

Н.А. Крысенкова  
 Крысенкова Н.А.

Члены комиссии:

Игнатченко Н.Н.  
 Игнатченко Н.Н.  
И.А. Раздайбедина  
 Раздайбедина И.А.

## **ПРОГРАММА ЛЕГОЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

Программа легочной реабилитации включает обучение пациентов, рекомендации по отказу от курения, дозированную физическую нагрузку, диетические рекомендации.

### **Обучение пациентов.**

В течение 1 недели проводится обучение пациентов в группах по 4–5 человек – семинарские занятия продолжительностью 1,5 часа. На занятиях обсуждаются следующие темы: определение ХОБЛ, факторы развития и прогрессирования заболевания, патоморфология, патогенез и патофизиология, диагностика: симптомы, физикальное обследование, спирометрия, мониторинг течения заболевания; лекарственное лечение ХОБЛ вне обострения – цели и задачи, группы лекарственных средств, способы применения и дозы, побочные действия, индивидуальные схемы фармакотерапии; обострение ХОБЛ – определение, диагностика, оценка тяжести, профилактика обострений; нефармакологическое лечение ХОБЛ.

### **Рекомендации по отказу от курения для больных ХОБЛ.**

1. Беседа о вреде курения, проблеме табачной зависимости с каждым курильщиком табака при каждом контакте с врачом.
2. Практические советы по отказу от курения каждому курильщику табака при каждом контакте с врачом.
3. С учетом имеющихся противопоказаний, подобрать для каждого курильщика табака форму никотинзамещающей терапии в виде никотиновой жевательной резинки или ингалятора, или назального спрея или накожного аппликатора, или подъязычных таблеток или пластинок, обеспечить правильное использование никотинзамещающих препаратов.

**Рекомендации по питанию для больных ХОБЛ.** Профилактическая направленность питания при ХОБЛ заключается в соблюдении больными рационального (здорового) питания с учетом следующих особенностей:

1. Содержание белка в рационе должно быть на верхней границе или чуть выше нормы питания здорового человека, причем не менее 55,0% от общего количества белка должны составлять белки животного происхождения за счет молочных продуктов и молока, рыбных продуктов и рыбы, мясных продуктов и мяса, яиц.

2. Содержание жиров в рационе должно быть на верхней границе или чуть выше нормы питания здорового человека для обеспечения достаточной энергоценности питания. Источники жиров – молочные продукты (сметана, сливки, кисломолочные напитки), коровье масло, мягкие (наливные) маргарины, растительные масла, умеренно жирная и жирная морская рыба, содержащая в достаточном количестве омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

3. Питание не должно иметь углеводной направленности. Источники углеводов – фрукты, ягоды и овощи, хлеб из муки грубого помола, а также из пророщенного зерна, дробленого зерна, с частично сохраненными оболочками круп, варенья, меда, шоколада.

4. Содержание белков 90-100 г, жиров 90 г (в том числе 25 г растительных), углеводов 400 г (в том числе 100 г сахара).

5. Энергетическая ценность диеты 2700-2800 ккал.

6. Увеличение потребления витаминов А, С, Е, бета-каротина, минеральных веществ – натрия, калия, кальция, магния, железа, фосфора.

7. Потребление поваренной соли не более 6 г в сутки.

8. Кулинарная обработка пищи с умеренным механическим воздействием на желудочно-кишечный тракт и умеренной стимуляцией желез внутренней секреции.

9. Температура потребляемой пищи – 20-65<sup>0</sup>С.

10. Режим питания дробный: 5-6 раз в день с распределением суточной энергоценности в течение дня – 1-й завтрак – 20,0%, 2-й завтрак – 10,0%, обед – 35,0%, полдник – 10,0%, ужин – 20,0%, 2-й ужин – 5,0% калорийности).

11. Свободная жидкость – 1,5-2 л в сутки.

12. Активное использование в рационе антиоксидантов, содержащихся в ярких фруктах и овощах, таких как помидоры, перец, морковь и т.д.

13. Необходимо исключить или ограничить потребление трудноперевариваемых продуктов – бараний и говяжий жиры, бобовые, гидрогенизированные жиры (гидрожир, кулинарные жиры, твердые маргарины), жилистое или жирное мясо, колбасы сырокопченые, газированные напитки.

### **Методика проведения физических тренировок у больных ХОБЛ.**

1. Физические тренировки проводятся в стадии ремиссии ХОБЛ.
2. Статические, динамические дыхательных упражнения, звуковая гимнастики.
3. Диафрагмальное дыхание («дыхание животом») – динамические упражнения с форсированным удлиненным выдохом.
4. Физические упражнения на увеличение силы верхних и нижних групп мышц.
5. Все физические упражнения необходимо выполнять с умеренной интенсивностью.
6. Дыхательных и общетонирующие упражнения в соотношении 1:1; 1:2.
7. Общетонирующие упражнения и физические упражнения на расслабление мышц в соотношении 2:1; 3:1.
8. Выполнение физических упражнений в быстром темпе с натуживанием, задержкой дыхания противопоказано.
9. Физические упражнения прекращают выполнять при появлении выраженной одышки, чувства нехватки воздуха, ощущения тяжести в груди.
10. Адекватность физической нагрузки определяют по частоте сердечных сокращений, уровню артериального давления, периоду восстановления.

### **Методические рекомендации по выполнению комплекса физических упражнений для больных ХОБЛ.**

1. Физические упражнения выполнять 1 раз в день, дыхательные упражнения – 2 раза в день натощак или через 2 часа после приема пищи.
2. Дыхание должно быть носовое, кроме упражнения, в котором рекомендован выдох через рот.
3. Регулировать дыхание при дыхательных упражнениях с помощью счета про себя: 1-2 – вдох; 3 – пауза; 4-7 – выдох, 8 – пауза.
4. Регулировать дыхание при ходьбе – с помощью шагов: 1,2 – вдох, 3-6 – выдох.
5. Самостоятельно оценивать адекватность физической нагрузки сразу после выполнения упражнений: учащение пульса не более чем на 15 ударов в минуту; повышение артериального давления не более чем на 15 мм рт. ст., возвращение исследуемых показателей к исходным значениям к 6-8 минуте после упражнений.
6. Лечебный контроль состояния через 2, 4, 6 и 8 недель после начала занятий.
7. Пешие прогулки по ровной и пересеченной местности длительностью 30-45 минут 5-6 раз в неделю.
8. Подъемы и/или спуски по лестнице в медленном и/или среднем темпе 1-2 раза в день.