

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Воронеж-2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Будневский Андрей Валериевич

Официальные оппоненты:

Зайцев Андрей Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, главный пульмонолог.

Урясьев Олег Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, заведующий кафедрой.

Кароли Нина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, профессор.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 22 мая 2020 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10 и на сайте университета: <http://vrngmu.ru/>.

Автореферат разослан « ___ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.м.н.



Звягин Александр Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Авдеев С.Н. и соавт., 2017; Айсанов З.Р. и соавт., 2017; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2019). 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 (Lozano R. et al., 2012). Распространённость ХОБЛ, заболеваемость и смертность варьируют как между странами, так и между группами населения внутри отдельных стран. На основании результатов, полученных в программе 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% (Adeloye D. et al., 2015). С увеличением курения в развивающихся странах, а также общим постарением популяции, согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения 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 (Adeloye D. et al., 2015).

Пациенты с ХОБЛ часто имеют коморбидные заболевания, такие как остеопороз, анемия, сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, которые патогенетически связаны с ХОБЛ (Кароли Н.А., 2018; Bernardo I.S. et al., 2015). Эта коморбидная патология влияет на состояние здоровья пациентов с ХОБЛ и исход заболевания (GOLD, 2019). 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 (Bonsaksen T. et al., 2016). 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. 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 (Кытикова О.Ю., 2017; Саморукова Е.И. и соавт., 2014). Однако полученные результаты являются довольно противоречивыми. В некоторых работах сообщалось о менее выраженной одышке и лучшей переносимости физической нагрузки у больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела при одной и той же степени бронхиальной обструкции (Ora J. et al., 2009). 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. Наконец, по некоторым данным избыточный вес и ожирение связаны с лучшим прогнозом в плане выживаемости и снижения

смертности у пациентов с ХОБЛ – так называемый «парадокс ожирения» (особенно у пациентов с тяжелой ХОБЛ) (Yamauchi Y. et al., 2014). Распространяется ли этот феномен и на клинико-функциональные параметры ХОБЛ еще недостаточно изучено.

Степень разработанности темы исследования.

Несмотря на имеющиеся результаты экспериментальных работ с выявлением эффектов гипоксии в клеточных культурах адипоцитов, а также данные немногочисленных клинических исследований, степень, в которой продукция жировой ткани и высвобождение воспалительных цитокинов способствует хроническому системному воспалительному синдрому у больных ХОБЛ, требует дальнейшего изучения (Wolk R. et al., 2016).

В GOLD пересмотра 2019 г. внимание уделено лечению и профилактике ХОБЛ с акцентом на нефармакологические подходы, а именно легочной реабилитации. Полноценная программа легочной реабилитации должна включать обучение пациентов, антитабачные программы, физическую тренировку и консультации по питанию (Zeng Y. et al., 2018). Физические тренировки при ХОБЛ включают общие физические упражнения и тренировку дыхательных мышц (Кожевникова С.А. и соавт., 2017; Basso-Vanelli R.P. et al., 2016). 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 том числе 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 клиничко-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» (α 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 аппаратно-программного 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 отсутствии 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 ЭБМ ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России).

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 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. 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 ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

По итогам XX Московского международного салона изобретений и инноваций «АРХИМЕД-2017» получена золотая медаль за разработку «Персонафицированная 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, поликлинической терапии, терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (при проведении практических занятий и в лекционном курсе), применяются в практической деятельности учреждений здравоохранения Воронежской области (БУЗ ВО ВГКБСМП № 1, БУЗ ВО ВГКБСМП № 8, БУЗ ВО ВГКП № 7), Липецкой области (ГУЗ ГП № 4), а также ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России (г. Москва).

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; 2 патента на изобретение, 1 патент на полезную модель, 3 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ).

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы 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 1. 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.

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

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 САТ и/или mMRC).

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 $18,5 \text{ кг/м}^2$; 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, утвержденной на XII Всесоюзном съезде терапевтов (1935 г.)), гепатит независимо от причины, цирроз печени, хроническая болезни почек 2 стадии и выше (по классификации Kidney Disease: Improving Global Outcomes); 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 или острое нарушение мозгового кровообращения, 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).

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).

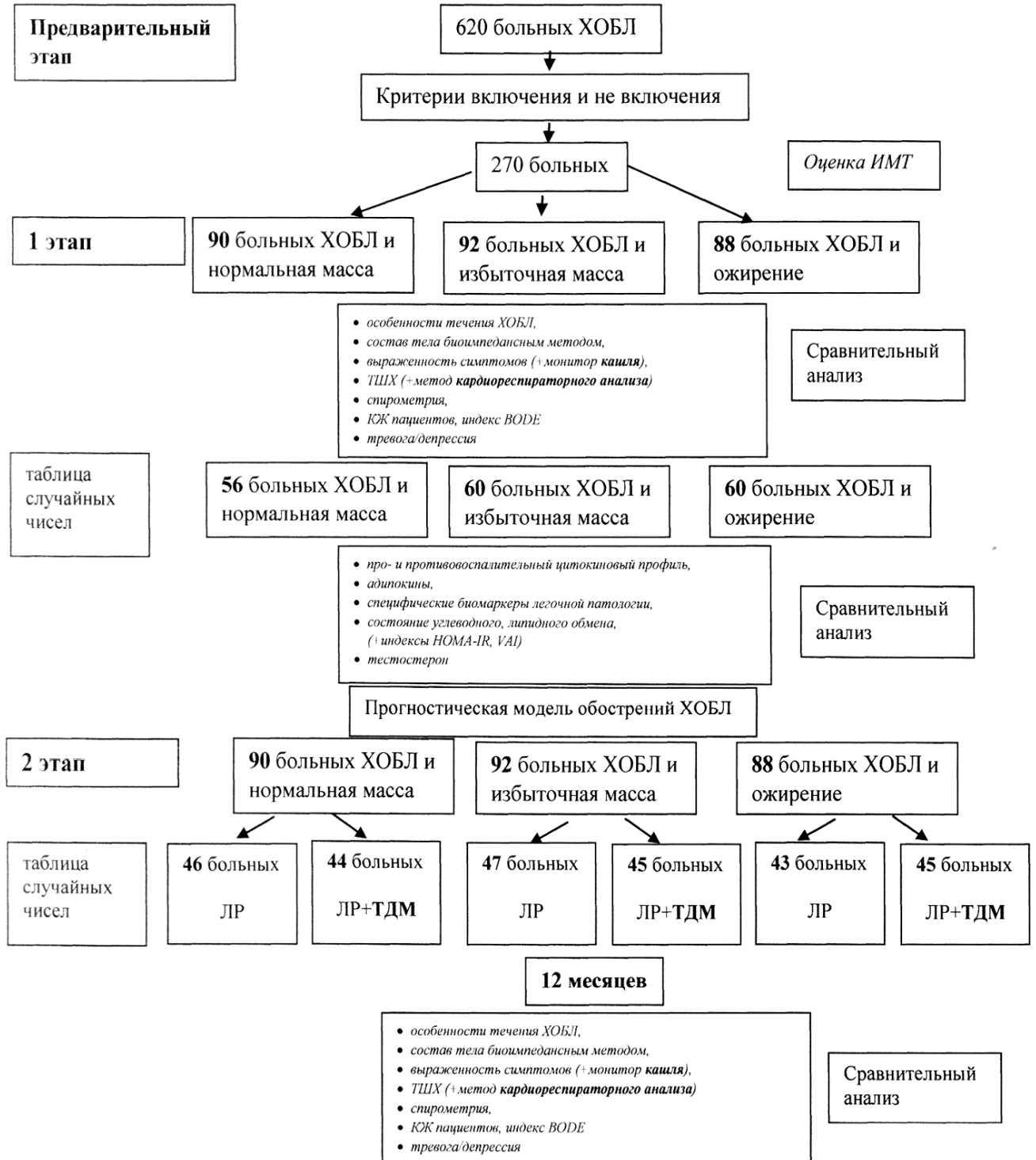


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 программ легочной реабилитации и тренировки дыхательной мускулатуры с применением дыхательного тренажера у пациентов с ХОБЛ с нормальной массой тела, избыточной массой тела, ожирением в течение 12 месяцев наблюдения, а именно особенности течения, выраженность симптомов ХОБЛ, антропометрические параметры, включая композиционный состав тела, показатели спирометрии, толерантность к физической нагрузке, наличие и выраженность тревоги/депрессии, КЖ пациентов с ХОБЛ.

Характеристика пациентов на первом этапе исследования

Для решения поставленных задач было сформировано 3 основных группы исследования. Основным классифицирующим признаком был ИМТ: 18,5-24,99 кг/м² – нормальная масса тела, 25-29,9 кг/м² – избыточная масса тела, 30 и более кг/м² – ожирение. Таким образом, 270 больных ХОБЛ, изначально включенных в исследование, были распределены в 3 группы: 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 ± 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 ± 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 ± 5,96 лет). Исследуемые группы были сопоставимы по основным социально-демографическим показателям (пол, возраст, уровень образования, семейный статус, профессиональная занятость), используемой медикаментозной терапии ХОБЛ.

Характеристика пациентов на втором этапе исследования

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 базисную медикаментозную терапию ХОБЛ и участвовали в программе легочной реабилитации (ЛР), пациентам подгрупп «В» наряду с вышеуказанным проводились и тренировки дыхательной мускулатуры (ТДМ).

Таким образом, 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 ± 9,34 лет). 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 ± 8,75 лет). 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). 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). 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 $62,88 \pm 6,02$ лет). 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 $63,0 \pm 5,97$ лет).

Попарно подгруппы 1А и 1В, 2А и 2В, 3А и 3В были сопоставимы по основным социально-демографическим показателям, используемой медикаментозной терапии ХОБЛ, частоте обострений, выраженности симптомов ХОБЛ, антропометрическим параметрам, включая композиционный состав тела, показателям спирометрии, толерантности к физической нагрузке, выраженности тревоги/депрессии, компонентам качества жизни пациентов.

Для ЛР использовалась программа, разработанная с учетом международного и отечественного опыта, неоднократно применявшаяся в других исследованиях у больных ХОБЛ, продемонстрировавшая свою эффективность и безопасность, и включала обучение пациентов, рекомендации по отказу от курения, дозированную физическую нагрузку, диетические рекомендации (Айсанов З.Р. и соавт., 2017; Будневский А.В. и соавт., 2016; Кожевникова С.А. и соавт., 2017; GOLD, 2018; Nici L. et al., 2006;).

Тренировки дыхательной мускулатуры осуществлялись с использованием дыхательного тренажера Threshold Inspiratory Muscle Trainer (Threshold IMT) (Respironics Respiratory Drug Delivery Ltd., Великобритания) (Weiner P. et al., 2004). Всем больным на начальном этапе, а также спустя 12 месяцев, проводилась оценка S-Index (Strength index) с помощью пикфлоуметра POWERbreathe K5 (POWERbreathe International Ltd., Великобритания) (Minahan C., et al., 2015). Во время самой тренировки 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 H₂O 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. Тренировка прекращалась по выполнению 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.

Методы исследования

Течение ХОБЛ оценивали по числу обострений за последние 12 месяцев, 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).

Антропометрию с измерением роста, массы тела, окружности талии (ОТ) (в см), окружности бедер (ОБ) (в см) проводили по стандартной методике. Анализ композиционного состава тела больных ХОБЛ проводился с помощью анализатора жировой массы BC-555 (Tanita Corporation, Токио, Япония) методом оценки биоимпеданса. Оценивались процентное содержание жира, воды, мышечной и костной массы (Масик Н.П., 2014).

Кроме того, проводили расчет безжировой массы тела (FFM – fat free mass), индекса безжировой массы тела (FFMI – fat free mass index) по формуле (Luo Y. et al., 2016):

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

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

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

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

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

Для оценки выраженности кашля, продукции мокроты, одышки, общей слабости использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Для оценки тяжести одышки использовалась 4-балльная шкала mMRC (modified Medical Research Council). Степень выраженности симптомов ХОБЛ и влияния заболевания на повседневную деятельность пациентов оценивалось с помощью теста оценки ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT), а также опросник The Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire (CCQ) (Айсанов З.Р. и соавт., 2017; Кочетова Е.В., 2017; Aisanov Z.R. et al., 2018; GOLD, 2018).

Всем пациентам в течение 24 часов проводилось мониторирование кашля с использованием разработанного аппаратно-программного комплекса мониторирования кашля (Патент РФ на изобретение № 172 813 U1. 2017). При этом, блок регистрации с расположенными в нем основными элементами и датчиками крепился в проекции мечевидного отростка грудины с помощью ремня с возможностью индивидуального регулирования его длины для плотной фиксации и предотвращения смещения во время мониторирования. Информация с датчиков в режиме реального времени передавалась на микроконтроллер сбора данных, а затем с помощью модуля беспроводной связи по протоколу Bluetooth в смартфон со специально разработанным программным обеспечением. Туда же

поступала 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. Программа Cough_Client - 2.0 устанавливается на смартфон обследуемого пациента, 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 (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RUS 2018614488 от 27.02.2018, свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RUS 2019611543 от 29.01.2019). 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, а так же построить спектральную диаграмму частотных составляющих каждого кашлевого эпизода, и диаграмму распределения кашлевых толчков по времени, зафиксированных за время мониторингования, 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 регистрационных данных обследуемого (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RUS 2018666720 от 20.12.2018).

Спирометрия проводилась с помощью базовой методики с использованием спирометра «Диамант-С» (ЗАО «Диамант», Россия) (Чучалин А.Г., 2014; Miller M.R. et al., 2005). Из определяемых параметров учитывали и использовали для сравнительного анализа по группам и подгруппам постбронходилатационные значения следующих показателей: $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, выраженные в процентах к нормативу для соответствующего возраста, роста и пола (Клемент Р.Ф., 1993).

Исследования цитокинового профиля, адипокинов, биомаркеров легочной патологии, показателей углеводного и липидного обмена, тестостерона в сыворотке венозной крови проводили на базе НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Уровни показателей провоспалительного профиля – ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реактивов «ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-8-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-4-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-10-ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-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 (Nucult biotech, Нидерланды). Количественное определения 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 общего холестерина в сыворотке крови 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 определения 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).

Для оценки толерантности к физической нагрузке использовался тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) с определением пройденного расстояния в метрах (6MWD - six-minute walk distance) (Отс О.Н. и соавт., 2012), которую сравнивали с должным показателем (6MWD_i) путем определения отношения 6MWD/6MWD_i, выраженного в процентах. 6MWD_i вычисляли по нижеприведенным формулам, которые учитывают пол, возраст, ИМТ (Чикина С.Ю., 2015; Enright P.L., Sherrill D.L., 1998):

6MWD_i для мужчин = 1140-5,61 x ИМТ-6,94 x возраст;

6MWD_i для женщин = 1017-6,24 x ИМТ-5,83 x возраст.

При проведении ТШХ использовалось разработанное устройство для кардиореспираторного анализа (Патент РФ на изобретение № 2 637 917. 2017). Корпус устройства выполнен в виде телескопической трости, на конце которой установлен колесный блок с датчиком подсчета оборотов колеса. Блок управления закреплен на одном из колен трости и снабжен жидкокристаллическим дисплеем, тумблером включения/отключения, и кнопкой обнуления показаний. Инфракрасный пульсоксиметрический датчик установлен на рукояти трости. 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. 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 кабелю на внешний персональный компьютер, где происходит их визуализация в виде графиков и сохранение в базе данных.

Качество жизни пациентов оценивалось с помощью валидизированного неспецифического общего краткого опросника оценки статуса здоровья – Short Form Medical Outcomes Study 36 (SF-36) (Чушкин М.И. и соавт., 2009).

Оценка выраженности тревоги и депрессии проводилась с помощью госпитальная шкала тревоги и депрессии The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Бут-Гусаим В.В., 2013)

Интегральный прогностический индекс BODE рассчитывался с учетом следующих показателей: ОФВ₁, 6MWD, выраженность одышки по шкале mMRC, ИМТ (Кочетова Е.В., 2016).

Индекс висцерального ожирения (VAI - Visceral Adiposity Index) рассчитывался по следующим формулам (Pérez Á.N. et al., 2018):

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

Женщины: $VAI = (OT/36.58 + (1,89 \times ИМТ)) \times (ТГ/0,81) \times (1,52/ЛПВП)$

Для оценки инсулинорезистентности всем пациентам был рассчитан индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле (Bhosle D. et al., 2016): $HOMA-IR = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$.

В соответствии с задачами и дизайном исследования антропометрические показатели, композиция организма, особенности течения ХОБЛ, выраженность симптомов, в том числе мониторинг кашля, показатели спирометрии, выраженность тревоги и 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.

Математическая и статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью нормализованных коэффициентов эксцесса и асимметрии. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – 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 χ^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. Все величины переводились в значения, принятые в системе единиц СИ. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты сравнительного анализа клинических, лабораторных, инструментальных параметров у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

По частоте обострений ХОБЛ за предыдущий год, не потребовавших госпитализации, группы больных ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела, также как и больных ХОБЛ с избыточной массой тела и ожирением достоверно не различались ($p=0,2003$, $p=0,1729$, соответственно). При этом данный показатель у больных ХОБЛ с нормальной массой тела был достоверно выше, чем у больных ХОБЛ и ожирением ($p=0,018$).

Частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ за предыдущий год у больных ХОБЛ с нормальной массой тела была достоверно больше на 61%, чем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела ($p=0,0000$), и на 21% 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 среди последних ($p=0,0031$).

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 выявлено, 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, а также опросникам mMRC, САТ и ССQ эти группы не различались, хотя имелась тенденция к большим значениям по всем параметрам у больных ХОБЛ с нормальной массой тела (таблица 1).

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 САТ и ССQ указанные группы не различались.

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

Показатель	Группа 1 (n=90)	Группа 2 (n=92)	Группа 3 (n=88)	Значение p
САТ, баллы	24,25±10,46	22,77±7,21	23,02±6,86	$p_{1-2}=0,2770$ $p_{2-3}=0,8141$ $p_{1-3}=0,3589$
ССQ, баллы	3,27±1,34	2,99±1,05	3,00±0,92	$p_{1-2}=0,1255$ $p_{2-3}=0,9274$ $p_{1-3}=0,1273$
mMRC, баллы	2,87±0,59	2,67±0,87	2,73±0,75	$p_{1-2}=0,0845$ $p_{2-3}=0,1612$ $p_{1-3}=0,6862$
ВАШ кашель, см	4,89±2,99	4,68±2,89	4,43±2,19	$p_{1-2}=0,6274$ $p_{2-3}=0,5199$ $p_{1-3}=0,2404$
ВАШ одышка, см	8,60±1,44	8,0±1,72 *	7,14±2,32 **, #	$p_{1-2}=0,0128$ $p_{2-3}=0,0056$ $p_{1-3}=0,0000$
ВАШ мокрота, см	4,82±2,75	4,37±2,52	3,97±1,86 **	$p_{1-2}=0,2664$ $p_{2-3}=0,2221$ $p_{1-3}=0,0170$
ВАШ слабость, см	7,70±2,65	7,619±1,65	6,66±2,06 **, #	$p_{1-2}=0,1267$ $p_{2-3}=0,0596$ $p_{1-3}=0,0040$

Примечание: здесь и далее данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение; p_{1-2} – уровень значимости различий 1 и 2 группы, p_{2-3} – уровень значимости различий 2 и 3 группы, p_{1-3} – уровень значимости различий 1 и 3 группы; * - различия между группами 1 и 2 достоверны при $p<0,05$; ** - различия между группами 1 и 3 достоверны при $p<0,05$; # - различия между группами 2 и 3 достоверны при $p<0,05$.

Количество кашлевых толчков (КТ), зафиксированных за период мониторингования с помощью разработанного аппаратно-программного комплекса у больных ХОБЛ с нормальной массой тела было достоверно меньше на 30%, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела ($p=0,0001$) и на 20% 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 (рисунок 2, 3).

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.

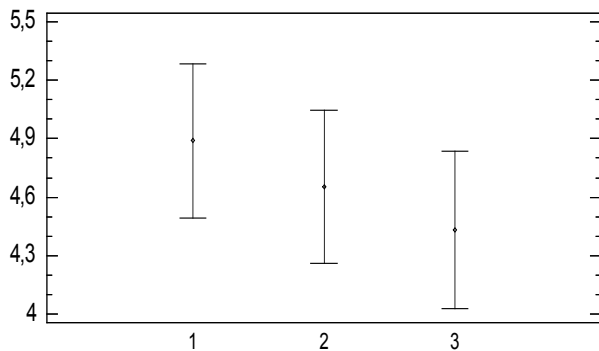


Рисунок 2 – Средние значения выраженности кашля по ВАШ у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: выраженность кашля по ВАШ, см.

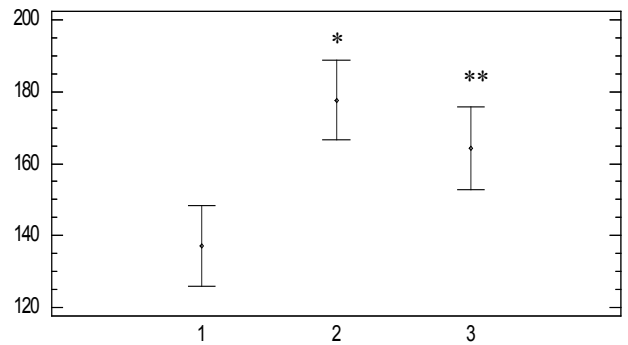


Рисунок 3 – Средние значения КТ у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: КТ, к/с.

Одно из возможных объяснений такого несоответствия может вытекать из различий по характеристиками психологического статуса больных разных групп, в частности по выраженности тревоги и депрессии по опроснику HADS. Так, выраженность тревоги по опроснику HADS у больных ХОБЛ с нормальной массой тела была достоверно выше на 41%, чем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела ($p=0,0061$) и на 38% 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).

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 ($p=0,0017$)), так и психологический компонент здоровья (жизненная активность ($p=0,0023$), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ($p=0,0036$)) (рисунок 4). 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 ($p=0,0266$), интенсивность боли ($p=0,0089$), общее состояние здоровья ($p=0,0493$), а также жизненная активность ($p=0,0086$). Что касается сравнения больных ХОБЛ и ожирением и пациентов с ХОБЛ и избыточной массой тела, то эти группы различались только по шкале опросника SF-36 ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, в сторону более лучших значений у больных ХОБЛ и ожирением ($p=0,0001$).

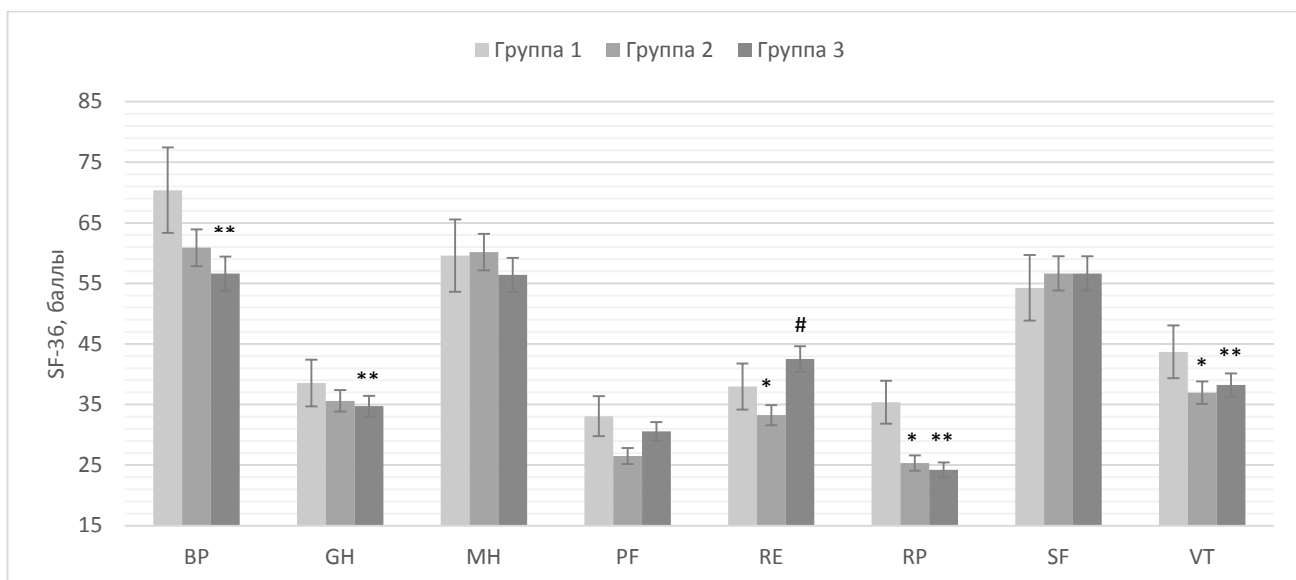


Рисунок 4 – Сравнительная характеристика результатов оценки качества жизни по опроснику SF-36 у больных в исследуемых группах. Примечание: группа 1 – больные ХОБЛ с нормальной массой тела, группа 2 - больные ХОБЛ с избыточной массой тела, группа 3 - больные ХОБЛ и ожирением; PF - Physical Functioning (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). * - различия между группами 1 и 2 достоверны при $p<0,05$; ** - различия между группами 1 и 3 достоверны при $p<0,05$; # - различия между группами 2 и 3 достоверны при $p<0,05$.

Из параметров спирометрии особое внимание при проведении сравнительного анализа было уделено диагност-специфическим и прогноз-определяющим показателям – $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$.

По результатам исследования у больных ХОБЛ и ожирением $ОФВ_1$ статистически достоверно превышал значения данного параметра у больных

ХОБЛ и избыточной массой тела на 17% ($p=0,0045$), и в еще большей степени у больных ХОБЛ и нормальной массой тела – на 47% ($p=0,0000$) (рисунок 5). 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 на 16% ($p=0,0006$), и на 35% 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).

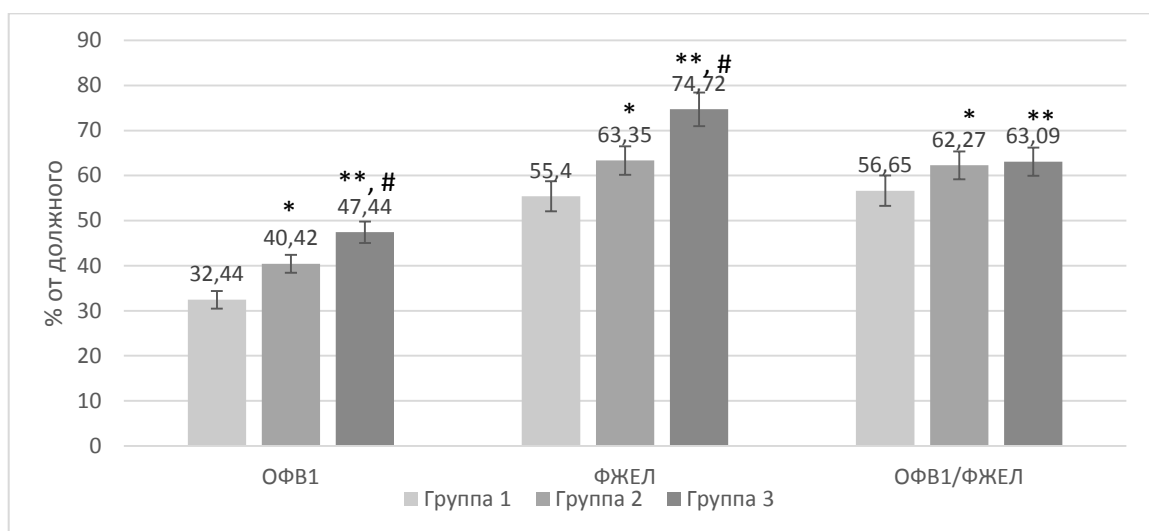


Рисунок 5 – Средние значения параметров спирометрии у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. Примечание: * - различия между группами 1 и 2 достоверны при $p<0,05$; ** - различия между группами 1 и 3 достоверны при $p<0,05$; # - различия между группами 2 и 3 достоверны при $p<0,05$.

Сравнительный анализ композиционного состава тела и антропометрии больных ХОБЛ в исследуемых группах представлен в таблице 2.

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). 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).

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) ($p=0,0000$). Важно отметить, что по % мышц указанные группы не различались ($p=0,5636$). При этом, 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).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика параметров композиционного состава организма больных ХОБЛ в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n=90)	Группа 2 (n=92)	Группа 3 (n=88)	Значение p
ИМТ, кг/м ²	22,02±1,87	26,95±1,63 *	35,95±5,28 ^{**,#}	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{2-3}=0,0000$ $p_{1-3}=0,0000$
FFM, кг	54,49±9,8	61,00±8,65 *	60,89±14,19 ^{**}	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{2-3}=0,9490$ $p_{1-3}=0,0006$
FFMI, кг/м ²	18,48±1,9	21,32±2,78 *	20,89±3,67 ^{**}	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{2-3}=0,4379$ $p_{1-3}=0,0000$
FFMI норм., кг/м ²	19,03±1,73	21,98±2,86 *	21,47±4,44 ^{**}	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{2-3}=0,3541$ $p_{1-3}=0,0000$
% жира	15,75±7,95	21,44±10,92 *	41,54±11,33 ^{**,#}	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0000$ $p_{1-3}=0,0000$
% мышц	48,78±9,64	55,53±9,86 *	47,25±22,84 [#]	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{2-3}=0,0021$ $p_{1-3}=0,5636$
% воды	53,38±3,94	48,19±4,65 *	43,65±11,96 ^{**,#}	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{2-3}=0,0011$ $p_{1-3}=0,0000$
% костной массы	4,09±1,15	3,15±1,51	6,24±4,76 [#]	$p_{1-2}=0,1117$ $p_{2-3}=0,0000$ $p_{1-3}=0,2651$
ОТ, см	86,93 ±13,09	96,34±15,28 *	123,90±11,74 ^{**,#} #	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{2-3}=0,0000$ $p_{1-3}=0,0000$
ОБ, см	95,30 ±5,15	91,74±21,68	101,58±22,91 ^{**,#} #	$p_{1-2}=0,1349$ $p_{2-3}=0,0039$ $p_{1-3}=0,0131$
ОТ/ОБ	0,90 ±0,13	1,14±0,45 *	1,30±0,44 ^{**,#}	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{2-3}=0,0186$ $p_{1-3}=0,0000$

Примечание: * - различия между группами 1 и 2 достоверны при $p<0,05$; ** - различия между группами 1 и 3 достоверны при $p<0,05$; # - различия между группами 2 и 3 достоверны при $p<0,05$.

Группы больных ХОБЛ и избыточной массой тела или 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).

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 группами больных ХОБЛ и нормальной или избыточной массой тела ($p=0,0000$, $p=0,0000$, соответственно). Встречаемость ГБ в группе больных ХОБЛ и ожирением также была достоверно выше по сравнению с группами больных ХОБЛ и нормальной или избыточной массой тела ($p=0,0001$, $p=0,0123$, соответственно) (рисунок 6).

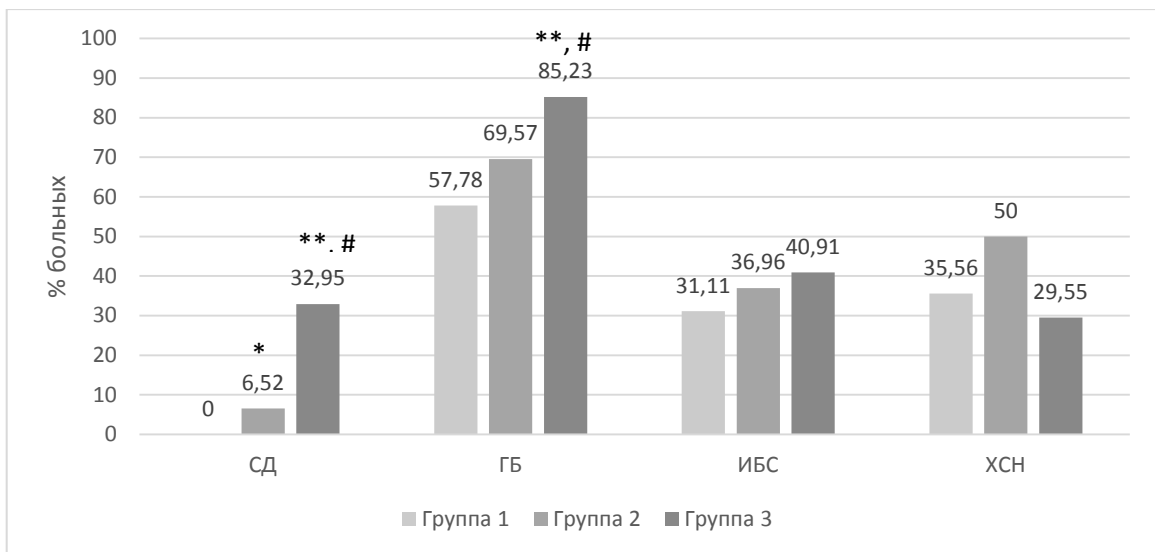


Рисунок 6 – Встречаемость сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ в исследуемых группах. Примечание: * - различия между группами 1 и 2 достоверны при $p<0,05$; ** - различия между группами 1 и 3 достоверны при $p<0,05$; # - различия между группами 2 и 3 достоверны при $p<0,05$.

При оценке параметров углеводного и липидного обмена, адипокинового профиля 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 в указанных группах достоверно не различались (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика параметров углеводного обмена, липидного профиля и уровня адипокинов в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=60)	Группа 3 (n=60)	Значение p
Глюкоза, ммоль/л	5,88±1,20	6,24±1,09 *	7,27±2,70 **, #	p ₁₋₂ =0,0445 p ₂₋₃ =0,0011 p ₁₋₃ =0,0000
Инсулин, мкМЕ/мл	34,02±24,60	33,82±23,80	47,72±32,47 **, #	p ₁₋₂ =0,9571 p ₂₋₃ =0,0014 p ₁₋₃ =0,0019
НОМА-IR	9,45±8,21	9,71±8,37	15,16±10,93 **, #	p ₁₋₂ =0,8322 p ₂₋₃ =0,0003 p ₁₋₃ =0,0001
Резистин, нг/мл	9,54±5,94	7,85±3,90 *	9.64±5,99 #	p ₁₋₂ =0,0276 p ₂₋₃ =0,0214 p ₁₋₃ =0,9133
Лептин, нг/мл	13,32±10,81	24,05±19,69 *	45,58±29,47 **, #	p ₁₋₂ =0,0000 p ₂₋₃ =0,0000 p ₁₋₃ =0,0000
Адипонектин, мкг/мл	132,96±110,1	152,57±125,68	109,69±84,08#	p ₁₋₂ =0,2726 p ₂₋₃ =0,0097 p ₁₋₃ =0,1223
Общий холестерин, ммоль/л	5,44±1,69	6,83±2,47 *	6,20±2,27 **	p ₁₋₂ =0,0000 p ₂₋₃ =0,0821 p ₁₋₃ =0,0127
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,84±1,63	5,22±2,40 *	4,65±2,28 **	p ₁₋₂ =0,0000 p ₂₋₃ =0,1081 p ₁₋₃ =0,0087
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,30	1,07±0,24 *	1,02±0,32 **	p ₁₋₂ =0,0000 p ₂₋₃ =0,2837 p ₁₋₃ =0,0000
Триглицериды, ммоль/л	0,98±0,16	1,17±0,88 *	1,15±0,74 **	p ₁₋₂ =0,0462 p ₂₋₃ =0,8738 p ₁₋₃ =0,0335

Примечание: * - различия между группами 1 и 2 достоверны при p<0,05; ** - различия между группами 1 и 3 достоверны при p<0,05; # - различия между группами 2 и 3 достоверны при p<0,05.

У пациентов с ХОБЛ и ожирением по сравнению с группой больных ХОБЛ с нормальной массой тела 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), лептина (p=0,0000) – достоверно выше. 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 нормальной массой тела были достоверно ниже, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением ($p=0,0003$, $p=0,0000$, соответственно). Индекс VAI у больных ХОБЛ и ожирением был немного выше, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела, однако различия не были статистически достоверны ($p=0,2940$) (рисунок 7).

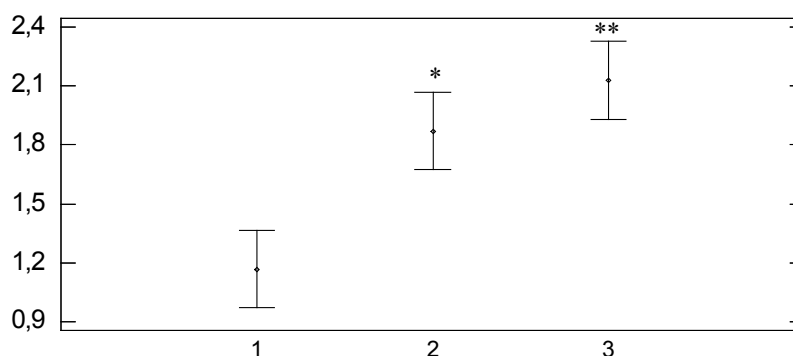


Рисунок 7 – Средние значения индекса VAI у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: индекс VAI.

Уровень тестостерона у больных ХОБЛ и ожирением был достоверно ниже, чем у больных ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела ($p=0,0000$, $p=0,0000$, соответственно). 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 ($p=0,1722$) (рисунок 8). При этом выявлялась обратная корреляционная связь ИМТ и уровня тестостерона ($r = -0,39$, $p=0,0000$).

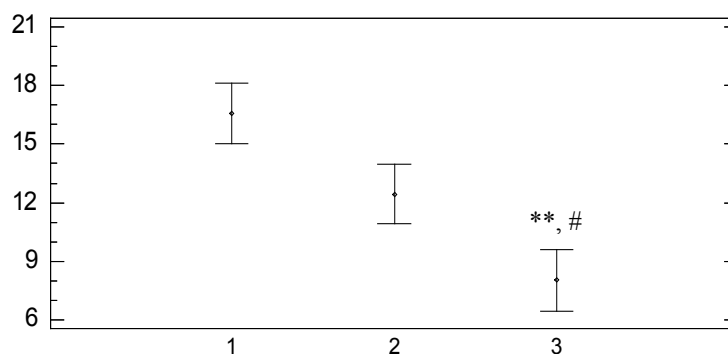


Рисунок 8 – Средние значения уровня тестостерона у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: уровень тестостерона, нмоль/л.

Сравнительная характеристика исследуемых групп по биомаркерам легочной патологии, системного воспаления и цитокинового профиля представлена в таблицах 4, 5.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика результатов оценки биомаркеров легочной патологии, системного воспаления и цитокинового профиля у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=60)	Группа 3 (n=60)	Значение p
α 1-антитрипсин, мкг/л	2780,61±1799,4	2163,98±1453,9 2 *	2823,0±1592,6 #	P ₁₋₂ =0,0133 P ₂₋₃ =0,0047 P ₁₋₃ =0,8688
Эластаза, нг/мл	269,06±215,26	344,73±259,71 *	246,09±200,19 #	P ₁₋₂ =0,0386 P ₂₋₃ =0,0058 P ₁₋₃ =0,4647
Сурфактантный белок D, нг/мл	174,61±98,28	174,43±61,37	175,31±89,62	P ₁₋₂ =0,9884 P ₂₋₃ =0,9395 P ₁₋₃ =0,9612
TNF-R1, пг/мл	147,598±54,353	141,52±45,24	180,14±104,65 **, #	P ₁₋₂ =0,4218 P ₂₋₃ =0,0018 P ₁₋₃ =0,0108
TNF-R2, пг/мл	268,261±103,21	323,26±83,19*	359,35±137,86 **, #	P ₁₋₂ =0,0001 P ₂₋₃ =0,0382 P ₁₋₃ =0,0000
ИЛ-10, пг/мл	170,776±92,839	185,21±59,67	166,11±78,48	P ₁₋₂ =0,2214 P ₂₋₃ =0,0709 P ₁₋₃ =0,7197
ИЛ-4, пг/мл	12,162±9,38573	11,11±7,99	13,19±11,32	P ₁₋₂ =0,4277 P ₂₋₃ =0,1621 P ₁₋₃ =0,5123

Примечание: * - различия между группами 1 и 2 достоверны при $p < 0,05$; ** - различия между группами 1 и 3 достоверны при $p < 0,05$; # - различия между группами 2 и 3 достоверны при $p < 0,05$.

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- γ , ФНО- α , ИЛ-6. И наоборот, уровни α 1-антитрипсина и ИЛ-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- γ , ФНО- α , TNF-R1, TNF-R2. При этом, значения ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 у больных с данных группах достоверно не различались. 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, что может свидетельствовать о менее выраженном повреждении легочной ткани у больных ХОБЛ и ожирением. По уровню сурфактантного белка D исследуемые группы не различались.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика результатов оценки маркеров системного воспаления и цитокинового профиля у больных в исследуемых группах (продолжение)

Показатель	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=60)	Группа 3 (n=60)	Значение p
СРБ, мг/л	0,001 (0,001; 0,4885)	0,1088 (0,001; 0,69185)	0,2794 (0,001; 7,709) **, #	P ₁₋₂ =0,3446 P ₂₋₃ =0,0148 P ₁₋₃ =0,0022
интерферон- γ , пг/мл	0,001 (0,001; 1,379)	5,401 (0,001; 12,76) *	1,6025 (0,001; 9,982) **, #	P ₁₋₂ =0,0000 P ₂₋₃ =0,0031 P ₁₋₃ =0,0029
ФНО- α , пг/мл	0,001 (0,001; 0,001)	0,001 (0,001; 0,5967) *	0,001 (0,001; 0,3507) **	P ₁₋₂ =0,0083 P ₂₋₃ =0,8975 P ₁₋₃ =0,0189
ИЛ-6, пг/мл	22,31 (4,877; 40,85)	32,36 (8,59; 44,81) *	26,3 (8,967; 60,95)	P ₁₋₂ =0,0398 P ₂₋₃ =0,8139 P ₁₋₃ =0,1097
ИЛ-8, пг/мл	20,795 (16,62; 35,41)	19,97 (15,29; 23,1) *	19,72 (16,245; 27,0)	P ₁₋₂ =0,0151 P ₂₋₃ =0,3443 P ₁₋₃ =0,1576

Примечание: данные представлены в виде медианы, в скобках указаны верхний и нижний квартили; * - различия между группами 1 и 2 достоверны при $p < 0,05$; ** - различия между группами 1 и 3 достоверны при $p < 0,05$; # - различия между группами 2 и 3 достоверны при $p < 0,05$.

У больных ХОБЛ и избыточной массой тела по сравнению с больными ХОБЛ и ожирением достоверно выше были уровни эластазы, интерферона- γ . И наоборот, уровни $\alpha 1$ -антитрипсина, TNF-R1, TNF-R2, СРБ были достоверно выше у пациентов с ХОБЛ и ожирением. При этом, значения ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , сурфактантного белка D у больных с данных группах достоверно не различались.

По пройденному расстоянию в ТШХ с применением разработанного устройства кардиореспираторного анализа больные ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела достоверно не различались ($p = 0,7290$) (рисунок 9). При этом, среднее значение отношения $6MWD/6MWD_i$ у больных ХОБЛ с нормальной массой тела было меньше, чем у больных ХОБЛ и избыточной массой тела, но статистически недостоверно ($p = 0,1916$) (рисунок 10).

У больных ХОБЛ и ожирением $6MWD$ было больше, чем у больных ХОБЛ с нормальной массой тела или избыточной массой тела, однако различия также не

были статистически достоверны ($p=0,0794$, $p=0,1150$, соответственно). При этом, среднее значение отношения $6MWD/6MWDi$ у больных ХОБЛ и ожирением было статистически достоверно выше, чем у больных ХОБЛ с нормальной или избыточной массой тела ($p=0,0000$, $p=0,0019$, соответственно). Это определяет важность и необходимость определения именно отношения $6MWD/6MWDi$ как более показательного параметра ТШХ, по сравнению с обычной $6MWD$.

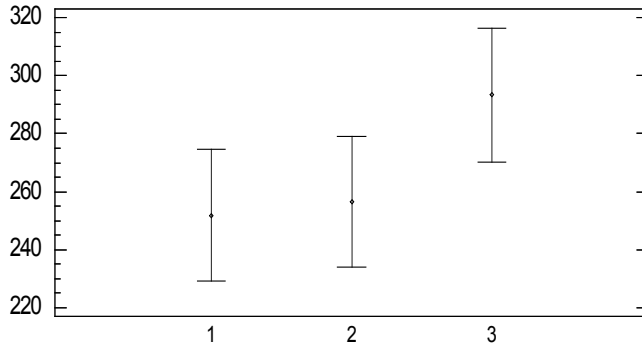


Рисунок 9 – Средние значения $6MWD$ у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: $6MWD$, м.

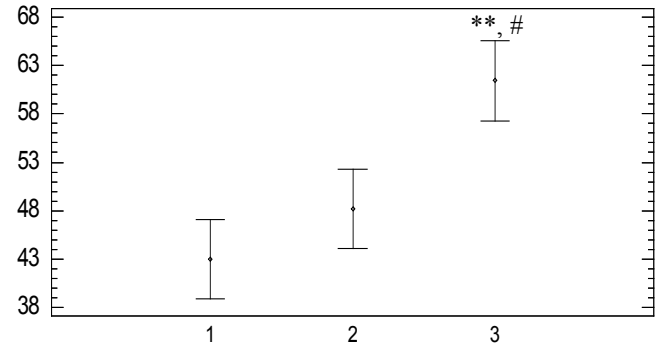


Рисунок 10 – Средние значения $6MWD/6MWDi$ у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: $6MWD/6MWDi$, %.

Наблюдалась прямая корреляция между $6MWD/6MWDi$ и ИМТ ($r=0,53$, $p=0,001$), и еще более выраженная – между $6MWD/6MWDi$ и FFMI ($r=0,87$, $p=0,0000$), что в свою очередь подчеркивает важность определения FFMI у больных ХОБЛ при исследовании композиционного состава тела.

Значения индекса BODE у больных ХОБЛ и нормальной массой тела были на 17% достоверно выше, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела ($p=0,0247$), и на 38% достоверно превышали таковые у больных ХОБЛ с ожирением ($p=0,0000$). Значение индекса BODE у больных ХОБЛ с избыточной массой тела было выше, чем у больных ХОБЛ и ожирением, однако статистически недостоверно ($p=0,0644$) (рисунок 11).

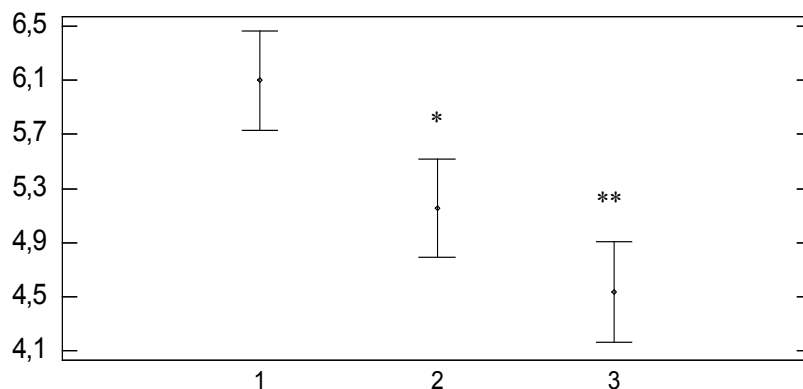


Рисунок 11 – Средние значения индекса BODE у больных ХОБЛ в исследуемых группах и 95,0% LSD интервалы. По оси X: группы больных. По оси Y: индекс BODE, баллы.

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).

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

Где:

COPD AE - COPD Acute Exacerbation – обострения ХОБЛ;

CAT – результат использования 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 за 12 месяцев; COPD AE > 0,5 соответствует высокому риску обострений ХОБЛ – 2 и более за 12 месяцев.

Результаты сравнительной оценки клинической эффективности легочной реабилитации с включением программы тренировки дыхательной мускулатуры у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

По результатам 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, не потребовавших госпитализации ($p=0,9771$; $p=0,2303$, соответственно). У больных ХОБЛ с избыточной массой тела имело место статистически значимое уменьшение частоты обострений ХОБЛ за год, не потребовавших госпитализации, в обеих подгруппах (ЛР и ЛР+ТДМ) на начальном этапе и спустя 12 месяцев ($p=0,0059$).

В отношении частоты госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ за год наблюдения, у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела или ожирением наблюдалось некоторая тенденция к снижению данного показателя вне зависимости от выбора программ ЛР или ЛР+ТДМ, однако различия между подгруппами как на начальном этапе, так и через 12 месяцев, не были статистически достоверными ($p=0,1817$, $p=0,4125$; $p=0,8300$, соответственно).

В отношении влияния программ ЛР на ИМТ, спустя 1 год наблюдения у больных ХОБЛ и нормальной или избыточной массой тела наблюдаются некоторое статистически недостоверное увеличение данного параметра вне зависимости от ЛР или ЛР+ТДМ ($p=0,8745$, $p=0,7185$, соответственно). 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.

Что касается параметров композиционного состава организма, оцениваемых с помощью биоимпедансного метода, то у больных ХОБЛ с нормальной массой

тела статистически значимым было увеличение % мышечной массы в обеих подгруппах ЛР и ЛР+ТДМ через 12 месяцев ($p=0,0000$). У больных ХОБЛ и избыточной массой тела или ожирением ЛР и ЛР+ТДМ оказали одинаковое влияние в виде несущественного повышения % мышечной массы ($p=0,9790$; $p=0,6936$, соответственно). В отношении % жировой ткани, через 12 месяцев у больных ХОБЛ и нормальной массой тела в обеих подгруппах ЛР и ЛР+ТДМ наблюдалось существенное ее уменьшение относительно начального этапа ($p=0,0301$). 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 FFMI ($p=0,0005$), но без явных различий между подгруппами ЛР и ЛР+ТДМ (рисунок 12).

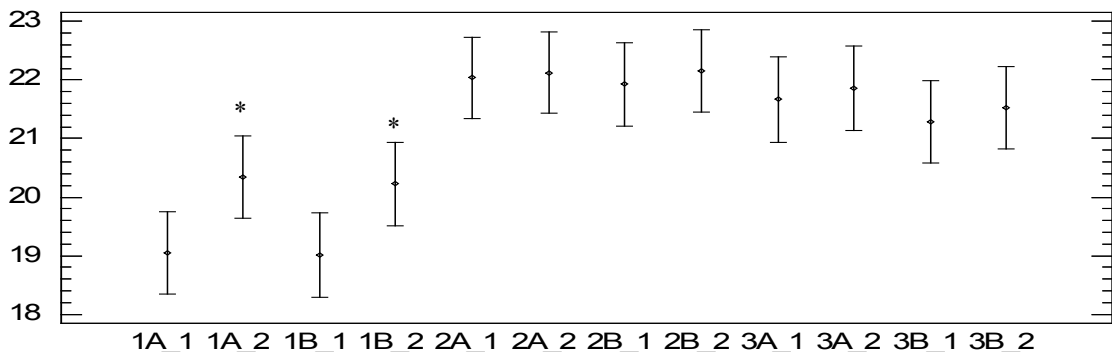


Рисунок 12 – Средние значения нормализованного FFMI на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, у больных в исследуемых подгруппах и 95,0% LSD интервалы. По оси X (здесь и далее): 1A_1 – больные ХОБЛ с нормальной массой тела, которым проводилась только ЛР на начальном этапе, 1A_2 – больные ХОБЛ с нормальной массой тела, которым проводилась только ЛР через 12 месяцев, 1B_1 – больные ХОБЛ с нормальной массой тела, которым проводилась ЛР и ТДМ на начальном этапе, 1B_2 – больные ХОБЛ с нормальной массой тела, которым проводилась ЛР и ТДМ через 12 месяцев, 2A_1 – больные ХОБЛ с избыточной массой тела, которым проводилась только ЛР на начальном этапе, 2A_2 – больные ХОБЛ с избыточной массой тела, которым проводилась только ЛР через 12 месяцев, 2B_1 – больные ХОБЛ с избыточной массой тела, которым проводилась ЛР и ТДМ на начальном этапе, 2B_2 – больные ХОБЛ с избыточной массой тела, которым проводилась ЛР и ТДМ через 12 месяцев, 3A_1 – больные ХОБЛ и ожирением, которым проводилась только ЛР на начальном этапе, 3A_2 – больные ХОБЛ и ожирением, которым проводилась только ЛР через 12 месяцев, 3B_1 – больные ХОБЛ и ожирением, которым проводилась ЛР и ТДМ на начальном этапе, 3B_2 – больные ХОБЛ и ожирением, которым проводилась ЛР и ТДМ через 12 месяцев. По оси Y: нормализованного FFMI, $\text{кг}/\text{м}^2$; * – различия на начальном этапе и через 12 месяцев достоверны при $p<0,05$.

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 ($p=0,0000$) (рисунок 13). Статистически значимым было уменьшение значений данного параметра и в обеих подгруппах больных ХОБЛ с избыточной массой тела, однако через 12 месяцев выраженность одышки по ВАШ у пациентов подгруппы ЛР+ТДМ было статистически значимо ниже, чем в подгруппе ЛР ($p=0,0000$).

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.

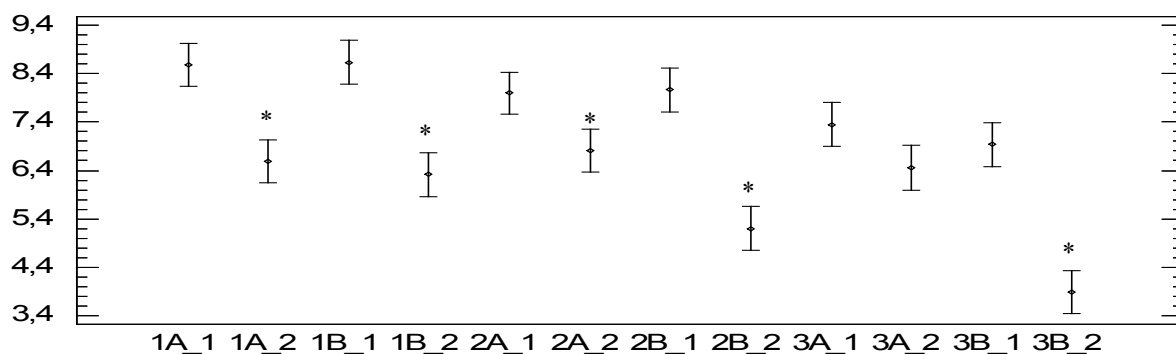


Рисунок 13 – Средние значения ВАШ одышки на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ одышки, см.

Выраженность 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) (рисунок 14). При этом достоверно уменьшение данного показателя у больных ХОБЛ и ожирением наблюдалось только в подгруппе ЛР+ТДМ ($p=0,0258$).

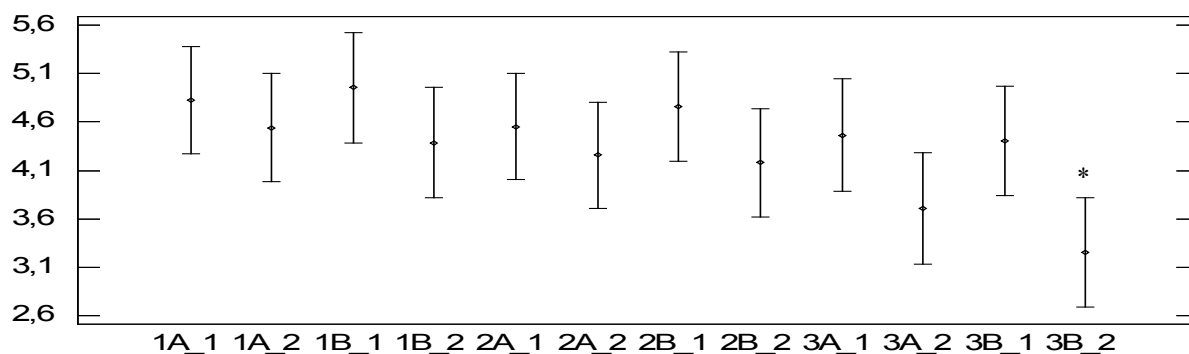


Рисунок 14 – Средние значения ВАШ кашля на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ВАШ кашля, см.

Эти данные подтверждались и по результатам мониторинга кашля с помощью разработанного аппаратно-программного комплекса в виде недостоверного снижения числа КТ за период мониторинга у больных ХОБЛ и нормальной массой тела вне зависимости от выбора программы ЛР ($p=0,0611$). При этом у больных ХОБЛ и ожирением или избыточной массой тела в подгруппах ЛР+ТДМ наблюдалось статистически значимое уменьшение числа КТ ($p=0,0013$, $p=0,0458$, соответственно) (рисунок 15).

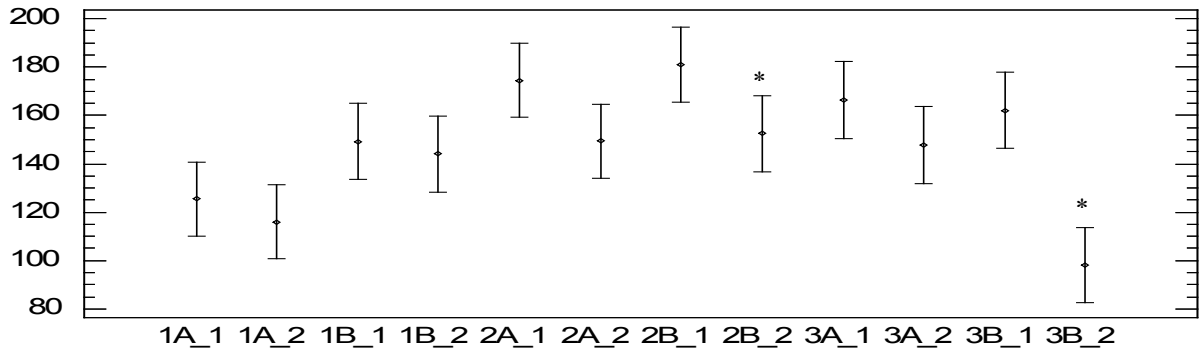


Рисунок 15 – Средние значения КТ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: КТ, к/с.

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 достоверной динамикой только в 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 ($p=0,0015$). При этом у больных ХОБЛ и ожирением включение в программу ЛР+ТДМ сопровождалось статистически значимым уменьшением выраженности симптомов по САТ по сравнению с только ЛР ($p=0,0000$) (рисунок 16). По опроснику ССQ во многом наблюдалась сходная динамика.

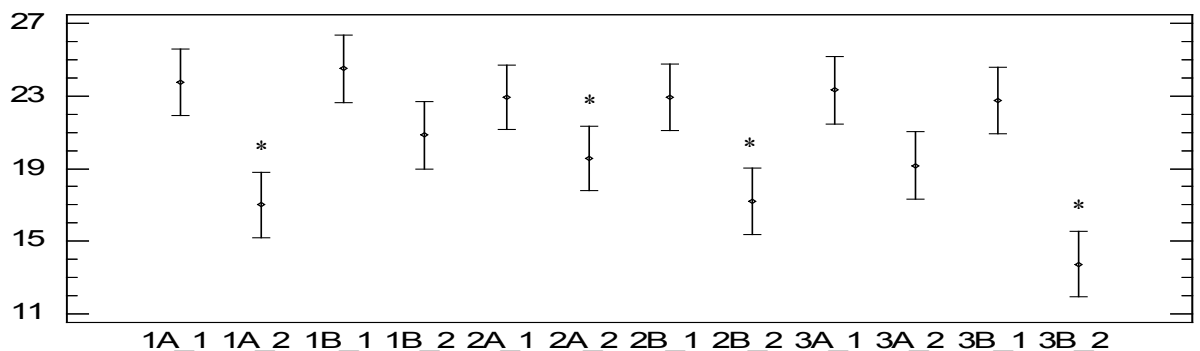


Рисунок 16 – Средние значения САТ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: САТ, баллы.

Анализ выраженности тревоги по опроснику HADS позволил выявить положительную динамику у больных ХОБЛ и нормальной массой тела вне зависимости от выбора программы ЛР или ЛР+ТДМ, однако статистически

значимо только в подгруппе ЛР ($p=0,0036$). 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 статистически недостоверно ($p=0,8030$; $p=0,3624$, соответственно) (рисунок 17).

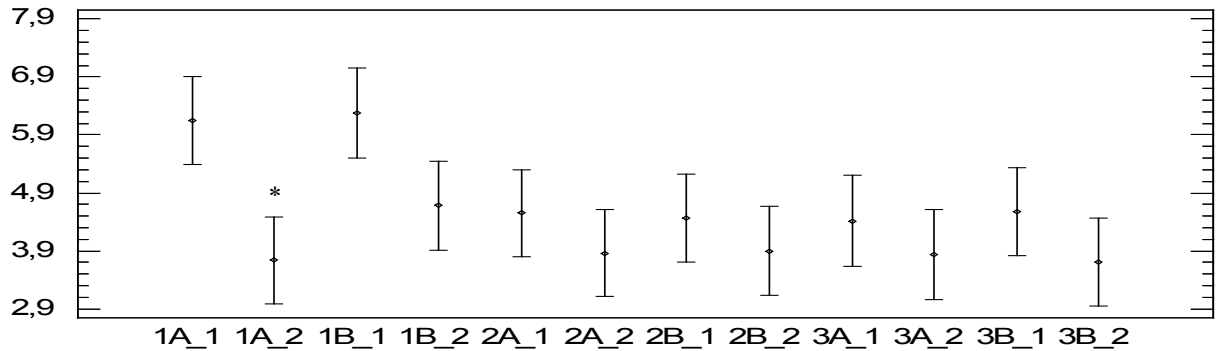


Рисунок 17 – Средние значения уровня тревоги по HADS на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: выраженность тревоги по HADS, баллы.

По уровню физического компонента здоровья (PH - Physical health) по опроснику качества жизни SF-36 у больных ХОБЛ с нормальной или 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 ($p=0,0078$) (рисунок 18).

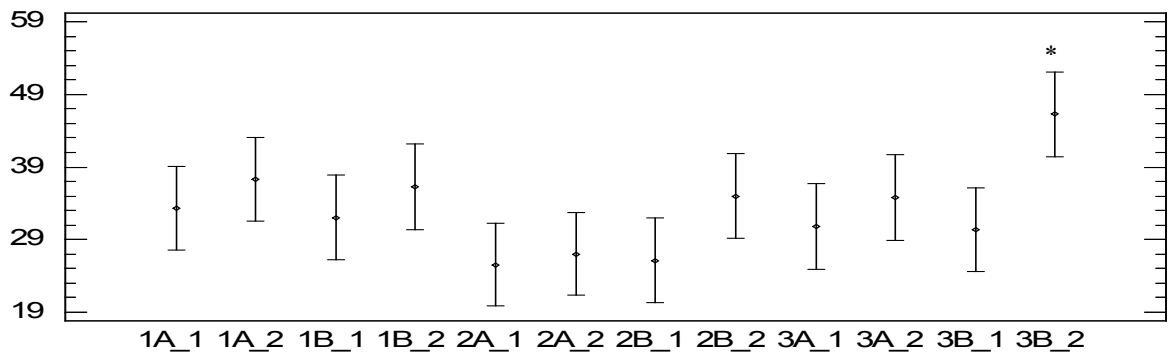


Рисунок 18 – Средние значения PH на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: PH, баллы.

Добавление ТДМ к программе ЛР способствовало существенному улучшению психологического компонента здоровья (Mental Health – MH) у больных ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением ($p=0,0158$, $p=0,0439$, соответственно), в отличие от больных ХОБЛ с нормальной массой тела ($p=0,1223$) (рисунок 19).

У больных ХОБЛ с нормальной массой тела вне зависимости от варианта ЛР с добавлением ТДМ или без ОФВ₁ практически не менялся ($p=0,9630$). У больных ХОБЛ и избыточной массой тела достоверной динамики ОФВ₁ также не наблюдалось, с тенденцией к несущественному увеличению данного показателя в подгруппе ЛР+ТДМ ($p=0,4259$). У больных ХОБЛ и ожирением 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 ОФВ₁ ($p=0,1606$), что в конечном итоге проявилось в статистической достоверности различий подгрупп ЛР и ЛР+ТДМ через 12 месяцев (рисунок 20).

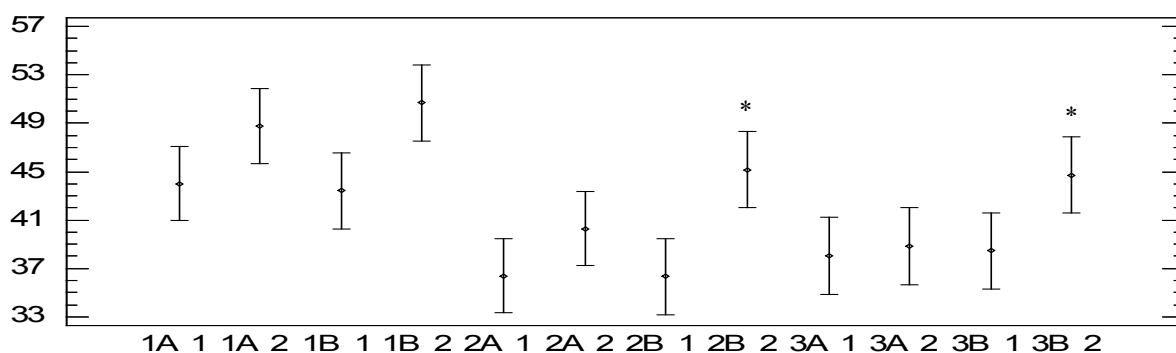


Рисунок 19 – Средние значения МН на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: МН, баллы.

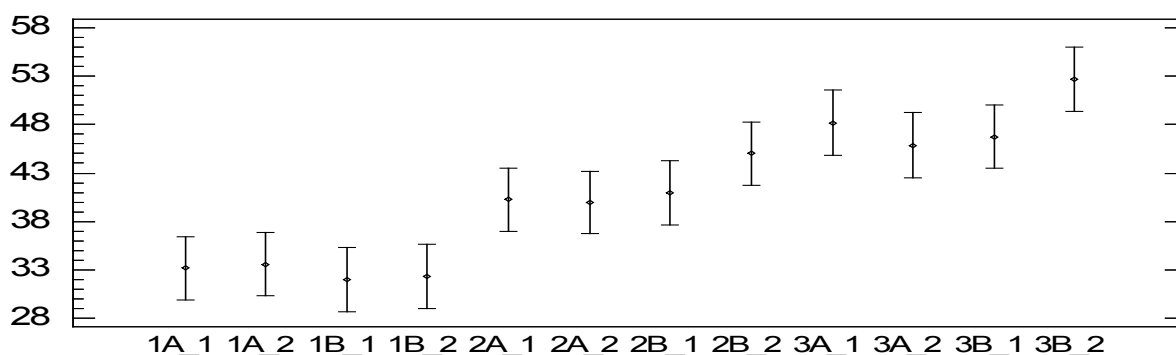


Рисунок 20 – Средние значения ОФВ₁ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: ОФВ₁, % от должного.

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 к увеличению ФЖЕЛ ($p=0,3571$; $p=0,4495$, соответственно).

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 ($6MWD/6MWD_i$, %). У больных ХОБЛ и

нормальной массой тела наблюдалось небольшое статистически недостоверное увеличение данного показателя спустя 12 месяцев вне зависимости от ЛР или ЛР+ТДМ ($p=0,7295$). 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. У больных ХОБЛ и ожирением данный параметр практически не менялся (рисунок 21).

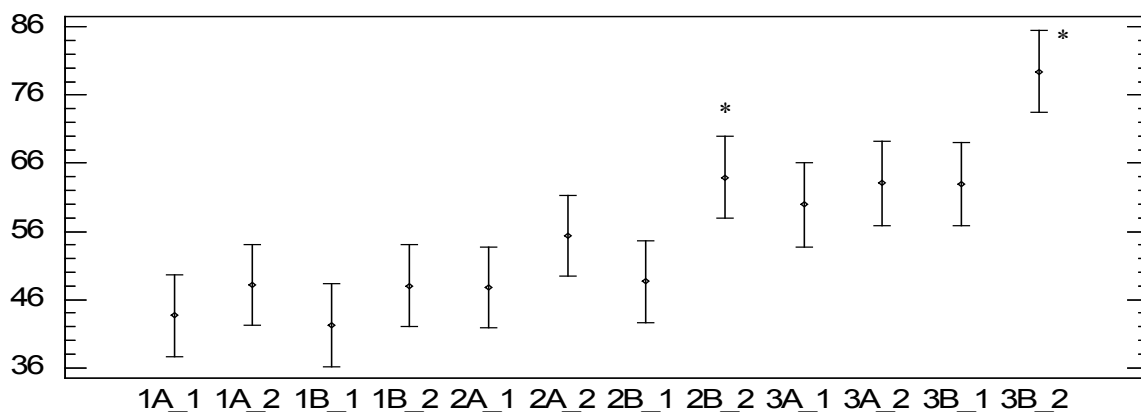


Рисунок 21 – Средние значения $6MWD/6MWD_i$ на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: $6MWD/6MWD_i$, %.

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 ($p=0,0030$). 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) (рисунок 22).

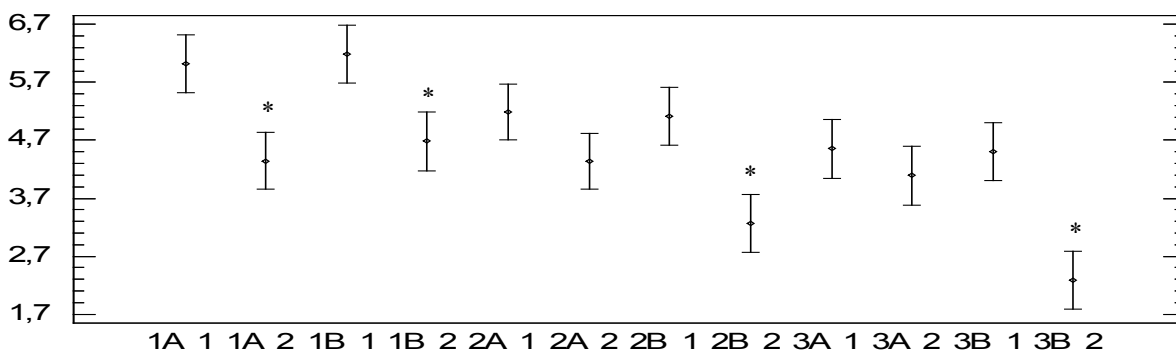


Рисунок 22 – Средние значения индекса BODE на начальном этапе и через 12 месяцев после начала комплекса ЛР или ЛР+ТДМ, у больных в исследуемых подгруппах и 95,0 % LSD интервалы. По оси X: подгруппы на начальном этапе и через 12 месяцев. По оси Y: индекс BODE, баллы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное диссертационное исследование содержит решение актуальной проблемы внутренних болезней – дифференцированного подхода к обследованию и ведению больных ХОБЛ и ожирением. 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 $ОФВ_1$, ФЖЕЛ; средний риск обострений ХОБЛ и госпитализаций, самый низкий индекс BODE; выраженное системное воспаления (относительно высокие значения СРБ, ИНФ- γ , α -ФНО, TNF-R1, TNF-R2); высокий кардиометаболический риск – самая большая частота сопутствующих ГБ, СД, высокие уровни общего холестерина, 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 сердечно-сосудистых заболеваний 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 глюкокортикостероиды, а при показаниях – ингибиторы фосфодиэстеразы-4.

Больные ХОБЛ с нормальной массой тела характеризуются самой большой выраженностью одышки по сравнению с больными ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением, и низкими уровнями $ОФВ_1$, 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 ОФВ₁, ФЖЕЛ, средний индекс BODE, низкий риск обострений ХОБЛ и госпитализаций; однако, высокий уровень маркеров системного воспаления (а именно эластазы, ИНФ- γ , α -ФНО, TNF-R2, ИЛ-6, ИЛ-10). При этом средняя выраженность нарушений углеводного и липидного обмена по уровню холестерина, ЛПНП, адипонектина.

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.

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. Кроме того, хотя и не достоверно, но наблюдалась некоторая положительная динамика в отношении спирометрических показателей ОФВ₁, 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 глюкокортикостероиды, ингибиторов фосфодиэстеразы-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 влияния 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 ОФВ₁, 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- γ , α -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 α 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 в сочетании 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 тела, например, 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 контролем частоты сердечных сокращений и сатурации кислорода для обеспечения возможности своевременного оповещения пациента и врача от необходимости прекращения пробы.

4. При проведении ТШХ помимо 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 отсутствие 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. 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 H₂O 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Диагностическое значение биомаркеров при обострении хронической обструктивной болезни легких / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, А. В. Чернов, Е. С. Дробышева // Пульмонология. – 2014. – № 4. – С. 100–104.
2. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, А. В. Чернов, Е. С. Дробышева // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 9. – С. 16–21.
3. Влияние ожирения на течение, терапию и прогноз хронической обструктивной болезни лёгких / С. А. Кожевникова, А. В. Будневский, Е. Ю. Малыш, Е. С. Овсянников // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 5. – С. 732–735.
4. Pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome / A. V. Budnevsky, S. A. Kozhevnikova, E. S. Ovsyannikov, A. V. Chernov // International Journal of Biomedicine. – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 171–174.
5. Будневский, А. В. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, Н. Б. Лабжания // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 1. – С. 123–127.
6. Особенности клинического течения и качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне метаболического синдрома / С. А. Кожевникова, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, В. Н. Белов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 20–23.
7. Патент № 2 637 917 С1 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., Батищева Г. А., Овсянников Е. С., Кравченко А. Я., Кургалин С. Д. ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ВГУ», ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. – 10 с.
8. Патент № 172 813 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., Кургалин С. Д., Резова Н. В. ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ВГУ», ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. – 6 с.
9. Патент № 2 652 550 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). Способ прогнозирования обострений хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением : № 2017141504 : заявл. 28.11.2017 : опубл. 26.04.2018 / Кожевникова С. А., Будневский А. В., Трибунцева Л. В., Прозорова Г. Г., Овсянников Е. С., Черницын И. М., Олышева И. А., Фатеева О. В. ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. – 8 с.

10. **Actual issues of pathogenesis, clinical picture and treatment of chronic obstructive pulmonary disease in combination with diabetes mellitus and metabolic syndrome / A. V. Budnevsky, E. S. Ovsyannikov, N. V. Polyakova, E. Y. Malysh, M. S. Mukhortova // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 480–485.**
11. **Патент № 2018666720 Российская Федерация, Program monitoring cough for Server – 2.0. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем : № 2018660655 : заявл. 04.12.2018 : опубл. 20.12.2018 / Будневский А. В., Овсянников Е. С., Максимов А. В., Кургалин С. Д., Аристов П. И., Авдеев С. Н., Резова Н. В. ; заявитель и правообладатель Максимов А. В., Овсянников Е. С. – 1 с.**
12. **Будневский, А. В. Взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких, ожирения и уровня мелатонина / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, Я. С. Шкатова // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 359–367.**
13. **Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у больных с метаболическим синдромом / А. В. Перцев, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, М. В. Перцева // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 2-2. – С. 43–44.**
14. **Патент № 2018614488 Российская Федерация, Система мониторинга кашля. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем : № 2018611923 : заявл. 06.04.2018 : опубл. 27.02.2018 / Максимов А. В., Кургалин С. Д., Аристов П. И., Будневский А. В., Овсянников Е. С., Резова Н. В., Шкатова Я. С. ; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, ФГБОУ ВО ВГУ. – 1 с.**
15. **Патент № 2019611543 Российская Федерация, Cough_Client-2.0. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем : № 2018660759 : заявл. 05.10.2018 : опубл. 29.01.2019 / Будневский А. В., Овсянников Е. С., Максимов А. В., Кургалин С. Д., Аристов П. И., Авдеев С. Н., Концевая А. В. ; заявитель и правообладатель Максимов А. В., Овсянников Е. С. – 1 с.**
16. **Ways to improve the effects of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / I. A. Luev, R. E. Tokmachev, E. S. Ovsyannikov, Y. S. Shkatova // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 681–688.**
17. **Body tissue type composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity / E. S. Ovsyannikov, S. N. Avdeev, A. A. Natarov, A. V. Budnevsky, Y. S. Shkatova // Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2019. – Vol. 6, № 9. – P. 11851–11856.**
18. **Clinical and metabolic features of chronic obstructive pulmonary disease in combination with obesity / E. S. Ovsyannikov, S. N. Avdeev, A. A. Natarov, A. V. Budnevsky, Y. S. Shkatova // Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2019. – Vol. 6, № 9. – P. 11846–11850.**
19. **Influence of anxiety/depression on subjective evaluation of cough in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity / E. S. Ovsyannikov, S. N. Avdeev, A. V. Budnevsky, Y. S. Shkatova // Medicina. – 2019. – Vol. 55, №5. – P. 134.**
20. **The comparison of inspiratory muscle training effectiveness in COPD patients with obesity and normal weight / E. S. Ovsyannikov, S. N. Avdeev, A. V. Budnevsky [et al.] // International Journal of Biomedicine. – 2019. – Vol. 9, № 4. – P. 304–307.**

21. Clinical and laboratory peculiarities in patients with COPD and asthma depending on BMI / L. V. Tribuntseva, A. V. Budnevsky, S. N. Avdeev, R. E. Tokmachev, E. S. Ovsyannikov // *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 6, № 9. – P. 15912–15918.
22. **Кашель: эволюция взглядов и современные подходы к объективной оценке / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, Я. С. Шкатова, Н. В. Резова // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91, № 3. – С. 71–75.**
23. Овсянников, Е. С. Активность жировой ткани и особенности липидного спектра крови у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е. С. Овсянников // *Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» : сборник тезисов / под редакцией В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова*. – Санкт-Петербург : Человек и его здоровье, 2019. – С. 182–183.
24. Овсянников, Е. С. Выраженность системного воспаления у больных ХОБЛ с нормальной массой тела и ожирением / Е. С. Овсянников, Я. С. Шкатова // *Человек и лекарство : тезисы докладов XXVI Российского национального конгресса*. – Москва : Видокс, 2019. – С. 128.
25. Овсянников, Е. С. Высокий индекс массы тела как предиктор более благоприятных исходов хронической обструктивной болезни легких / Е. С. Овсянников // *Сборник материалов V Съезда терапевтов Приволжского округа*. – Москва : КСТ Интерфорум, 2019. – С. 54–55.
26. Овсянников, Е. С. Значение тренировки инспираторной мускулатуры у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е. С. Овсянников, А. В. Будневский, А. В. Перцев // *Сборник трудов XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания / под редакцией А. Г. Чучалина*. – Москва : ДизайнПресс, 2019. – С. 136–137.
27. Овсянников, Е. С. Низкий индекс массы тела как предиктор неблагоприятных исходов хронической обструктивной болезни легких / Е. С. Овсянников, А. В. Перцев // *Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении : сборник материалов международной научно-практической конференции ; под редакцией Н. К. Горшуновой*. – Курск : МедТестИнфо, 2019. – С. 170–176.
28. Овсянников, Е. С. Объективная оценка кашля у больных хронической обструктивной болезнью и ожирением / Е. С. Овсянников, Я. С. Шкатова // *Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении : сборник материалов международной научно-практической конференции ; под редакцией Н. К. Горшуновой*. – Курск : МедТестИнфо, 2019. – С. 188–193.
29. Особенности адипокинового профиля и липидного обмена у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е. С. Овсянников, Е. С. Дробышева, Д. В. Василенко, О. А. Герасимова // *Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении : сборник материалов международной научно-практической конференции / под редакцией Н. К. Горшуновой*. – Курск : МедТестИнфо, 2019. – С. 181–188.
30. Овсянников, Е. С. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких у больных с ожирением / Е. С. Овсянников, А. В. Перцев // *Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения» / под редакцией В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова*. – Санкт-Петербург : Человек и его здоровье, 2019. – С. 183.

31. **Объективная оценка кашля у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е. С. Овсянников, С. Н. Авдеев, А. В. Будневский, Я. С. Шкатова // Системный анализ и управление и биомедицинских системах. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 18–25.**
32. Овсянников, Е. С. Особенности функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких с различным индексом массы тела / Е. С. Овсянников // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 21, № 2-2. – С. 29–30.
33. Овсянников, Е. С. Особенности цитокинового профиля у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е. С. Овсянников, А. В. Перцев // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения» / под редакцией В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – Санкт-Петербург : Человек и его здоровье, 2019. – С. 184.
34. **Оценка кардиореспираторного состояния в тесте шестиминутной ходьбы у больных хронической обструктивной болезнью легких с нормальной и избыточной массой тела / Е. С. Овсянников, С. Н. Авдеев, А. В. Будневский, Р. Е. Токмачев // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 17–21.**
35. **Овсянников, Е. С. Оценка эффективности программы легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е. С. Овсянников, А. В. Будневский, Я. С. Шкатова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 3. – С. 63–70.**
36. **Овсянников, Е. С. Оценка эффективности тренировки дыхательной мускулатуры у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е. С. Овсянников, А. В. Будневский, Я. С. Шкатова // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2019. – Т. 27, № 3. – С. 367–374.**
37. Овсянников, Е. С. Парадокс ожирения с позиции скрининговых параметров спирометрии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. С. Овсянников // Материалы V Съезда терапевтов Приволжского округа : сборник. – Москва : КСТ Интерфорум, 2019. – С. 54.
38. Овсянников, Е. С. Параметры воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких с нормальной массой и ожирением / Е. С. Овсянников, Л. Н. Антакова, А. В. Перцев // Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении : сборник материалов международной научно-практической конференции ; под редакцией Н. К. Горшуновой. – Курск : МедТестИнфо, 2019. – С. 176–181.
39. Роль легочной реабилитации в повышении качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и ожирением / А. В. Перцев, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, М. В. Перцева // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения» / под редакцией В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – Санкт-Петербург : Человек и его здоровье, 2019. – С. 197–198.
40. Овсянников, Е. С. Сравнительная оценка исходов у больных хронической обструктивной болезнью легких с избыточной массой тела и ожирением / Е. С. Овсянников // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 21, № 2-2. – С. 29.
41. Перцев, А. В. Современные подходы к улучшению качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / А. В. Перцев, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического

- конгресса с международным участием «Боткинские чтения» / под редакцией В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – Санкт-Петербург : Человек и его здоровье, 2019. – С. 197.
42. Овсянников, Е. С. Сравнительная характеристика клинико-функциональных параметров у больных ХОБЛ с нормальной массой тела и ожирением / Е. С. Овсянников, Я. С. Шкатова // Человек и лекарство : сборник материалов XXVI Российского национального конгресса. Тезисы докладов. – Москва : Видокс, 2019. – С. 128–129.
43. Туссометрия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е. С. Овсянников, А. В. Будневский, А. В. Перцев, Н. В. Резова // Сборник трудов XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания / под редакцией А. Г. Чучалина. – Москва : ДизайнПресс, 2019. – С. 138–139.
- 44. Факторы кардиометаболического риска у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е. С. Овсянников, С. Н. Авдеев, А. В. Будневский, Е. С. Дробышева // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 5. – С. 72–77.**
45. Перцев, А. В. Комплексная реабилитация больных с хронической обструктивной болезнью лёгких и ожирением / А. В. Перцев, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников // Сборник трудов XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания ; под редакцией А. Г. Чучалина. – Москва : ДизайнПресс, 2019. – С. 149.
46. Особенности легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью лёгких с ожирением / А. В. Перцев, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, С. Н. Лагутина // Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении : сборник материалов международной научно-практической конференции / под редакцией Н. К. Горшуновой. – Курск : МедТестИнфо, 2019. – С. 198–203.
47. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у больных с ожирением / А. В. Перцев, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, М. В. Перцева // Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении : сборник материалов международной научно-практической конференции ; под редакцией Н. К. Горшуновой. – Курск : МедТестИнфо, 2019. – С. 203–208.
48. Перцев, А. В. Персонализированный подход к ведению пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / А. В. Перцев, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников // Сборник трудов XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания ; под редакцией А. Г. Чучалина – Москва : ДизайнПресс, 2019. – С. 149.
49. Современные подходы к лечению пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и ожирением / А. В. Перцев, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, С. Н. Лагутина // Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении : сборник материалов Международной научно-практической конференции ; под редакцией Н. К. Горшуновой. – Курск : МедТестИнфо, 2019. – С. 193–198.
- 50. Овсянников, Е. С. Тренировка дыхательной мускулатуры у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е. С. Овсянников, А. В. Будневский, Я. С. Шкатова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2019. – № 3. – С. 20–27.**

Список сокращений

ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
ГБ	– гипертоническая болезнь
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЛ (IL)	– интерлейкин
ИМТ	– индекс массы тела
ИФА	– иммуноферментный анализ
КЖ	– качество жизни
КТ	– количество кашлевых толчков
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛР	– легочная реабилитация
ЛР+ТДМ	– легочная реабилитация с тренировкой дыхательной мускулатуры
ОБ	– окружность бедер
ОТ	– окружность талии
ОФВ₁	– объем форсированного выдоха за 1 секунду
СД	– сахарный диабет
СРБ	– С-реактивный белок
ТДМ	– тренировка дыхательной мускулатуры
ТШХ	– тест шестиминутной ходьбы
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная емкость легких
ФНО-α	– фактор некроза опухолей альфа
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
6MWD	– six-minute walk distance – дистанция, пройденная в ТШХ
6MWD_i	– должное значение 6MWD
BODE	– Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity
CAT	– Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test
CCQ	– The Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire
FFM	– fat free mass – безжировая масса тела
FFMI	– fat free mass index – индекс безжировой массы тела
GOLD	– Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HADS	– The Hospital Anxiety and Depression Scale
HOMA-IR	– Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
LSD	– Fisher's least significant difference
MH	– Mental Health – психологический компонента здоровья по SF-36
mMRC	– modified British Medical Research Council
PH	– Physical health – физический компонент здоровья по SF-36
SF-36	– Short Form Medical Outcomes Study 36
S-Index	– Strength index – индекс силы дыхательных мышц
TNF-R1	– 1 тип рецептора фактора некроза опухолей альфа
TNF-R2	– 2 тип рецептора фактора некроза опухолей альфа
VAI	– Visceral Adiposity Index – индекс висцерального ожирения