

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

На правах рукописи

Иванчук Юлия Сергеевна

**ВЛИЯНИЕ ОСТЕОАРТРИТА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И  
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И  
ОЖИРЕНИЕМ**

Специальность

3.1.18. Внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор А.В. Будневский

Воронеж – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. Обзор литературы.....	14
1.1 Эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы.....	14
1.2 Современное понимание этиопатогенеза бронхиальной астмы .....	16
1.3 Значимость коморбидности у пациентов с бронхиальной астмой .....	20
1.4 Коморбидное течение бронхиальной астмы и ожирения .....	22
1.5. Сопутствующее течение бронхиальной астмы и остеоартрита .....	25
1.6. Мультиморбидное течение ожирения, остеоартрита и бронхиальной астмы .....	28
1.7. Рациональная физическая активность при бронхиальной астме, ожирении и остеоартрите .....	30
1.8. Качество жизни и особенности его оценки у пациентов с бронхиальной астмой.....	34
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	36
2.1. Общая характеристика пациентов и дизайн исследования .....	36
2.2. Возрастно-половая характеристика пациентов.....	43
2.3. Характеристика этапов исследования и формирования групп .....	44
2.4. Методы исследования, применяемые в процессе сбора данных .....	45
2.5. Математические и статистические методы обработки данных .....	49
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ УРОВНЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ОСТЕОАРТРИТА И ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА С ИССЛЕДУЕМЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ.....	51
3.1. Характеристика пациентов с бронхиальной астмой в соответствии с индексом массы тела и сопутствующим течением остеоартрита.....	51

3.2. Корреляционный анализ исследуемых параметров у пациентов с бронхиальной астмой.....	57
3.3. Сравнительный анализ исследуемых клинических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом и пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита .....	64
3.4. Сравнительный анализ исследуемых клинических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от индекса массы тела .....	69
3.4. Выводы третьей главы.....	74
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С УЧЕТОМ ОСТЕОАРТРИТА И ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА .....	75
4.1. Корреляционный анализ показателей, характеризующих качество жизни и физическую активность у пациентов с бронхиальной астмой.....	75
4.2. Сравнительный анализ показателей, характеризующих качество жизни и физическую активность у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом .....	78
4.3. Сравнительный анализ показателей, характеризующих качество жизни и физическую активность у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от индекса массы тела .....	85
4.4. Выводы четвертой главы.....	92
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. 93	
5.1. Регрессионный анализ показателей, характеризующих течение бронхиальной астмы и остеоартрита .....	93
5.2. Прогнозирование степени бронхиальной обструкции у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом .....	103
5.3. Прогнозирование физической активности у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом .....	104

5.4. Отношение шансов регистрации тяжелой бронхиальной обструкции в зависимости от тяжести остеоартрита и индекса массы тела пациентов с бронхиальной астмой.....	105
5.5. Выводы пятой главы .....	106
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	112
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	116
Список литературы .....	117
Приложение 1 .....	134
Приложение 2 .....	135
Приложение 3 .....	136
Приложение 4 .....	137

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

БА – бронхиальная астма

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ГБ – гипертоническая болезнь

ГКС – глюкокортикостероиды

ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

КЖ – качество жизни

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОА – остеоартрит

ОДА23+ – опросник двигательной активности

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПСВ – пиковая скорость выдоха

СД – сахарный диабет

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТГ – триглицериды

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

АСQ-5 – опросник контроля симптомов бронхиальной астмы (Asthma Control Questionnaire)

AQLQ-S – опросник качества жизни при астме (Asthma Quality of Life Questionnaire)

IPAQ – опросник для определения физической активности (International Questionnaire on Physical Activity)

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Бронхиальная астма (БА) является хроническим заболеванием органов дыхательной системы, регистрируемым повсеместно у представителей обоих полов и всех возрастов. Патология характеризуется высокими показателями заболеваемости, потери трудоспособности, и потенциально способно приводить к смерти [Helen K. R. и соавт., 2023]. По данным ВОЗ в 2015 г. было зарегистрировано 383 000 случаев смерти, вызванных астмой, а на данный момент по всему миру этим заболеванием страдает около 235 миллионов человек. БА имеет важное социально-экономическое значение, характеризуется высокими затратами на лечение, а высокими показателями временной и постоянной потери трудоспособности [Carlos N. и соавт., 2017].

Проблема ожирения во всем мире также имеет значительное медицинское и экономическое значение на сегодняшний день [Gjermeni E. и соавт., 2021]. По данным Минздрава в России в 2015 г. ожирением страдали 1,31 млн россиян, в 2016 г. – 1,39 млн, и эти показатели продолжают увеличиваться. Установлена роль ожирения в качестве фактора риска при многих хронических заболеваниях, в число которых входит остеоартрит – одной из наиболее распространённых форм поражения суставов. Существует и обратная связь двух патологий: нарушение функции суставов вследствие дегенеративного процесса приводит к снижению физической активности пациентов, что может способствовать увеличению их индекса массы тела (ИМТ).

Последние десятилетия особое внимание уделяется фенотипам астмы. В ряде эпидемиологических исследований установлено, что наличие ожирения увеличивает риск развития БА, а также утяжеляет ее течение, ухудшает ответ на терапию глюкокортикостероидами. В тоже время имеются лишь единичные работы, касающиеся особенностей клинического течения БА у пациентов с ожирением и остеоартритом.

## **Степень разработанности темы**

На сегодняшний день имеются единичные исследования, в которых изучению подлежали особенности мультиморбидного течения БА, остеоартрита и ожирения. Однако имеющиеся данные противоречивы. Учитывая высокую распространенность описываемых патологий, исследование их сопутствующего течения представляется актуальным.

Для наиболее полного изучения данной проблемы необходимо оценить влияние остеоартрита на показатели клинического течения, функции внешнего дыхания, уровня контроля БА, а физическую активность и качество жизни пациентов с БА и ожирением с целью повышения эффективности персонализированного подхода в терапии у данной группы пациентов.

## **Цель исследования**

Целью исследования являлось определение характера влияния остеоартрита на клиническое течение заболевания, качество жизни, физическую активность, выраженность системного воспаления у больных бронхиальной астмой и ожирением для повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

## **Задачи исследования:**

1. Проанализировать показатели, характеризующие уровень физической активности у пациентов с БА с учетом ИМТ и сопутствующего течения остеоартрита.
2. Оценить влияние остеоартрита на уровень контроля, спирометрические показатели и выраженность системного воспаления у пациентов с БА.
3. Провести анализ влияния остеоартрита на показатели качества жизни и физической активности у пациентов с БА.
4. Изучить влияние ожирения на показатели качества жизни и физической активности у пациентов с БА.
5. Разработать модели прогнозирования тяжести бронхиальной обструкции и физической активности у пациентов с БА и остеоартритом.



### **Научная новизна исследования**

1. Установлено, что остеоартрит и ожирение имеют самостоятельное независимое негативное влияние на течение БА. У пациентов с БА и остеоартритом при наличии сопутствующего ожирения вероятность развития тяжелой бронхиальной обструкции в 4 раза выше, чем у пациентов с БА и остеоартритом без ожирения.
2. Продемонстрировано негативное влияние остеоартрита и ожирения на уровень контроля БА, спирометрические показатели и концентрацию провоспалительных маркеров у пациентов с БА.
3. Определены более низкие значения показателей качества жизни и физической активности у пациентов с БА и остеоартритом при сравнении с пациентами с БА без остеоартрита.
4. Разработаны модели прогнозирования тяжести бронхиальной обструкции и физической активности у пациентов с БА и остеоартритом.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Изучение мультиморбидного течения БА, ожирения и остеоартрита позволило подтвердить высокую частоту регистрации сопутствующего течения указанных патологий. В исследовании было показано, что 66,4% представленной выборки пациентов с БА также страдали остеоартритом.

Анализ полученных данных позволяет продемонстрировать негативное воздействие остеоартрита на ряд значимых показателей у пациентов с БА, к которым относятся уровень контроля заболевания, параметры функции внешнего дыхания и показатели системного воспаления.

В исследовании было детально рассмотрено влияние остеоартрита на качество жизни и физическую активность пациентов с БА. Было продемонстрировано снижение физической активности и показателей, характеризующих качество жизни по мере увеличения ИМТ пациента, а также при присоединении сопутствующего течения остеоартрита и его прогрессировании.

Использование представленных прогностических моделей в клинической практике позволит разработать индивидуализированный подход терапии пациентов с БА и остеоартритом.

### **Методология и методы исследования**

В ходе выполнения научного исследования были проанализированы современные источники литературы, что позволило сформировать текущее представление об эпидемиологии и проблеме коморбидности при БА, а также собраны имеющиеся литературные данные о сопутствующем течении БА и остеоартрита. Дизайн исследования предусматривал сбор первичной информации, которая включала ряд клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также анкетирование включенных пациентов с использованием опросника контроля симптомов БА (Asthma Control Questionnaire - 5, ACQ - 5), стандартизированного опросника качества жизни при астме (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ-S), опросника двигательной активности (ОДА23+) и международного опросника для определения физической активности (International Questionnaire on Physical Activity, IPAQ). Полученные данные были обработаны с использованием программы STATGRAPHICS Centurion 18 (Statgraphics Technologies, Inc., США).

Дизайн исследования был проанализирован и одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет» им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, протокол № 1 от 05.04.2021 г.

### **Степень достоверности результатов**

Обоснованием достоверности полученных в исследовании результатов служит достаточный объем первичного материала, применение современных методов сбора клинических данных, лабораторного и инструментального обследования пациентов с БА и остеоартритом. Сформированная в ходе исследования выборка соответствует наиболее значимым характеристикам генеральной совокупности больных БА. Полученные результаты отвечают

поставленным цели и задачам, а сформулированные выводы, заключения и практические рекомендации согласуются с результатами исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Наличие остеоартрита у больных БА связано со снижением уровня контроля БА и достоверно более низкими показателями функции внешнего дыхания (ФВД) (объем форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ), форсированной жизненной емкости легких (фЖЕЛ) и отношения  $ОФВ_1/фЖЕЛ$ ).

2. У пациентов с сопутствующим течением БА и остеоартрита вероятность развития тяжелой бронхиальной обструкции в 2,14 раза выше при тяжелом течении остеоартрита (8 и более баллов по индексу Лекена), чем у пациентов с менее выраженными проявлениями поражения суставов.

3. Пациенты с БА и остеоартритом имеют более низкие значения физической активности, зарегистрированные с помощью опросников ОДА23+ и IPAQ по сравнению с пациентами с БА без остеоартрита. Также негативная динамика показателей, характеризующих физическую активность, наблюдается у пациентов с БА по мере повышения их ИМТ.

4. К основным факторам, снижающим качество жизни у пациентов с БА, относятся ожирение и остеоартрит. Увеличение ИМТ и стадии остеоартрита связано с нарастающим снижением качества жизни у больных БА.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно определена актуальность темы исследования на основании сбора и последующего анализа современных отечественных и иностранных источников литературы. Автор активно принимал участие в разработке дизайна исследования. Кроме того, личный вклад заключается в формулировке цели и задач исследования, наборе пациентов в соответствии с критериями включения и не включения, их клинического обследования, анкетирования, анализа и интерпретации полученных лабораторно-инструментальных данных. Автором лично осуществлена статистическая обработка полученных числовых данных и их публикация. Доля участия

автора в опубликованных работах, выполненных в соавторстве, составляет 90%.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения, сформулированные в диссертационной работе, соответствуют действующему паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Полученные в научной работе результаты соответствуют пунктам 2,8 паспорта научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

### **Апробация диссертационной работы**

Апробация результатов, положений и выводов диссертационной работы состоялась на межкафедральном заседании кафедр факультетской терапии, поликлинической терапии и терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронежского регионального отделения Российского научного медицинского общества терапевтов.

Основные результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждались на следующих научно-практических конференциях: XX Международный Бурденковский научный конгресс (г. Воронеж, 2024 г.); XVIII Международная научно-практическая конференция молодых ученых-медиков Сова-2024 (г. Иваново, 2024 г.).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования были апробированы и внедрены в процесс лечебно-диагностической деятельности бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая поликлиника № 7» (главный врач – Н.А. Крысенкова), бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области "Воронежская городская клиническая больница № 11" (главный врач – Ю.П. Ерохин), и учебный процесс кафедр факультетской терапии (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор А.В. Будневский) и поликлинической терапии (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор А.А. Пашкова) ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, из них 4 в изданиях, которые рекомендованы ВАК Министерства науки и Высшего образования Российской Федерации, 2 – в базах данных WoS и Scopus, получено 2 патента на изобретения.

### **Объем и структура диссертационной работы**

Объем изложения диссертационной работы составил 137 страниц машинописного текста, который содержит 37 таблиц и 47 рисунков. Диссертация имеет следующие разделы: введение, литературный обзор, материалы и методы, три главы собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки исследования и список литературных источников. Список литературы состоит из 153 источника, в том числе 19 отечественных и 134 зарубежных.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1 Эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы

БА относится к числу хронических заболеваний дыхательной системы, которое регистрируется повсеместно и во всех возрастных группах, а также характеризуется высокими показателями заболеваемости, потери трудоспособности, и потенциально способно приводить к смерти [Helen K. R. и соавт., 2023].

По имеющимся данным частота регистрации БА варьируется от 1% до 29% в популяциях различных стран, а общее число зарегистрированных случаев превышает 300 миллионов [Thomas D. и соавт., 2022; Mortimer K. и соавт., 2022]. Преимущественная доля пациентов, страдающих БА, наблюдается в развитых странах. Однако, наиболее вероятной причиной, приводящей к низким показателям распространенности БА в развивающихся странах, являются ограниченные диагностические ресурсы и низкий показатель доступа населения к медицинской помощи [Pari A. и соавт., 2018]. С 1990 года по 2019 год зафиксирован рост числа случаев регистрации БА на 14,97%, что может быть связано с ростом численности населения Земли, учитывая снижение показателя заболеваемости БА (с 601,2 случаев на 100000 человек до 477,92 случая на 100000 человек за указанный период) [Сао Y. и соавт., 2019]. К 2025 году ожидаемая распространенность БА может достичь 400 миллионов [Maciag M.C. и соавт., 2020].

В половой структуре пациентов с БА преобладают женщины. В среднем в популяции 4,8% женщин и 3,9% мужчин страдают от данного заболевания [Mortimer K. и соавт., 2022]. Однако такая пропорция сохраняется не во всех возрастных группах. При анализе больных БА до тринадцатилетнего возраста 65% составляют мальчики, тогда как среди взрослого населения наблюдается обратное соотношение с преобладанием пациентов женского пола. По некоторым данным в возрастном диапазоне от 23 до 64 лет 65% больных БА являются женщинами [Schatz M. и соавт., 2003]. Подобная динамика в половой

структуре указывает на влияние половых гормонов, генетических отличий и последующих эпигенетических модификаций, приводящих к различной вероятности развития БА у мужчин и женщин [Chowdhury N.U. и соавт., 2021].

Наличие диагноза БА ассоциировано с повышением риска смерти. В группе пациентов с БА отношение рисков (ОР) летального исхода от всех причин составляет 1,26 (95% ДИ 1,02–1,56), от причин, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 1,47 (95% ДИ 1,09–1,97) и связанных с респираторными причинами – 2,62 (95% ДИ 1,13–6,07) [Mattila T. и соавт., 2023]. В некоторых исследованиях также было показано повышение риска смерти от злокачественных новообразований [Lemmettyinen R.E. и соавт., 2018]. Наблюдается глобальное снижение смертности от БА с 8,6 случаев на 100000 человек до 5,96 случаев на 100000 человек, что может быть проявлением общих успехов в достижении контроля над заболеванием. Положительная динамика в большей степени относится к мужчинам, чем к женщинам [Сао Y. и соавт., 2022]. При этом БА относят к одной из значимых предотвратимых причин смерти [Asher I. и соавт., 2019].

Расчитанный в отношении БА стандартизированный по возрасту индекс DALY (Disability adjusted life years), отражающий количество потерянных лет здоровой жизни, составляет 365 лет на 100000 человек у мужчин и 368 лет на 100000 у женщин. Из величины данного индекса около 60% приходится на годы, потерянные из-за инвалидности, которые определяются с помощью показателя YLD (Years lived with disability, ожидаемое (среднее) количество потерянных лет трудоспособной жизни) [Soriano J.V. и соавт., 2017].

Распространенность БА в Российской Федерации среди взрослого населения находится в пределах 6 – 6,9%, среди детей составляет 8 – 10% [Авдеев С.Н. и соавт., 2018]. Кроме того, в последние годы наблюдается увеличение числа больных БА в нашей стране. Так в период с 2014 по 2019 год показатель общей заболеваемости БА возрос на 11,4%, а увеличение

показателя первичной заболеваемости составило 12,2% [Быстрицкая Е.В. и соавт., 2022].

Отрицательная динамика также прослеживается в показателе смертности по причине БА в Российской Федерации. С 1980 по 2016 стандартизированный по возрасту коэффициент смертности возрос с 0,8 на 100000 человек до 1,9 на 100000 населения. Также зафиксировано увеличение индекса DALY за тот же промежуток времени с 144,9 на 100000 человек до 291,1 на 100000 человек [Starodubov V.I. и соавт., 2018].

Основная доля экономических потерь, связанных с БА, обусловлена затратами на оказание первичной медико-санитарной помощи пациентам, а также на закупку лекарственных средств. Так в Соединенных Королевствах данные пункты расходов составляют 74% от 1 миллиарда фунтов стерлингов, которые государство определяет в качестве ежегодных затрат, связанных с БА [Mukherjee M. и соавт., 2016]. Совокупность прямых и косвенных затрат системы здравоохранения Южной Кореи в отношении рассматриваемой патологии составляет 645,8 миллионов долларов в год [Lee E.W. и соавт., 2020]. Касательно Российской Федерации, социально-экономические потери от БА в нашей стране превышают 37 миллиардов рублей [Салухов В. В. и соавт., 2020].

## **1.2 Современное понимание этиопатогенеза бронхиальной астмы**

В основе развития БА лежат процессы хронического воспаления гетерогенные по своему характеру, которые могут быть спровоцированы рядом факторов. Несмотря на значимое влияние условий окружающей среды на возникновение и развитие БА, генетический компонент также является одной из ведущих эндогенных причин заболевания. Наследуемость при БА по разным оценкам составляет от 35% до 95% [Willis-Owen S.A.G. и соавт., 2018]. В исследовании с включением близнецов с БА, дебютировавшей в детском возрасте, наследуемость равнялась 82% [Ullemar V. и соавт., 2016]. В 2007 году было опубликовано первое полногеномное ассоциативное исследование



(genome-wide association studies – GWAS), в котором были представлены результаты картирования однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с развитием БА в детском возрасте [Moffatt M.F. и соавт., 2007]. В исследовании было установлено, что генетические варианты, которые регулируют экспрессию *ORMDL3*, обуславливают генетическую предрасположенность к развитию БА. В последующем целый ряд проведённых исследований был сосредоточен на поиске уникальных генетических маркеров этой патологии, а также общих для БА и других аллергических заболеваний [Kabesch M. и соавт., 2020]. К настоящему времени признано, что используемый метод поиска генетических признаков в данном направлении в значительной мере исчерпан, достигнув предела разрешающей способности [Kabesch M. и соавт., 2020]. Следующим этапом стало изучение эпигенетических модификаций, которые позволяют характеризовать вариабельность иммунного ответа на протяжении жизни человека в зависимости от влияния условий окружающей среды на изменения активности генов, что, в том числе, способствует получению данных в отношении фармакогенетики и индивидуализированной терапии пациентов с БА [Ntontsi P. и соавт., 2021] [Kabesch M. и соавт., 2020]. Тесно связанным с рассмотренными факторами риска является половая принадлежность индивидуума, охарактеризованная ранее в тексте.

Кроме того, всё более значимым внутренним фактором, повышающим риск развития БА, является ожирение. Первоначально считалось, что возможно только одностороннее взаимодействие этих заболеваний: БА способствует развитию ожирения вследствие снижения толерантности к физической нагрузке у пациентов, а также по причине более частого длительного приема ГКС, чем в популяции без БА [Sharma V. и соавт., 2021; Chen Z. и соавт., 2017]. Однако в дальнейшем была доказана и обратная связь патологий. Многократно было продемонстрировано возрастание риска развития БА при превышении порогового значения индекса массы тела (ИМТ) независимо от пола и возраста [Bantulà M. и соавт., 2021; Кыткова О. Ю., 2018]. Двустороннее взаимодействие ожирения и БА активно изучается в

последние годы и раскрывает сложный механизм взаимного отягощения указанных патологий. Так, западный тип питания, для которого характерно преобладание в диете продуктов высокой обработки с повышенным содержанием насыщенных жиров и углеводов и низкое содержание клетчатки приводит к потенцированию ряда факторов, способствующих развитию БА [Guilleminault L. и соавт., 2017]. Среди этих факторов выделяют усиление окислительного стресса, дисбаланс микробиома кишечника, нарушение процессов эпигенетической регуляции и дефицит витамина Д [Bantulà M. и соавт., 2021]. Как БА, так и ожирение способствуют развитию и прогрессированию воспаления в организме. Как следствие, повышенные концентрации провоспалительных цитокинов у пациентов с коморбидным течением БА и ожирения могут являться одной из причин более тяжелого течения последней при комбинации данных патологий, чем у лиц с изолированной БА [Sharma V. и соавт., 2021]. При этом снижение массы тела у пациентов с ожирением приводит к снижению тяжести и улучшению контроля БА, уменьшению выраженности симптомов депрессии и синдрома обструктивного апноэ сна [Freitas P. D. и соавт., 2018].

Наиболее часто ожирение наблюдается у пациентов женского пола с неатопической тяжелой неконтролируемой астмой с поздним дебютом и сниженным ответом на терапию ГКС [Hsiao H. P. и соавт., 2019; Zhu Z. и соавт., 2022]. Кроме того, ожирение в значительной степени способно повлиять на тяжесть течения БА среди пациентов младше 12 лет, формируя более выраженную бронхообструкцию на фоне эозинофильного воспаления дыхательных путей [Dixon A.E. и соавт., 2016].

Второй важной составляющей этиологии БА являются триггеры, воздействие которых на организм пациента приводит к развитию гиперреактивности бронхиального дерева и бронхоспазму [Чучалин А. Г. и соавт., 2022]. В качестве триггеров могут выступать многочисленные аллергены, инфекционные агенты и загрязнители атмосферного воздуха (связанные с автотранспортом и табачным дымом) [Bantulà M. и соавт., 2021].

В соответствии с представленными данными об этиологии БА прослеживается значительная разнородность факторов риска, которая продолжается и достигает своей наибольшей значимости в особенностях патогенеза данного заболевания. Выявляемые особенности в проявлениях БА на различных уровнях исследования пациента легли в основу понимания патологии, как гетерогенного заболевания и выделения различных фенотипов и эндотипов [Kaur R. и соавт., 2019].

Хронический воспалительный процесс, который наблюдается в дыхательных путях при БА главным образом проявляется повреждением эпителиальной ткани бронхов, гиперплазией бокаловидных и гладкомышечных клеток, накоплением коллагеновых волокон в субэпителиальной базальной мембране и повышением плотности капилляров [Andrea M. и соавт., 2021].

Наиболее распространенный патогенетический вариант БА связан с воспалением 2 типа (Т2-воспалением), протекающим по типу аллерген-индуцированных реакций гиперчувствительности [Komlósi Z. I. и соавт., 2022]. Предрасполагающим фактором для развития каскада патологических процессов при БА является нарушение целостности и дисфункция эпителиального барьера дыхательных путей из-за гибели эпителиоцитов и нарушения межклеточных контактов между ними, что способствует проникновению аллергенов, аэрополлютантов и респираторных вирусов. Все это приводит к сенсibilизации организма. После активации рецепторов распознавания образов, эпителиальные клетки начинают продуцировать аларминовые цитокины, к которым в частности относятся цитокины тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), интерлейкин-33 (ИЛ-33) и ИЛ-25 [Gauvreau G. M. и соавт., 2023].

Экспрессия цитокинов Т2-воспаления является одним из ключевых звеньев потенцирования аллергической реакции в дыхательных путях, в том числе, при БА [Whetstone C. E. И соавт., 2022]. Их взаимодействие с дендритными клетками приводит к активации дифференцировки наивных Т-

хелперов в Th2-лимфоциты, которые ответственны за стимуляцию синтеза ИЛ-4, ИЛ-5, а также ИЛ-13. Последующим совокупным эффектом повышения экспрессии указанных цитокинов является возрастание концентрации иммуноглобулина Е (IgE), базофилов, эозинофилов и тучных клеток, что приводит к чрезмерной продукции слизи и ремоделированию бронхов, а также повышению сократительной активности гладкой мускулатуры дыхательных путей [Ненашева Н. М. 2019]. Эндотип Т2-воспаления определяет патофизиологический механизм БА при ряде фенотипов, к которым относятся аллергическая и аспириновая БА, астма физического усилия и эозинофильная БА с поздним дебютом [Авдеев С. Н. и соавт., 2020].

Первой отличительной чертой эндотипа не-Т2-воспаления является нахождение в пределах нормы показателей, отражающих Т2-воспаление. При оценке образцов индуцированной мокроты у пациентов с данным эндотипом заболевания может регистрироваться как нейтрофильное, так и малогранулоцитарное воспаление, а дифференцировка Th-лимфоцитов приводит к образованию Th1 и Th17-лимфоцитов, которые инициируют синтез ИЛ-1  $\beta$ , ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-  $\alpha$ ) и интерферона гамма (ИФН-  $\gamma$ ) [Крапошина А. Ю. и соавт., 2022].

К фенотипам, для которых характерно не-Т2 воспаление относят БА с поздним дебютом, с нейтрофильным и малогранулоцитарным типами воспаления, а также БА ассоциированную с ожирением, курением, бронхоэктазией и вдыханием аэрополлютантов. Кроме того, имеются данные, которые указывают, что физическая нагрузка и низкие температуры окружающей среды также являются факторами, которые способны провоцировать развитие БА с нейтрофильным характером воспаления [Sze E. и соавт., 2020].

### **1.3 Значимость коморбидности у пациентов с бронхиальной астмой**

В настоящее время наблюдается рост интереса к изучению коморбидного течения заболеваний. Это продиктовано возрастанием числа пациентов, у которых определено взаимное отягощение нескольких

имеющихся патологий, в том числе за счёт общих патогенетических механизмов. Это приводит к более тяжелому течению заболеваний, сложности в достижении ремиссии и контроля, а также усложняет подбор наиболее эффективного алгоритма терапевтических вмешательств [Alsaleh M. M. и соавт., 2023].

При сравнении пациентов с БА и другими заболеваниями было установлено, что коморбидное течение патологий у пациентов с БА встречается значительно чаще, особенно при тяжелом течении данного заболевания [Su X. и соавт., 2016]. Изучение пациентов с БА в возрастной группе от 8 до 29 лет позволило определить наличие коморбидностей у 59% включенных индивидов в то время, как для общей популяции это значение составляло 18% [Karlstad Ø. и соавт., 2012]. Стоит отдельно подчеркнуть, что пациенты, которые страдают БА в сочетании с другими патологиями, повышают нагрузку на систему здравоохранения, так как чаще обращаются за медицинской помощью по причинам, связанным и несвязанным с БА, чем пациенты без БА [Gershon A. S. и соавт., 2012].

По некоторым данным к наиболее распространенным патологиям, выступающим в качестве коморбидных состояний при БА, относятся сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания, патологии кишечника и мочевыводящей системы, онкологические заболевания, а также расстройства психического и неврологического профиля. Отчасти объяснением повышенного риска развития указанных патологий у данной категории пациентов служит системное воспаление, которое формируется и поддерживается при БА. Кроме того, значимыми факторами является снижение физической активности и прием системных ГКС [Su X. и соавт., 2016]. Указанные особенности течения заболевания также могут способствовать развитию дегенеративных заболеваний суставов, в частности остеоартрита. Так, в ходе опроса пациентов с БА в Австралии наиболее распространенной сопутствующей группой заболеваний оказались патологии

суставов, о наличии, которых сообщили более 60% включённых в исследование участников [Caughey G. E. и соавт., 2008].

#### **1.4 Коморбидное течение бронхиальной астмы и ожирения**

В соответствии с имеющимися современными данными, ожирение является одной из наиболее распространенных сопутствующих патологий, регистрируемых при БА. У трети пациентов, страдающих БА, зафиксирована избыточная масса тела, также треть имеет ожирение [McHugh M. K. и соавт., 2009]. Кроме того, при тяжелом течении БА доля больных с ожирением значительно возрастает и составляет 60% [Teague W. G. и соавт., 2017]. Некоторые эпидемиологические данные указывают, что БА регистрируется чаще среди индивидов, страдающих ожирением, чем в группе людей с нормальной массой тела [Fukutomi Y. и соавт., 2012]. По результатам ряда исследований, наиболее часто коморбидное течение БА и ожирения наблюдается среди женщин, а также преобладает центральный тип ожирения [Lang J. E. и соавт., 2011; Forno E. и соавт., 2018; Brumpton B. и соавт., 2013].

Совокупное влияние указанных заболеваний на организм имеет ряд клинически значимых особенностей, что послужило причиной для выделения отдельного фенотипа БА у пациентов с сопутствующим ожирением [Dixon A. E. и соавт., 2010]. Однако дальнейшее изучение указанной коморбидности привело к попытке разделить данный фенотип на два: фенотип БА с ожирением у взрослых, для которого характерно не-T2 воспаление и выраженные признаки окислительного стресса, а также фенотип БА с ожирением с ранним началом (у пациентов до 12 лет), при котором наблюдается эозинофильное воспаление и остальные признаки T2-воспаления [Dixon A. E. и соавт., 2022].

Анализ соответствия массы тела пациентов с БА и объёма назначенного им медикаментозного лечения позволил установить, что больные БА с нормальной массой тела значимо чаще получали первую ступень лечения (в 26,8% случаев), чем пациенты с БА и повышенной массой тела (19,4%), а

также реже использовали сальметерол и антагонисты лейкотриеновых рецепторов [Youkou A. и соавт., 2011]. Негативное влияние ожирения было установлено в отношении показателя контроля БА: неконтролируемая БА значимо чаще определялась у пациентов с ожирением, а рост массы тела способствовал снижению контроля патологии и негативно влиял на качество жизни [Demoly P. и соавт., 2009; Haselkorn T. и соавт., 2009]. Кроме того, наряду с активным курением,  $ИМТ \geq 30$  кг/м<sup>2</sup> был определен в число предикторов неконтролируемого течения БА среди взрослых пациентов [Stanford R. H. и соавт., 2010]. Ожирение также повышает риск развития ряда заболеваний, которые способны утяжелять течения БА. К таким патологиям относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и синдром обструктивного апноэ сна [Denlinger L. C. и соавт., 2018; Davies S. E. и соавт., 2019]. Также существуют данные, указывающие, что изменение микробиоты кишечника способно провоцировать развитие, как ожирения, так и БА [Gomez-Llorente M. A. и соавт., 2017].

Повышенное содержание жировой ткани в средостении, а также брюшной полости способствует компрессии легких, что в комбинации с повышением ригидности грудной клетки приводит к уменьшению жизненной емкости легких. Негативное влияние ожирения также прослеживалось на показатель объема форсированного выдоха за первую секунду, при этом отношение данного показателя к форсированной жизненной емкости легких приобретало зависимость от ИМТ при его значении превышающем 62 кг/м<sup>2</sup> [Dixon A. E. и соавт., 2018]. Также характерными особенностями дыхания у пациентов с ожирением являются повышение частоты дыхательных движений и уменьшение глубины дыхания при сравнении с индивидами с нормальной массой тела [Peters U. и соавт., 2018]. Накопление жировой ткани по обе стороны от диафрагмы снижает ее подвижность и способствует уменьшению отрицательного градиента давления в плевральной полости, что в свою очередь приводит к уменьшению резервного объема выдоха и функциональной остаточной емкости легких [Dixon A. E. и соавт., 2018].

Кроме того, было установлено снижение эластичности тканей трахеобронхиального дерева у рассматриваемой группы пациентов, что проявлялось уменьшением диаметра дыхательных путей и спаданием трахеи и бронхов на выдохе [Beuther D. A. и соавт., 2006; Bhatawadekar S. A. и соавт., 2021].

Значимым уточнением является тот факт, что жировую ткань следует рассматривать не только как источник энергии, но и гормон-продуцирующий орган, оказывающий регулирующее влияние на большинство процессов в организме. Клетки жировой ткани – адипоциты вырабатывают вещества, именуемые адипокинами, которые синтезируют ряд биологически активных веществ оказывающих провоспалительное и противовоспалительное действия [Khanna D. и соавт., 2022; Zatterale F. и соавт., 2020].

Принято считать, что одну из ключевых ролей в развитии системного эндогенного воспаления у пациентов с ожирением играет нарушение баланса между двумя видами адипокинов: адипонектина и лептина. Ожирение обусловлено не делением клеток жировой ткани, а гипертрофией имеющих, что сопровождается метаболическими нарушениями, развитием окислительного стресса и повышением концентрации токсичных соединений [Ellulu M. S. и соавт., 2017]. В процессе увеличения размеров адипоцитов наблюдается нарушение их кровоснабжения из-за несоответствия плотности капилляров увеличенному объему жировой ткани, что приводит к гипоксии клеток и их гибели [Cinti S. и соавт., 2005]. Так как секреция лептина осуществляется в количестве пропорциональном объему жировой ткани, то ожирение приводит к повышению его концентрации. Кроме того, наблюдается накопление M1-макрофагов в жировой ткани, которые ответственны за продукцию ИЛ-6, ИЛ-1  $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , а также моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) [Маркова Т. Н. и соавт., 2020; Vantulà M. и соавт., 2021].

ИЛ-6 относится к провоспалительным цитокинам, который синтезируется макрофагами и, возможно, адипоцитами. К такому предположению наталкивает тот факт, что повышение уровня ИЛ-6 в



периферической крови имеет прямую связь с показателем ИМТ, объемом висцерального жира и наличием инсулинорезистентности [Тополянская С. В. 2020]. Касаемо БА, в этой группе пациентов высокий уровень ИЛ-6 был связан с тяжелым течением БА независимо от массы тела, а в ряде работ также был связан с нейтрофильным воспалением [Peters M. C. и соавт., 2016; Turan N. и соавт., 2018].

Физиологическая функция ФНО- $\alpha$  заключается в регуляции процессов деления, дифференцировки и программируемой клеточной гибели, что поддерживает структуру тканей [Kalliolias G. D. и соавт., 2016]. Однако наравне с перечисленными функциями ФНО- $\alpha$  способствует активации провоспалительного каскада путем экспрессии ряда цитокинов, тем самым поддерживая хроническое эндогенное воспаление [Niessen N. M. и соавт., 2021]. Подтверждена роль ФНО- $\alpha$  в качестве активатора воспаления и аллергических реакций при БА [Habib N. и соавт., 2022]. Кроме того, указанный цитокин способен провоцировать сокращение гладкомышечной ткани, что служит дополнительным фактором, который усугубляет течение БА через механизм гиперэкспрессии ФНО- $\alpha$  и последующее усиление бронхообструкции [Sieck G. C. и соавт., 2019].

### **1.5. Сопутствующее течение бронхиальной астмы и остеоартрита**

Остеоартрит относится к одной из наиболее распространённых форм поражения суставов, при котором наблюдаются дегенеративные процессы в хрящевой ткани сустава, субхондральной кости и синовиальной оболочке. По усредненным данным около 40% мужчин и 47% женщин имеют признаки остеоартрита [Kim S. K. и соавт., 2022]. Для данной патологии характерно развитие системного воспаления низкой интенсивности, которое является определяющим звеном патогенез [Robinson W. H. и соавт., 2016]. При остеоартрите возможно поражение любых суставов, однако наибольшую значимость имеет вовлечение в патологический процесс коленных и тазобедренных суставов [Hamood R. и соавт., 2021]. Данная локализация

поражения определяется более чем у 303 миллионов пациентов в мире, а YLD составляет 9,6 миллионов. В период с 1990 года по 2017 год была зарегистрирована негативная тенденция для обоих показателей: распространенность возросла на 9,3%, а показатель YLD на 9,6%, что подтверждает отнесение остеоартрита к патологиям с лидирующим вкладом в рост инвалидности в мире. К группам риска по развитию остеоартрита относятся пациенты старше 50 лет, в особенности женского пола. Наибольшая распространенность данной патологии наблюдается в возрастной группе старше 95 лет [Safiri S. и соавт., 2020].

Изучение особенностей течения остеоартрита при условии наличия у пациентов коморбидных состояний позволило получить данные, указывающие на негативное влияние сопутствующих патологий, которое проявлялось в ускорении темпов развития поражения суставов, снижении эффективности лечения и повышении риска госпитализаций [Cooper C. и соавт., 2019; Kiadaliri A. и соавт., 2021]. Вместе с тем наблюдается повышенный риск выявления ряда патологий после постановки диагноза остеоартрита коленных суставов, к которым относятся ожирение, БА, сахарный диабет, цирроз печени и некоторые другие патологии опорно-двигательного аппарата [Kamps A. и соавт., 2022].

Из-за высокой распространенности как БА, так и остеоартрита, сопутствующее течение данных заболеваний часто встречается в клинической практике. Обе патологии имеют схожее влияние на образ жизни пациентов, снижая их физическую активность. Кроме того, результаты полногеномных ассоциативных исследований подтвердили наличие ряда полиморфизмов гена, кодирующего SMAD3, связаны как с БА, так и остеоартритом коленных и тазобедренных суставов, что подтверждает единую генетическую предрасположенность некоторых индивидов к обоим заболеваниям [Yang H. Y. и соавт., 2018; Zhang L. и соавт., 2018].

В развитии воспаления при остеоартрите, как и при БА имеются схожие процессы: чрезмерная активация с последующей дегрануляцией тучных

клеток, усиление синтеза IgE и ИЛ-8. Кроме того, при обоих заболеваниях регистрировалось повышение концентрации триптазы [Baker M. C. и соавт., 2023].

В исследовании, которое включало 3 группы пациентов (с БА, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и контрольную группу), а общее количество участников составляло 9344 человека, было установлено, что остеоартрит значительно чаще регистрировался у пациентов с БА ( $31,9\% \pm 2,8\%$ ), чем в группе пациентов с ХОБЛ ( $17,8\% \pm 1,5\%$ ) и контрольной группе ( $16,2\% \pm 0,6\%$ ). Результаты однофакторного анализа также указали на достоверную связь БА и остеоартрита (отношение шансов 2,15, 95% ДИ 1,70–2,72) и отсутствие таковой с ХОБЛ ( $p=0,34$ ). Кроме того, связь с БА оставалась значимой после поправки на пол, возраст, ИМТ и статус курильщика. Наиболее сильная связь прослеживалась между БА и остеоартритом коленных суставов [Коо Н. К. и соавт., 2021].

С целью анализа частоты развития остеоартрита у пациентов с БА и другими atopическими заболеваниями, которые были выявлены до развития патологии суставов, было проведено проспективное исследование с включением 1 364 542 пациентов, из которых изолированная БА наблюдалась у 35 097 пациентов, а 1 247 196 участников не имели заболеваний, связанных с atopией (контрольная группа). Средняя длительность наблюдения равнялась 8 годам. По результатам исследования остеоартрит возник у 24,7% пациентов, которые страдали БА, при этом частота его развития в контрольной группе была значительно ниже и составила 10,9%. Показатель заболеваемости остеоартритом в группе БА находился на уровне 30,3 на 1000 человек/лет, а в контрольной группе – 14,2 на 1000 человек/лет. Кроме того, результаты исследования показали, что пациенты с БА имеют риск развития остеоартрита на 83% выше, чем пациенты с ХОБЛ [Baker M. C. и соавт., 2023].

Уровень контроля БА также возможно имеет влияние на риск развития остеоартрита. Имеются некоторые данные, которые указывают, что

остеоартрит возникает чаще у пациентов с неконтролируемой БА [Zainab A. и соавт., 2019].

Имеются опасения, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов при ведении пациентов с остеоартритом, способны негативно повлиять на течение БА [Blanca-Lopez N. и соавт., 2019].

### **1.6. Мультиморбидное течение ожирения, остеоартрита и бронхиальной астмы**

На сегодняшний день многие аспекты патогенетических связей остеоартрита и ожирения достаточно подробно изучены, и негативное влияние повышенной массы тела на состояние суставов не вызывает сомнений [Nedunchezhiyan U. и соавт., 2022; Batushansky A. и соавт., 2022]. При этом распространенность ожирения в современном мире крайне велика. Подсчитано, что к 2030 году общее число лиц с ожирением достигнет 1,3 миллиарда, а избыточная масса тела будет зафиксирована у 573 миллионов человек [Reyes C. и соавт., 2016].

С целью оценки и сопоставления заболеваемости остеоартритом среди пациентов с сопутствующим ожирением и нормальной массой тела были использованы материалы базы данных SIDIAP (средний период наблюдения – 4,5 года, общее число включенных пациентов – 1 764 061 человек). По результатам исследования остеоартрит регистрировался в 3,7 случаях на 1000 человек за год наблюдения в группе участников с нормальной массой тела и в 19,5 случаев на 1000 человек в год в группе с ожирением. Также было установлено, что пропорционально повышению массы тела возрастает риск остеоартрита определенных локализаций, к которым относятся тазобедренные и коленные суставы, а также суставы кистей рук [Reyes C. и соавт., 2016]. Подобные выводы были получены в мета-анализе с включением 21 исследования. В данной работе было установлено, что повышение ИМТ на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> соответствовало повышению риска развития остеоартрита коленных суставов на 35% [Jiang L. и соавт., 2012]. Наиболее значимым

возрастным периодом, который вносит наибольший вклад в повышение риска остеоартрита на фоне повышенного ИМТ, является период от 20 до 53 лет [Wills A. K. и соавт., 2012].

Первоначально был установлен и доказан определяющий биомеханический фактор развития дегенеративных процессов в суставах при ожирении, который возникает из-за повышенной осевой нагрузки на сустав и, как следствие, ускорения «износа». Дополнительными аспектами данного фактора являются уменьшенная скорость ходьбы, увеличенная нагрузка на суставы и изменение положения суставов при ходьбе, что также имеет неблагоприятное влияние [Messier S. P. и соавт., 2014; Chen L. и соавт., 2020]. Также был определен негативный вклад метаболических нарушений на состояние суставов. В ряде исследований была показана связь между развитием остеоартрита и повышением концентрации лептина в сыворотке крови, а также абдоминальным ожирением [Sanchez-Santos M. T. и соавт., 2019]. Такая связь была наиболее выражена в отношении коленных суставов и для пациентов женского пола [Fowler-Brown A. и соавт., 2015; Kroon F. P. V. и соавт., 2019]. Высокое содержание лептина и системное эндогенное воспаление, которые характерны для ожирения, способствуют синтезу хондроцитами оксида азота и матриксных металлопротеиназ, что в свою очередь приводит к дегенеративным процессам в хрящевой ткани [King L. K. и соавт., 2013; Vuolteenaho K. и соавт., 2009]. Вместе с тем, при остеоартрите в хондроцитах хряща развивается митохондриальная дисфункция, и нарушаются регуляторные процессы энергочувствительных сигнальных путей [Batushansky A. и соавт., 2022]. Указанные воспалительные и метаболические изменения, которые обладают системным влиянием, позволяют объяснить поражение суставов, не имеющих значительной осевой нагрузки.

Остеоартрит не относится к наиболее значимым и распространённым коморбидным состояниям при БА, однако, как было сказано выше, из-за широкого распространения в популяции обеих патологий, наблюдается их частое сопутствующее течение среди населения. Особенно принципиальным

рассмотрение этой проблемы становится в отношении фенотипа пациентов с БА и ожирением, среди которых ожидаемо обнаружение значительной доли лиц, страдающих, в том числе и остеоартритом.

Системный воспалительный процесс, возникающий при ожирении и потенцирующий развитие остеоартрита, также оказывает влияние на характер воспаления при БА. Было установлено, что ожирение способствует изменению T2-воспаления на не-T2-воспаление, для которого характерны повышенные концентрации нейтрофилов и Th-17 лимфоцитов, а также более тяжелое течение БА [Esteves de O. E. и соавт., 2019].

Следует отметить, что имея первоначальную этиологическую неоднородность, три рассматриваемые нозологии, тем не менее, имеют некоторое схожее влияние на качество жизни пациентов, в частности снижают толерантность к физической нагрузке. Остеоартрит, астма и ожирение имеют различные механизмы ограничения физической активности пациентов: хронический болевой синдром, дыхательная и сердечная недостаточность. Ожидаемо, что при сочетании указанных патологий будет наблюдаться их взаимное отягощение и ускорение темпов прогрессирования.

### **1.7. Рациональная физическая активность при бронхиальной астме, ожирении и остеоартрите**

Физическую активность следует определять, как движения, производимые скелетными мышцами, сопровождающиеся затратой энергии [Pascual S. и соавт., 2022]. Достаточная повседневная физическая активность является доказанным методом первичной и вторичной профилактики множества хронических заболеваний, к которым относятся сердечно-сосудистые и онкологические патологии, сахарный диабет, дислипидемии, депрессия и другие [Deck R. и соавт., 2020; Чулков В. С. и соавт., 2021; Maddocks M. 2020; Aune D. и соавт., 2015; Arvanitis M. и соавт., 2023]. Положительное влияние физической активности на риск развития перечисленных заболеваний регистрировалось при ее продолжительности от

150 до 300 минут в неделю; более длительные нагрузки не сопровождались возрастанием протективного эффекта [Sánchez Castillo S. и соавт., 2020].

Кроме того, было установлено, что физические нагрузки позволяют снизить риск развития и обострения БА независимо от статуса курения, а также повысить уровень контроля над заболеванием, качество жизни, и в частности сна [García-Aymerich J. и соавт., 2014; García-Aymerich J. и соавт., 2009; Mancuso C. A. и соавт., 2013; Freitas P. D. и соавт., 2018]. Вместе с тем физическая активность высокой и средней интенсивности позволяет замедлить уменьшение ОФВ1 с течением времени в группе активных курильщиков [Fuertes E. и соавт., 2018]. Одним из механизмов, через которые реализуется положительное влияние нагрузок при БА является восстановление баланса между T1 и T2 воспалением [Zarneshan A. и соавт., 2019]. Благоприятное влияние реабилитации, включающей физические тренировки, также было показано при изучении пациентов с тяжелой БА [Grosbois J. M. и соавт., 2021]. Некоторые данные показывают, что высокий уровень физической активности у пациентов с тяжелой БА коррелирует с более низкими показателями системного воспаления [Cordova-Rivera L. и соавт., 2018]. Как следствие, пульмонологическая реабилитация у пациентов с БА включает проведение тренировок с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам, которое обеспечивает улучшение индивидуальных прогнозов пациента вне зависимости от степени тяжести заболевания [Сычева М. Г. 2018]. Рекомендуется поощрять пешие прогулки, плавание и бег трусцой [Ding S. и соавт., 2020].

Однако имеется ряд особенностей реакции со стороны дыхательной системы в ответ на физическую нагрузку при данном заболевании. Формирующаяся при нагрузке осмотическая гиперреактивность бронхов в сочетании с отеком их слизистой оболочки провоцирует развитие бронхоспазма [Добрынина Е. А. 2017; Caggiano S. и соавт., 2017]. Указанные процессы подробно изучены, и поэтому существует система мер, направленная на профилактику нежелательных реакций, вызванных

физической нагрузкой. К числу рекомендаций относится ежедневный прием ингаляционный глюкокортикостероидов, а также использование бета-2-агонистов короткого действия перед запланированной нагрузкой [Helen K. R. и соавт., 2023]. Кроме того, имеются данные, которые указывают, что гипервентиляция, провоцируемая физической активностью, приводит к охлаждению бронхиального дерева, рефлекторному повышению тонуса парасимпатической нервной системы, что в свою очередь также может приводить к бронхоспазму [Stefano R. G. и соавт., 2015]. Как следствие согревание перед физической нагрузкой также позволяет предотвратить развитие бронхоспазма [Helen K. R. и соавт., 2023]. Наряду с этим, проблема гиподинамии среди пациентов, страдающих БА, имеет широкое распространение: по некоторым данным около 30% этих больных ведут малоподвижный образ жизни [Sánchez C. S. и соавт., 2020]. Пациенты с БА могут избегать физической активности отчасти из-за страха усиления симптомов заболевания (в частности, одышки), недостаточной информированности о необходимости тренировок. Депрессивные состояния у пациентов с БА являются одним из факторов, связанным со снижением толерантности к физической нагрузке [Goral A. и соавт., 2012; Freitas P. D. и соавт., 2018]. В свою очередь, детренированность приводит к снижению мышечной массы, что провоцирует усиление одышки при физической нагрузке [Pascual S. и соавт., 2022]. Со стороны БА помимо нарастания выраженности симптомов заболевания при снижении физической активности наблюдаются усиление воспаления дыхательных путей, а также повышение риска обострения БА [Freitas P. D. и соавт., 2018]. У пациентов с БА и ожирением гиподинамия также выступает предиктором развития дисфункции малых дыхательных путей [Abdo M. и соавт., 2021]. В свою очередь данная дисфункция связана с тяжелым течением БА и недостаточным ответом на терапию [Кытикова О. Ю. и соавт., 2019].

Частным проявлением дисфункции мышц у пациентов с БА является слабость дыхательной мускулатуры, которая возникает из-за деформации



грудной клетки, уплощения диафрагмы, перенапряжения инспираторных мышц, а также миопатии вызванной приемом больших доз глюкокортикостероидов. Результаты мета-анализа с включением 11 исследований показали повышение толерантности к физической нагрузке, а также уменьшение одышки у пациентов с БА при проведении тренировок инспираторных мышц более 6 недель [Lista-Paz A. и соавт., 2023].

Наиболее благоприятное влияние при включении физической реабилитации на течение и прогноз наблюдается при сочетании БА и ожирения. При этом самым эффективным способом немедикаментозного воздействия, направленного на снижение массы тела в этой группе является включение физических нагрузок в программу реабилитации [Freitas P. D. и соавт., 2018]. Имеются также данные, которые указывают, что тренировки у пациентов с коморбидным течением БА и ожирения способны приводить к снижению уровня эозинофилов крови на 50% [Garcia-Rio F. и соавт., 2018]. Однако, другие методы лечения ожирения такие, как бариатрическое оперативное лечение и применение диет со сниженной калорийностью также оказывают положительное влияние на уровень контроля БА и качество жизни пациентов [Maniscalco M. и соавт., 2017; Scott H. A. и соавт., 2013; Peters U. и соавт., 2018].

Сопутствующее течение БА и остеоартрита также способствует снижению толерантности к физической нагрузке по причине совокупного негативного влияния одышки, болевого синдрома, скованности при движении, нарушении проприоцепции и мышечной слабости. Как следствие, это приводит к снижению физической активности пациентов и ухудшению качества жизни [Коо Н. К. и соавт., 2021]. Также существует зависимость между тяжестью симптомов остеоартрита и малоподвижным образом жизни [Berenbaum F. и соавт., 2018]. Однако для сохранения и поддержания массы и физиологического состояния хрящевой ткани необходима рациональная физическая активность [Coudeyre E. и соавт., 2016]. При этом чрезмерный механический стресс, по всей видимости, способен провоцировать активацию

апоптоза хрящевой ткани [Daste С. и соавт., 2021]. По этим причинам рациональные силовые и аэробные тренировки являются терапией первой линии наряду с медикаментозным лечением при остеоартрите [Bruyère О. и соавт., 2019].

### **1.8. Качество жизни и особенности его оценки у пациентов с бронхиальной астмой**

Как и физическая активность, качество жизни является значимым показателем, оценке которого уделяется большое внимание в современной медицине. В соответствии с запросами системы здравоохранения сформирован параметр «качество жизни, связанное со здоровьем» (health-related quality of life), который позволяет определять влияние болезни на повседневную жизнь пациента. Наиболее значимый вклад в показатель качества жизни пациентов с БА вносит уровень контроля заболевания. Также была установлена значимость следующих факторов, способных негативно отразиться на качестве жизни при БА: женский пол, молодой возраст, более низкий уровень образования (среднее и начальное), статус активного курильщика, бессонница, а также некоторые другие заболевания, к которым в том числе было отнесено ожирение [Rask-Andersen А. и соавт., 2022]. Кроме того, прослеживается прямая зависимость между выраженностью респираторных симптомов БА и психологическим состоянием больных, а также уделяется внимание выявлению тревоги и депрессии в данной группе пациентов из-за их высокой распространенности и связи с качеством жизни [Leander М. и соавт., 2014; Sastre J. и соавт., 2018]. Последнее может быть объяснено значимой взаимосвязью между регистрацией тревоги и депрессии и низким уровнем контроля БА. При этом также можно проследить двунаправленную связь и между некоторыми другими факторами, к которым, в том числе, относится статус активного курильщика, выраженность симптомов БА и уровень контроля заболевания [Santos V. С. Н. D. и соавт., 2022].

Существует, по меньшей мере, одиннадцать инструментов для оценки качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с БА, среди которых не было выделено наиболее надежного и точного [Santos V. C. H. D. и соавт., 2022].

Из их числа к широко используемым относятся краткий вопросник оценки статуса здоровья (Medical Outcomes Study-Short Form, MOS SF-36), и вопросник о качестве жизни больных БА (asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ). Также используются тест по контролю над БА (Asthma Control Test, АСТ) и опросник по контролю над БА (Asthma Control Questionnaire, АСQ) для формирования наиболее полной характеристики состояния обследуемых пациентов, а также в ряде случаев, производится определение выраженности тревоги и депрессии [Перельман Н. Л. 2018].

Сочетание таких патологий, как БА, ожирение и остеоартрит представляется малоизученным вариантом мультиморбидного состояния, компоненты-заболевания, которого способны взаимно усугублять течение друг друга по причине ряда патогенетических каскадов, лежащих в основе становления данных патологий. Как следствие, пациенты с сочетанием данных заболеваний находятся в группе риска недостаточного ответа на терапию и неблагоприятного прогноза. По этим причинам возникает научный интерес к изучению мультиморбидного течения БА, ожирения и остеоартрита, в том числе в отношении физической активности и качества жизни данной группы пациентов.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика пациентов и дизайн исследования

Набор пациентов для формирования выборки был произведен на базе бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1» (главный врач – к.м.н. В.А. Вериковский). В исследование были включены 137 пациентов с установленным диагнозом БА средней степени тяжести. Женщины преобладали в этой группе и составляли 73,7% (n = 101), следовательно, мужчин было 26,3% (n = 36) (рисунок 2.1.1.). Медиана возраста в сформированной выборке равнялся 54 годам [межквартильный размах (IQR) 47; 60]. Минимальный возраст среди участников исследования составил 18 лет, максимальный – 72 года.

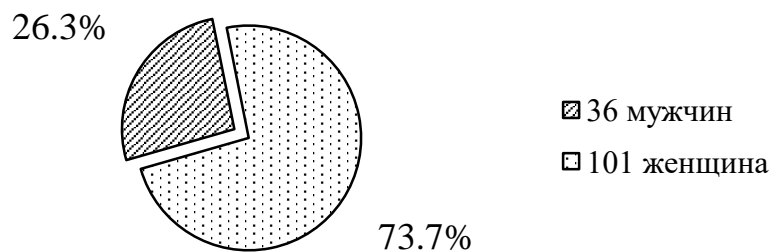


Рисунок – 2.1.1. Половой состав исследуемой выборки

Дизайн исследования был проанализирован и одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет» им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, протокол № 6 от 17.10.2016 г.

Характеристика клинических и демографических показателей исследуемой выборки представлены в таблице 2.1.1.

Изучение данных исследуемой выборки проводилось в два этапа. На первом этапе был произведен анализ влияния остеоартрита и ИМТ на течение

БА, качество жизни пациентов и их показатели физической активности. Второй этап включал в себя прогнозирование течения БА в зависимости от показателей, характеризующих остеоартрит и ИМТ.

Таблица 2.1.1. – Клинико-демографическая характеристика сформированной выборки

<b>Показатель</b>	<b>Всего</b>
Возраст, лет*	54 [47; 60]
Пол (м/ж)	36/101 (26,2/73,7%)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) *	32,4 [28,06; 35,7]
Нормальная масса тела	18,2% (n = 25)
Избыточная масса тела	15,3% (n = 21)
Ожирение 1 степени	33,6% (n = 46)
Ожирение 2 степени	21,2% (n = 29)
Ожирение 3 степени	11,7% (n = 16)
Остеоартрит**	66,4% (n = 91)
Артериальная гипертензия	79,6% (n = 109)
Целевое АД/ 1 степень АГ/ 2 степень АГ / 3степень АГ	25,55% (n = 35) / 10,95% (n = 15) / 53,28% (n = 73) / 10,22% (n = 14)
I стадия ГБ/ II стадия ГБ/ III стадия ГБ	2,92% (n = 4) / 57,66% (n = 79) / 18,98% (n = 26)
Сахарный диабет	19,8% (n = 27)
Ишемическая болезнь сердца	21,2% (n = 29)
Инфаркт миокарда в анамнезе	4,4% (n = 6)
Фибрилляция предсердий	8,8% (n = 12)
ОНМК в анамнезе	5,1% (n = 7)

Примечание. \*Возраст и ИМТ в таблице представлены в виде медианы и межквартильного размаха, остальные величины указаны в абсолютных значениях и доле выборке, удовлетворяющей каждому показателю. \*\* В исследовании учитывался остеоартрит коленных и тазобедренных суставов. АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, ГБ –

гипертоническая болезнь, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, n – число пациентов.

Критериями включения в исследование являлись наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании, наличие установленного диагноза БА средней степени тяжести, а также возраст от 18 до 75 лет. К критериям невключения относились следующие заболевания:

1. хроническая обструктивная болезнь легких;
2. туберкулез легких;
3. интерстициальные заболевания легких;
4. БА в период обострения;
5. дыхательная недостаточность III ст.;
6. заболевания опорно-двигательного аппарата с функциональными нарушениями за исключением остеоартрита;
7. неврологические заболевания, ограничивающие физическую активность;
8. цирроз печени;
9. злокачественные новообразования;
10. анемия тяжелой степени тяжести;
11. беременность, лактация;
12. нестабильная стенокардия / стабильная стенокардия напряжения III-IV ФК;
13. инфаркт миокарда давностью менее 3 месяцев;
14. хроническая сердечная недостаточность IIIA стадии и более тяжелая;
15. системные заболевания соединительной ткани;
16. гематологические заболевания;
17. заболевания щитовидной железы с нарушением функции.

Подтверждение диагноза БА проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению» [Чучалин А. Г. и соавт., 2022]. При

постановке диагноза остеоартрита были использованы классификационные критерии ACR (American College of Rheumatology), а также рентгенологические критерии Келлгрена-Лоуренса [Алексеева Л. И. и соавт., 2019] [Kellgren J.H. и соавт., 1957].

Избыточная масса тела и ожирение устанавливались на основании ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно [Дедов И. И. и соавт., 2021].

Больные БА, вошедшие в исследование, получали поддерживающую базисную противовоспалительную терапию, основанную на ступенчатом или пошаговом подходе, в соответствии клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению» [Чучалин А. Г. и соавт., 2022]. Для достижения и поддержания контроля над заболеванием использовали препараты ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и их комбинации с длительно действующими  $\beta$ 2-агонистами (ДДБА): сальметерол/флутиказона пропионат, дипропионат, будесонид/формотерол, экстрамелкодисперсный беклометазон/формотерол. Среднесуточная доза ИГКС в пересчете на беклометазон для больных БА составляла 750-1000 мкг. Для симптоматической терапии по требованию применяли  $\beta$ 2-агонисты короткого действия - фенотерол, сальбутамол или комбинированный бронхолитик короткого действия ипратропия бромид+фенотерол.

Социально-демографические показатели участников исследования представлены в таблицах 2.1.2. – 2.1.5.

Распределение пациентов в соответствии с уровнем образования указано в таблице 2.1.2. Согласно данным, представленным в таблице, в исследуемой выборке значительно преобладали пациенты с высшим образованием. Кроме того, в исследование были включены пациенты со средним специальным и средним образованием, которые суммарно составляли около трети выборки.

В отношении трудовой занятости, в характеризуемой выборке большая часть участников была представлена лицами, осуществляющими профессиональную деятельность (таблица 2.1.3.).

Таблица 2.1.2. – Распределение исследуемых пациентов в соответствии с уровнем образования

Уровни образования	Пациенты с БА, n = 137	
	Абс.	%
Высшее образование	92	67,2
Среднее специальное	27	19,7
Среднее	18	13,1
Неполное среднее	-	-
Начальное	-	-

Таблица 2.1.3. – Распределение исследуемых пациентов в соответствии с уровнем профессиональной занятостью

Профессиональная занятость	Пациенты с БА, n = 137	
	Абс.	%
Работающие	77	56,2
Неработающие	60	43,8

Около половины пациентов состояли в браке, а треть исследованных находились в разводе на момент опроса. Наименьшая доля выборки являлась вдовами или вдовцами (таблица 2.1.4.)

Таблица 2.1.4. – Распределение исследуемых пациентов в соответствии с семейным статусом

Семейный статус	Пациенты с БА, n = 137	
	Абс.	%
Состоящие в браке	74	54
В разводе	45	32,9
Вдовы/вдовцы	18	13,1



В соответствии с данными, полученными со слов пациентов, некурящие участники составляли более двух третей сформированной выборки. Менее одной десятой от общего числа пациентов сообщили о том, что отказались от курения более 1 года назад. Менее трети пациентов подтвердили, что являются активными курильщиками на период сбора данных. Медиана длительности курения среди курильщиков составила 17,0 лет [ДИ 10,5; 25,0] (таблица 2.1.5.)

Таблица 2.1.5. – Распределение исследуемых пациентов в соответствии со статусом курения

Статус курения	Пациенты с БА, n = 137	
	Абс.	%
Некурящие	96	70,1
Курящие	32	23,4
Бросившие курить более 1 года назад	9	6,57

При анализе клинико-инструментальных характеристик включенных лиц было определено довольно равномерное распределение пациентов между группами с частично контролируемой и неконтролируемой БА. Контролируемая БА определялась у каждого десятого участника исследования (таблица 2.1.6.). В таблице 2.1.7. представлены средние значения баллов, полученных при анкетировании пациентов по каждому из вопросов опросника по контролю симптомов астмы (Asthma Control Questionnaire 5, ACQ-5). Средний балл общего индекса ACQ-5 составил  $1,56 \pm 0,66$  балла.

Медиана длительности БА равнялась 10,0 годам [ДИ 7,5; 19,0]. Гистограмма распределения пациентов по длительности течения БА представлена на рисунке 2.1.2.

Таблица 2.1.6. – Распределение исследуемых пациентов в соответствии с уровнем контроля бронхиальной астмы по результатам опросника ACQ-5

Уровень контроля БА	Пациенты с БА, n = 137	
	Абс.	%
Контролируемая	14	10,22
Частично контролируемая	58	42,34
Неконтролируемая	65	47,45

Примечание: ACQ – Asthma Control Questionnaire 5

Таблица 2.1.7. – Результаты анкетирования с использованием опросника ACQ-5 в сформированной выборке

Показатели	Пациенты с БА, n = 137
Прерывание ночного сна из-за симптомов БА	1,74 ± 0,80
Утренние симптомы БА	1,31 ± 0,74
Ограничение активности	1,77 ± 0,92
Хрипы в груди	1,68 ± 0,94
Одышка	1,56 ± 0,66
Общий индекс	

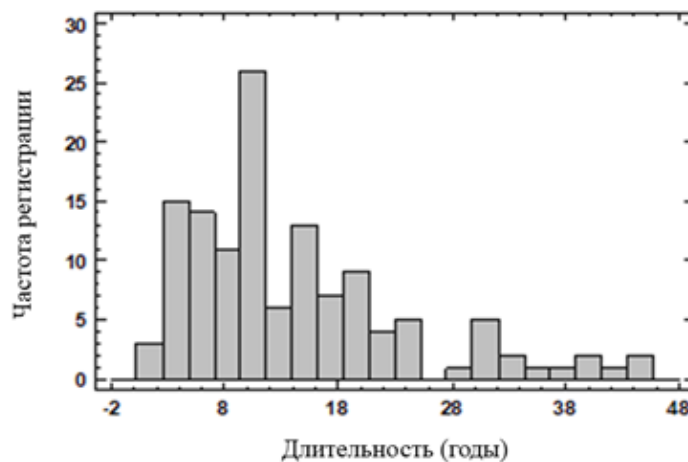


Рисунок – 2.1.2. Гистограмма распределения пациентов по длительности течения БА

Данные, полученные в ходе спирометрического исследования и пикфлоуметрии у исследуемых пациентов с БА указаны в таблице 2.1.8.

Таблица 2.1.8. – Показатели спирометрического обследования и пикфлоуметрии у пациентов с бронхиальной астмой

Показатели	Пациенты с БА, n = 95
ОФВ <sub>1</sub> ,%	69,42 ± 16,37
фЖЕЛ,%	91,06 ± 15,85
Отношение ОФВ <sub>1</sub> /фЖЕЛ	75,90 ± 11,38
ПСВ,%	80,96 ± 26,53

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; фЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Результаты оценки качества жизни исследуемых пациентов, проведенной с использованием опросника качества жизни при астме (Asthma Quality of Life Questionnaire), представлены в таблице 2.1.9.

Таблица 2.1.9. – Показатели качества жизни у пациентов с бронхиальной астмой в соответствии с вопросником AQLQ (в баллах)

Показатели	Пациенты с БА, n = 137
Шкала «симптомы»	4,14 ± 1,36
Шкала «активность»	4,41 ± 1,4
Шкала «эмоции»	4,00 ± 1,34
Шкала «окружающая среда»	3,94 ± 1,22
Шкала «общий показатель»	4,10 ± 1,20

## 2.2. Возрастно-половая характеристика пациентов

Распределение исследуемых пациентов с БА в соответствии с полом и возрастом представлено в таблице 2.2.1. В исследуемой выборке доля женщин

составляла около 3/4 от общего числа включенных пациентов. Как следствие, во всех выделенных возрастных интервалах преобладали женщины. Наибольшая доля пациентов, как мужского, так и женского пола находилась в возрасте от 45 до 59 лет, а наименьшая – в возрасте от 18 до 44 лет.

Таблица 2.2.1. – Возрастно-половая характеристика пациентов с бронхиальной астмой

Возраст	Пол			
	Мужчины (n = 36)		Женщины (n = 101)	
	Абс.	%	Абс.	%
18-44 лет	9	6,57	16	11,68
45-59 лет	16	11,68	58	42,34
60-75 лет	11	8,03	27	19,71

### 2.3. Характеристика этапов исследования и формирования групп

Задачей первого этапа исследования было разделение сформированной выборки пациентов с БА на две группы в соответствии с наличием или отсутствием остеоартрита. Первая группа включала 46 пациентов с БА без остеоартрита. Данная группа состояла из 13 мужчин (28,26%) и 33 женщин (71,74%), средний возраст  $51,57 \pm 10,45$  лет (рисунок 2.3.1.). Вторая группа была представлена пациентами с БА и остеоартритом и включала 91 пациента. Из них 23 участника исследования были мужчинами (25,27%) и 68 участников – женщинами (74,73%). Средний возраст пациентов второй группы составлял  $54,10 \pm 9,17$  лет (рисунок 2.3.2.). Группы были сформированы для оценки и анализа влияния остеоартрита на исследуемые показатели у пациентов с БА.

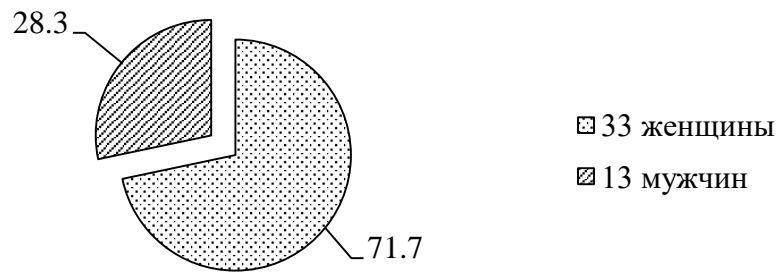


Рисунок – 2.3.1. Состав группы пациентов с БА без остеоартрита (n=46)

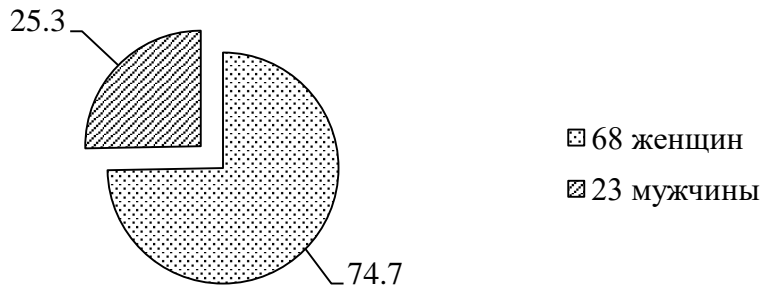


Рисунок – 2.3.2. Состав группы пациентов с БА и остеоартритом (n=91)

В соответствии с дизайном исследования, второй этап заключался в прогнозировании течения БА у пациентов с остеоартритом и их физической активности.

#### 2.4. Методы исследования, применяемые в процессе сбора данных

Определение уровня контроля БА проводилось с помощью опросника контроля симптомов БА (Asthma Control Questionnaire - 5, ACQ - 5) посредством оценки выраженности следующих клинических признаков заболевания в течение 1 недели предшествующих опросу:

- частота возникновения симптомов БА в ночное время, что приводило к пробуждению;
- выраженность симптомов БА в утренние часы после пробуждения;
- ограничение профессиональных и повседневных занятий, вызванное симптомами БА;

- продолжительность периода за неделю, когда пациент ощущал хрипы в груди;

- наличие одышки, вызванной БА.

За каждый из перечисленных пунктов оценки пациент может получить от 0 до 6 баллов. Полученную сумму баллов следует разделить на пять. Таким образом, результат опросника может варьироваться от 0 до 6 баллов. Значения результата, которые составляют  $< 0,75$  соответствуют контролируемой БА. Значения в промежутке от 0,75 до 1,5 принято интерпретировать, как критерий частично контролируемой БА. Если по результатам опросника было получено более 1,5 баллов, то этот расценивался как условие регистрации неконтролируемой БА.

Данные об уровне образования, семейном положении, профессиональной занятости и статусе курения фиксировались со слов пациента. Сбор информации о хронических и перенесенных острых заболеваниях, а также длительности БА осуществлялся из медицинской документации.

Для выявления избыточной массы тела и ожирения проводилось измерение массы тела и роста пациентов с последующим расчетом ИМТ в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению больных ожирением [Дедов И. И. и соавт., 2021].

С целью оценки качества жизни исследуемых пациентов был применен стандартизированный опросник качества жизни при астме (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ-S) [Juniper E. F. и соавт., 1999]. Суммарно опросник содержит 32 вопроса, разграниченных между собой на 5 шкал. Первая шкала («симптомы») определяет выраженность симптомов БА и включает в себя 12 вопросов. Вторая шкала («активность») содержит вопросы, позволяющие оценить ограничение физической активности пациента по 11 предложенным вопросам. Третья шкала («эмоции») позволяет собрать информацию об эмоциональном фоне пациента по 5 вопросам, включенным в опросник. Следующая шкала («окружающая среда»), состоящая из 4 вопросов определяет влияние окружающей среды на пациента с БА. Кроме того,

выделяют суммарный «общий показатель». Форма опросника обеспечивает возможность ответа на каждый вопрос по шкале от 1 до 7, где 1 – максимальные «нарушения», а 7 – отсутствие «нарушения». Затем определяется среднее значение по каждой из шкал и для суммарного общего показателя.

Для оценки двигательной активности пациентов был использован опросник ОДА23+, при заполнении которого, участнику исследования было необходимо ответить на 23 вопроса. Полученный в итоге балл позволяет отнести пациента в одну из групп двигательной активности: очень высокой ( $\geq 109$  баллов), высокой (85 – 108 баллов), умеренной (62 – 84 балла), низкой (39 – 61 балл) и очень низкой ( $\leq 38$  баллов).

В дополнение к этому, был применен международный опросник для определения физической активности (International Questionnaire on Physical Activity, IPAQ). Опросник состоит из 5 разделов вопросов, характеризующих различную по интенсивности физическую нагрузку. Отвечая на вопросы, пациенту требуется проанализировать объем выполненной физической нагрузки за последнюю неделю. По итогам теста был рассчитан показатель повседневной физической активности и метаболического эквивалента («MET-минуты в неделю» – отношение скорости метаболизма при физической активности к скорости метаболизма в покое) в виде суммы трех уровней этого показателя, разделенных по интенсивности: низкая, средняя и высокая. К категории высокой физической активности относительно показателя общей физической активности принадлежат значения, составляющие не менее 3000 MET-минут в неделю; средней физической активности – при показателе не менее 600 MET-минут в неделю; низкой – при несоответствии показателя критериям предыдущих категорий. Также были рассчитаны энергозатраты повседневной активности ( $\text{MET} \geq 3$ , ккал/сутки).

Из числа лабораторных методов исследования были проведены измерения концентраций глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности и липопротеидов низкой плотности.

Получение данных о перечисленных показателях производилось с использованием автоматического анализатора Mindray BS-200E (Mindray, КНР). Кроме того, измерению подлежали концентрации интерлейкина 4 (ИЛ-4), ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и лептина. Иммуноферментный анализ осуществлялся с использованием автоматического анализатора Immulite 2000 (Siemens Diagnostics, США). Оксидантно-антиоксидантный статус определялся с помощью набора реагентов ImAnOx и PerOx (Immundiagnostik, Германия). Лабораторные анализы проводились однократно при включении пациентов в исследование. Забор венозной крови осуществлялся натощак.

В качестве инструментальных методов обследования проводились спирометрия и пикфлоуметрия при включении пациентов. Регистрации подлежали следующие показатели: объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированная жизненная емкость легких (фЖЕЛ) и пиковая скорость выдоха (ПСВ). Исследование проводилось с использованием спироанализатора «Диамант» (Россия). Также осуществлялось рентгенологическое исследование коленных и тазобедренных суставов. На основании рентгенологической картины в соответствии с радиологическими критериями Келлгрена-Лоуренса определялась стадия заболевания.

Кроме того, производилась оценка альгофункционального индекса Лекена, который включает следующие подшкалы: «боль и дискомфорт» (5 вопросов), «дистанция ходьбы» (2 вопроса), «повседневная активность» (4 вопроса). Ответы на вопросы каждой подшкалы дают возможность набрать от 0 до 8 баллов, что в итоге позволяет сделать заключение о тяжести симптомов, связанных с поражением суставов. Для отдельной оценки выраженности болевого синдрома, пациентам было предложено оценить боль в суставах с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), где 0 баллов соответствовал полному отсутствию боли, а 100 – максимально выраженной боли.



## 2.5. Математические и статистические методы обработки данных

Математическая и статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ (STATGRAPHICS Centurion 18, Statgraphics Technologies Inc., США).

Для определения типа распределения данных оценивались показатели эксцесса и асимметрии. При нормальном распределении переменной, данные описывались в виде среднего ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ). При отличном от нормального распределении переменной, для представления данных использовались медиана ( $Me$ ) и межквартильный размах ( $IQR$ ) между первым и третьим квартилями. Категориальные переменные были представлены в виде числа пациентов, соответствующих описываемой характеристике, а также выражены в процентах.

С целью расчета силы взаимосвязи между переменными был использован корреляционный анализ с определением рангового коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ) и уровня значимости ( $p$ ). Сила корреляционной связи расценивалась как очень слабая при нахождении коэффициента корреляции в промежутке от 0 до 0,3; слабая – при значениях от 0,3 до 0,5; средняя при его величине равной от 0,5 до 0,7. Высокой и очень высокой сила корреляционной связи считалась при значении коэффициента корреляции от 0,7 и 0,9, а также 0,9 и 1, соответственно.

Определение критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона было использовано для сравнения частотных показателей в формируемых группах.

Сравнение исследуемых показателей в двух независимых группах пациентов (с изолированным течением БА, а также с БА и остеоартрита) проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. После разделения выборки на три группы в соответствии с ИМТ (пациенты с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением), их сравнение осуществлялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

Для прогноза уровня контроля БА был использован регрессионный анализ с построением уравнений двумерной и множественной регрессии. С

помощью логистического регрессионного анализа была рассчитаны отношения шансов тяжелой бронхиальной обструкции с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Статистически значимыми считались взаимосвязи между переменными при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ УРОВНЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ОСТЕОАРТРИТА И ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА С ИССЛЕДУЕМЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

#### 3.1. Характеристика пациентов с бронхиальной астмой в соответствии с индексом массы тела и сопутствующим течением остеоартрита

Распределение пациентов в соответствии с ИМТ, рассчитанным при включении в исследование, а также с наличием или отсутствием остеоартрита представлено в таблице 3.1.1. Ожидаемо, в сформированной выборке наблюдалось уменьшение доли пациентов без остеоартрита при возрастании ИМТ, а также увеличение доли пациентов с остеоартритом при повышении ИМТ.

Таблица 3.1.1. – Распределение исследуемых пациентов в соответствии с индексом массы тела и наличием/отсутствием остеоартрита

ИМТ	Пациенты с БА без остеоартрита		Пациенты с БА и остеоартритом		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальная масса тела	25	18,25	0	0,0	25	18,25
Избыточная масса тела	20	14,60	1	0,73	21	15,33
Ожирение I степени	1	0,73	45	32,85	46	33,58
Ожирение II степени	0	0,0	29	21,17	29	21,17
Ожирение III степени	0	0,0	16	11,68	16	11,68
Всего	46	33,58	91	66,43	137	100

Так, около половины больных БА без зарегистрированного остеоартрита имели нормальную массу тела, и только один пациент был отнесен к группе с ожирением I степени. Напротив, среди пациентов с БА и остеоартритом не было определено ни одного участника исследования с нормальной массой тела и только один пациент с избыточной массой тела. Наибольшая доля этой группы имела ожирение I степени. Графически динамика изменения численности исследуемых пациентов с учетом остеоартрита в соответствии с ИМТ представлена на рисунке 3.1.1. Среди пациентов с БА и ОА достоверно больше лиц страдало ожирением ( $\chi^2 = 132,612$ ;  $p = 0,0000$ ).

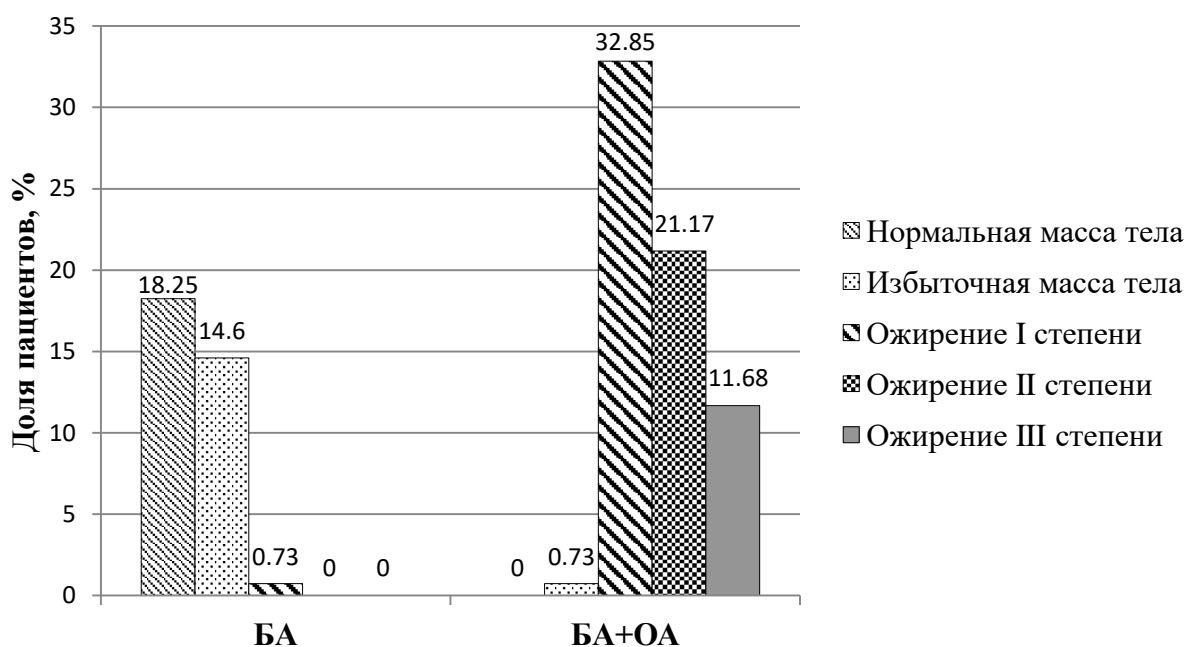


Рисунок – 3.1.1. Распределение пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом в соответствии с индексом массы тела

Примечание: ОА – остеоартрит.

Структура тяжести остеоартрита в сформированной выборке представлена на рисунке 3.1.2. Стадии указаны в соответствии с рентгенологическими критериями Келлгрена-Лоуренса. В соответствии с данными, представленными на рисунке 3.1.2., среди пациентов с сочетанием

БА и остеоартрита наиболее часто регистрировалась II стадия остеоартрита. Около четверти данной группы было представлено пациентами с I стадией заболевания. Кроме того, у небольшого количества пациентов (6,6%, n = 6) была определена III стадия остеоартрита. Медиана длительности течения остеоартрита среди исследуемых пациентов составила 5,5 лет [4,0; 10,0].

Медиана суммарного индекса Лекена у включенных пациентов равнялась 6,5 [3; 11,5] баллам, медиана выраженности боли в суставах по ВАШ составила 20,0 [10,0; 50,0] баллов.

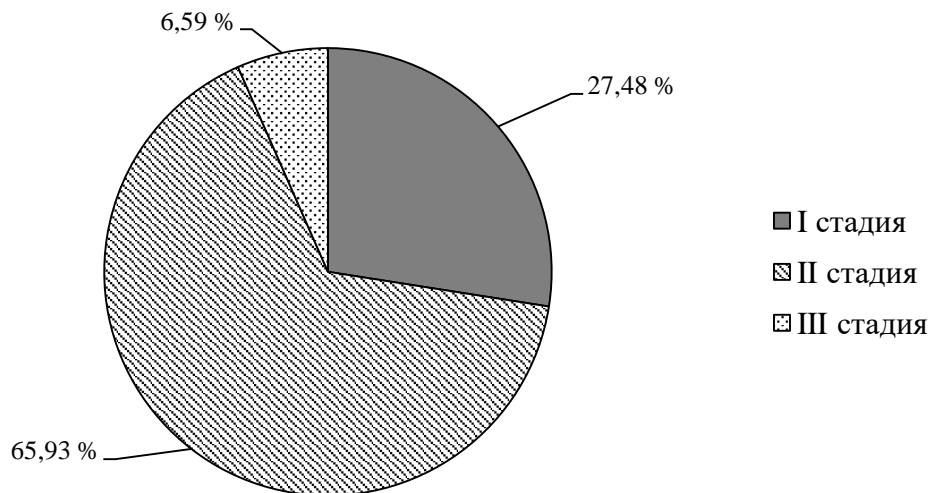


Рисунок – 3.1.2. Стадии остеоартрита у пациентов с бронхиальной астмой в исследуемой выборке (n = 91)

Средний балл по опроснику ОДА23+ составил  $68,16 \pm 17,58$ , что соответствует умеренной двигательной активности. Согласно данным, представленным в таблице 3.1.2., среди пациентов с БА без остеоартрита наибольшее число участников имели высокую двигательную активность. В группе пациентов с БА и остеоартритом значительная доля по результатам опросника была отнесена к индивидам с умеренной и низкой двигательной активностью. Средний балл по опроснику ОДА23+ в группе пациентов с БА без остеоартрита равнялся  $82,24 \pm 15,44$ , в группе пациентов с БА и остеоартритом этот показатель составил  $61,04 \pm 17,58$  балла.

Таблица 3.1.2. – Распределение исследуемых пациентов в соответствии с наличием/отсутствием остеоартрита и двигательной активностью по опроснику ОДА23+

Двигательная активность	Пациенты с БА без остеоартрита		Пациенты с БА и остеоартритом		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Очень высокая	0	0	0	0	0	0
Высокая	28	20,44	7	5,11	35	25,55
Умеренная	13	9,49	37	27,01	50	36,50
Низкая	5	3,65	43	31,39	48	35,04
Очень низкая	0	0	4	2,92	4	2,92
Всего	46	33,58	91	66,43	137	100

При сравнении средних баллов по опроснику ОДА23+ в группах пациентов с контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА была зарегистрирована тенденция к снижению двигательной активности при снижении уровня контроля БА. В группе пациентов с контролируемой БА средний балл опросника составил  $87,14 \pm 13,84$ , у пациентов с частично контролируемой БА –  $74,97 \pm 15,54$  балла, а также неконтролируемой БА –  $58,00 \pm 13,28$  баллов по шкале ОДА23+ (рисунок 3.1.3.).

Статистически значимо по исследуемому показателю различались группы пациентов с частично контролируемой и неконтролируемой БА, а также с контролируемой и неконтролируемой БА ( $p=0,0000$ ).

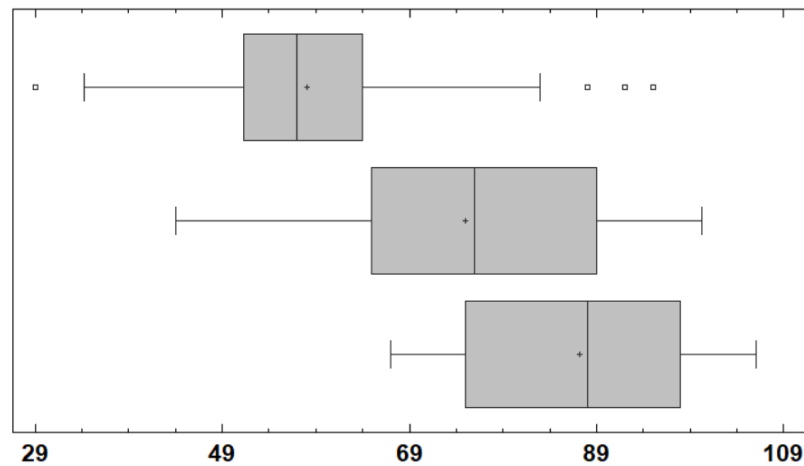


Рисунок – 3.1.3. Диаграммы размаха баллов по опроснику ОДА23+ в соответствии с уровнем контроля БА

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с неконтролируемой БА, средняя диаграмма соответствует группе пациентов с частично контролируемой БА, нижняя диаграмма – группе пациентов с контролируемой БА. По оси абсцисс отмечены баллы по опроснику ОДА23+.

Уменьшение двигательной активности по мере повышения ИМТ было установлено с использованием опросника IPAQ. Наибольшее среднее значение повседневной физической активности было определено в группе пациентов с нормальной массой тела. Наибольший градиент в значении данного показателя наблюдался между группами пациентов с нормальной и избыточной массой тела. Начиная от группы пациентов с избыточной массой тела до группы с ожирением III степени, было зафиксировано менее выраженное уменьшение среднего значения параметра (таблица 3.1.3.).

При сравнении показателя повседневной физической активности у пациентов с различным уровнем контроля БА, статистически значимые различия были получены у пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА, а также частично контролируемой и неконтролируемой БА ( $p=0,0000$ ) (рисунок 3.1.4.).

Подобная динамика наблюдалась при оценке показателя энергозатрат повседневной физической активности с  $MET \geq 3$  (таблица 3.1.4.). Тенденция сохранялась при анализе показателя в соответствии с уровнем контроля БА.

Однако статистически значимая разница была подтверждена только между группами пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА, а также частично контролируемой и неконтролируемой БА ( $p=0,0000$ ) (рисунок 3.1.5.)

Таблица 3.1.3. – Распределение исследуемых пациентов в соответствии с индексом массы тела и уровнем физической активности в соответствии с опросником IPAQ

ИМТ	Общая физическая активность, MET*мин/нед	Энергозатраты $\geq 3$ MET, ккал/сутки
Нормальная масса тела	3286,04 $\pm$ 228,07	4360,84 $\pm$ 389,14
Избыточная масса тела	2521,95 $\pm$ 176,40	3461,48 $\pm$ 313,78
Ожирение I степени	2420,07 $\pm$ 113,23	3398,41 $\pm$ 270,21
Ожирение II степени	2280,03 $\pm$ 119,82	3247,0 $\pm$ 247,70
Ожирение III степени	2090,0 $\pm$ 122,14	2996,94 $\pm$ 334,63
Среднее значение	2530,63 $\pm$ 411,49	3501,26 $\pm$ 526,65

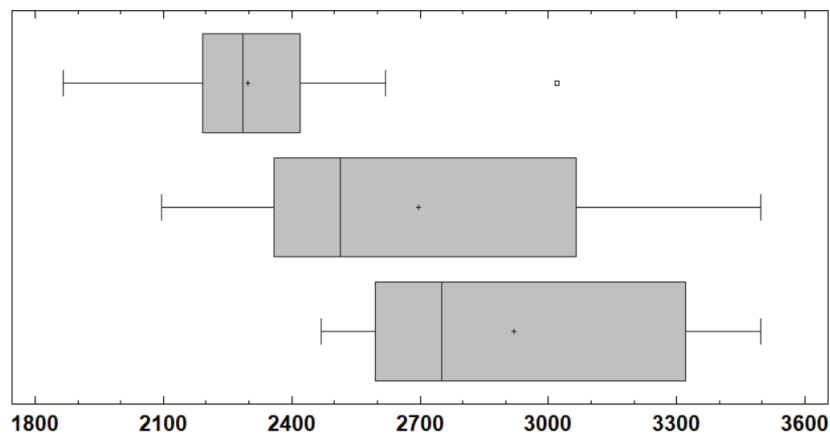


Рисунок – 3.1.4. Диаграммы размаха показателя общей физической активности по опроснику IPAQ в соответствии с уровнем контроля БА

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с неконтролируемой БА, средняя диаграмма соответствует группе пациентов с частично контролируемой БА, нижняя диаграмма – группе пациентов с



контролируемой БА. По оси абсцисс отмечены баллы показателя общей физической активности по опроснику IPAQ.

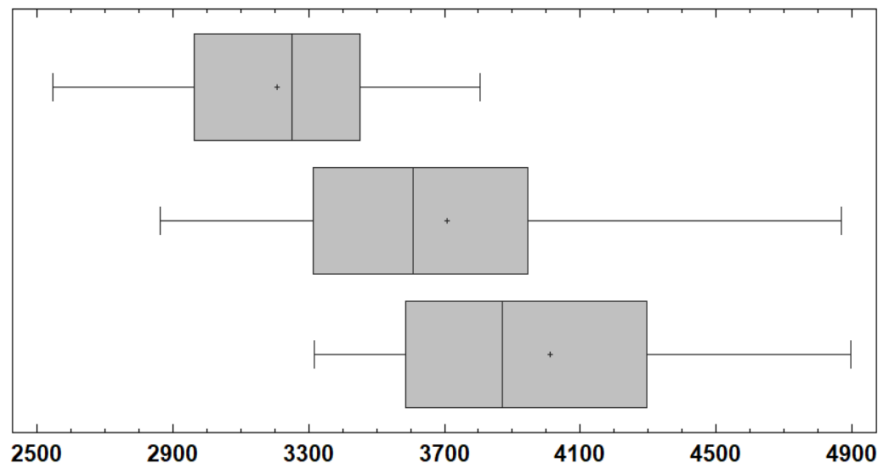


Рисунок – 3.1.5. Диаграммы размаха показателя энергозатрат повседневной физической активности с MET  $\geq 3$  по опроснику IPAQ в соответствии с уровнем контроля БА

Примечание Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с неконтролируемой БА, средняя диаграмма соответствует группе пациентов с частично контролируемой БА, нижняя диаграмма – группе пациентов с контролируемой БА. По оси абсцисс отмечены баллы показателя энергозатрат повседневной физической активности с MET  $\geq 3$  по опроснику IPAQ.

### 3.2. Корреляционный анализ исследуемых параметров у пациентов с бронхиальной астмой

Для первичного определения взаимосвязей между исследуемыми переменными был проведен корреляционный анализ (таблица 3.2.1. – таблица 3.2.11.). При расчёте данных в качестве числового показателя, определяющего уровень контроля БА, использовался балл опросника ACQ. В соответствии с результатами анализа была установлена статистически значимая положительная корреляционная связь между уровнем контроля БА, а также наличием остеоартрита, стадией остеоартрита и ИМТ. При ухудшении контроля БА наблюдалось повышение ИМТ и стадии остеоартрита (табл. 3.2.1.).

Также присутствовала отрицательная связь средней силы между статусом курения и полом ( $r = - 0,51$ ;  $p = 0,0000$ ; мужчины чаще сообщали о курении).

Таблица 3.2.1. – Результаты корреляционного анализа уровня контроля бронхиальной астмы, остеоартрита и индекса массы тела

Показатели	Уровень контроля БА	p
Остеоартрит в диагнозе	<b>0,64</b>	<b>0,0000</b>
Стадия остеоартрита	<b>0,56</b>	<b>0,0000</b>
ИМТ	<b>0,62</b>	<b>0,0000</b>

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Среди сопутствующих патологий, с уровнем контроля БА положительная слабая корреляционная связь была определена с показателями артериальной гипертензии (АГ), стадии гипертонической болезни (ГБ), степени АГ и риска сердечно-сосудистых осложнений, а также положительная очень слабая корреляционная связь с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе и ишемической болезнью сердца (ИБС) (табл. 3.2.2.).

Ряд спирометрических параметров сформировал отрицательную корреляционную связь с уровнем контроля БА. Отрицательная связь средней силы присутствовала с  $ОФВ_1$  и фЖЕЛ, а также отрицательная очень слабая связь с отношением  $ОФВ_1/фЖЕЛ$  и показателем пикфлоуметрии – ПСВ (табл. 3.2.3.).

Провоспалительный цитокин – ИЛ-6 имел слабую положительную корреляционную связь с уровнем контроля БА. Равной по силе и направлению также была выявлена связь между уровнем контроля БА и лептином. Также была получена очень слабая положительная корреляционная связь между уровнем контроля БА и ИЛ-4 (таблица 3.2.4.).

Таблица 3.2.2. – Результаты корреляционного анализа уровня контроля бронхиальной астмы и сопутствующих патологий

Показатели	Уровень контроля БА	р
Артериальная гипертензия	<b>0,35</b>	<b>0,0001</b>
Стадия ГБ	<b>0,32</b>	<b>0,0002</b>
Степень АГ	<b>0,37</b>	<b>0,0000</b>
Риск ССО	<b>0,46</b>	<b>0,0000</b>
ОНМК в анамнезе	<b>0,26</b>	<b>0,0034</b>
ИБС	<b>0,26</b>	<b>0,0043</b>

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 3.2.3. – Результаты корреляционного анализа уровня контроля бронхиальной астмы и показателей спирометрического исследования

Показатели	Уровень контроля БА	р
ОФВ <sub>1</sub>	<b>-0,62</b>	<b>0,0000</b>
фЖЕЛ	<b>-0,59</b>	<b>0,0000</b>
ОФВ <sub>1</sub> /фЖЕЛ	<b>-0,25</b>	<b>0,0122</b>
ПСВ	<b>-0,24</b>	<b>0,0159</b>

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; фЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Таблица 3.2.4. – Результаты корреляционного анализа уровня контроля бронхиальной астмы и исследуемых биомаркеров

Показатели	Уровень контроля БА	р
ИЛ-4	<b>0,21</b>	<b>0,0145</b>
ИЛ-6	<b>0,37</b>	<b>0,0000</b>
Лептин	<b>0,33</b>	<b>0,0002</b>

Примечание: ИЛ – интерлейкин.

Из числа регистрируемых показателей биохимического анализа крови положительную корреляционную связь слабой силы с уровнем контроля БА сформировали триглицериды, очень слабой силы – холестерин ЛПНП, а также отрицательную связь слабой силы с уровнем глюкозы (таблица 3.2.5.).

Таблица 3.2.5. – Результаты корреляционного анализа уровня контроля и показателей биохимического анализа крови

Показатели	Уровень контроля БА	р
Глюкоза	<b>-0,35</b>	<b>0,0138</b>
Триглицериды	<b>0,41</b>	<b>0,0034</b>
Холестерин ЛПНП	<b>0,29</b>	<b>0,0376</b>

Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Далее приведены результаты корреляционного анализа стадии остеоартрита и ИМТ с изучаемыми параметрами у исследуемых пациентов с БА. Стадия остеоартрита имела очень слабую прямую связь с возрастом пациентов и слабую обратную связь со статусом курения. Также, статус курения формировал очень слабую обратную связь с ИМТ (таблица 3.2.6.).

Таблица 3.2.6. – Результаты корреляционного анализа стадии остеоартрита и индекса массы тела с социально-демографическими показателями у исследуемых пациентов

Показатели	Стадия остеоартрита	р	ИМТ	р
Пол	0,12	0,1710	0,12	0,1519
Возраст	<b>0,23</b>	<b>0,0073</b>	-0,06	0,5125
Статус курения	<b>-0,30</b>	<b>0,0004</b>	<b>-0,29</b>	<b>0,0007</b>

Прямая корреляционная связь слабой силы определялась между стадией остеоартрита и следующими сопутствующими патологиями: стадией ГБ, длительностью течения и степенью АГ, риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Также прямая очень слабая связь была установлена с ишемической болезнью сердца (ИБС), ОНМК в анамнезе, а также сахарным диабетом (СД).

Показатель ИМТ формировал прямую связь слабой силы со стадией ГБ, длительностью течения АГ, риском ССО и прямую связь очень слабой силы со степенью АГ, ИБС, СД и ОНМК в анамнезе (таблица 3.2.7.).

Таблица 3.2.7. – Результаты корреляционного анализа стадии остеоартрита и индекса массы тела с сопутствующими патологиями

Показатели	Стадия остеоартрита	р	ИМТ	р
Стадия ГБ	<b>0,41</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,33</b>	<b>0,0002</b>
Длительность АГ	<b>0,45</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,41</b>	<b>0,0000</b>
Степень АГ	<b>0,38</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,28</b>	<b>0,0011</b>
Риск ССО	<b>0,44</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,36</b>	<b>0,0000</b>
Сахарный диабет	<b>0,20</b>	<b>0,0281</b>	<b>0,20</b>	<b>0,0236</b>
ИБС	<b>0,27</b>	<b>0,0023</b>	<b>0,18</b>	<b>0,0511</b>
ОНМК в анамнезе	<b>0,27</b>	<b>0,0022</b>	<b>0,18</b>	<b>0,0454</b>

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

Была определена очень слабая отрицательная корреляционная связь между стадией остеоартрита и двумя показателями спирометрии: ОФВ<sub>1</sub> и

фЖЕЛ, а также слабая отрицательная корреляционная связь между ИМТ и данными показателями спирометрии (таблица 3.2.8.)

Таблица 3.2.8. – Результаты корреляционного анализа стадии остеоартрита и индекса массы тела с показателями спирометрии

Показатели	Стадия остеоартрита	р	ИМТ	р
ОФВ <sub>1</sub>	<b>-0,23</b>	<b>0,0234</b>	<b>-0,37</b>	<b>0,0003</b>
фЖЕЛ	<b>-0,24</b>	<b>0,0157</b>	<b>-0,44</b>	<b>0,0000</b>

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду; фЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Из отдельно зарегистрированных пунктов опросника АСQ-5 наибольшую положительную корреляционную связь со стадией остеоартрита и ИМТ сформировал показатель одышки (корреляционная связь средней силы). Наряду с этим, положительную связь средней силы также образовали ночные пробуждения, возникающие из-за симптомов БА.

Утренние симптомы БА, дистантные хрипы и ограничение профессиональной и повседневной физической активности имели слабую корреляционную связь со стадией остеоартрита и ИМТ (таблица 3.2.9.)

С оцениваемыми в исследовании интерлейкинами стадия остеоартрита имела положительную статистически значимую корреляционную связь: среднюю по силе с ИЛ-6 и очень слабую с ИЛ-4. ИМТ имел равные с таковыми у стадии остеоартрита по силе и направлению связи с данными интерлейкинами. С показателем общего оксидантного статуса стадия остеоартрита и ИМТ сформировали очень слабую положительную корреляцию. Кроме того, стадия остеоартрита, как и ИМТ, имела положительную среднюю корреляционную связь с лептином (таблица 3.2.10.).

Таблица 3.2.9. – Результаты корреляционного анализа стадии остеоартрита и индекса массы тела с результатами опросника по контролю симптомов астмы (АСQ-5)

Показатели	Стадия остеоартрита	р	ИМТ	р
Прерывание ночного сна из-за БА	<b>0,50</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,51</b>	<b>0,0000</b>
Утренние симптомы БА	<b>0,40</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,41</b>	<b>0,0000</b>
Ограничение активности	<b>0,37</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,45</b>	<b>0,0000</b>
Хрипы в груди	<b>0,40</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,47</b>	<b>0,0000</b>
Одышка	<b>0,51</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,55</b>	<b>0,0000</b>

Таблица 3.2.10. – Результаты корреляционного анализа стадии остеоартрита и индекса массы тела с исследуемыми биомаркерами

Показатели	Стадия остеоартрита	р	ИМТ	р
ИЛ-4	<b>0,19</b>	<b>0,0299</b>	<b>0,18</b>	<b>0,0382</b>
ИЛ-6	<b>0,49</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,49</b>	<b>0,0000</b>
Общий оксидантный статус	<b>0,17</b>	<b>0,0471</b>	<b>0,15</b>	<b>0,0865</b>
Лептин	<b>0,50</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,62</b>	<b>0,0000</b>

Отрицательные корреляционные связи были получены между глюкозой, стадией остеоартрита и ИМТ (связь слабой и средней силы, соответственно), а также холестерином ЛПНП, стадией остеоартрита и ИМТ (связь очень слабой и слабой силы, соответственно). Положительная слабая

корреляционная связь была найдена между триглицеридами, стадией остеоартрита и ИМТ (таблица 3.2.11.).

Таблица 3.2.11. – Результаты корреляционного анализа стадии остеоартрита и индекса массы тела с исследуемыми показателями биохимического анализа крови

Показатели	Стадия остеоартрита	р	ИМТ	р
Глюкоза	<b>-0,44</b>	<b>0,0016</b>	<b>-0,54</b>	<b>0,0001</b>
Триглицериды	<b>0,43</b>	<b>0,0024</b>	<b>0,42</b>	<b>0,0028</b>
Холестерин ЛПНП	<b>-0,24</b>	<b>0,0900</b>	<b>-0,40</b>	<b>0,0041</b>

### **3.3. Сравнительный анализ исследуемых клинических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом и пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита**

Сформированные по принципу наличия или отсутствия сопутствующего течения остеоартрита группы статистически значимо не различались по полу ( $W = 2155,5$ ;  $p = 0,7109$ ), возрасту ( $W = 2398,0$ ;  $p = 0,1648$ ) и длительности течения БА ( $W = 2057,5$ ;  $p = 0,3423$ ), однако было получено значимое отличие по статусу курения ( $W = 1577,0$ ;  $p = 0,0048$ ).

Среди сопутствующих патологий при сопоставлении медиан в сформированных группах различий не было определено по частоте регистрации СД ( $W = 2149,5$ ;  $p = 0,1388$ ), ИБС ( $W = 2059,0$ ;  $p = 0,2184$ ), АГ ( $W = 2341,0$ ;  $p = 0,0595$ ), фибрилляции предсердий ( $W = 2105,5$ ;  $p = 0,0619$ ), ИМ в анамнезе ( $W = 2021,0$ ;  $p = 0,0820$ ), ОНМК в анамнезе ( $W = 2046,0$ ;  $p = 0,0534$ ). При этом разница между группами наблюдалась при сравнении медиан ИМТ ( $W = 4163,5$ ;  $p = 0,0000$ ) и уровня контроля БА ( $W = 662,0$ ;  $p = 0,0000$ ) (рисунок 3.3.1., 3.3.2.). Достоверно больше пациентов с неконтролируемой БА было



зарегистрировано среди пациентов, которые также страдали остеоартритом ( $\chi^2 = 55,232$ ;  $p=0,0000$ ).

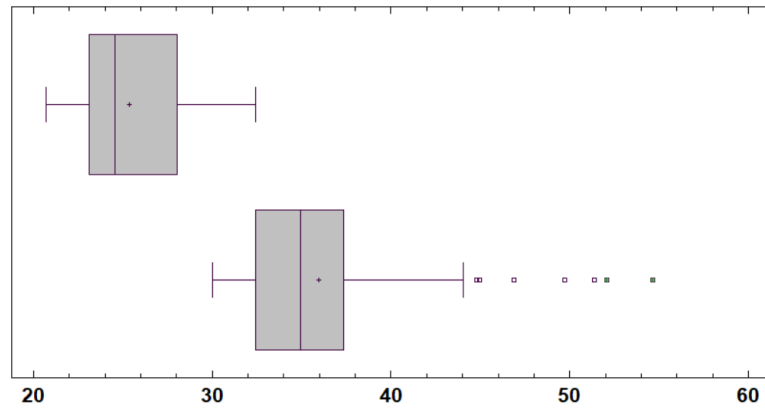


Рисунок – 3.3.1. Диаграммы размаха индекса массы тела у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА без остеоартрита, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и остеоартритом. По оси абсцисс отмечены значения ИМТ.

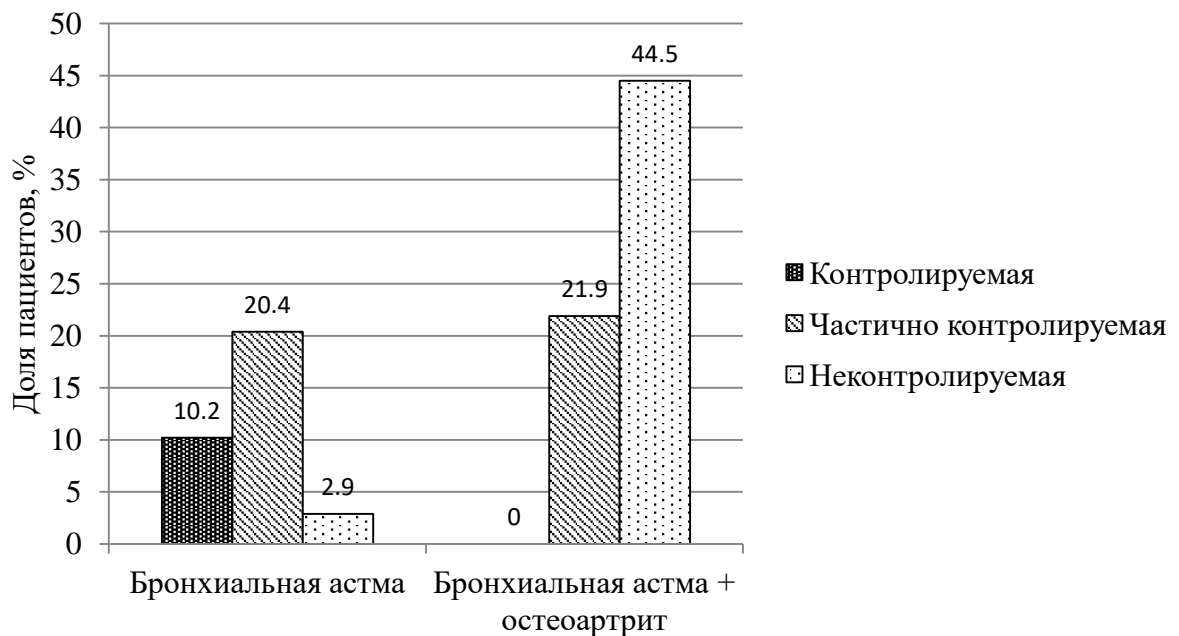


Рисунок – 3.3.2. Распределение пациентов по уровню контроля бронхиальной астмы с учетом сопутствующего течения остеоартрита

Сравнение сформированных групп также позволило установить наличие статистически значимого различия между спирометрическими показателями: фЖЕЛ ( $W = 1533,5$ ;  $p = 0,0108$ ),  $ОФВ_1$  ( $W = 1253,0$ ;  $p = 0,0001$ ) и  $ОФВ_1/фЖЕЛ$  ( $W = 1484,0$ ;  $p = 0,0055$ ). При этом показатель ПСВ не различался в группах ( $W = 1101,5$ ;  $p = 0,6502$ ). Медианы указанных спирометрических показателей в сформированных группах представлены в таблице 3.3.1. Графическое представление соотношения размахов спирометрических показателей представлено на рисунках 3.3.3. – 3.3.5.

Таблица 3.3.1. – Спирометрические показатели у пациентов в сравниваемых группах

Показатель	Пациенты с БА без остеоартрита (n = 46)	Пациенты с БА и остеоартритом (n = 91)	p
ОФВ <sub>1</sub> , %	<b>74,1 [63,0; 89,5]</b>	<b>64,2 [55,0; 73,4]</b>	<b>0,0001</b>
фЖЕЛ, %	<b>97,45 [86,5; 103,5]</b>	<b>89,3 [82,4; 97,8]</b>	<b>0,0108</b>
ОФВ <sub>1</sub> /фЖЕЛ	<b>76,70 [71,59; 85,83]</b>	<b>73,29 [65,7; 83,58]</b>	<b>0,0055</b>

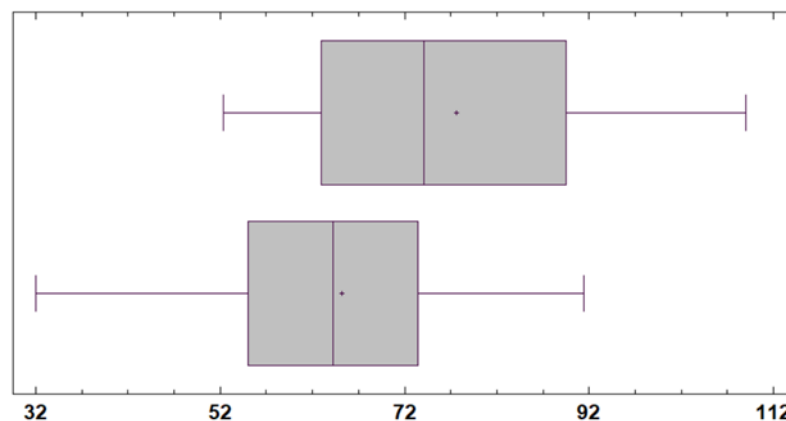


Рисунок – 3.3.3. Диаграммы размаха объема форсированного выдоха за 1 секунду у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА без остеоартрита, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и остеоартритом. По оси абсцисс отмечены значения  $ОФВ_1$ .

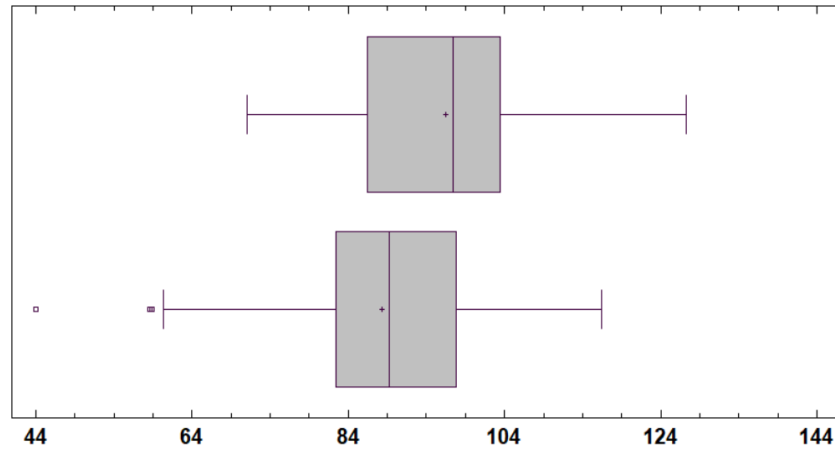


Рисунок – 3.3.4. Диаграммы размаха форсированной жизненной емкости легких у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА без остеоартрита, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и остеоартритом. По оси абсцисс отмечены значения фЖЕЛ.

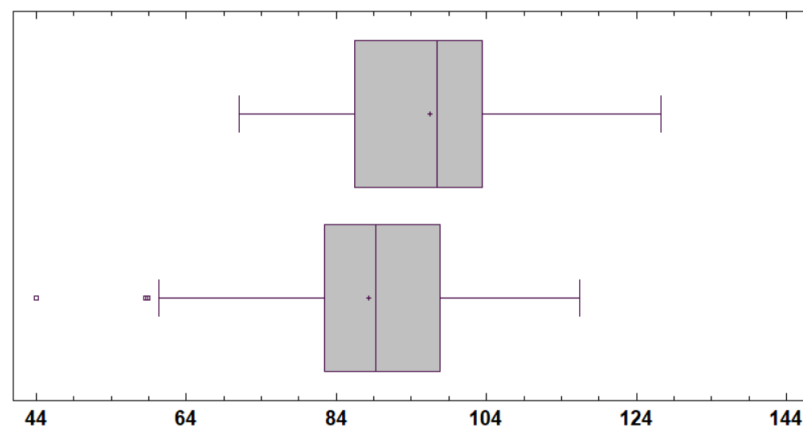


Рисунок – 3.3.5. Диаграммы размаха отношения объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА без остеоартрита, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и остеоартритом. По оси абсцисс отмечены значения ОФВ<sub>1</sub>/фЖЕЛ.

Значимые различия были выявлены при сравнении средних баллов, полученных при анкетировании пациентов с использованием опросника АСQ-5. Так, группы различались по средним баллам, отражающим частоту прерывания ночного сна из-за симптомов БА ( $W = 3317,5$ ;  $p = 0,0000$ ), утренним симптомам БА ( $W = 3002,0$ ;  $p = 0,0000$ ), ограничению повседневной активности, связанной с симптомами БА ( $W = 3241,0$ ;  $p = 0,0000$ ), выраженность дистантных сухих хрипов ( $W = 3516,0$ ;  $p = 0,0000$ ) а также одышки ( $W = 3516,0$ ;  $p = 0,0000$ ) (таблица 3.3.2.).

При сопоставлении медиан исследуемых биомаркеров, статистически значимая разница была получена для ИЛ-4 ( $W = 2560,0$ ;  $p = 0,0121$ ), ИЛ-6 ( $W = 3516,0$ ;  $p = 0,0000$ ), а также лептина ( $W = 3186,5$ ;  $p = 0,0000$ ) (таблица 3.3.3.).

Таблица 3.3.2. – Результаты опросника АСQ-5 у пациентов в сравниваемых группах (в баллах)

Показатель	Пациенты с БА без остеоартрита (n = 46)	Пациенты с БА и остеоартритом (n = 91)	p
Прерывание ночного сна из-за БА	<b>1,15 ± 0,73</b>	<b>2,03 ± 0,66</b>	<b>0,0000</b>
Утренние симптомы БА	<b>0,89 ± 0,53</b>	<b>1,52 ± 0,55</b>	<b>0,0000</b>
Ограничение активности	<b>1,15 ± 0,70</b>	<b>2,08 ± 0,86</b>	<b>0,0000</b>
Хрипы в груди	<b>0,85 ± 0,51</b>	<b>1,57 ± 0,73</b>	<b>0,0000</b>
Одышка	<b>0,93 ± 0,37</b>	<b>2,05 ± 0,86</b>	<b>0,0000</b>
Общий индекс	<b>1,00 ± 0,42</b>	<b>1,85 ± 0,57</b>	<b>0,0000</b>

Таблица 3.3.3. – Средние значения уровней биомаркеров у пациентов в сравниваемых группах

Показатель	Пациенты с БА без остеоартрита (n = 46)	Пациенты с БА и остеоартритом (n = 91)	p
ИЛ-4, пг/мл	<b>1,47 [1,4; 4.92]</b>	<b>4,03 [1.45; 9.26]</b>	<b>0,0121</b>
ИЛ-6, пг/мл	<b>3,87 [0,67; 6,33]</b>	<b>18,14 [7,54; 24,73]</b>	<b>0,0000</b>
Лептин, нг/мл	<b>11,43 [5,46; 15,32]</b>	<b>23,17 [14,23; 47,09]</b>	<b>0,0000</b>
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	2,26 [1,89; 2,64]	2,10 [1,83; 2,52]	0,1900
Общий оксидантный статус, мкмоль/л	778,73 [563,88; 1134,46]	945,29 [525,63; 1790,78]	0,227522
Общий антиоксидантный статус, мкмоль/л	286,87 [247,71; 327,34]	290,67 [265,08; 339,32]	0,64625

Отличий получено не было при сравнении уровней ФНО- $\alpha$  ( $W = 1723,5$ ;  $p = 0,1900$ ), общего оксидантного статуса ( $W = 2282,0$ ;  $p = 0,2275$ ) и общего антиоксидантного статуса ( $W = 2098,5$ ;  $p = 0,6463$ ).

#### **3.4. Сравнительный анализ исследуемых клинических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от индекса массы тела**

В ходе анализа данных было произведено разделение исследуемой выборки на три группы в соответствии с ИМТ. Первая группа была представлена пациентами с БА и нормальной массой тела ( $n = 25$ ), вторая группа включала пациентов с БА и избыточной массой тела ( $n=21$ ), третья группа состояла из пациентов с БА и ожирением ( $n=91$ ).

Сформированные группы не различались по полу ( $H = 2,0546$ ,  $p = 0,3580$ ) и длительности БА ( $H = 0,6755$ ,  $p = 0,7134$ ). Между группами статистически значимые различия были найдены по возрасту ( $H = 11,6583$ ,  $p = 0,0029$ ),

статусу курения ( $H = 17,9472$ ,  $p = 0,0001$ ), а также уровню контроля БА ( $H = 25,4977$ ,  $p = 0,0000$ ). При применении поправки на множественную проверку гипотез были подтверждены существенные различия по возрасту между группами с нормальной массой тела и избыточной, а также между группами с избыточной массой тела и ожирением. По статусу курения статистически значимо различались пациенты нормальной и избыточной массой тела, а также нормальной массой тела и ожирением. По уровню контроля БА статистически значимо различались пациенты с избыточной массой тела и ожирением, а также нормальной массой тела и ожирением.

При сравнении частоты регистрации сопутствующих состояний между группами различия были обнаружены по следующим нозологиям и их характеристикам: остеоартрит ( $H = 127,359$ ,  $p = 0,0000$ ), стадия остеоартрита ( $H = 91,0829$ ,  $p = 0,0000$ ), АГ ( $H = 18,4649$ ,  $p = 0,0000$ ), риск ССО ( $H = 21,7138$ ,  $p = 0,0000$ ), СД ( $H = 9,3172$ ,  $p = 0,0095$ ), ИБС ( $H = 8,5870$ ;  $p = 0,0137$ ), фибрилляция предсердий ( $H = 6,3292$ ,  $p = 0,0422$ ). Значимость различий была подтверждена в частоте регистрации остеоартрита, его стадии, а также риска ССО между пациентами с избыточной массой тела и ожирением, а также пациентами с нормальной массой тела и ожирением. Группы не различались по частоте регистрации ИМ в анамнезе ( $H = 3,0490$ ,  $p = 0,2177$ ) и ОНМК в анамнезе ( $H = 1,8369$ ,  $p = 0,3991$ ).

В отношении баллов по каждому пункту опросника ACQ-5, в сформированных группах статистически значимые различия были получены в отношении пунктов: прерывание ночного сна из-за симптомов БА ( $H = 38,2976$ ,  $p = 0,0000$ ), утренние симптомы БА ( $H = 22,331$ ,  $p = 0,0000$ ), ограничение повседневной активности, связанное с проявлениями БА ( $H = 28,6838$ ,  $p = 0,0000$ ), хрипы в груди ( $H = 31,0018$ ,  $p = 0,0000$ ), одышка ( $H = 49,7258$ ,  $p = 0,0000$ ). Поправка на множественную проверку гипотез позволила подтвердить различия выраженности перечисленных симптомов между пациентами с избыточной массой тела и ожирением, а также пациентам с нормальной массой тела и ожирением.

Кроме того, сформированные группы статистически значимо различались по  $ОФВ_1$  ( $H = 15,1869$ ,  $p = 0,0005$ ) и фЖЕЛ ( $H = 9,1922$ ,  $p = 0,0101$ ), что также было подтверждено поправкой на множественную проверку гипотез (между пациентами с нормальной массой тела и ожирением). Диаграммы размаха  $ОФВ_1$  в сформированных группах показаны на рисунке 3.4.1. Наравне с этим, группы не различались по отношению  $ОФВ_1/фЖЕЛ$  ( $H = 5,1808$ ,  $p = 0,0750$ ) и ПСВ ( $H = 4,9798$ ,  $p = 0,0829$ ) (таблица 3.4.1.)

Статистически значимые различия в сформированных группах также наблюдались при сравнении ИЛ-6 ( $H = 35,6644$ ,  $p = 0,0000$ ) и лептина ( $H = 38,5124$ ,  $p = 0,0000$ ) (рисунок 3.4.2., таблица 3.4.2.). В отношении ИЛ-6 и лептина удалось подтвердить значимость различий между пациентами с избыточной массой тела и ожирением, а также пациентами с нормальной массой тела и ожирением. Различия найдены не были по показателям ИЛ-4 ( $H = 4,3204$ ,  $p = 0,1153$ ), ФНО- $\alpha$  ( $H = 0,6216$ ,  $p = 0,7329$ ), общего оксидантного статуса ( $H = 6,8860$ ,  $p = 0,0320$ ) и общего антиоксидантного статуса ( $H = 5,7557$ ,  $p = 0,0563$ ).

Таблица 3.4.1. – Спирометрические показатели у пациентов в сформированных группах

Показатель	Пациенты с БА и нормальной массой тела (n = 25)	Пациенты с БА и избыточной массой тела (n = 21)	Пациенты с БА и ожирением (n = 91)	p
$ОФВ_1$ , %	<b>81,00 ± 17,92</b>	<b>72,74 ± 17,75</b>	<b>65,47 ± 13,92</b>	<b>0,0000</b>
фЖЕЛ, %	<b>99,76 ± 17,22</b>	<b>92,80 ± 16,45</b>	<b>88,26 ± 14,52</b>	<b>0,0100</b>
$ОФВ_1/фЖЕЛ$	80,14 ± 10,90	77,83 ± 8,65	74,29 ± 11,79	0,0750
ПСВ, %	93,74 ± 26,31	74,77 ± 10,28	78,57 ± 28,56	0,0829

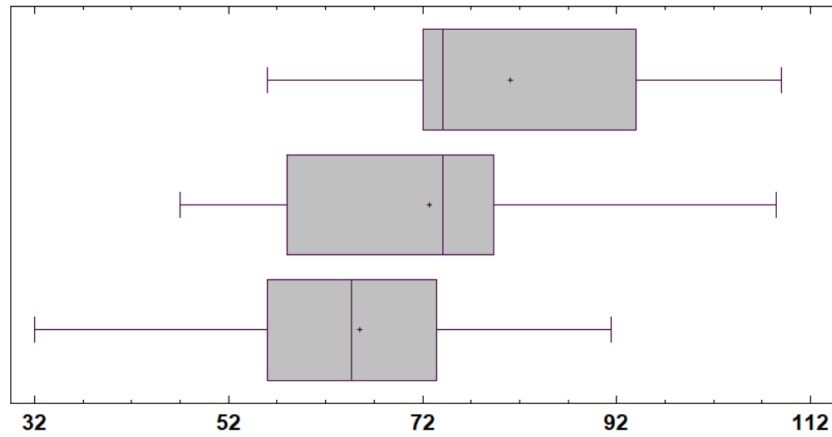


Рисунок – 3.4.1. Диаграммы размаха объема форсированного выдоха за 1 секунду у пациентов с бронхиальной астмой в соответствии с ИМТ

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и нормальной массой тела, средняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и избыточной массой тела, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и ожирением. По оси абсцисс отмечены значения  $ОФВ_1$ .

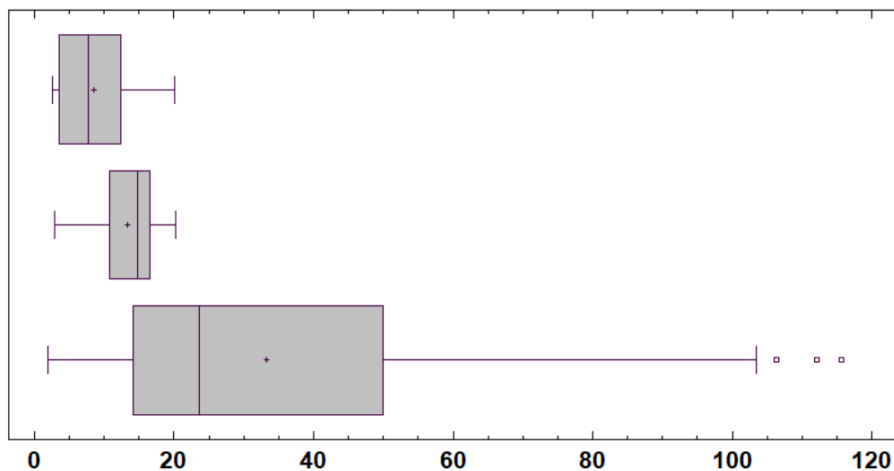


Рисунок – 3.4.2. Диаграммы размаха уровней лептина у пациентов с бронхиальной астмой в соответствии с ИМТ

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и нормальной массой тела, средняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и избыточной массой тела, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и ожирением. По оси абсцисс отмечены значения уровней лептина.



Таблица 3.4.2. – Концентрации исследуемых биомаркеров у пациентов в сформированных группах

Показатель	Пациенты с БА и нормальной массой тела (n = 25)	Пациенты с БА и избыточной массой тела (n = 21)	Пациенты с БА и ожирением (n = 91)	p
ИЛ-4, пг/мл	3,39 [1,39; 4,92]	1,47 [1,45; 4,81]	3,86 [1,44; 8,81]	0,1153
ИЛ-6, пг/мл	<b>1,27 [0,32; 8,45]</b>	<b>4,027 [3,87; 5,32]</b>	<b>17,93 [7,54; 24,26]</b>	<b>0,0000</b>
Лептин, нг/мл	<b>7,74 [3,61; 12,37]</b>	<b>14,83 [10,71; 16,6]</b>	<b>23,62 [14,23; 50,0]</b>	<b>0,0000</b>

Все исследуемые показатели биохимического анализа крови также статистически значимо различались в группах. Так, различия были получены для уровней глюкозы ( $H = 22,4208$ ,  $p = 0,0000$ ), общего холестерина ( $H = 23,5114$ ,  $p = 0,0000$ ), триглицеридов ( $H = 17,6528$ ,  $p = 0,0001$ ), холестерина ЛПВП ( $H = 8,31088$ ,  $p = 0,0157$ ), холестерина ЛПНП ( $H = 23,9005$ ,  $p = 0,0000$ ). Различия между группами пациентов с нормальной массой тела и избыточной массой тела, а также пациентов с нормальной массой тела и ожирением были подтверждены как значимые при сравнении уровней глюкозы, общего холестерина и холестерина ЛПНП. Было подтверждено статистически значимое различие между группами пациентов с избыточной массой тела и ожирением по уровню ТГ и пациентами с нормальной массой тела и избыточной массой тела по уровню холестерина ЛПВП.

### 3.4. Выводы третьей главы

1. В исследуемой выборке пациентов с БА было определено увеличение доли участников с остеоартритом по мере повышения ИМТ. Таким образом, среди пациентов с нормальной массой тела не было зарегистрировано пациентов с остеоартритом, а среди пациентов с II и III степенью ожирения у всех был зафиксирован остеоартрит.

2. Среди пациентов с БА и остеоартритом преобладали пациенты с II стадией остеоартрита, что соответствует минимальным рентгенологическим изменениям суставов.

3. Было показано снижение физической активности у пациентов с БА при наличии остеоартрита и ожирения. Наблюдалось нарастающее уменьшение показателей, характеризующих толерантность к физической нагрузке при увеличении ИМТ.

3. Сравнение группы пациентов с БА и остеоартритом, а также группы пациентов с БА без остеоартрита показало негативное влияние сопутствующего течения патологий на уровень контроля БА, функции внешнего дыхания, а также уровни провоспалительных биомаркеров.

4. Сравнение групп пациентов с БА в соответствии с ИМТ позволило определить увеличение стадии остеоартрита, снижение контроля БА, а также ухудшение показателей функции внешнего дыхания при повышении ИМТ.

## ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С УЧЕТОМ ОСТЕОАРТРИТА И ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

### 4.1. Корреляционный анализ показателей, характеризующих качество жизни и физическую активность у пациентов с бронхиальной астмой

Проведение корреляционного анализа позволило выявить отрицательную сильную связь между уровнем контроля БА и шкалами «симптомы», «активность» и «общий показатель» опросника AQLQ, а также среднюю по силе связь со шкалами «эмоции» и «окружающая среда» (таблица 4.1.1.).

Таблица 4.1.1. – Результаты корреляционного анализа уровня контроля бронхиальной астмы и шкал опросника AQLQ

Показатели	Уровень контроля БА	p
Шкала «симптомы»	<b>-0,77</b>	<b>0,0000</b>
Шкала «активность»	<b>-0,75</b>	<b>0,0000</b>
Шкала «эмоции»	<b>-0,53</b>	<b>0,0000</b>
Шкала «окружающая среда»	<b>-0,64</b>	<b>0,0000</b>
Шкала «общий показатель»	<b>-0,75</b>	<b>0,0000</b>

Статистически значимые корреляционные связи также были получены между уровнем контроля БА и показателями, характеризующими физическую активность и выраженность болевого синдрома. Положительная сильная связь была установлена между уровнем контроля БА и индексом Лекена, а также слабая связь с выраженностью болевого синдрома в суставах, оцененной с помощью ВАШ. Отрицательная связь средней силы была сформирована между уровнем контроля БА и баллами по опроснику ОДА23+, общей

физической активностью по IPAQ, а также энергозатрат  $\geq 3$  MET (таблица 4.1.2.).

Таблица 4.1.2. – Результаты корреляционного анализа основных характеристик бронхиальной астмы с показателями физической активности и болевого синдрома

Показатели	Уровень контроля БА	p
Болевой синдром по ВАШ	<b>0,48</b>	<b>0,0000</b>
Индекс Лекена	<b>0,74</b>	<b>0,0000</b>
Опросник ОДА23+	<b>-0,62</b>	<b>0,0000</b>
Общая физическая активность по IPAQ	<b>-0,64</b>	<b>0,0000</b>
Энергозатраты $\geq 3$ MET	<b>-0,58</b>	<b>0,0000</b>

Аналогичным образом был проведен корреляционный анализ показателей, характеризующих качество жизни и физическую активность со стадией остеоартрита и ИМТ.

Была найдена отрицательная корреляционная связь средней силы между стадией остеоартрита и шкалами «симптомов», «активности» и «общего показателя» по опроснику AQLQ, а также отрицательная связь слабой силы со шкалой «окружающая среда» и очень слабой силы со шкалой «эмоции». Наибольшие коэффициенты корреляции были получены по шкалам «симптомы», «активность» и «общий показатель».

Отрицательная корреляционная связь средней силы также присутствовала между ИМТ и шкалами «симптомы», «активность» и «общий показатель», а также отрицательная слабая связь со шкалами «эмоции» и «окружающая среда» (таблица 4.1.3.).

Таблица 4.1.3. – Результаты корреляционного анализа стадии остеоартрита и индекса массы тела со шкалами опросника AQLQ

Показатели	Стадия остеоартрита	р	ИМТ	р
Шкала «симптомы»	<b>-0,54</b>	<b>0,0000</b>	<b>-0,63</b>	<b>0,0000</b>
Шкала «активность»	<b>-0,65</b>	<b>0,0000</b>	<b>-0,67</b>	<b>0,0000</b>
Шкала «эмоции»	<b>-0,28</b>	<b>0,0013</b>	<b>-0,34</b>	<b>0,0001</b>
Шкала «окружающая среда»	<b>-0,49</b>	<b>0,0000</b>	<b>-0,49</b>	<b>0,0000</b>
Шкала «общий показатель»	<b>-0,51</b>	<b>0,0000</b>	<b>-0,54</b>	<b>0,0000</b>

Прямая сильная корреляционная связь была образована стадией остеоартрита, баллом выраженности болевого синдрома в суставах по ВАШ, индексом Лекена, а также ИМТ и индексом Лекена. Прямая связь средней силы была установлена между ИМТ и баллом выраженности болевого синдрома в суставах по ВАШ.

Отрицательная корреляционная сильная связь присутствовала между ИМТ и показателем общей физической активности по IPAQ. Также была определена отрицательная связь средней силы между стадией остеоартрита, баллом опросника ОДА23+, показателем общей физической активности по IPAQ и показателем энергозатрат  $\geq 3$  МЕТ, а также ИМТ, баллом опросника ОДА23+ и показателем энергозатрат  $\geq 3$  МЕТ (таблица 4.1.4.).

Таблица 4.1.4. – Результаты корреляционного анализа стадии остеоартрита и индекса массы тела с показателями физической активности и болевого синдрома

Показатели	Стадия остеоартрита	р	ИМТ	р
Болевой синдром по ВАШ	<b>0,73</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,60</b>	<b>0,0000</b>
Индекс Лекена	<b>0,70</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,71</b>	<b>0,0000</b>
Опросник ОДА23+	<b>-0,55</b>	<b>0,0000</b>	<b>-0,63</b>	<b>0,0000</b>
Общая физическая активность по IPAQ	<b>-0,65</b>	<b>0,0000</b>	<b>-0,83</b>	<b>0,0000</b>
Энергозатраты $\geq 3$ МЕТ	<b>-0,60</b>	<b>0,0000</b>	<b>-0,69</b>	<b>0,0000</b>

#### **4.2. Сравнительный анализ показателей, характеризующих качество жизни и физическую активность у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом**

По результатам сравнительного анализа группы пациентов с БА и остеоартритом и группы пациентов с БА без остеоартрита статистически значимо различались по среднему баллу шкал «симптомы» ( $W = 576,5$ ;  $p = 0,0000$ ), «активность» ( $W = 374,5$ ;  $p = 0,0000$ ), «эмоции» ( $W = 1504,5$ ;  $p = 0,0072$ ), «окружающая среда» ( $W = 753,5$ ;  $p = 0,0000$ ), «общий показатель» ( $W = 747,5$ ;  $p = 0,0000$ ). Средние значения баллов по шкалам опросника для каждой группы представлены в таблице 4.2.1. Диаграммы рассеяния баллов по шкалам опросника представлены на рисунках 4.2.1. -4.2.5.

Таблица 4.2.1. – Результаты опросника AQLQ у пациентов в сформированных группах (в баллах)

Показатель	Пациенты с БА без остеоартрита (n = 46)	Пациенты с БА и остеоартритом (n = 91)	p
Шкала «симптомы»	<b>5,28 ± 1,03</b>	<b>3,56 ± 1,12</b>	<b>0,0000</b>
Шкала «активность»	<b>5,73 ± 0,99</b>	<b>3,75 ± 1,07</b>	<b>0,0000</b>
Шкала «эмоции»	<b>4,49 ± 1,39</b>	<b>3,75 ± 1,24</b>	<b>0,0000</b>
Шкала «окружающая среда»	<b>4,77 ± 0,94</b>	<b>3,52 ± 1,13</b>	<b>0,0000</b>
Шкала «общий показатель»	<b>5,01 ± 1,13</b>	<b>3,65 ± 0,95</b>	<b>0,0000</b>

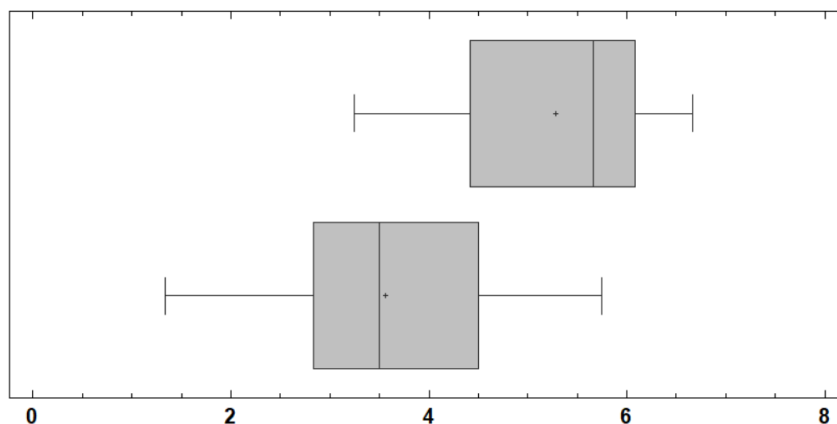


Рисунок – 4.2.1. Диаграммы размаха баллов по шкале «симптомы» опросника AQLQ у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА без остеоартрита, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и остеоартритом. По оси абсцисс отмечены значения баллов.

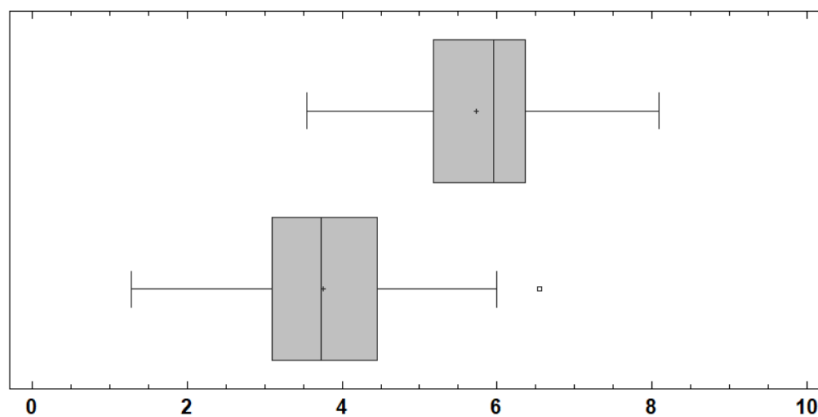


Рисунок – 4.2.2. Диаграммы размаха баллов по шкале «активность» опросника AQLQ у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА без остеоартрита, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и остеоартритом. По оси абсцисс отмечены значения баллов.

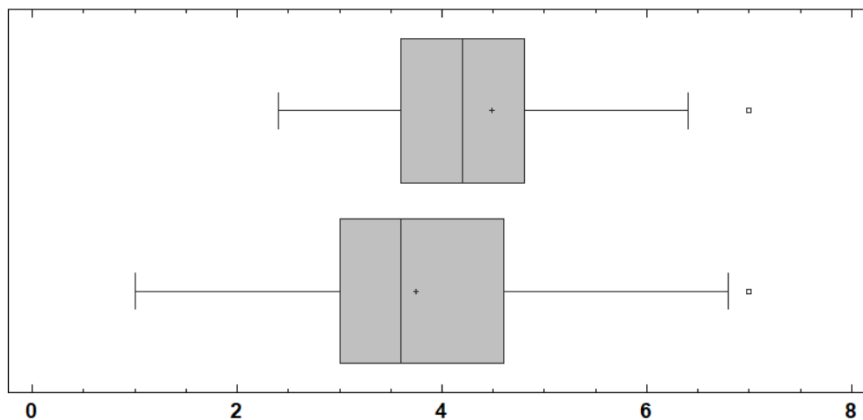


Рисунок – 4.2.3. Диаграммы размаха баллов по шкале «эмоции» опросника AQLQ у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА без остеоартрита, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и остеоартритом. По оси абсцисс отмечены значения баллов.



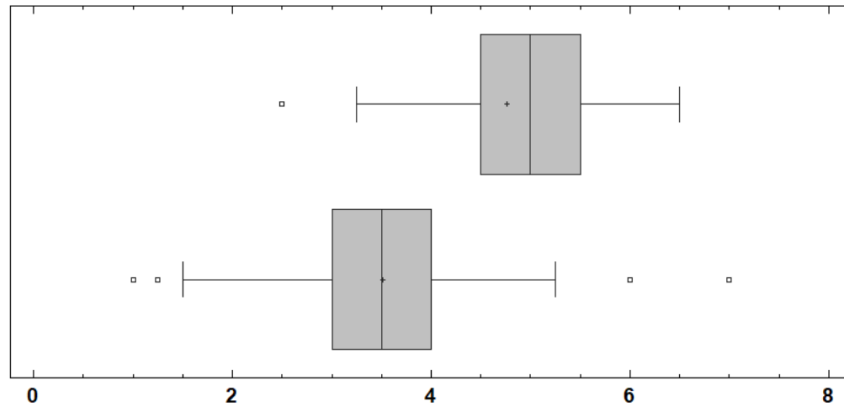


Рисунок – 4.2.4. Диаграммы размаха баллов по шкале «окружающая среда» опросника AQLQ у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА без остеоартрита, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и остеоартритом. По оси абсцисс отмечены значения баллов.

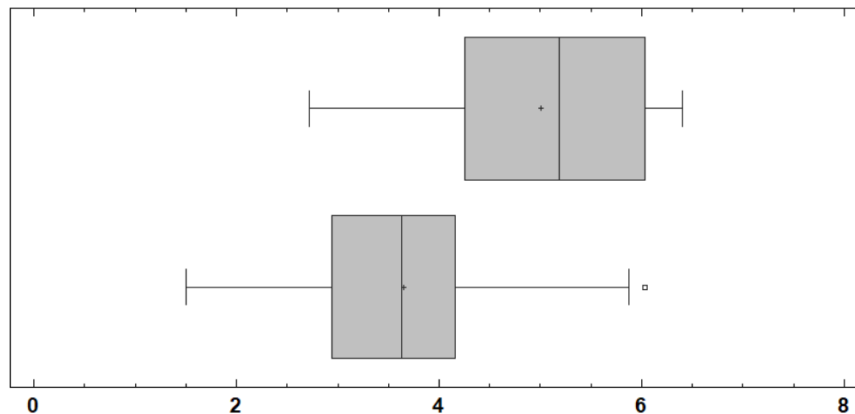


Рисунок – 4.2.5. Диаграммы размаха баллов по шкале «общий показатель» опросника AQLQ у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА без остеоартрита, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и остеоартритом. По оси абсцисс отмечены значения баллов.

В соответствии с данными, представленными в таблице 4.2.2., сформированные группы статистически значимо различались по выраженности болевого синдрома в суставах по ВАШ ( $W = 3851,5$ ;  $p = 0,0000$ ),

результатам опросника ОДА23+ ( $W = 665,5$ ;  $p = 0,0000$ ) и индексу Лекена ( $W = 3942,5$ ;  $p = 0,0000$ ), показателю общей физической активности по IPAQ ( $W = 432,5$ ;  $p = 0,0000$ ), показателю энергозатрат  $\geq 3$  MET ( $W = 660,5$ ;  $p = 0,0000$ ). Диаграммы размаха описанных показателей представлены на рисунках 4.2.6. – 4.2.9.

Таблица 4.2.2. – Показатели физической активности и болевого синдрома у пациентов в сформированных группах

Показатель	Пациенты с БА без остеоартрита (n = 46)	Пациенты с БА и остеоартритом (n = 91)	p
Болевой синдром по ВАШ, баллы	<b>6,74 ± 3,01</b>	<b>39,05 ± 20,40</b>	<b>0,0000</b>
Индекс Лекена, баллы	<b>2,35 ± 1,93</b>	<b>9,77 ± 4,18</b>	<b>0,0000</b>
Опросник ОДА23+, баллы	<b>82,24 ± 15,44</b>	<b>61,04 ± 13,97</b>	<b>0,0000</b>
Общая физическая активность по IPAQ (MET – мин./нед.)	<b>2936,15 ± 437,17</b>	<b>2325,64 ± 183,75</b>	<b>0,0000</b>
Энергозатраты $\geq 3$ MET (ккал/сут.)	<b>3952,8 ± 570,87</b>	<b>3273,01 ± 315,10</b>	<b>0,0000</b>

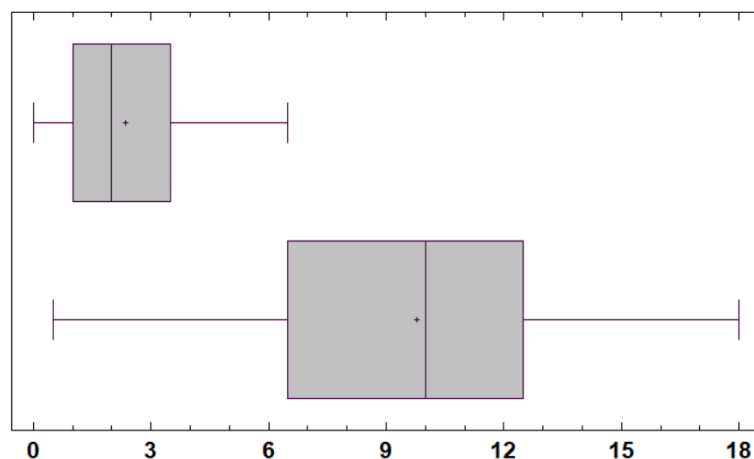


Рисунок – 4.2.6. Диаграммы размаха индекса Лекена у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА без остеоартрита, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и остеоартритом. По оси абсцисс отмечены значения баллов.

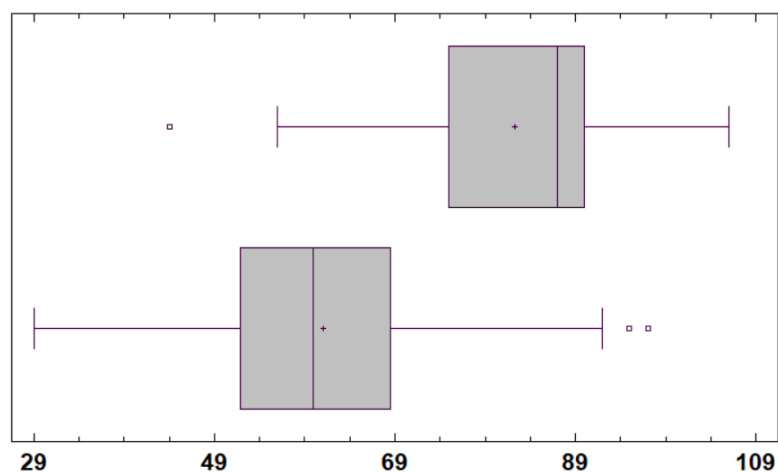


Рисунок – 4.2.7. Диаграммы размаха баллов по опроснику ОДА23+ у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА без остеоартрита, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и остеоартритом. По оси абсцисс отмечены значения баллов.

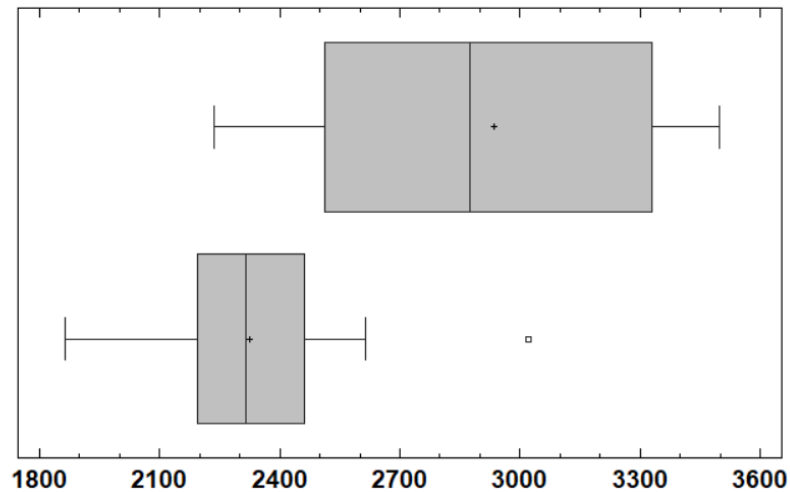


Рисунок – 4.2.8. Диаграммы размаха баллов показателя общей физической активности по опроснику IPAQ у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА без остеоартрита, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и остеоартритом. По оси абсцисс отмечены значения баллов.

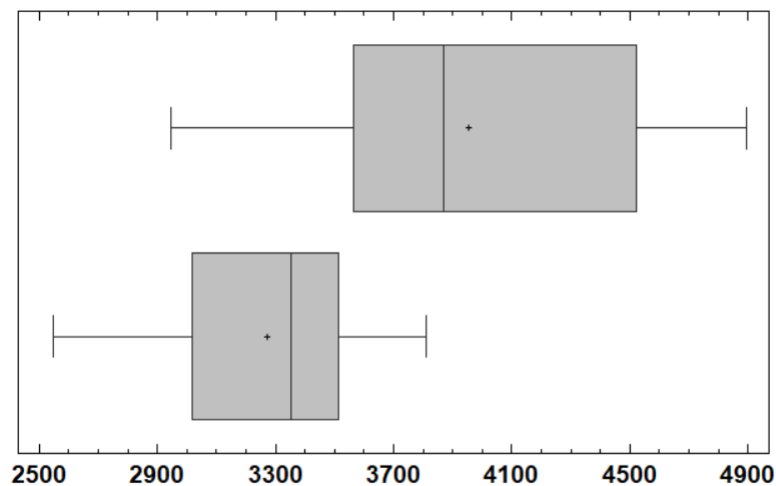


Рисунок – 4.2.9. Диаграммы размаха баллов показателя энергозатрат  $\geq 3$  MET по опроснику IPAQ у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА без остеоартрита, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и остеоартритом. По оси абсцисс отмечены значения баллов.

### **4.3. Сравнительный анализ показателей, характеризующих качество жизни и физическую активность у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от индекса массы тела**

Сопоставление средних величин показателей, определяющих качество жизни и физическую активность в группах пациентов с БА и нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением позволило установить статистически значимое различие по шкалам «симптомы» ( $H = 57,7632$ ;  $p = 0,0000$ ), «активность» ( $H = 63,2402$ ;  $p = 0,0000$ ), «эмоции» ( $H = 10,6924$ ;  $p = 0,0048$ ), «окружающая среда» ( $H = 42,5159$ ;  $p = 0,0000$ ), «общий показатель» ( $H = 38,8335$ ;  $p = 0,0000$ ) опросника AQLQ.

При применении поправки на множественную проверку гипотез удалось подтвердить попарную значимость различий по шкалам «симптомы» и «окружающая среда». По шкалам «активность» и «общий показатель» значимость различий была подтверждена между группами пациентов с нормальной массой тела и ожирением, а также избыточной массой тела и ожирением. По шкале эмоции поправка подтвердила различия между группой пациентов с нормальной массой тела и ожирением.

Средние баллы по шкалам опросника AQLQ в сформированных группах представлены в таблице 4.3.1. Диаграммы размаха баллов по шкалам представлены на рисунках 4.3.1. – 4.3.5.

Таблица 4.3.1. – Результаты опросника AQLQ у пациентов в сформированных группах (баллы)

Показатель	Пациенты с БА и нормальной массой тела (n = 25)	Пациенты с БА и избыточной массой тела (n = 21)	Пациенты с БА и ожирением (n = 91)	p
Шкала «СИМПТОМЫ»	<b>5,85 ± 0,51</b>	<b>4,6 ± 1,10</b>	<b>3,56 ± 1,12</b>	<b>0,0000</b>
Шкала «активность»	<b>6,10 ± 0,86</b>	<b>5,26 ± 0,10</b>	<b>3,76 ± 1,08</b>	<b>0,0000</b>
Шкала «ЭМОЦИИ»	<b>4,75 ± 1,39</b>	<b>4,28 ± 1,31</b>	<b>3,72 ± 1,25</b>	<b>0,0048</b>
Шкала «окружающая среда»	<b>5,13 ± 0,58</b>	<b>4,32 ± 1,11</b>	<b>3,52 ± 1,13</b>	<b>0,0000</b>
Шкала «общий показатель»	<b>5,24 ± 1,20</b>	<b>4,74 ± 1,00</b>	<b>3,65 ± 0,95</b>	<b>0,0000</b>

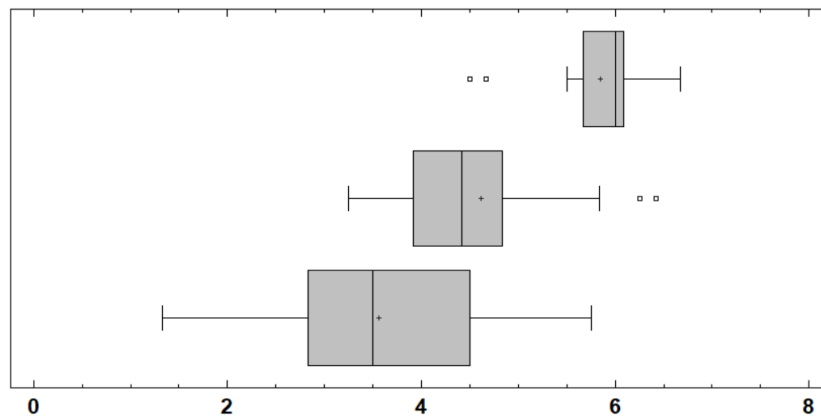


Рисунок – 4.3.1. Диаграммы размаха баллов по шкале «симптомы» опросника AQLQ у пациентов с бронхиальной астмой в соответствии с ИМТ

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и нормальной массой тела, средняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и избыточной массой тела, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и ожирением. По оси абсцисс отмечены значения баллов.

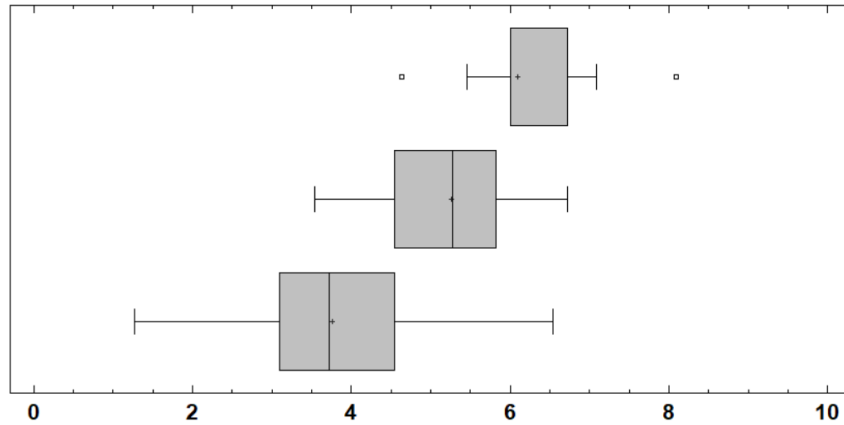


Рисунок – 4.3.2. Диаграммы размаха баллов по шкале «активность» опросника AQLQ у пациентов с бронхиальной астмой в соответствии с ИМТ

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и нормальной массой тела, средняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и избыточной массой тела, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и ожирением. По оси абсцисс отмечены значения баллов.

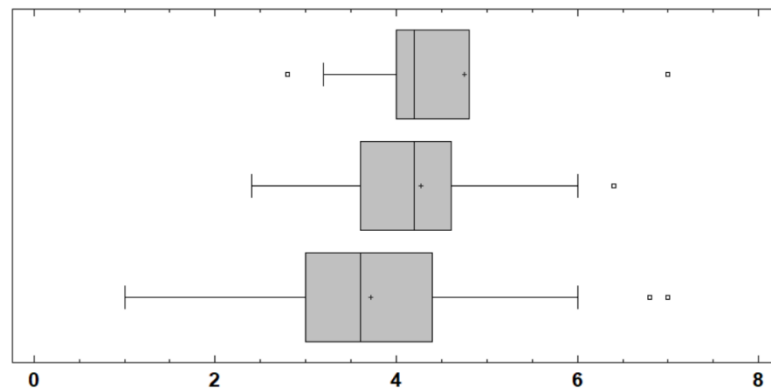


Рисунок – 4.3.3. Диаграммы размаха баллов по шкале «эмоции» опросника AQLQ у пациентов с бронхиальной астмой в соответствии с ИМТ

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и нормальной массой тела, средняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и избыточной массой тела, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и ожирением. По оси абсцисс отмечены значения баллов.

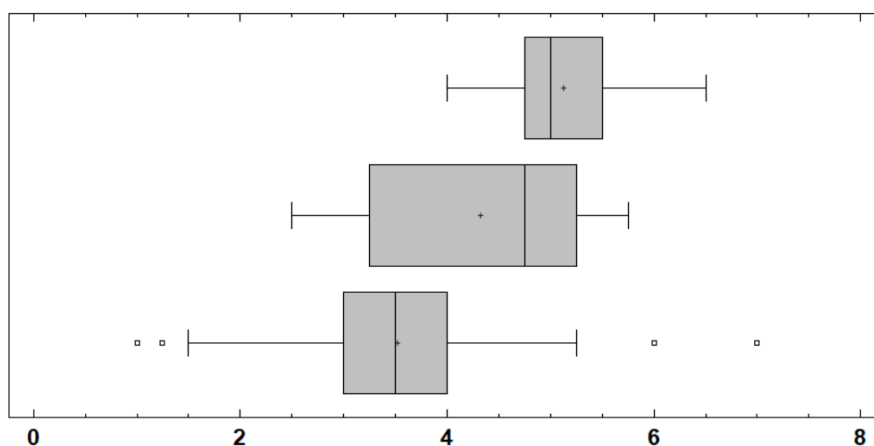


Рисунок – 4.3.4. Диаграммы размаха баллов по шкале «окружающая среда» опросника AQLQ у пациентов с бронхиальной астмой в соответствии с ИМТ

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и нормальной массой тела, средняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и избыточной массой тела, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и ожирением. По оси абсцисс отмечены значения баллов.

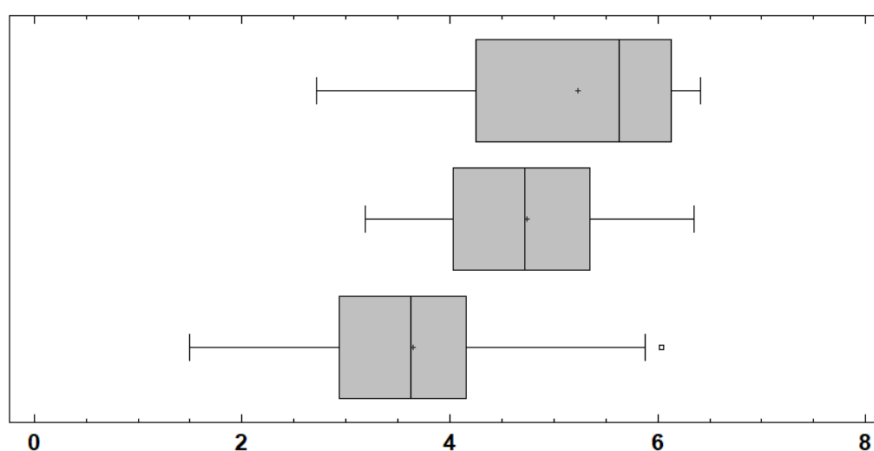


Рисунок – 4.3.5. Диаграммы размаха баллов по шкале «общий показатель» опросника AQLQ у пациентов с бронхиальной астмой в соответствии с ИМТ

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и нормальной массой тела, средняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и избыточной массой тела, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и ожирением. По оси абсцисс отмечены значения баллов.

Кроме того, сформированные группы статистически значимо различались по выраженности болевого синдрома в суставах по ВАШ ( $N =$



61,5239;  $p = 0,0000$ ), баллам по опроснику ОДА23+ ( $N = 50,3729$ ;  $p = 0,0000$ ), индексу Лекена ( $N = 67,9274$ ;  $p = 0,0000$ ), общей физической активности по опроснику IPAQ ( $N = 71,25$ ;  $p = 0,0000$ ) и энергозатратам  $\geq 3$  MET ( $N = 62,1288$ ;  $p = 0,0000$ ). Поправка на множественную проверку гипотез подтвердила значимость различий баллов по опроснику ОДА23+ и общей физической активности по опроснику IPAQ между всеми сформированными группами попарно. В отношении выраженности болевого синдрома и индексу Лекена, была подтверждена значимость различий между группами пациентов с нормальной массой тела и ожирением, а также пациентами с избыточной массой тела и ожирением. По показателю энергозатратам  $\geq 3$  MET статистически значимо различались пациенты с нормальной и избыточной массой тела, а также пациенты с нормальной массой тела и ожирением.

Средние баллы обсуждаемых величин в сформированных группах представлены в таблице 4.3.2. Диаграммы размаха баллов по шкалам представлены на рисунках 4.3.6. – 4.3.8.

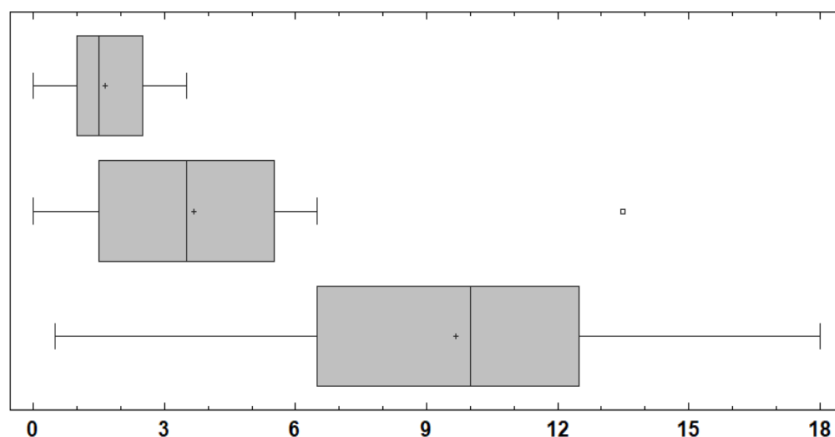


Рисунок – 4.3.6. Диаграммы размаха баллов индекса Лекен у пациентов с бронхиальной астмой в соответствии с ИМТ

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и нормальной массой тела, средняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и избыточной массой тела, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и ожирением. По оси абсцисс отмечены значения баллов.

Таблица 4.3.2. – Показатели физической активности и болевого синдрома у пациентов в сформированных группах

Показатель	Пациенты с БА и нормальной массой тела (n = 25)	Пациенты с БА и избыточной массой тела (n = 21)	Пациенты с БА и ожирением (n = 91)	p
Болевой синдром по ВАШ, баллы	<b>10,0±6,45</b>	<b>24,76±9,81</b>	<b>38,62±20,81</b>	<b>0,0000</b>
Индекс Лекена, баллы	<b>1,64±1,14</b>	<b>3,67±3,24</b>	<b>9,66±4,21</b>	<b>0,0000</b>
Опросник ОДА23+, баллы	<b>88,65±6,54</b>	<b>74,55±19,34</b>	<b>61,06±13,97</b>	<b>0,0000</b>
Общая физическая активность по IPAQ (MET – мин./нед.)	<b>3286,04±228,07</b>	<b>2521,95±176,40</b>	<b>2325,1±183,94</b>	<b>0,0000</b>
Энергозатраты ≥3 MET (ккал/сут.)	<b>4360,84±389,14</b>	<b>3461,48±313,77</b>	<b>3274,3±314,90</b>	<b>0,0000</b>

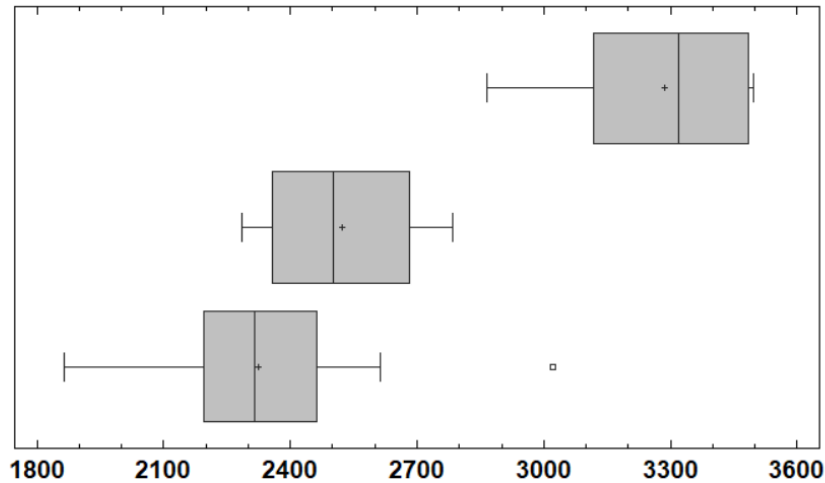


Рисунок – 4.3.7. Диаграммы размаха показателя общей физической активности по опроснику IPAQ у пациентов с бронхиальной астмой в соответствии с ИМТ

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и нормальной массой тела, средняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и избыточной массой тела, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и ожирением. По оси абсцисс отмечены баллы опросника.

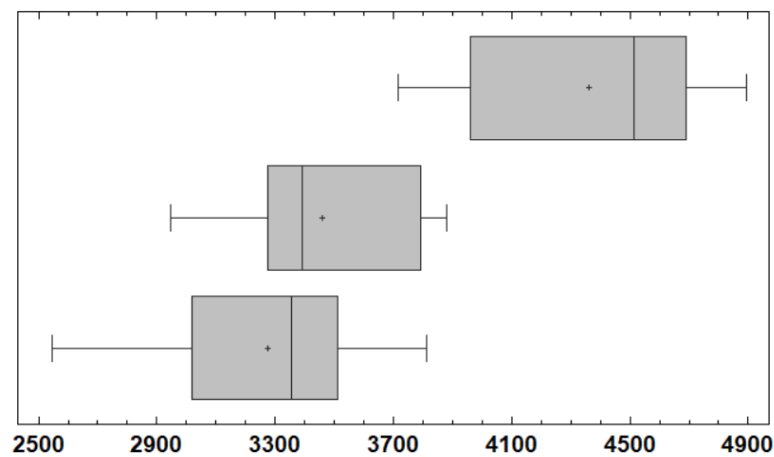


Рисунок – 4.3.8. Диаграммы размаха показателя энергозатрат  $\geq 3$  MET по опроснику IPAQ у пациентов с бронхиальной астмой в соответствии с ИМТ

Примечание: Верхняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и нормальной массой тела, средняя диаграмма соответствует группе пациентов с БА и избыточной массой тела, нижняя диаграмма – группе пациентов с БА и ожирением. По оси абсцисс отмечены баллы опросника.

#### **4.4. Выводы четвертой главы**

1. Были установлены прямые связи между снижением уровня контроля БА, снижением качества жизни и физической активности пациентов.

2. Более сильные корреляционные связи стадии остеоартрита и ИМТ с показателями качества жизни и физической активности в исследуемой выборке могут указывать на большее влияние сопутствующего течения ожирения и остеоартрита на данные показатели у пациентов с БА, чем уровень контроля основного заболевания.

3. Сравнение группы пациентов с БА и остеоартритом и группы с БА без остеоартрита позволило выявить более низкие значения показателей качества жизни и физической активности у пациентов с наличием обеих патологий по сравнению с пациентами с БА без остеоартрита.

4. При сравнении групп пациентов с БА, сформированных в соответствии с ИМТ, было определено снижение качества жизни и физической активности по мере повышения ИМТ.

## ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

### 5.1. Регрессионный анализ показателей, характеризующих течение бронхиальной астмы и остеоартрита

Для описания влияния различных переменных на показатель уровня контроля БА был проведен регрессионный анализ данных. В качестве показателя, характеризующего уровень контроля БА, в первую очередь был использован балл опросника АСQ-5. Кроме того, так как коэффициент корреляционной связи уровня контроля БА и ОФV<sub>1</sub> был одним из наибольших ( $r = -0,62$ ;  $p = 0,0000$ ), то данный спирометрический параметр был выбран в качестве второго количественного показателя описывающего контроль БА для проведения регрессионного анализа.

На рисунке 5.1.1. изображена диаграмма рассеяния, отражающая зависимость балла по опроснику АСQ-5 и ИМТ. Зависимость переменных наиболее точно описывает уравнение вида:

$$Y = \left( a + \frac{b}{X} \right) * 2$$

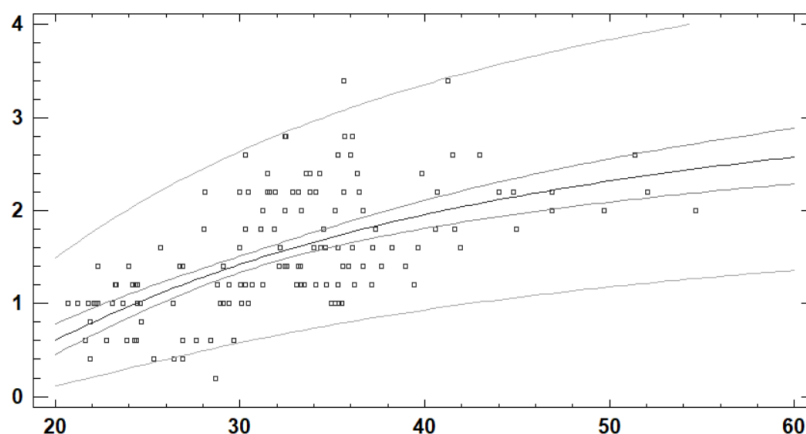


Рисунок – 5.1.1. Диаграмма рассеяния взаимосвязи балла по опроснику АСQ-5 и ИМТ у пациентов с бронхиальной астмой

Примечание: По шкале абсцисс указаны значения ИМТ, по шкале ординат – баллы по опроснику АСQ-5

Таким образом, для математического расчета предполагаемого балла по опроснику ACQ-5 может быть использовано уравнение двумерной регрессии:

$$\text{Балл по ACQ-5} = \left( 2,01858 - \frac{24,806}{\text{ИМТ}} \right) * 2$$

Зависимость балла по опроснику ACQ-5 и индекса Лекена описывает уравнение вида:

$$Y = \exp(a + b * \sqrt{X})$$

С учетом коэффициентов математическая формула расчёта переменной выглядит следующим образом:

$$\text{Балл по ACQ-5} = \exp(-0,470995 + 0,330331 * \sqrt{\text{Индекс Лекена}})$$

Графически зависимость указанных переменных представлена на рисунке 5.1.2.

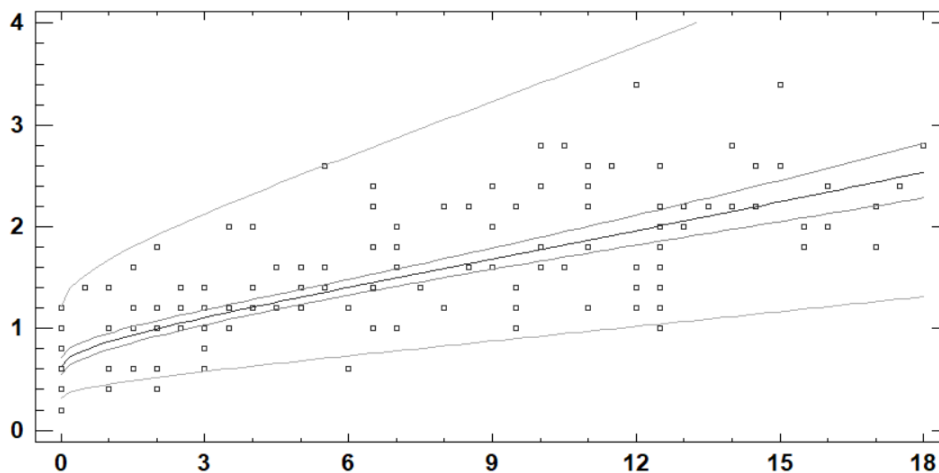


Рисунок – 5.1.2. Диаграмма рассеяния взаимосвязи балла по опроснику ACQ-5 и индекса Лекена у пациентов с бронхиальной астмой

Примечание: По шкале абсцисс указаны значения индекса Лекена, по шкале ординат – баллы по опроснику ACQ-5

Уравнение следующего вида наилучшим образом описывает зависимость уровня контроля БА, выраженного в виде балла по опроснику ACQ-5 и балла по опроснику ОДА23+:

$$Y = (a + b * X)^2$$

Следовательно, для получения предположительного балла по опроснику АСQ-5 может быть использована формула:

$$\text{Балл по АСQ-5} = (1,88378 + 0,00974211 * \text{ОДА23})^2$$

На рисунке 5.1.3. представлена диаграмма рассеяния зависимости балла по опроснику АСQ-5 и балла по опроснику ОДА23+.

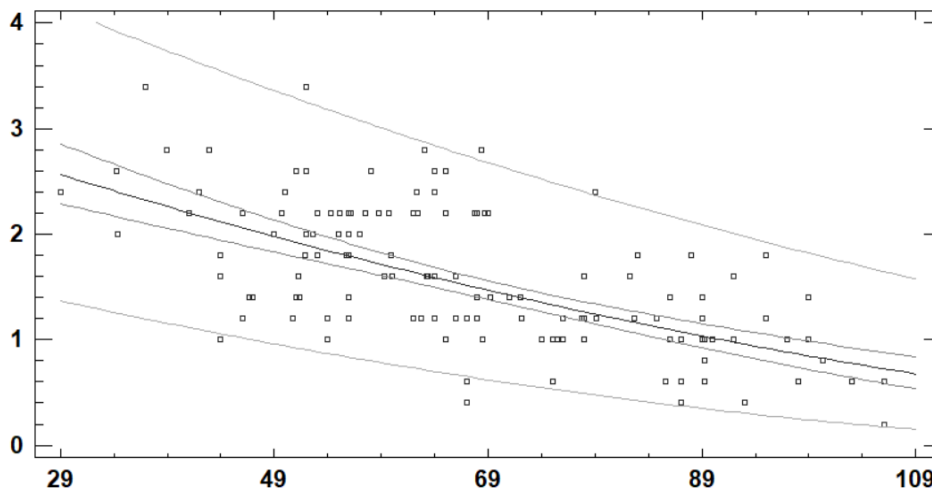


Рисунок – 5.1.3. Диаграмма рассеяния взаимосвязи балла по опроснику АСQ-5 и балла по опроснику ОДА23+ у пациентов с бронхиальной астмой

Примечание: По шкале абсцисс указаны значения баллов по опроснику ОДА23+, по шкале ординат – баллы по опроснику АСQ-5

На рисунке 5.1.4 представлена диаграмма рассеяния, которая отражает зависимость ОФВ<sub>1</sub> и ИМТ. Зависимость переменных наилучшим способом описывает уравнение вида:

$$Y = \sqrt{(a + b * \sqrt{X})}$$

Таким образом, для математического расчета ОФВ<sub>1</sub> может быть использовано уравнение двумерной регрессии:

$$\text{ОФВ1} = \sqrt{13999,8 - 1574,27 * \sqrt{\text{ИМТ}}}$$

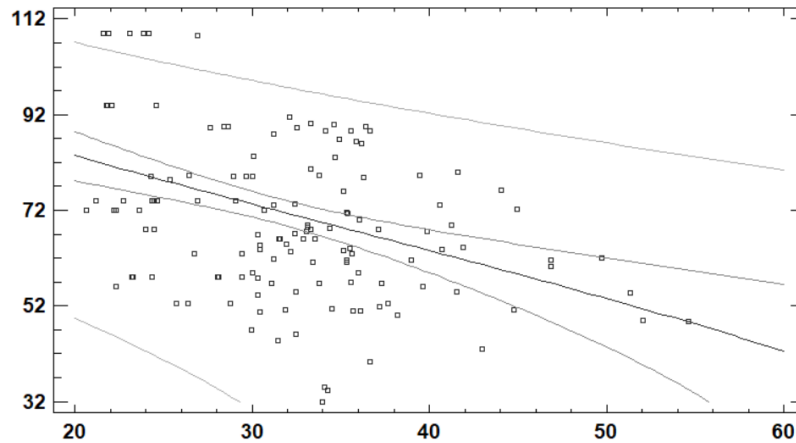


Рисунок – 5.1.4. Диаграмма рассеяния взаимосвязи объема форсированного выдоха за 1 секунду и индекса массы тела пациентов с бронхиальной астмой

Примечание: По шкале абсцисс указаны значения индекса массы тела, по шкале ординат – значения объема форсированного выдоха за 1 секунду.

Аналогичный вид уравнения наилучшим образом описывает зависимость  $ОФВ_1$  и балла по индексу Лекена. Зависимость данных переменных может быть представлено уравнением:

$$ОФВ_1 = \sqrt{8158,32 - 1249,59 * \sqrt{\text{Индекс Лекена}}}$$

Диаграмма рассеяния взаимосвязи объема форсированного выдоха за 1 секунду и индекса Лекена у пациентов с бронхиальной астмой представлена на рисунке 5.1.5.

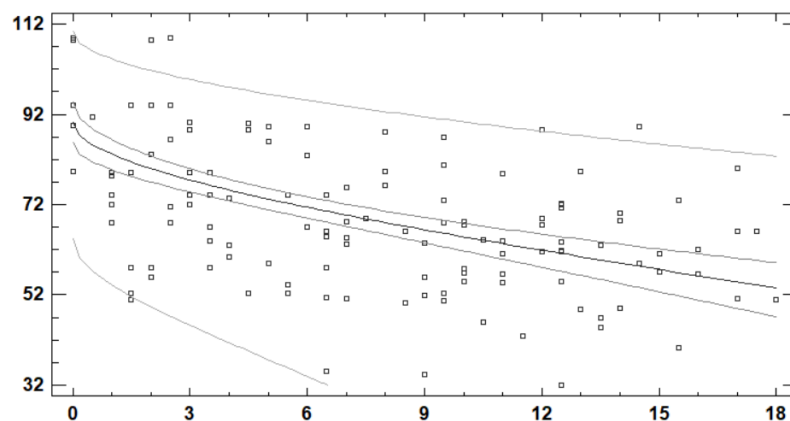


Рисунок – 5.1.5. Диаграмма рассеяния взаимосвязи объема форсированного выдоха за 1 секунду и индекса Лекена у пациентов с бронхиальной астмой



Примечание: По шкале абсцисс указаны значения индекса Лекена, по шкале ординат – значения объема форсированного выдоха за 1 секунду.

Уравнение двумерной регрессии, которое наиболее эффективно определяло зависимость  $ОФВ_1$  и балл опросника ОДА23+ имеет вид:

$$Y = \sqrt{a + b * X}$$

В совокупности с установленными коэффициентами уравнение приобрело вид:

$$ОФВ1 = \sqrt{518,769 + 70,0958 * ОДА23}$$

Диаграмма рассеяния взаимосвязи объема форсированного выдоха за 1 секунду и баллов опросника ОДА23+ у пациентов с бронхиальной астмой представлена на рисунке 5.1.6.

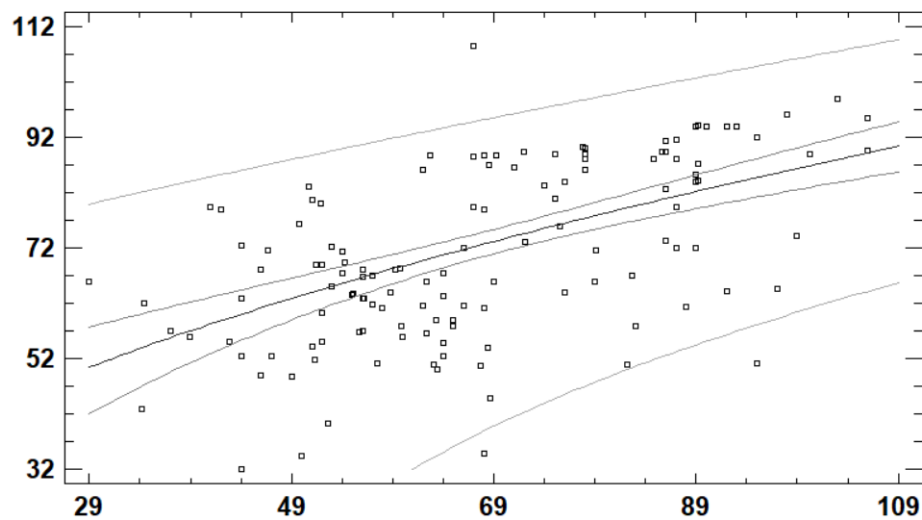


Рисунок – 5.1.6. Диаграмма рассеяния взаимосвязи объема форсированного выдоха за 1 секунду и баллов опросника ОДА23+ у пациентов с бронхиальной астмой

Примечание: По шкале абсцисс указаны баллы опросника ОДА23+, по шкале ординат – значения объема форсированного выдоха за 1 секунду.

Кроме того, было проведено сравнение линий регрессии взаимосвязи балла по опроснику ACQ-5 и ИМТ у пациентов с БА без сопутствующего остеоартрита и пациентов с БА и остеоартритом (рисунок 5.1.7.). Из взаимного расположения линий регрессии следует, что при одинаковом ИМТ пациенты

с БА и остеоартритом имеют более низкий уровень контроля БА, чем пациенты с БА без сопутствующего остеоартрита. Также значимым является формирование двух кластеров данных: первый кластер характеризуется меньшим ИМТ, отсутствием сопутствующего остеоартрита, а также более высоким уровнем контроля БА. Второй кластер представлен пациентами с более высоким ИМТ, сопутствующим остеоартритом и более низким уровнем контроля БА.

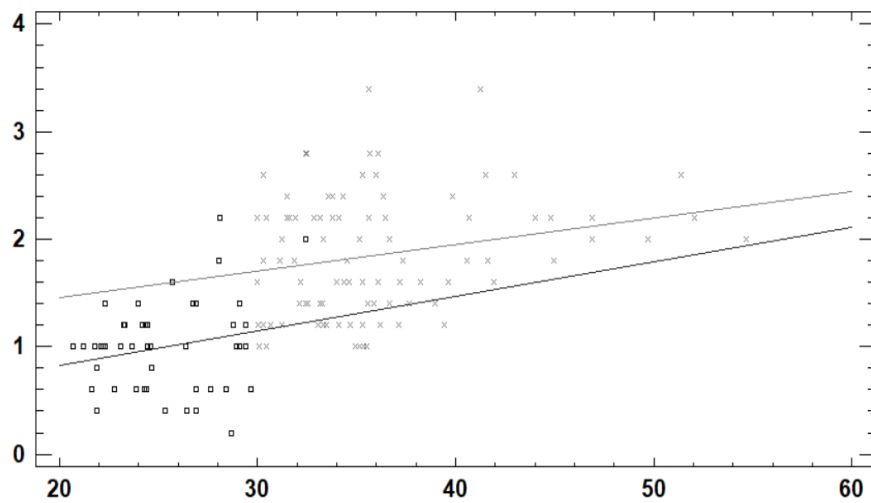


Рисунок – 5.1.7. Сравнительная диаграмма рассеяния взаимосвязи баллов по опроснику ACQ-5 и индекса массы тела у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: По шкале абсцисс указаны значения индекса массы тела, по шкале ординат – значения баллов по опроснику ACQ-5. Серый график регрессии изображает зависимость показателей у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом. Черный график регрессии изображает зависимость показателей у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита.

Сравнение графиков линейной регрессии, отражающих зависимость между баллом по опроснику ACQ-5 и индексом Лекена у пациентов с БА и сопутствующим остеоартритом, а также у пациентов с БА без остеоартрита, представлена на рисунке 5.1.8. Все зарегистрированные значения пациентов с БА без остеоартрита расположены на отрезке линии регрессии, которая своим

положением по отношению ко второй линии указывает на меньшие баллы и больший уровень контроля у пациентов с БА без остеоартрита, чем у пациентов с остеоартритом.

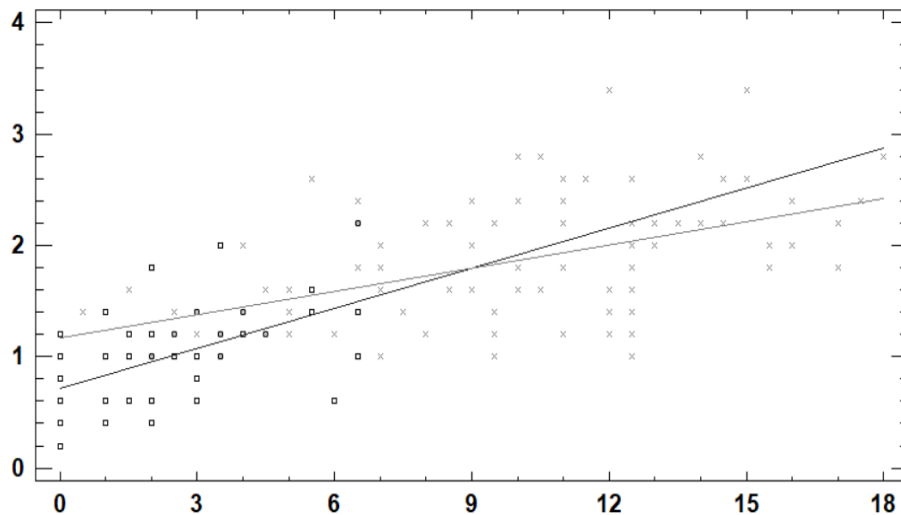


Рисунок – 5.1.8. Сравнительная диаграмма рассеяния взаимосвязи баллов по опроснику ACQ-5 и индекса Лекена у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: По шкале абсцисс указаны значения индекса Лекена, по шкале ординат – значения баллов по опроснику ACQ-5. Серый график регрессии изображает зависимость показателей у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом. Черный график регрессии изображает зависимость показателей у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита.

Рисунок 5.1.9. иллюстрирует соотношение линий регрессии баллов по опроснику ACQ-5 и опроснику ОДА23+ у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом. Как видно из графика, пациенты с БА без остеоартрита большую физическую активность и лучший уровень контроля БА, чем пациенты с обеими регистрируемыми патологиями. Кроме того, следует заметить, что при увеличении физической активности уровень контроля возрастал в обеих группах пациентов.

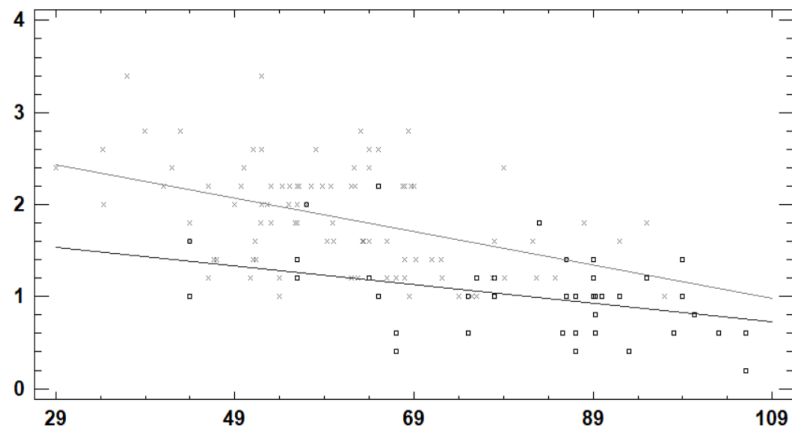


Рисунок – 5.1.9. Сравнительная диаграмма рассеяния взаимосвязи баллов по опроснику ACQ-5 и опроснику ОДА23+ у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: По шкале абсцисс указаны значения баллов по опроснику ОДА23+, по шкале ординат – значения баллов по опроснику ACQ-5. Серый график регрессии изображает зависимость показателей у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом. Черный график регрессии изображает зависимость показателей у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита.

Также было проведено сравнение линий регрессии объема форсированного выдоха за 1 секунду и ИМТ у пациентов с БА без остеоартрита и пациентов с БА и остеоартритом. Диаграмма представлена на рисунке 5.1.10. В соответствии с представленной диаграммой, у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита наблюдались более высокие значения  $ОФВ_1$  в промежутке значений ИМТ от минимально зарегистрированного до  $32,4 \text{ кг/м}^2$ . При повышении ИМТ определялось менее выраженное снижение  $ОФВ_1$  у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом, чем у пациентов с сопутствующим течением данных патологий. Подобная зависимость сохранялась при сравнении линий регрессии взаимосвязи объема форсированного выдоха за 1 секунду и индекса Лекена у пациентов с БА без остеоартрита и пациентов с БА и остеоартритом. Диаграмма представлена на рисунке 5.1.11.

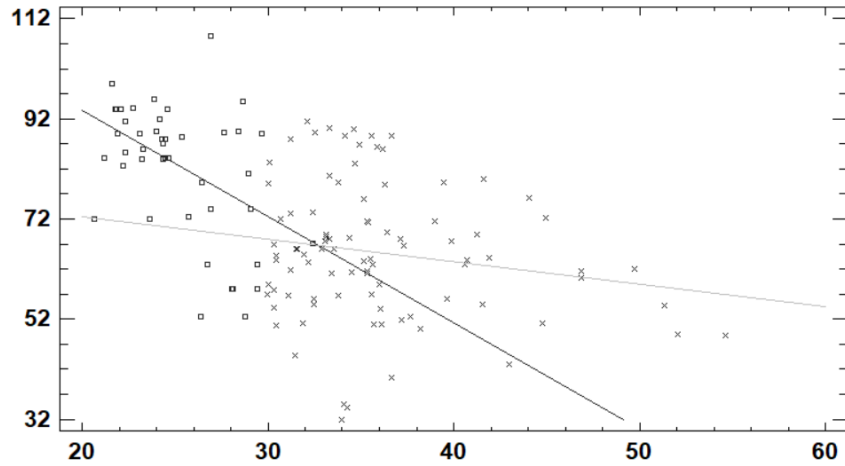


Рисунок – 5.1.10. Сравнительная диаграмма рассеяния взаимосвязи объема форсированного выдоха за 1 секунду и индекса массы тела у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: По шкале абсцисс указаны значения индекса массы тела, по шкале ординат – значения объема форсированного выдоха за 1 секунду. Серый график регрессии изображает зависимость показателей у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом. Черный график регрессии изображает зависимость показателей у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита.

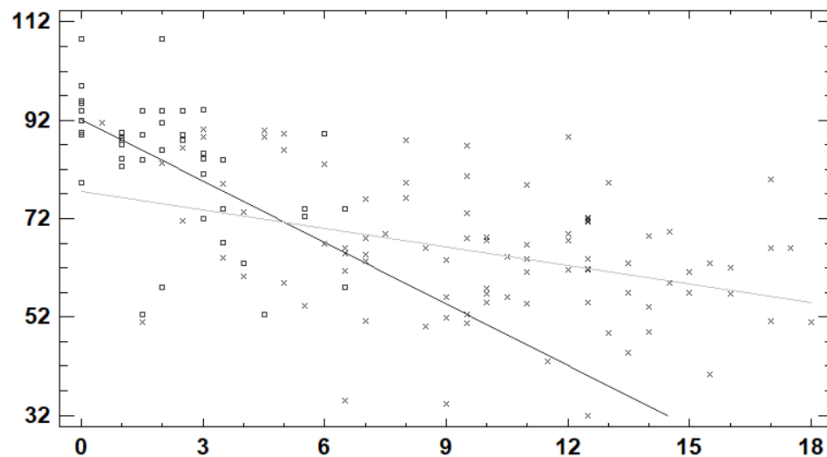


Рисунок – 5.1.11. Сравнительная диаграмма рассеяния взаимосвязи объема форсированного выдоха за 1 секунду и индекса Лекена у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: По шкале абсцисс указаны значения индекса Лекена, по шкале ординат – значения объема форсированного выдоха за 1 секунду. Серый график регрессии изображает зависимость показателей у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом. Черный график регрессии изображает зависимость показателей у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита.

При сравнении линий регрессии описывающих соотношение значений  $ОФВ_1$  и баллов опросника ОДА23+ у пациентов с БА и остеоартритом, а также пациентов с БА без остеоартрита было установлено, что при низких баллах, полученных по опроснику ОДА23+,  $ОФВ_1$  был соизмеримо низким в обеих группах. Однако, при возрастании физической активности в соответствии с результатами опросника наблюдался более значительный рост  $ОФВ_1$  в группе пациентов с БА без остеоартрита в сравнении с пациентами, которые страдали обеими патологиями (рисунок 5.1.12).

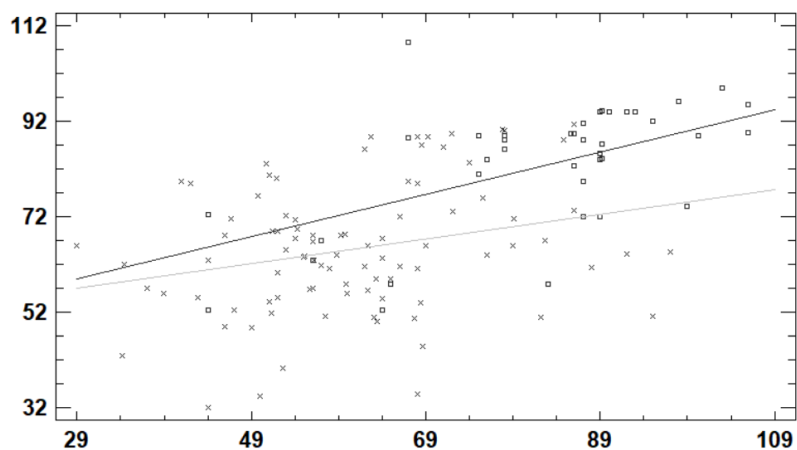


Рисунок – 5.1.12. Сравнительная диаграмма рассеяния взаимосвязи объема форсированного выдоха за 1 секунду и баллов опросника ОДА23+ у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита и пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Примечание: По шкале абсцисс указаны значения баллов опросника ОДА23+, по шкале ординат – значения объема форсированного выдоха за 1 секунду. Серый график регрессии изображает зависимость показателей у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом. Черный график регрессии изображает зависимость показателей у пациентов с бронхиальной астмой без остеоартрита.

## 5.2. Прогнозирование степени бронхиальной обструкции у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом

Для прогнозирования ожидаемого  $ОФВ_1$  у пациентов с БА и сопутствующим остеоартритом было получено уравнение множественной регрессии, которое включает следующие переменные: балл по шкале «общий показатель» опросника AQLQ, балл по опроснику ACQ-5, концентрация лептина крови и индекс Лекена. Переменные были выбраны из числа параметров, которые имели наибольшие значения коэффициента корреляции с  $ОФВ_1$ . Затем была сформирована модель с наибольшей прогностической способностью, которая имела вид:

$$\begin{aligned} ОФВ_1 = & 64,8748 + 3,67466 * \text{общий показатель AQLQ} - 5,70555 \\ & * \text{балл по ACQ} + 0,0980777 * \text{лептин} - 0,56264 \\ & * \text{индекс Лекена} \end{aligned}$$

Коэффициент детерминации модели составил 34,86%. Таким образом, модель позволяет объяснить 34,86% изменчивости  $ОФВ_1$  в представленной выборке. Скорректированный коэффициент детерминации модели составил 31,68%. На рисунке 5.2.1. представлена диаграмма рассеяния наблюдаемых значений  $ОФВ_1$  у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом и прогнозируемых значений.

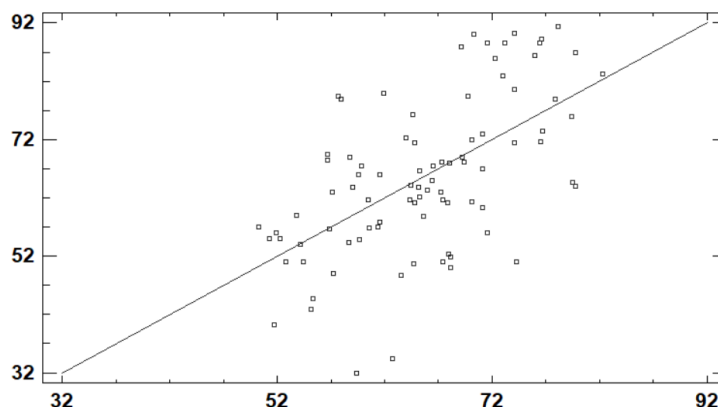


Рисунок – 5.2.1. Диаграмма рассеяния наблюдаемых значений  $ОФВ_1$  у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом и прогнозируемых значений

Примечание: По шкале абсцисс указаны прогнозируемые значения, по шкале ординат – наблюдаемые.

Аналогичным образом модели для определения степени бронхиальной обструкции у пациентов с БА, а также для прогнозирования обострений БА в течение ближайшего года у пациентов с сопутствующей мультиморбидной патологией были сформированы и запатентованы (патент RU 2796385 C1 и RU 2796386 C1, соответственно).

### **5.3. Прогнозирование физической активности у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом**

С целью прогнозирования общей физической активности по опроснику IPAQ у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом было построено уравнение множественной регрессии, которое включает в качестве переменных индекс Лекена, балл опросника ОДА23+, индекс массы тела и стадию остеоартрита. Прогностическая модель имеет вид:

$$IPAQ = 2750,28 - 6,52258 * \text{индекс Лекена} + 4,09249 * \text{балл ОДА23} - 16,3059 * \text{ИМТ} - 15,729 * \text{стадия ОА}$$

Коэффициент детерминации модели составил 54,82%. Скорректированный коэффициент детерминации модели – 52,72%. Следует заметить, что переменная «возраст» не была определена, как повышающая эффективность модели. Таким образом, остальные переменные оказались более значимыми для определения физической активности. На рисунке 5.3.1. представлена диаграмма рассеяния наблюдаемых значений общей физической активности по опроснику IPAQ у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом и прогнозируемых значений.



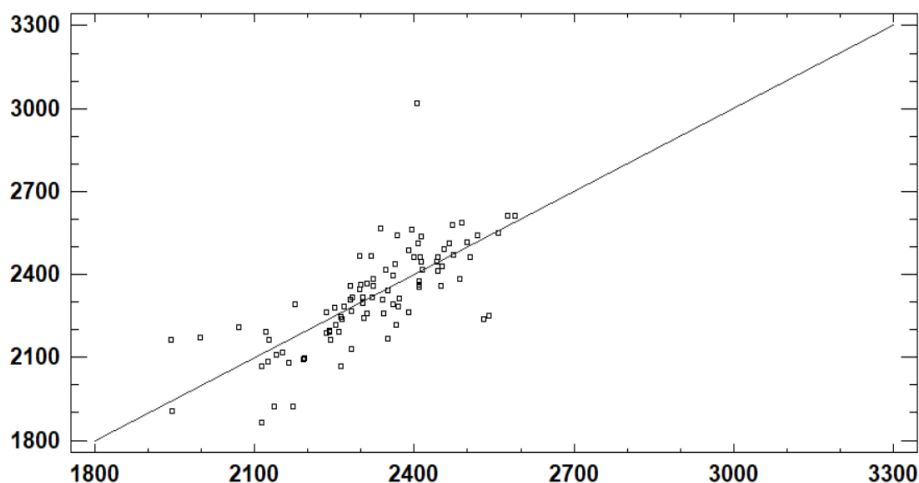


Рисунок – 5.3.1. Диаграмма рассеяния наблюдаемых значений общей физической активности по опроснику IPAQ у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом и прогнозируемых значений

Примечание: По шкале абсцисс указаны прогнозируемые значения, по шкале ординат – наблюдаемые.

#### **5.4. Отношение шансов регистрации тяжелой бронхиальной обструкции в зависимости от тяжести остеоартрита и индекса массы тела пациентов с бронхиальной астмой**

Основываясь на данных клинических рекомендаций «Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению» [Чучалин А. Г. и соавт., 2022], тяжелой бронхиальной обструкции соответствуют значения  $ОФВ_1$  равные 60% и менее. С использованием логистического регрессионного анализа было рассчитано отношение шансов регистрации тяжелой бронхиальной обструкции у пациентов с ожирением при сравнении с пациентами без ожирения (с нормальной и избыточной массой тела). Отношение шансов составило 4,03 [ДИ 1,45; 11,25]. Таким образом, вероятность развития тяжелой бронхиальной обструкции у пациентов с БА и ожирением в 4 раза выше, чем у пациентов с БА без ожирения.

Аналогичным образом была произведена оценка отношения шансов регистрации тяжелой бронхиальной обструкции у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом при получении 8 и более баллов по индексу Лекена, что соответствует тяжелой степени остеоартрита. Отношение шансов в данном случае составило 2,14 [ДИ 1,03; 4,46]. Это указывает, что у пациентов с сопутствующим течением бронхиальной астмы и остеоартрита при наборе 8 и более баллов по индексу Лекена в два раза выше вероятность наличия тяжелой бронхиальной обструкции, чем у пациентов с меньшим количеством баллов.

### **5.5. Выводы пятой главы**

1. Построены уравнения двумерной регрессии для определения уровня контроля БА через предполагаемый балл по опроснику АСQ-5 и ОФВ<sub>1</sub> с использованием ИМТ, индекса Лекена и балла по опроснику ОДА23+ в качестве независимых переменных. Построенные диаграммы описали динамику тяжести бронхиальной обструкции и изменения балла опросника АСQ-5 в соответствии с изменениями ИМТ, выраженности болевого синдрома в суставах и физической активности пациентов.

2. Построены прогностические модели для расчета ОФВ<sub>1</sub> и общей физической активности по опроснику IPAQ у пациентов с сопутствующим течением БА и остеоартрита. Обе модели включили в качестве независимой переменной индекс Лекена, что указывает на значимость влияния симптомов остеоартрита не только на физическую активность, но и функцию внешнего дыхания у пациентов с БА.

3. Определены отношения шансов наличия тяжелой бронхиальной обструкции у пациентов с БА без ожирения и с ожирением, а также пациентов с БА без остеоартрита и с остеоартритом. Было установлено, что у пациентов с БА и ожирением, как и у пациентов с БА и остеоартритом риск наличия тяжелой бронхиальной обструкции выше, чем у пациентов с БА без ожирения у пациентов с БА без остеоартрита, соответственно.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При анализе данных, полученных в ходе изучения сформированной выборки в приведенном исследовании, была установлена высокая частота регистрации остеоартрита среди пациентов с БА. Доля пациентов с сопутствующим течением БА и остеоартрита составила 66,4% ( $n = 91$ ). Это согласуется с немногочисленными имеющимися сведениями других исследований. По данным Коо Н. К. и соавт., остеоартрит регистрировался приблизительно в трети случаев при сопутствующей БА, что значимо превышало данный показатель в группе пациентов с сопутствующей ХОБЛ, а также контрольной группе [Коо Н. К. и соавт., 2021]. Приведённые результаты подтверждают значимость многокомпонентного характера патогенетической связи данных патологий, способствующей возникновению и взаимному утяжелению их течения.

Достойным внимания является факт превышения распространенности остеоартрита вдвое в проведенном нами исследовании по сравнению с данными Коо Н. К. При сравнении сформированных в этих двух исследованиях выборок, обращает на себя внимание различие в средних значениях ИМТ: 32,4 кг/м<sup>2</sup> в данном исследовании и 24,4 кг/м<sup>2</sup> в группе пациентов с БА в исследовании Коо Н. К., что еще раз подтверждает роль ожирения в формировании остеоартрита. Кроме того, в проведенном нами исследовании среди пациентов с БА без остеоартрита подавляющее большинство относилось к лицам с нормальной и избыточной массой тела в то время, как среди пациентов с БА и остеоартритом преобладали больные с ожирением.

Распределение пациентов в соответствии с уровнем контроля БА в исследовании было сопоставимо с имеющимися данными для общей популяции [Reddel Н. К. и соавт., 2023; Davitte J и соавт., 2023; Леонтьева Н. М. и соавт., 2020]. Вместе с тем группа пациентов с БА без остеоартрита и

группа пациентов с БА и остеоартритом имели статистически значимые различия в отношении уровня контроля БА: достоверно больше пациентов с неконтролируемой БА было зарегистрировано среди пациентов, которые также страдали остеоартритом. Кроме того, среди пациентов с БА и сопутствующим остеоартритом не было выявлено лиц с контролируемым течением БА. Прямая связь была зарегистрирована между стадией остеоартрита и каждым вопросом опросника по контролю симптомов астмы АСQ-5 в отдельности.

На сегодняшний момент считается, что, по всей видимости, сопутствующее течение остеоартрита имеет негативное влияние на контроль БА [Zainab A. и соавт., 2019], что соответствует полученным нами результатами. Отчасти объяснением этим явлениям служит усиление системного воспаления, также подтверждённое в нашем исследовании. Так, было установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов и общего оксидантного статуса при повышении стадии остеоартрита и снижении уровня контроля БА. Фактором, который также связан с усилением системного воспаления, является ожирение. В представленном исследовании ИМТ имел положительные корреляционные связи с показателями, характеризующими системное воспаление, а уровень контроля БА снижался при повышении ИМТ.

На независимую от ИМТ значимость остеоартрита в качестве предиктора снижения контроля при БА указали результаты сравнения параметров регрессионных моделей зависимости уровня контроля БА и ИМТ у пациентов с сопутствующим остеоартритом и без него. Анализ указал на более низкий контроль БА у пациентов с сопутствующим остеоартритом, чем у пациентов с БА без остеоартрита при одинаковых значениях ИМТ.

Результаты приведенного исследования также указывают на связь сопутствующего течения остеоартрита при БА со снижением показателей функции внешнего дыхания. Негативное влияние было продемонстрировано на показатели  $ОФВ_1$  и фЖЕЛ. Снижение данных спирометрических

параметров у пациентов с остеоартритом согласуется также с результатами исследования Kim S. K. и соавт. Авторами было продемонстрировано отсутствие связи между ХОБЛ и остеоартритом, однако присутствовала связь между снижением функции внешнего дыхания и остеоартритом коленных суставов и позвоночника [Kim S. K. и соавт., 2022]. Более того, сочетание остеоартрита обеих локализаций было связано с более значимым снижением регистрируемых показателей спирометрии. Инволютивные процессы в легочной ткани, регистрируемые по мере старения человека, ожидаемо приводят к снижению спирометрических показателей. Вместе с тем, остеоартрит чаще регистрируется у пациентов старшей возрастной группы, что может отчасти объяснять прямую связь двух данных явлений. Однако, дополнительным патогенетическим фактором, связывающим развитие остеоартрита и снижение функции внешнего дыхания, может служить системное эндогенное воспаление. Следует заметить, что в приведенной нами прогностической модели для математического расчета  $ОФВ_1$  присутствует альгофункциональный индекса Лекена, который отражает тяжесть поражения суставов при остеоартрите, что подтверждает связь данных показателей.

Снижение спирометрических параметров также было определено у пациентов с БА при возрастании ИМТ. На это указали результаты проведенного корреляционного анализа, а также сравнительный анализ групп пациентов с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением. Изменение характера дыхания, появление и прогрессирование рестриктивных нарушений по мере увеличения ИМТ выше нормальных значений регистрируется как в общей популяции, так и среди пациентов с БА [Wang и соавт., 2023.].

Качество жизни пациентов является одним из важнейших показателей, подлежащих оценке в современной клинической практике, что получает отражение в актуальных алгоритмах по диагностике и лечению различных патологий. В представленном исследовании качество жизни пациентов с БА оценивалось с помощью стандартизированного опросника качества жизни при

астме (AQLQ-S). Как было показано, снижение качества жизни по всем отдельно взятым шкалам опросника, а также по шкале «общий показатель» было связано со снижением уровня контроля БА, увлечением ИМТ и стадии остеоартрита. По результатам корреляционного анализа наибольшие коэффициенты корреляции со стадией остеоартрита были получены по шкалам «симптомы», «активность» и «общий показатель». Наряду с этим, группы пациентов с БА и остеоартритом, а также пациентов с БА без остеоартрита значимо различались в отношении средних баллов по всем шкалам опросника AQLQ-S, у пациентов с сопутствующим течением БА и остеоартрита в соответствии с полученными данными качество жизни было ниже.

Уровень контроля БА признан одним из наиболее важных предикторов, влияющих на качество жизни, связанное с данной патологией [Rask-Andersen A. и соавт., 2022; Kosse R. C. и соавт., 2020; Крапошина А. Ю. и соавт., 2020]. Как следствие, можно ожидать, что факторы способные снижать уровень контроля БА будут приводить к негативному воздействию на показатели качества жизни. К данным факторам, в том числе можно отнести сопутствующие БА патологии, в частности ожирение и остеоартрит. Снижение качества жизни у пациентов с БА также связано с ухудшением спирометрических показателей и усилением респираторных симптомов [Rask-Andersen A. и соавт., 2022]. В проведенном нами исследовании уровень контроля БА, как и стадия остеоартрита, имел наибольшую корреляционную связь со шкалами «симптомы», «активность» и «общий показатель» опросника AQLQ-S. Кроме того, в разработанной и представленной модели прогнозирования тяжести бронхиальной обструкции балл по шкале «общий показатель» выступает в качестве одной из переменных.

Тесно связанными с качеством жизни пациента являются показатели физической активности. Аналогично снижению качества жизни, уменьшение показателей, характеризующих повседневную физическую активность пациента, связано со снижением контроля заболевания и ухудшением

клинических исходов [McLoughlin R. F. и соавт., 2022]. В проведенном нами исследовании была получена связь между снижением уровня физической активности пациента и ухудшением контроля БА, возрастанием ИМТ и стадии остеоартрита. Также группы пациентов с сопутствующим остеоартритом и без него, а также группы с различным ИМТ статистически значимо различались по уровню физической активности: регистрировалось снижение данного показателя по мере увеличения ИМТ и присоединении остеоартрита. Данные заключения были подтверждены также результатами проведенного регрессионного анализа: наиболее низкие баллы по опроснику ОДА23+ соответствовали сопоставимо низким значениям ОФВ<sub>1</sub> независимо от наличия или отсутствия остеоартрита, однако повышение физической активности сопровождалось более значительным ростом ОФВ<sub>1</sub> в группе пациентов с БА без остеоартрита, чем у пациентов с БА и остеоартритом.

Также имеются данные о негативном воздействии сопутствующего течения БА и ожирения на болевой синдром, физическую активность и психическое состояние у пациентов с остеоартритом [Wesseling J. и соавт., 2013]. Эти данные подтверждаются результатами проведенного нами исследования. Результаты корреляционного анализа позволили определить связь между снижением уровня контроля БА и увеличением болевого синдрома. Аналогично повышение ИМТ было связано с увеличением выраженности болевого синдрома.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема негативного влияния коморбидных состояний и сопутствующих патологий на течение и прогноз при БА является актуальной современной медицинской проблемой. Кроме хорошо изученных заболеваний, оказывающих взаимоотягощающее воздействие при сочетании с БА, к которым относится ожирение, также требует внимания и остеоартрит.

В представленном исследовании продемонстрировано негативное влияние остеоартрита на течение БА у пациентов с ожирением, а также показано ухудшение качества жизни и физической активности в данной группе пациентов.

На первом этапе исследования был произведен анализ влияния остеоартрита и ожирения на характер течения БА, а также качество жизни и уровень физической активности. Второй этап исследования заключался в прогнозировании течения БА с учетом показателей, характеризующих остеоартрит и ожирение.

Результаты исследования показали, что пациенты с сопутствующим течением БА и остеоартрита отличались более низким уровнем контроля БА, более выраженными нарушениями функции внешнего дыхания, а также повышением концентрации провоспалительных биомаркеров при сравнении с пациентами с БА без остеоартрита.

Кроме того, с помощью опросника AQLQ было показано снижение качества жизни у пациентов, страдающих БА и остеоартритом по результатам всех шкал опросника. Также было показано снижение данного показателя по мере роста ИМТ.

Снижение толерантности к физической нагрузке у пациентов с сопутствующим течением БА и остеоартрита было показано по результатам опросников ОДА23+ и IPAQ. Был установлен нарастающий характер снижения физической активности по мере повышения стадии остеоартрита и



ИМТ. Также негативное влияние остеоартрита прослеживалось в статистически значимо более высоких значениях индекса Лекена в группе пациентов с обеими патологиями.

Таким образом, полученные в исследовании результаты позволяют прийти к выводу, что остеоартрит является предиктором снижения контроля, качества жизни и физической активности у пациентов с БА.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено снижение физической активности у пациентов с БА при наличии остеоартрита и ожирения. Наблюдалось нарастающее уменьшение показателей, характеризующих толерантность к физической нагрузке при увеличении ИМТ и стадии остеоартрита.

2. Выявлено негативное влияние сопутствующего течения остеоартрита на уровень контроля БА, функцию внешнего дыхания, а также уровни провоспалительных биомаркеров у пациентов с БА.

3. Выявлены более низкие значения показателей качества жизни и физической активности у пациентов с БА и остеоартритом по сравнению с пациентами с БА без остеоартрита.

4. Определено снижение качества жизни и физической активности у пациентов с БА и остеоартритом по мере повышения ИМТ.

5. Разработаны модели прогнозирования  $ОФВ_1$  и общей физической активности у пациентов с БА и остеоартритом. Обе модели включили в качестве независимой переменной индекс Лекена, что указывает на значимость влияния симптомов остеоартрита не только на физическую активность, но и функцию внешнего дыхания у пациентов с БА.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Остеоартрит обладает негативным влиянием на течение БА у пациентов с ожирением, что проявляется снижением уровня контроля БА, спирометрических показателей, а также физической активности и качества жизни пациентов.

Рекомендуется профилактика и раннее выявление ожирения и остеоартрита у пациентов с БА с целью сохранения благоприятного течения и прогнозов БА.

Представленные в исследовании модели могут быть использованы для прогнозирования тяжелой бронхиальной обструкции и низкой физической активности у пациентов с БА и остеоартритом.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Следующим этапом исследования темы является оценка и анализ влияния остеоартрита на клинические прогнозы у пациентов с БА и ожирением, включая изучение частоты и тяжести обострений БА, потребности в стационарном лечении, а также временной и стойкой потери трудоспособности.

Также представляет интерес рассмотрение особенностей ответа на различные виды терапии указанных патологий у пациентов с данным мультиморбидным состоянием, что в дальнейшем позволит определить предпочтительный алгоритм медикаментозной и немедикаментозной терапии БА у пациентов с остеоартритом и ожирением.

### Список литературы

1. Алексеева, Л. И. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение / Л. И. Алексеева, Е. А. Таскина, Н. Г. Кашеварова // Современная ревматология. – 2019. – Том 13, № 2. С. 9–21.
2. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Том 32, № 3. – С. 393-447.
3. Быстрицкая, Е. В. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой / Е. В. Быстрицкая, Т. Н. Биличенко // Пульмонология. – 2022. – Том 32, № 5. – С. 651-660.
4. Дисфункция малых дыхательных путей при бронхиальной астме / О. Ю. Кытикова, М. В. Антонюк, Б. И. Гельцер [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Том 29, № 6. – С. 725-733.
5. Добрынина, Е. А. Бронхиальная астма и физические нагрузки / Е. А. Добрынина // Вестник науки и образования. – 2017. – Том 1, №12 (36). – С. 102-105.
6. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы / О. Ю. Кытикова, М. В. Антонюк, Т. А. Гвозденко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Том 15, № 4. – С. 9-14.
7. Ненашева, Н. М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры / Н. М. Ненашев // Пульмонология. – 2019. – Том 29, № 2. – С. 216-228.
8. Ожирение. Клинические рекомендации / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Том 23, № 4. – С. 311–325.
9. Ожирение и бронхиальная астма: два заболевания с общими аспектами патогенеза / Т. Н. Маркова, Д. С. Фомина, А. А. Костенко [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Том 23, № 4. – С. 126–132.

10. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии / С. Н. Авдеев, О. А. Волкова, И. В. Демко [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Том 92, № 2. – С. 119–123.
11. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска / В. С. Чулков, Е. С. Гаврилова, В. С. Чулков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Том 26, № 3S. С. 4278.
12. Перельман, Н. Л. Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой / Н. Л. Перельман, В. П. Колосов // Пульмонология. – 2018. – Том 28, № 6. – С. 708-714.
13. Приверженность лечению, качество жизни и контроль над заболеванием у пациентов с бронхиальной астмой: части одного целого / А. Ю. Крапошина, Е. А. Собко, И. В. Демко [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Том 25, № 3. – С. 98-103.
14. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С. Н. Авдеев, Н. М. Ненашева, К. В. Жуденков [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Том 28, № 3. – С. 341–358.
15. Современные представления о бронхиальной астме / В. В. Салухов, М. А. Харитонов, А. А. Зайцев [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2020. – Том 2, № 70. – С. 227-234.
16. Современное представление о тяжелой бронхиальной астме / А. Ю. Крапошина, Е. А. Собко, И. В. Демко [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2022. – Том 12, № 2. – С. 113-122.
17. Сычева, М. Г. Физическая реабилитация больных хроническими респираторными заболеваниями: оптимальная организация при ограниченных ресурсах / М. Г. Сычева // Пульмонология. – 2018. – Том 28, № 1. – С. 110–117.

18. Тополянская, С. В. Роль интерлейкина 6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях / С. В. Тополянская // Клиницист. – 2020. – Том 14, № 3-4. – С.10-17.
19. Уровень контроля бронхиальной астмы и приверженность терапии у пациентов молодого возраста / Н. М. Леонтьева, И. В. Демко, Е. А. Собко // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2020. – Том 4, № 4. С. 180-185.
20. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans / S. Cinti, G. Mitchell, G. Barbatelli [et al.] // Journal of Lipid Research. – 2005. – Volume 46, № 11. – P. 2347-2355.
21. Adiposity and Asthma in a Nationwide Study of Children and Adults in the United States / E. Forno, Y. Y. Han, I. M. Libman [et al.] // Annals of the American Thoracic Society. – 2018. – Volume 15, № 3. – P. 322-330.
22. An initiative of Osteoarthritis and Cartilage. Obesity and metabolic factors in OA / A. Batushansky, S. Zhu, R. K. Komaravolu [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2022. – Volume 30, № 4. – P. 501-515.
23. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma / A. E. Dixon, F. Holguin, A. Sood [et al.] // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2010. – Volume 7, № 5. – P. 325-335.
24. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) / O. Bruyère, G. Honvo, N. Veronese [et al.] // Seminars in arthritis and rheumatism. – 2019. – Volume 49, № 3. – P. 337-50.
25. Anxiety, depression, and asthma control: changes after standardized treatment / J. Sastre, A. Crespo, A. Fernandez-Sanchez [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2018. – Volume 6. – P. 1953-1959.
26. Arvanitis, M. Dyslipidemia / M. Arvanitis, C. J. Lowenstein // Annals of Internal Medicine. – 2023. – Volume 176, № 6. – P. ITC81-ITC96.

27. Association between body mass index and asthma among Japanese adults: risk within the normal weight range / Y. Fukutomi, M. Taniguchi, H. Nakamura [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2012. – Tom 157, № 3. – P. 281-287.
28. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study / C. Reyes, K. M. Leyland, G. Peat [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2016. – Volume 68, № 8. – P. 1869-1875.
29. Association between SMAD3 gene rs12901499 polymorphism and knee osteoarthritis in a Chinese population / L. Zhang, L. Zhang, H. Zhang [et al.] // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2018. – Volume 32, № 5. – P. e22383.
30. Association of metabolic syndrome with knee and hand osteoarthritis: A community-based study of women / M. T. Sanchez-Santos, A. Judge, M. Gulati [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2019. – Volume 48, № 5. – P. 791-798.
31. Association of quality of life and disease control with cigarette smoking in patients with severe asthma / V. C. H. D. Santos, M. A. F. Moreira, A. V. D. Rosa [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2022. – Volume 55. – P. e11149.
32. Asthma / A. Papi, C. Brightling, S. E. Pedersen [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Volume 391, № 10122. – P. 783-800.
33. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation / M. Bantulà, J. Roca-Ferrer, E. Arismendi [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Volume 10, № 2. – P. 169.
34. Asthma control among treated US asthma patients in Practice Fusion's electronic medical record research database / J. Davitte, B. DeBarmore, D. Hinds [et al.] // *Nature Partner Journals Primary Care Respiratory Medicine*. – 2023. – Volume 33, № 1. – P. 17.



35. Asthma control and quality of life in adolescents: The role of illness perceptions, medication beliefs, and adherence / R. C. Kosse, E. S. Koster, A. A. Kaptein [et al.] // *Journal of Asthma*. – 2020. – Volume 57, № 10. – P. 1145-1154.
36. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? / D. Thomas, V. M. McDonald, I. D. Pavord [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2022. – Volume 60, № 5. – P. 2102583.
37. Baseline Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: Differences with Age. / W. G. Teague, B. R. Phillips, J. V. Fahy [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2018. – Volume 6, № 2. – P. 545-554.
38. Beuther, D. A. Obesity and asthma / D. A. Beuther, S. T. Weiss, E. R. Sutherland // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2006. – Volume 174, № 2. – P. 112-119.
39. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / L. Jiang, W. Tian, Y. Wang [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2012. – Volume 79, № 3. – P. 291-297.
40. Body mass index affects spirometry indices in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma / X. Wang, H. Gan, Y. Wang [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2023. – Volume 14. P. 1132078.
41. Calling time on asthma deaths in tropical regions-how much longer must people wait for essential medicines? / I. Asher, K. Bissell, C. Y. Chiang [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2019. – Volume 7, № 1. – P. 13-15.
42. Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma / Z. I. Komlósi, W. Veen, N. Kovács [et al.] // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2022. – Volume 85. – P. 100995.
43. Central airway collapse is related to obesity independent of asthma phenotype / S. A. Bhatwadekar, U. Peters, R. R. Walsh [et al.] // *Respirology*. – 2021. – Volume 26. – № 4. – P. 334-341.

44. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes / F. Zatterale, M. Longo, J. Naderi [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Volume 10. – P. 1607.
45. Comorbidities in an asthma population 8-29 years old: a study from the Norwegian Prescription Database / Ø. Karlstad, P. Nafstad, A. Tverdal [et al.] // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2012. – Volume 21, № 10. – P. 1045-1052.
46. Depressive symptoms, risk factors and sleep in asthma: results from a national Israeli health survey / A. Goral, J. D. Lipsitz, K. Muhsen [et al.] // *General Hospital Psychiatry*. – 2012. – Volume 34, № 1. – P. 17-23.
47. Describing and quantifying asthma comorbidity [corrected]: a population study / A. S. Gershon, J. Guan, C. Wang [et al.] // *Plos One*. – 2012. – Volume 7, № 5. – P. e34967.
48. Diet and Asthma: Is It Time to Adapt Our Message? / L. Guillemainault, E. J. Williams, H. A. Scott [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Volume 9, № 11. – P. 1227.
49. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial / H. A. Scott, P. G. Gibson, M. L. Garg [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2013. – Volume 43, № 1. P. – 36–49.
50. Ding, S. Exercise and Asthma / S. Ding, C. Zhong // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2020. – Volume 1228. – P. 369-380.
51. Dixon, A. E. Mechanisms of Asthma in Obesity. Pleiotropic Aspects of Obesity Produce Distinct Asthma Phenotypes / A. E. Dixon, M. E. Poynter // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2016. – Volume 54, № 5. – P. 601-608.
52. Dixon, A. E. Obesity and Asthma / A. E. Dixon, L. G. Que // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2022. – Volume 43, № 5. – P. 662-674.
53. Dixon, A. E. The effect of obesity on lung function / A. E. Dixon, U. Peters // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2018. – Volume 12, № 9. P. – 755-767.

54. Does age impact the obese asthma phenotype? Longitudinal asthma control, airway function, and airflow perception among mild persistent asthmatics / J. E. Lang, J. Hossain, A. E. Dixon [et al.] // *Chest*. – 2011. – Volume 140, № 6. – P. 1524–1533.
55. Effects of Childhood Asthma on the Development of Obesity among School-aged Children / Z. Chen, M. T. Salam, T. L. Alderete [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2017. – Volume 195, №9. – P.1181-1188.
56. Effect of respiratory muscle training in asthma: A systematic review and meta-analysis / A. Lista-Paz, L. Bouza Cousillas, C. Jácome [et al.] // *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. – 2023. – Volume 66, № 3. – P. 101691.
57. Effect of weight change on asthma-related health outcomes in patients with severe or difficult-to-treat asthma / T. Haselkorn, J. E. Fish, B. E. Chipps [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2009. – Volume 103, № 2. – P. 274-83.
58. Exercise and asthma: an overview / R. S. Del Giacco, D. Firinu, L. Bjermer [et al.] // *European Clinical Respiratory Journal*. – 2015. Volume 2, № 1. – P. 27984.
59. Exercise Improves Physical Activity and Comorbidities in Obese Adults with Asthma / P. D. Freitas, A. G. Silva, P. G. Ferreira [et al.] // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2018. –Volume 50, № 7. P. – 1367-1376.
60. Exercise-Induced Bronchospasm and Allergy / S. Caggiano, R. Cutrera, A. Di Marco [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2017. – Volume 5. – P. 131.
61. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study / B. Brumpton, A. Langhammer, P. Romundstad [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2013. – Volume 41, № 2. – P. 323–329.
62. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma / M. F. Moffatt, M. Kabesch, L. Liang [et al.] // *Nature*. – 2007. – Volume 448, № 7152. – P. 470-473.
63. Genetics and Epigenetics in Asthma. / P. Ntontsi, A. Photiades, E. Zervas [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Volume 22, № 5. – P. 2412.

64. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 / S. Safiri, A. A. Kolahi, E. Smith [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – Volume 79, №6. – P. 819-828.
65. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / J. B. Soriano, A. A. Abajobir, K. H. Abate [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2017. – Volume 5, № 9. – P. 691-706.
66. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update). – URL: <https://ginasthma.org/reports/>. – Text: electronic.
67. Global trends in the incidence and mortality of asthma from 1990 to 2019: An age-period-cohort analysis using the global burden of disease study 2019 / Y. Cao, S. Chen, X Chen [et al.] // *Front Public Health*. – 2022. – Volume 10. – P. 1036674.
68. Habib, N. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers / N. Habib, M. A. Pasha, D. D. Tang // *Cells*. – 2022. – Volume 11, № 17. – P. 2764.
69. Health-related quality of life as associated with asthma control, psychological status and insomnia / A. Rask-Andersen, M. Leander, F. Sundbom [et al.] // *Upsala Journal of Medical Sciences*. – 2022. – Volume 29. – P. 127.
70. Heritability and confirmation of genetic association studies for childhood asthma in twins / V. Ullemar, R. K. Magnusson, C. Lundholm [et al.] // *Allergy*. – 2016. – Volume 71, № 2. – P. 230-238.
71. Higher mortality of adults with asthma: A 15-year follow-up of a population-based cohort / R. E. Lemmetyinen, J. V. Karjalainen, A. But [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Volume 73, № 7. – P. 1479-1488.
72. Incidence of adult-onset asthma after hypothetical interventions on body mass index and physical activity: an application of the parametric G-formula / J. Garcia-Aymerich, R. Varraso, G. Danaei [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2014. – Volume 179. – P. 20-26

73. Increased risk of osteoarthritis in patients with atopic disease / M. C. Baker, K. Sheth, R. Lu [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2023. – Volume 82, № 6. – P. 866-872.
74. Increasing physical activity in severe asthma: a systematic review and meta-analysis / R. F. McLoughlin, V. L. Clark, P. D. Urroz [et al.] // *European Respiratory Society*. – 2022. – Volume 60, № 6. – 2200546.
75. IL-6 pathway upregulation in subgroup of severe asthma is associated with neutrophilia and poor lung function / N. Turan, M. J. Edwards, S. Bates [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2018. – Volume 48, № 4. – P. 475-478.
76. Impact of anxiety and depression on respiratory symptoms / M. Leander, E. Lampa, A. Rask-Andersen [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2014. – Volume 11. – P. 1594–1600.
77. Impact of self-reported comorbidity on physical and mental health status in early symptomatic osteoarthritis: The CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee) study / J. Wesseling, P. M. Welsing, S. M. Bierma-Zeinstra [et al.] // *Rheumatology*. – 2013. – Volume 52. – P. 180–188.
78. Improvement in asthma quality of life in patients enrolled in a prospective study to increase lifestyle physical activity / C. A. Mancuso, T. N. Choi, H. Westermann [et al.] // *Journal of Asthma*. – 2013. Volume 50. – P. 103-107.
79. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations / L. C. Denlinger, B. R. Phillips, S. Ramratnam [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* – 2017. – Volume 195, № 3. P. – 302-313.
80. Influences of alignment and obesity on knee joint loading in osteoarthritic gait / S. P. Messier, M. Pater, D. P. Beavers [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2014. – Volume 22, № 7. – P. 912-917.
81. Influence of obesity on control in asthmatic Japanese patients defined by the Japanese definition of obesity / A. Youkou, T. Hasegawa, K. Suzuki [et al.] // *Internal Medicine*. – 2011. – Volume 50, № 18. – P. 1911-1916.

82. Isokinetic muscle strengthening for knee osteoarthritis: A systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis / E. Coudeyre, A. G. Jegu, M. Giustanini [et al.] // *Annals of physical and rehabilitation medicine*. – 2016. – Volume 59, № 3. – P. 207-215.
83. Kabesch, M. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy / M. Kabesch, J. Tost // *Seminars in Immunopathology*. – 2020. – Volume 42, № 1. – P. 43-60.
84. Kalliolias, G. D. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies / G. D. Kalliolias, L. B. Ivashkiv // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2016. – Volume 12, № 1. – P. 49-62.
85. Kaur, R. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine / R. Kaur, G. Chupp // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Volume 144, № 1. – P. 1-12.
86. Kellgren, J. H. Radiological assessment of osteoarthrosis / J. H. Kellgren, J. S. Lawrence // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1957. – Volume 16, № 4. – P. 494-502.
87. Kiadaliri, A. Osteoarthritis and risk of hospitalization for ambulatory care-sensitive conditions: a general population-based cohort study / A. Kiadaliri, M. Englund // *Rheumatology*. – 2021. – Volume 60. – P. 4340e7.
88. Kim, S. K. Decline of Lung Function in Knee and Spine Osteoarthritis in the Korean Population: Cross-Sectional Analysis of Data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey / S. K. Kim, S. G. Kwak, J. Y. Choe // *Healthcare (Basel)*. – 2022. – Volume 10, № 4. P. 736.
89. King, L. K. Obesity & osteoarthritis / L. K. King, L. March, A. Anandacoomarasamy // *Indian Journal of Medical Research*. – 2013. – Volume 138, № 2. – P. 185-193.
90. Koo, H. K. Novel association between asthma and osteoarthritis: a nationwide health and nutrition examination survey / H. K. Koo, P. Song, J. H. Lee // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2021. – Volume 21, № 1. – P. 59.

91. Leisure-time vigorous physical activity is associated with better lung function: the prospective ECRHS study / E. Fuertes, A. E. Carsin, J. M. Antó [et al.] // *Thorax*. – 2018. – Volume 73, № 4. – P. 376-384.
92. Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage--mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL-6, and IL-8 production / K. Vuolteenaho, A. Koskinen, M. Kukkonen [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2009. – Volume 2009. – P. 345838.
93. Levels of Physical Activity in Spanish Asthmatics: A Cross-Sectional Study / S. Sánchez Castillo, L. Smith, A. Díaz Suárez [et al.] // *Medicina*. – 2020. – Volume 56, № 12. – P. 643.
94. Longterm effect of weight loss induced by bariatric surgery on asthma control and health related quality of life in asthmatic patients with severe obesity: A pilot study / M. Maniscalco, A. S. Zamparelli, D. F. Vitale [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2017. – Volume 130. – P. 69-74.
95. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis / W. H. Robinson, C. M. Lepus, Q. Wang [et al.] // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2016. – Volume 12, № 10. – P. 580-592.
96. Life course body mass index and risk of knee osteoarthritis at the age of 53 years: evidence from the 1946 British birth cohort study / A. K. Wills, S. Black, R. Cooper [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2012. – Volume 71, №5. – P. 655-660.
97. Maciag, M. C. Prevention of Asthma: Targets for Intervention / M. C. Maciag, W. Phipatanakul // *Chest*. – 2020. – Volume 158, № 3. – P. 913-922.
98. Maddocks, M. Physical activity and exercise training in cancer patients / M. Maddocks // *Clinical Nutrition ESPEN*. – 2020. – Volume 40. – P. 1-6.
99. Mechanisms underlying TNF $\alpha$ -induced enhancement of force generation in airway smooth muscle / G. C. Sieck, M. Dogan, H. Young-Soo [et al.] // *Physiological Reports*. – 2019. – Volume 7, № 17. – P. e14220.

100. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis / F. Berenbaum, I. J. Wallace, D. E. Lieberman [et al.] // *Nature reviews Rheumatology*. – 2018. – Volume 14, № 11. – P 674-681.
101. Mortality of asthma, COPD, and asthma-COPD overlap during an 18-year follow up / T. Mattila, T. Vasankari, P. Kauppi [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2023. – Volume 207. – P. 107112.
102. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies / N. Blanca-Lopez, V. Soriano, E. Garcia-Martin [et al.] // *Journal of Asthma and Allergy*. – 2019. – Volume 12. – P. 217–233.
103. Nunes, C. Asthma costs and social impact. C. Nunes, A. M. Pereira, M. Morais-Almeida // *Asthma Research and Practice*. – 2017. – Volume 3. – P. 1.
104. Peters, U. Obesity and asthma / U. Peters, A. E. Dixon, E. Forno // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Volume 141, № 4. – P. 1169-1117.
105. Obesity affects peripheral lymphoid organs immune response in murine asthma model / E. Esteves de Oliveira, F. M. de Castro E Silva, M. Caçador Ayupe [et al.] // *Immunology*. – 2019. – Volume 157, № 3. – P. 268-279.
106. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers / D. Khanna, S. Khanna, P. Khanna [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Volume 14, № 2. – P. e22711.
107. Obesity and Asthma: A Missing Link / M. A. Gomez-Llorente, R. Romero, N. Chueca [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Volume 18, № 7. – P. 1490.
108. Obesity and Asthma: Key Clinical Questions / F. Garcia-Rio, M. J. Alvarez-Puebla, I. Esteban-Gorgojo [et al.] // *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. – 2019. – Volume 29, № 4. – P. 262-271.
109. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications / M. S. Ellulu, I. Patimah, H. Khaza'ai [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2017. – Volume 13, № 4. – P. 851-863.
110. Obesity-An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances / E. Gjermeni, A. S. Kirstein, F. Kolbig [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Volume 11, № 10. P. 1426.



111. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis / U. Nedunchezhiyan, I. Varughese, A. R. Sun [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Volume 13. – P. 907750.
112. Occurrence of comorbidity following osteoarthritis diagnosis: a cohort study in the Netherlands / A. Kamps, J. Runhaar, M. A. J. de Ridder [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2023. – Volume 31, № 4. – P. 519-528.
113. Pascual, S. Physical Activity and Asthma / S. Pascual, S. Dorado, I. Urrutia // *Archivos de Bronconeumología*. – 2022. – Volume 58, № 11. – P. 733-734.
114. Pathogenesis and clinical management of obesity-related knee osteoarthritis: Impact of mechanical loading / L. Chen, J. J. Y. Zheng, G. Li [et al.] // *Journal of Orthopaedic Translation*. – 2020. – Volume 24. – P. 66-75.
115. Physical Activity and Exercise Capacity in Severe Asthma: Key Clinical Associations / L. Cordova-Rivera, P. A. Gibson, J. Gardiner [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2018. – Volume 6, № 3. – P. 814-822.
116. Physical activity and pulmonary rehabilitation in adults with asthma / J. M. Grosbois, S. Fry, G. Tercé [et al.] // *Revue des Maladies Respiratoires*. – 2021. – Volume 38. – P. 382-394.
117. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis / D. Aune, T. Norat, M. Leitzmann [et al.] // *European Journal of Epidemiology*. – 2015. – Volume 30, № 7. – P. 529-542.
118. Physical activity for osteoarthritis: Efficiency and review of recommendations / C. Daste, Q. Kirren, J. Akoum [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2021. – Volume 88, № 6. – P. 105207.
119. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts / M. C. Peters, K. W. McGrath, G. A. Hawkins [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2016. – Volume 4, № 7. – P. 574-584.
120. Prediction of disease comorbidity using explainable artificial intelligence and machine learning techniques: A systematic review / M. M. Alsaleh, F. Allery, J. W.

Choi [et al.] // International Journal of Medical Informatics. – 2023. – Volume 175. – P. 105088.

121. Predictors of uncontrolled asthma in adult and pediatric patients: analysis of the Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Studies (ACCESS) / R. H. Stanford, A. W. Gilsenan, R. Ziemiecki [et al.] // Journal of Asthma. – 2010. – Volume 47. № 3. – P. 257-262.

122. Prevalence and Incidence of Osteoarthritis: A Population-Based Retrospective Cohort Study / R. Hamood, M. Tirosh, N. Fallach [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Volume 10, № 18. – P. 4282.

123. Prevalence of asthma among adult females and males in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2004 / M. K. McHugh, E. Symanski, L. A. Pompeii [et al.] // Journal of Asthma. – 2009. – Volume 46, № 8. – P. 759-766.

124. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK / P. Demoly, P. Paggiaro, V. Plaza [et al.] // European Respiratory Society. – 2009. – Volume 18, № 112. – P. 105-112.

125. Prevalence of Comorbidities in Asthma and Nonasthma Patients: A Meta-analysis / X. Su, Y. Ren, M. Li [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Volume 95, № 22. – P. e3459.

126. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia / G. E. Caughey, A. I. Vitry, A. L. Gilbert [et al.] // BMC Public Health. – 2008. – Volume 8. – P. 1.

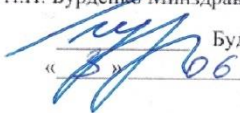
127. Rehab Aftercare 'New Credo' in the Cardiac Follow-Up Rehabilitation / R. Deck, S. Beitz, C. Baumbach [et al.] // Rehabilitation. – 2020. – Volume 59, № 1. – P. 17-25.


128. Prospective study of physical activity and risk of asthma exacerbations in older women / J. Garcia-Aymerich, R. Varraso, J. M. Antó [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2009. – Volume 179. – P. 999-1003.

129. Safety of oral non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? / C. Cooper, R. Chapurlat, N. Al-Daghri [et al.] // *Drugs Aging*. – 2019. – Volume 36. – P. 15e24.
130. Schatz, M. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization / M. Schatz, C. A. Jr. Camargo // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2003. – Volume 91, № 6. – P. 553-558.
131. Sex and gender in asthma / N. U. Chowdhury, V. P. Guntur, D. C. Newcomb [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2021. – Volume 30, № 162. – P. 210067.
132. Sex-Specific Asthma Phenotypes, Inflammatory Patterns, and Asthma Control in a Cluster Analysis / H. P. Hsiao, M. C. Lin, C. C. Wu [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2019. – Volume 7, № 2. – P. 556-567.
133. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank / Z. Zhu, Y. Guo, H. Shi [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Volume 145, № 2. – P. 537-549.
134. Sharma, V. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update / V. Sharma, D. C. Cowan // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2021. – Volume 21, № 12. – P. 46.
135. SMAD3 gene rs12901499 polymorphism increased the risk of osteoarthritis / H. Y. Yang, W. H. Hu, T. Jiang [et al.] // *Bioscience Reports*. – 2018. – Volume 38, № 3. – P. BSR20180380.
136. Small Airway Dysfunction Links Asthma Severity with Physical Activity and Symptom Control / M. Abdo, F. Trinkmann, A. M. Kirsten [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2021. – Volume 9, № 9. P. – 3359-3368.
137. Socioeconomic Burden of Disease Due to Asthma in South Korea / E. W. Lee, H. S. Kim, W. Kim [et al.] // *Asia Pacific Journal of Public Health*. – 2020. – Volume 32, № 4. – P. 188-193.

138. Sounding the alarm – The role of alarmin cytokines in asthma / G. M. Gauvreau, C. Bergeron, L. P. Boulet [et al.] // *Allergy*. – 2023. – Volume 78, № 2. – P. 402-417.
139. Sputum TNF markers are increased in neutrophilic and severe asthma and are reduced by azithromycin treatment / N. M. Niessen, P. G. Gibson, K. J. Baines [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Volume 76, № 7. – P. 2090-2101.
140. Sze, E. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma / E. Sze, A. Bhalla, P. Nair // *Allergy*. – 2020. – Volume 75, № 2. – P. 311-325.
141. The association between asthma and obstructive sleep apnea (OSA): A systematic review / S. E. Davies, A. Bishopp, S. Wharton [et al.] // *Journal of Asthma*. – 2019. – Volume 56, № 2. – P. 118-129.
142. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study / K. Mortimer, M. Lesosky, L. García-Marcos [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2022. – Volume 60, № 3. – P. 2102865.
143. The burden of disease in Russia from 1980 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / V. I. Starodubov, L. B. Marczak, E. Varavikova [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Volume 392, № 10153. – P. 1138-1146.
144. The emerging role of type 2 inflammation in asthma / M. Andrea, B. Susanna, N. Francesca [et al.] // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2021. – Volume 17, № 1. – P. 63-71.
145. The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases / M. Mukherjee, A. Stoddart, R. P. Gupta [et al.] // *BMC Medicine*. – 2016. – Volume 14, № 1. – P. 113.
146. The global asthma report 2022 // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2022. – Volume 26, № 1. – P. 1-104.
147. The mediating effect of leptin on the relationship between body weight and knee osteoarthritis in older adults / A. Fowler-Brown, D. H. Kim, L. Shi [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2015. – Volume 67, № 1. – P. 169-175.

148. The Role of Airway Epithelial Cell Alarmins in Asthma / C. E. Whetstone, M. Ranjbar, H. Omer [et al.] // *Cells*. – 2022. – Volume 11, № 7. – P. 1105.
149. The role of leptin and adiponectin as mediators in the relationship between adiposity and hand and knee osteoarthritis / F. P. B. Kroon, A. I. Veenbrink, R. de Mutsert [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2019. – Volume 27, № 12. – P. 1761-1767.
150. Validation of a Standardized Version of the Asthma Quality of Life Questionnaire / E. F. Juniper, A. S. Buist, F. M. Cox [et al.] // *Chest*. – 1999. – Volume 115, № 5. – C. 1265–1270.
151. Willis-Owen, S. A. G. The Genetics and Genomics of Asthma / S. A. G. Willis-Owen, W. O. C. Cookson, M. F. Moffat // *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. – 2018. – Volume 19. – P. 223-246.
152. Zainab, A. M. Relationship Of Hips And Knees Osteoarthritis With Bronchial Asthma / A. M. Zainab, T. M. Ziyad // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2019. – Volume 10, № 2. – P. 64-70.
153. Zarneshan, A. Moderate Aerobic Exercise Enhances the Th1/Th2 Ratio in Women with Asthma / A. Zarneshan, M. Gholamnejad // *Tanaffos*. – 2019. – Volume 18, № 3. – P. 230-237.

СОГЛАСОВАНО  
Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ им.  
Н.Н. Бурденко Минздрава России  
  
Будневский А.В.  
« 06 » 2024 г.

УТВЕРЖДАЮ  
Зам. главного врача по обслуживанию  
взрослого населения БУЗ ВО «Воронежская  
городская клиническая больница № 11»  
Сосарев Е.А.  
« 06 » 2024 г.  


А К Т

внедрения результатов научно-исследовательской работы «Влияние остеоартрита на клиническое течение и качество жизни больных бронхиальной астмой и ожирением»  
(название работы)

автор аспирант кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Иванчук Юлия Сергеевна

(Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя: заведующей отделением клинико-экспертной работы Холодович И.А.

(должность, Ф.И.О)

и членов комиссии: заведующей терапевтическим отделением №1 Пьянковой О.А., заведующей терапевтическим отделением №2 Фуфаевой О.В.

(должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в работе терапевтического отделения №1, терапевтического отделения №2 медицинского учреждения.  
Получен от внедрения эффект используются данные об особенностях сопутствующего течения остеоартрита, ожирения и бронхиальной астмы, а также о способе математического расчета степени бронхообструкции у пациентов с остеоартритом и бронхиальной астмой.  
(конкретные результаты внедрения)



Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской работы: 3 (Холодович И.А., Пьянкова О.А., Фуфаева О.В.)

(количество, Ф.И.О.)

Председатель:

 Холодович И.А.

Члены комиссии:

 Пьянкова О.А.  
 Фуфаева О.В.

СОГЛАСОВАНО

Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ им.  
Н.Н. Бурденко Минздрава РоссииБудневский А.В.  
«04» \_\_\_\_\_ 2024 г.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач БУЗ ВО «Воронежская  
городская клиническая поликлиника № 7»Крысенкова Н. А.  
\_\_\_\_\_ 2024 г.  
(МП)

## АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы «Влияние остеоартрита на клиническое течение и качество жизни больных бронхиальной астмой и ожирением»  
(название работы)

автор аспирант кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Иванчук Юлия  
Сергеевна

(Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя: заместителя главного врача по организационно-методической работе Смирновой О.А.

(должность, Ф.И.О)

и членов комиссии: заведующей межрайонным эндокринологическим центром Игнатченко Н.Н., заведующей отделением врачей общей практики №2 Скрыбина Е.А.

(должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в работе эндокринологического центра и отделения врачей общей практики №2 медицинского учреждения.

Получен от внедрения эффект используются данные об особенностях сопутствующего течения остеоартрита, ожирения и бронхиальной астмы, а также о способе математического расчета степени бронхообструкции у пациентов с остеоартритом и бронхиальной астмой.

(конкретные результаты внедрения)

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской работы: 3  
(Смирнова О.А., Игнатченко Н.Н., Скрыбина Е.А.).

(количество, Ф.И.О.)

Председатель:

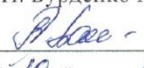
Смирнова О.А.

Члены комиссии:

Игнатченко Н.Н.  
Скрыбина Е.А.

СОГЛАСОВАНО

Проректор по УР ФГБОУ ВО ВГМУ  
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

 Пашкова А.А.  
« 10 » 06 2024 г.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ им.  
Н.Н. Бурденко Минздрава России

 Будневский А.В.  
« 19 » 06 2024 г.



## АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы «Влияние остеоартрита на клиническое течение и качество жизни больных бронхиальной астмой и ожирением»  
(название работы)

автор аспирант кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Иванчук Юлия Сергеевна

(Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя: профессора кафедры факультетской терапии, д.м.н. Овсянникова Е.С.

и членов комиссии: доцента кафедры факультетской терапии, к.м.н. Дробышева Е.С., доцента кафедры факультетской терапии к.м.н. Перцева А.В.

(должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в образовательном процессе кафедры факультетской терапии.

Получен от внедрения эффект: данные определяют особенности сопутствующего течения остеоартрита, бронхиальной астмы и ожирения, а также содержит метод математического расчета степени бронхиальной обструкции у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом.

(конкретные результаты внедрения)

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской работы: 5 (проф. Овсянников Е.С., доцент Дробышева Е.С., доцент Перцев А.В., ассистент Шкатова Я.С., ассистент Черник Т.А.)

(количество, Ф.И.О.)

Председатель:

 / Овсянников Е.С.

Члены комиссии:

 / Дробышева Е.С.

 / Перцев А.В.



СОГЛАСОВАНО  
Проректор по УР ФГБОУ ВО ВГМУ  
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России  
Пашкова А.А.  
«19» 06 2024 г.



### АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы «Влияние остеоартрита на клиническое течение и качество жизни больных бронхиальной астмой и ожирением»  
(название работы)

автор аспирант кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Иванчук Юлия Сергеевна

(Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя: заведующей кафедрой поликлинической терапии, д.м.н. Пашковой А.А.

(должность, Ф.И.О)

и членов комиссии: профессора кафедры поликлинической терапии, д.м.н. Есиной Е.Ю., доцента кафедры поликлинической терапии, д.м.н. Стародубцева И.А.

(должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в образовательном процессе кафедры поликлинической терапии.

Получен от внедрения эффект: данные определяют особенности сопутствующего течения остеоартрита, бронхиальной астмы и ожирения, а также содержат метод математического расчета степени бронхиальной обструкции у пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом.

(конкретные результаты внедрения)

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской работы: 5 (проф. Пашкова А.А., проф. Есина Е.Ю., доцент Стародубцева И.А., ассистент Скуратова О.С., ассистент Лагутина С.Н.)

(количество, Ф.И.О.)

Председатель:

Пашкова А.А. + Пашкова А.А.

Члены комиссии:

Есина Е.Ю.  
Стародубцева И.А.