

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

На правах рукописи

Полякова Наталья Викторовна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ РОФЛУМИЛАСТОМ
И ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ ТИПА 2**

Специальность

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
профессор А.В. Будневский

Воронеж – 2017

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Б – боль

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГКС – глюкокортикостероиды

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ЖС – жизнеспособность

иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИЛ-4, -6, -8, -10 – интерлейкин-4, -6, -8, -10

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

иФДЭ-4 – ингибитор фосфодиэстеразы-4

КЖ – качество жизни

ЛПР – легочная программа реабилитации

МОС – мгновенная объемная скорость

ОЗ – общее восприятие здоровья

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПЗ – психическое здоровье

ПОС – пиковая объемная скорость

РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности

РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности

СА – социальная активность

СД – сахарный диабет 2 типа

СМП – скорая медицинская помощь

ТГ – триглицериды

ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой

ФА – физическая активность

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФН – физическая нагрузка

ФНО- α – фактор некроза опухолей- α

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС ЛПНП – холестерин липопротеины низкой плотности

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

6MWT – 6 Minute Walk Test

BMI – Body Mass Index

CAT – COPD Assessment Test

CCQ – Clinical COPD Questionnaire

COPD – Chronic obstructive pulmonary disease

ExCOPD – Exacerbation of COPD

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HbA1c – Glycated hemoglobin – гликированный гемоглобин

LDL – Low-density lipoprotein

mMRC – modified Medical Research Council dyspnea questionnaire

SF-36 – Short Form medical outcomes study-36

SGRQ – Saint George Respiratory Questionnaire hospital

TG – Triglyceride

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	7
Глава 1. Обзор литературы.....	13
1.1 Современные представления о хронической обструктивной болезни легких:.....	13
1.2 Современные представления о сахарном диабете.....	16
1.3 Взаимное негативное влияние хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета.....	18
1.4 Обострение хронической обструктивной болезни легких: современный взгляд на профилактику.....	21
1.4.1. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 – роль в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких.....	22
1.4.2. Легочные программы реабилитации – роль в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких.....	27
1.4.2.1. Групповое обучение больных – компонент легочной программы реабилитации.....	32
1.4.2.2. Антисмокинговые программы – компонент легочной программы реабилитации.....	34
1.4.2.3. Дозированная физическая нагрузка – компонент легочной программы реабилитации.....	38
1.4.2.4. Диетические рекомендации – компонент легочной программы реабилитации.....	39
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	42
2.1 Дизайн исследования.....	53
2.2 Первый этап исследования – характеристика пациентов.....	57
2.3 Второй этап исследования – характеристика пациентов.....	
2.4 Методы исследования пациентов.....	

2.5 Компьютерная программа «Система управления лечебно-диагностическим процессом у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Pulmosys)».....	65
2.6 Математическая и статистическая обработка данных.....	66
Глава 3. Сахарный диабет 2 типа и его влияние на течение, клинико-лабораторные показатели, качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких	68
3.1 Особенности течения, клинической картины, спирометрии, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов, толерантности к физической нагрузке, качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без сахарного диабета 2 типа.....	68
3.2 Особенности течения, клинической картины, спирометрии, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов, толерантности к физической нагрузке, качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2 типа.....	72
3.3 Сравнительный анализ течения, клинической картины, спирометрии, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов, толерантности к физической нагрузке, качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без сахарного диабета 2 типа и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2 типа.....	76
3.4 Анализ зависимостей между уровнем HbA1c венозной крови, показателями про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов и показателями течения, клинической картины, спирометрии, физической активности, качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2 типа.....	85
3.5 Прогностическая модель частоты обострений хронической обструк-	91

тивной болезни легких у лиц с сахарным диабетом 2 типа.....	99
3.6 Обсуждение полученных результатов.....	
3.7 Выводы третьей главы.....	
Глава 4. Комплексная оценка клинической эффективности рофлумиласта и легочной программы реабилитации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2 типа.....	102
4.1 Анализ динамики показателей особенностей течения, клинической картины, спирометрии, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов, толерантности к физическим нагрузкам, качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2 типа.....	102 115 122
4.2 Обсуждение полученных результатов.....	124
4.3 Выводы четвертой главы.....	126
Выводы.....	127
Практические рекомендации.....	147
Литература.....	155
Приложение 1.....	
Приложение 2.....	

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Как одно из распространенных хронических заболеваний бронхолегочной системы хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой важную медико-социальную, актуальную проблему, характеризуется высокой распространенностью, ростом тяжелых форм заболевания, увеличением случаев выхода на инвалидность и высокой смертностью (Шмелев Е.И., 2011; Чучалин А.Г. и соавт., 2014).

Основываясь на данных Всемирной Организации Здравоохранения, ХОБЛ среди неинфекционных заболеваний занимает одно из ведущих мест среди причин летальности (Lozano R. и соавт., 2012).

В основном документе по менеджменту ХОБЛ – «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2016) огромная роль отводится сопутствующим заболеваниям, влияющим на утяжеление течения бронхо-легочного заболевания, качество жизни (КЖ), характер прогрессирования и прогноз. Для ХОБЛ характерна коморбидность. Это ишемическая болезнь сердца (ИБС), рак кишечника, рефлюкс-эзофагит, рак простаты, рак легких, пневмонии, инфекции верхних дыхательных путей, тревожно-депрессивные нарушения, метаболический синдром, сахарный диабет (СД), деменция, болезнь Паркинсона, артриты.

Сочетание ХОБЛ и СД 2 типа занимает особое место, т.к. оба заболевания относятся ко второй половине жизни. По данным ряда авторов, СД сочетается с ХОБЛ в 2,0-16,0% случаев (Будневский А.В. и соавт., 2014; Недомолкина С.А. и соавт., 2016; Couillard A. и соавт., 2011).

Факторы риска смерти пациентов с ХОБЛ – старческий возраст, снижение функции легких, наличие сопутствующей соматической патологии, в частности СД. Значительно выше смертность у пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных на фоне недостаточного контроля уровня гликемии (Кобылянский В.И. и соавт., 2014; Mirrakhimov A.E., 2012).

Повторные, длительные, тяжелые обострения ХОБЛ – причина прогрессирования заболевания: увеличение частоты госпитализаций, ухудшение показателей спирометрии, ухудшение КЖ пациентов, что ведет к увеличению затрат на лечение, повышению уровня инвалидности и смертности (Yang H., 2014).

Снижение числа, длительности и тяжести обострений ХОБЛ, согласно GOLD (пересмотр 2016), достигается различными путями – прекращение курения, вакцинопрофилактика, повышение уровня осведомленности больных о назначаемой медикаментозной терапии, улучшение техники выполнения ингаляций, адекватная медикаментозная терапия, индивидуально подобранные дозы бронхолитиков длительного действия в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) или без них, патогенетическая терапия – ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа (Чучалин А.Г. и соавт., 2014).

Согласно GOLD (пересмотр 2016) в профилактике обострения и прогрессирования ХОБЛ особое внимание уделяется нефармакологическим методам лечения – легочным программам реабилитации (ЛПР), которые включают индивидуальное или групповое обучение пациентов, рекомендации по прекращению курения, физические тренировки, диетические рекомендации.

В настоящее время, в целом, подчеркивается важное место коморбидных патологий, в том числе СД 2 типа, в течении, прогрессировании и прогнозе ХОБЛ. Однако особенности течения, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов, КЖ, патогенетического лечения, профилактических мер при ХОБЛ с сопутствующим СД изучены недостаточно, что и обусловило актуальность настоящего исследования.

С целью повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с ХОБЛ и СД 2 типа актуально использование компьютерной системы мониторинга больных ХОБЛ, которая позволяет оптимизировать управление лечебно-диагностическим процессом при ХОБЛ с сопутствующим СД, повысить клиническую эффективность терапии заболевания, снизить финансовую нагрузку на здравоохранение (Будневский А.В. и соавт., 2014).

Цель исследования.

Повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа за счет включения в комплексную терапию ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа (иФДЭ-4) рофлумиласта и ЛПР.

Задачи исследования.

1. Оценить с использованием компьютерного регистра пациентов особенности клинического течения ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа в общей врачебной практике (семейной медицине), выявить основные факторы, влияющие на частоту обострений и КЖ пациентов.

2. Создать и апробировать прогностическую модель частоты обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа.

3. Проанализировать клиническую эффективность лечебно-профилактических мероприятий у больных ХОБЛ и СД 2 типа с включением иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР.

4. Изучить КЖ пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа на фоне комплексной терапии с включением иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР в течение 12 месяцев наблюдения.

Научная новизна исследования.

1. С использованием компьютерного регистра пациентов выявлены основные факторы, влияющие на частоту и тяжесть обострений у больных ХОБЛ и СД 2 типа в общей врачебной практике (семейной медицине).

2. Применен комплексный подход у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ на фоне СД 2 типа за счет включения иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР в алгоритмы терапии ХОБЛ, который продемонстрировал снижение частоты обострений основного заболевания, улучшение клинико-функциональных показателей больных, снижение степени выраженности активности системного воспалительного ответа, повышение КЖ пациентов с ХОБЛ.

3. Продемонстрирована клиническая эффективность приема иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР, заключающаяся в достоверном снижении числа обострений, вызовов бригад СМП, госпитализаций, в положительном изме-

нении степени выраженности клинической симптоматики ХОБЛ, степени влияния тяжести одышки на состояние здоровья, снижении уровня показателей провоспалительного профиля (интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α)), повышении уровня показателей противовоспалительного профиля (ИЛ-4,-10), изменении профиля адипоцитокинов (снижении уровня лептина, повышения уровня адипонектина), улучшении КЖ пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа.

4. Построена прогностическая модель частоты обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа, которая позволяет прогнозировать количество обострений и проводить своевременную коррекцию терапии у пациентов данной категории.

Практическая значимость исследования.

1. Прием иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР способствует достоверному снижению обострений, вызовов бригад СМП, госпитализаций, положительной динамике степени выраженности основной клинической симптоматики ХОБЛ, а также степени их влияния на состояние здоровья больных, снижению активности системного воспалительного ответа, повышению КЖ пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа.

2. Компьютерная программа «Система управления лечебно-диагностическим процессом у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Pulmosys)» позволяет проводить оценку эффективности лечебно-профилактических мероприятий с целью снижения числа обострений у больных ХОБЛ с сопутствующим СД 2 типа в системе первичной медико-санитарной помощи.

3. Построенная прогностическая модель частоты обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа позволяет прогнозировать количество обострений и проводить своевременную коррекцию терапии у пациентов данной категории.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивают представительность выборки, количественный и качественный анализ достаточного обширного первичного материала, последовательность

процедур исследовательской работы, применение современных методов обработки данных (математические, статистические).

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У пациентов с ХОБЛ прием иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПП, разработанная с учетом сопутствующего СД 2 типа, включающая групповое обучение пациентов, рекомендации по отказу от курения, физические тренировки, диетические рекомендации с целью снижения и профилактики обострений основного заболевания достоверно способствует повышению эффективности лечения ХОБЛ – снижается частота обострений, вызовов бригад СМП и госпитализаций, степень выраженности клинических симптомов и их влияния на здоровье пациентов, активность системного воспалительного ответа, способствует нормализации профиля адипоцитокинов, улучшает КЖ пациентов.

2. Патогенетическую терапию иФДЭ-4 и ЛПП, разработанные с учетом сопутствующей соматической патологии, целесообразно включать в схемы лечения и реабилитации пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа для оптимизации лечебно-профилактического процесса, снижения частоты, тяжести обострений, прогрессирования основного заболевания, улучшения КЖ пациентов.

3. Компьютерная программа «Система управления лечебно-диагностическим процессом у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Pulmosys)» позволяет проводить оценку фармакоэкономической эффективности проводимой терапии, а также клинической эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий в системе первичной медико-санитарной помощи.

4. Разработанный способ прогнозирования обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа позволяет прогнозировать частоту обострений основного заболевания (низкий риск, высокий риск) в течение ближайшего года наблюдения.

Личный вклад автора. Автор лично набирала пациентов, собирала анамнестические данные, анализировала полученные при обследовании пациентов физикальные, лабораторные, инструментальные данные, разработала и заполнила индивидуальные регистрационные карты на пациентов, осу-

ществляла в течение 12 месяцев динамическое наблюдение за пациентами, анализировала и интерпретировала полученные данные, проводила математический и статистический анализ полученных данных, самостоятельно формулировала выводы, практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования апробированы и внедрены в лечебно-диагностический процесс бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Городская клиническая поликлиника №4» (главный врач – С.В. Бредихин) и учебный процесс кафедры поликлинической терапии и кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России.

Апробация работы. Основные результаты были доложены и обсуждались на расширенных кафедральных совещаниях кафедр факультетской терапии лечебного факультета и общей врачебной практики (семейной медицины) ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России (2015-2016 гг.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертационной работы. Полный объем диссертационной работы – 154 страниц машинописного текста, содержащего 48 рисунков и 48 таблиц. Содержание работы: введение, обзор литературы, глава – материалы и методы исследования, 2 главы – результаты исследования и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения. Список литературы – 181 наименование, из них 100 отечественных и 81 зарубежное.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о хронической обструктивной болезни легких

Современное учение о ХОБЛ представлено в Докладе рабочей группы «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), клинических рекомендациях, разработанных под редакцией академика А.Г. Чучалина (Чучалин А.Г. и соавт., 2014; GOLD, 2016). Впервые GOLD (пересмотр 2006) дало определение ХОБЛ, как заболеванию, в структуре которого выделяют не только легочный компонент, но и системные проявления, эффекты, которые усугубляют течение заболевания.

Согласно GOLD ХОБЛ – заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, рядом патологических изменений в легочной ткани, некоторыми значительными внелегочными эффектами и коморбидностью, которая усугубляет тяжесть течения болезни у отдельных пациентов. ХОБЛ рассматривается как заболевание бронхо-легочной системы, но при диагностике и в лечении принимается во внимание значительная коморбидность (Гнатюк О.П., 2012; Трисветова Е.Л. и соавт., 2015; Couillard A. и соавт., 2011).

Системные эффекты ХОБЛ – это снижение массы тела, дисфункция мышц, остеопороз, анемия, сахарный диабет (СД), повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Системные эффекты ХОБЛ оказывают значительное влияние на коморбидные заболевания и выживаемость пациентов. Кахексия и атрофия скелетных мышц являются результатом апоптоза и атрофии от бездействия. Анемия нормоцитарная нормохромная выявляется у ¼ пациентов. Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний сочетается с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) (Авдеев С.Н., 2010; Шмелев Е.И., 2011; Rabe K.F. и соавт., 2013).

По данным Всемирной организации здравоохранения ХОБЛ у лиц в возрасте старше 40 лет среди мужчин выявляется на 1 тыс. населения в 9,34 случаях, среди женщин на 1 тыс. населения – в 7,33 случаях (Гершевич В.М., 2011; Rogers D.F., 2013).

Данные ряда международных исследований демонстрируют высокую распространенность ХОБЛ в возрастной группе старше 40 лет – 9,0-10,0%, а среди курящих женщин и мужчин процент достигает 15,4 (Roberta В. и соавт., 2015; Kim D.K. и соавт., 2012).

Данные статистики Соединенных Штатов Америки говорят о высокой численности пациентов с ХОБЛ – 10-16 млн., однако своевременно и правильно заболевание диагностируется только у 2,4-7,0 млн. пациентов (Singh J.A. и соавт., 2016).

В мире число больных ХОБЛ достигает 600 млн. (Loddenkemper R. и соавт., 2013).

По официальным данным в России около 11 млн. человек болеют ХОБЛ (Статистика ХОБЛ // Официальный сайт «Российское респираторное общество»). Важно отметить, что за последние 15-20 лет в среднем из 30-45 случаев ХОБЛ 5-7 диагнозов выставляется впервые (Пронина Е.Ю., 2011).

Растет смертность от ХОБЛ: среди мужчин в возрасте от 75 лет и старше в 3,3 раза, среди женщин в возрасте от 55 лет и старше – в 15,0 раз за последние 15-20 лет (Статистические материалы. Часть VII // Официальный сайт «Федеральная служба государственной статистики»). Такую тенденцию объясняют кумулятивный эффект курения, высокая распространенность курения среди женщин, большая восприимчивость женского организма к отрицательному воздействию табака (Добрецова Е.А., 2013; Стародубов В.И. и соавт., 2013).

Во всем мире к 2020 г. по причине ХОБЛ будет регистрироваться более 6 млн. смертей ежегодно, и среди всех причин смертности ХОБЛ переместится с 6-го места на 3-е, причем около 30,0% умерших – это лица трудоспособного возраста (Артюхов И.П. и соавт., 2013).

К факторам риска развития ХОБЛ относятся курение табака, загрязнение атмосферы, загрязнение воздуха в процессе приготовления пищи, генетические факторы, оксидативный стресс, профессиональные вредности, средний и пожилой возраст, мужской пол, рецидивирующие бронхолегочные инфекции, коморбидность. Курение – главный фактор развития ХОБЛ (Чернушенко Т.И., 2014; Andreas S. и соавт., 2012).

Под влиянием табачного дыма развивается воспаление слизистой оболочки дыхательных путей, которое характеризуется при ХОБЛ увеличением числа макрофагов, нейтрофилов, субпопуляции Т-лимфоцитов CD68+, эозинофилов, уровня провоспалительных медиаторов –ИЛ-8, ФНО- α , активацией макрофагов и нейтрофилов, которые продуцируют активные формы кислорода и металлопротеиназы, что приводит к нарушению баланса протеазы-антипротеазы, разрушению альвеол, возникновению эмфиземы легких (Трофименко И.Н. и соавт., 2012; Абдуллаев Ш.А. и соавт., 2013; Tonnesen P. И соавт., 2013).

Необходимо отметить, в природе ХОБЛ легочный компонент – центральное, но не единственное поражение. ХОБЛ – системное заболевание и субпопуляция Т-лимфоцитов CD68+ рассматривается как связующее звено между локальным воспалением в легочной ткани и системными проявлениями болезни (Лаптева Е.А. и соавт., 2013; Верткин А.Л. и соавт., 2014).

При ХОБЛ провоспалительное состояние обусловлено увеличением концентрации провоспалительных медиаторов – ИЛ-6, ФНО- α , свободных радикалов O₂. ФНО- α , продуцируемый макрофагами, вовлекаясь в системное воспаление, способствует развитию тканевой гипоксии, мышечной слабости. Воспаление слизистой оболочки дыхательных путей приводит к бронхиальной обструкции, что способствует развитию хронической дыхательной недостаточности и легочной гипертензии, а в дальнейшем к формированию хронического легочного сердца (Кароли Н.А. и соавт., 2011; Будневский А.В. и соавт., 2014; GOLD, 2016).

1.2. Современные представления о сахарном диабете

СД 2 типа – хроническое неинфекционное заболевание с интенсивно растущей распространенностью во всем мире (Дедов И.И. и соавт., 2011).

С 1985 г. число больных СД увеличилось в 6,0 раз, и в настоящее время около 177 млн. – 2,1% жителей планеты страдает этим заболеванием (Хамнуева Л.Ю. и соавт., 2011; Inzucchi S.E. и соавт., 2012).

Распространенность СД – 6,0-10,0% среди трудоспособного взрослого населения и 8,9-16,0% – среди людей пожилого возраста. Старение населения, повышение распространенности гиподинамии, ожирения, употребление рафинированной пищи во всех странах мира к 2025 г. приведет к тому, что СД будут страдать более 300 млн. человек. На долю СД 2 типа приходится до 97,0% всех случаев СД (Каминский А.В., 2012; Bray G.A. и соавт., 2012).

Следует отметить, фактическая распространенность СД 2 типа в мире превышает регистрируемую по обращаемости в 2,0-3,0 раза. Кроме того, около 200 млн. человек в мире имеют нарушение толерантности к глюкозе, которая непосредственно предшествует возникновению СД 2 типа (Сунцов Ю.И. и соавт., 2011; DeFronzo R.A., 2010).

По данным Американской диабетической ассоциации, за последние 10 лет более чем в 2,0 раза увеличилась численность больных СД в мире, и к концу 2014 г. зарегистрировано 387 млн. больных (ADA, 2015).

В России СД выявлен у 8 млн человек, или 5% всего населения, а к 2025 г. число людей, заболевших диабетом, может увеличиться до 12 млн. (Плюшкина А.С. и соавт., 2015).

По прогнозам Международной диабетической федерации к 2035 г. СД 2 типа будет страдать 592 млн. человек (IDF, 2013).

По данным Государственного регистра больных СД, на 2014 г. в Российской Федерации по обращаемости в лечебно-профилактические учреждения насчитывается около 3,7 млн. человек с СД 2 типа. Результаты контрольно-эпидемиологических исследований за период с 2002 по 2010 гг.

продемонстрировали, истинная численность больных с диагнозом СД 2 типа примерно 3,0-4,0 раза больше официально зарегистрированной и составляет 9-10 млн. человек – около 7,0% населения (Дедов И.И. и соавт., 2015).

Самые опасные последствия глобальной эпидемии СД – системные сосудистые осложнения – микро- и макроангиопатии, которые являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД (Черданцев Д.В. и соавт., 2010).

Продолжительность жизни больных с СД 2 типа снижена на $\frac{1}{3}$, смертность – в 2,3 раза выше смертности в общей популяции (Маслова О.В. и соавт., 2011; Аметов А.С. и соавт., 2014).

Сосудистые ангиопатии включают поражение сосудов крупного и среднего калибра – макроангиопатии и поражения капилляров, артериол, венул – микроангиопатии. К микроангиопатиям относятся ретинопатия, нефропатия, к макроангиопатиям – поражения сосудов сердца, головного мозга, периферических артерий, в т.ч. нижних конечностей – диабетическая стопа.

Отдельная группа – поражение нервной системы – диабетическая нейропатия, которая является самым распространенным осложнением СД и проявляется поражением периферической и вегетативной нервной системы (Котов С.В. и соавт., 2011; Алифирова В.М. и соавт., 2011).

Выявляемые микроангиопатии миокарда при СД дополняют представления о поражениях сердца (Павелкин А.Г. и соавт., 2013; Трегубенко Е.В. и соавт. 2015; Редькин Ю.А., 2015).

Среди больных СД по сравнению с населением в целом, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта наблюдается от 2,0 до 3,0 раз, слепота встречается в 10,0, нефропатия – от 10,0 до 15,0, гангрена конечностей – в 20,0 раз чаще (Недомолкина С.А. и соавт., 2016).

1.3. Взаимное негативное влияние хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета

В последнее время все больше уделяется внимания изучению взаимного негативного влияния ХОБЛ и СД, что связано с высокой частотой выявления СД 2 типа у пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией: среди пациентов с ХОБЛ СД встречается в 18,7%, среди пациентами без ХОБЛ – в 10,5% случаев (Верткин А.Л. и соавт., 2012; Ромашов Б.Б. и соавт., 2015; Rogliani P. и соавт., 2014).

Данные M. Cazzola и соавт. (2012) показывают, больные ХОБЛ подвержены высокому риску развития СД 2 типа: у 20,0% пациентов с ХОБЛ выявляются нарушения углеводного обмена, различные заболевания сердечно-сосудистой системы – артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца. Вероятно, ХОБЛ можно рассматривать как один из факторов риска развития СД, заболеваний сердечно-сосудистой системы.

B. Rogala и соавт. (2013) выявили, в 29,7% случаев диагнозу СД предшествовали симптомы ХОБЛ в течение 5,4 года, а в 8,4% случаев диагноз СД выставлялся при госпитализации по поводу ХОБЛ.

R. Lazarus и соавт. (2012) сообщают, риск развития СД 2 типа связан со значительным снижением легочной функции. Наблюдалась обратная корреляционная связь форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) с выраженностью инсулинорезистентности (ИР).

По данным G. Engstrom и соавт. (2012), риск развития СД 2 типа обратно пропорционален изменениям параметров спирометрии: через 13 лет наблюдения у пациентов с ЖЕЛ $< 4,06$ л частота развития СД составила 7,0%, а у пациентов с ЖЕЛ $> 4,75$ л. – 1,0%. Также ЖЕЛ обратно коррелировала с уровнем глюкозы крови: через 13 лет наблюдения у пациентов с ЖЕЛ $< 4,06$ л уровень глюкозы крови составил $5,19 \pm 0,99$ ммоль/л, а у пациентов с ЖЕЛ $> 4,75$ л. – $4,98 \pm 0,58$ ммоль/л.

Y. Song и соавт. (2010) доказали, ХОБЛ – независимый фактор риска развития СД 2 типа. В течение 12-ти лет наблюдали больных ХОБЛ и выявили, что относительный риск развития СД 2 типа составил 1,38 и не зависел от факта курения, возраста, уровня физической активности, индекса массы тела, потребления алкоголя, проводимой терапии.

J.R. Feary и соавт. (2010) продемонстрировали, что у курящих пациентов с СД 2 типа в возрасте до 45-ти лет риск развития ХОБЛ значительно выше по сравнению с некурящими пациентами с СД 2 типа. В группе больных СД 2 типа в возрасте старше 45-ти лет риск развития ХОБЛ не зависел от статуса курения.

Подчеркивается большая предрасположенность к развитию СД 2 типа у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ – 10,6% случаев по сравнению с пациентами с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ – 8,2%, учитывались при этом ожирение, курение, степень обструкции дыхательных путей, степень тяжести ХОБЛ, возраст, пол (Miravittles M. и соавт., 2013; Hersh C.P. и соавт., 2014).

На современном этапе активно изучаются патогенетические механизмы, лежащие в основе высокой встречаемости СД при ХОБЛ. Выделяют следующие потенциальные механизмы – хроническое системное воспаление, оксидативный стресс, хроническую гипергликемию (Суркова Е.А. и соавт., 2010; Rogliani P. и соавт., 2014).

У пациентов с ХОБЛ определяются повышенные уровни провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ-6, СРБ.

Повышенный уровень ФНО- α , оказывая влияние на ИР и метаболизм глюкозы, выступает в качестве фактора риска развития СД (Mirrakhimov A.E., 2012).

Данные J.A. Wedzicha и соавт. (2010) продемонстрировали прямую корреляционную зависимость повышенного уровня ИЛ-6 и частоты обострений ХОБЛ. ИЛ-6 – мощный стимулятор выработки СРБ, повышенный уровень

которого выявляется при обострениях ХОБЛ с различной степенью бронхобструкции, стадией заболевания.

Результаты работы А. Agusti и соавт. (2012) говорят, повышенные уровни СРБ и ИЛ-6 ассоциированы с повышенным риском развития СД 2 типа.

У больных ХОБЛ как при обострении, так и вне обострения оксидативный стресс индуцируется, в большинстве случаев, вдыханием табачного дыма, а также активацией лейкоцитов, которые выделяют активные формы кислорода, вызывающие повреждения тканей и создавая условия для хронического воспаления. Оксидативный стресс, вызываемый ингаляцией табачного дыма у больных ХОБЛ, способствует ИР. Оксидативный стресс при ХОБЛ поддерживает состояние гипоксии – одного из факторов риска развития СД. (Anderson D. и соавт., 2009; Верткин А.Л. и соавт., 2014).

Оксидативный стресс при СД развивается в результате увеличения количества активных форм кислорода, уменьшения количества антиоксидантов, перекисного окисления липидов и усиливает оксидативный стресс при ХОБЛ даже на фоне терапии ГКС (Занозина О.В. и соавт., 2010; Wells С.Е. и соавт., 2013).

Табакокурение, индуцируя оксидативный стресс, вызывает хроническое системное воспаление. Одновременно табакокурение рассматривают как главный фактор риска развития ХОБЛ и один из независимых, модифицируемых факторов риска развития СД (Жила О.В. и соавт., 2012; Chung К.Ф. и соавт., 2011).

Гипоксия способствует существенным изменениям в метаболизме. Хроническая гипоксия часто сочетается с нарушением толерантности к глюкозе, ИР. По мнению ряда авторов, ХОБЛ и СД объединяют общие патофизиологические механизмы, где гипоксия-индуцируемый фактор выступает как промежуточное звено (Верткин А.Л. и соавт., 2013; Кобылянский В.И. и соавт., 2014; Jakobsson P. и соавт., 2013).

Системное воспаление, оксидативный стресс, гипергликемия вызывают нарушение функции дыхательной мускулатуры. При СД снижение легочной

функции может быть ассоциировано с увеличением осмолярности крови за счет гипергликемии, являясь в свою очередь независимым прогностическим фактором развития СД (Engstrom G. и соавт., 2012).

В своем исследовании Н.С. Yeh и соавт. (2012) продемонстрировали, развитию СД предшествуют изменения легочной функции, значительно прогрессирующие при манифестации СД. Гипергликемия приводит к развитию гиперреактивности дыхательных путей, что является фактором риска ускоренного снижения ОФВ₁ и у больных ХОБЛ в том числе.

По данным Я.Н. Шойхет и соавт. (2008) ХОБЛ на фоне СД протекает более тяжело по сравнению с больными без СД: более выражена дыхательная недостаточность, выше частота обострений ХОБЛ, значительнее изменения микрососудов паренхимы легких в виде диабетической микроангиопатии, которая играет решающую роль в неблагоприятном течении ХОБЛ у больных СД.

1.4. Обострения хронической обструктивной болезни легких: современный взгляд на профилактику

В настоящее время актуален вопрос фенотипирования больных ХОБЛ. Выделяют фенотип больного с ранним началом заболевания, фенотип больного ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой, фенотип больного ХОБЛ с частыми обострениями, фенотип больного ХОБЛ с быстро прогрессирующей бронхиальной обструкцией, фенотип «молодые больные» с ХОБЛ, ХОБЛ у женщин и т.п. (Низовцева О.А., 2014; Емельянов А.В., 2014; Чучалин А.Г. и соавт., 2014).

В 2010 г. группа экспертов предложила определение фенотипа ХОБЛ как характерной черты или комбинации таких черт, описывающих различия между больными ХОБЛ, которые связаны с клинически значимыми исходами – симптомами, обострениями, ответом на лечение, характер прогрессирования ХОБЛ или смерть (Agusti A. и соавт., 2010).

Пациенты с одним фенотипом имеют подобные клинически значимые исходы и должны иметь сходный ответ на проводимую терапию. Т.е. фенотип ХОБЛ отражает особенности больных важные для определения тактики лечения и прогноза. Отдельные фенотипы ХОБЛ позволяют повысить КЖ и прогноз пациентов (Авдеев С.Н., 2010).

Клинически значимые фенотипы больных ХОБЛ (GOLD 2-4) и параметры прогнозирования прогрессирования заболевания определяли исследование ECLIPSE – Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-point (2010), в ходе которого было продемонстрировано, больных ХОБЛ на самом деле характеризуются различными фенотипами, и наиболее неблагоприятным в плане прогноза является фенотип с частыми обострениями.

При частых обострениях ХОБЛ увеличивается скорость падения легочных функций, снижаются физическая активность и КЖ, повышается риск летального исхода, что приводит к повышенным расходам на оказываемую медицинскую помощь. Обострение ХОБЛ – это дальнейшее усугубление воспалительного процесса, имеющего место и вне обострения. Влияние на обострения ХОБЛ – один из путей лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение КЖ пациентов и прогноза заболевания (Лаптева И.М., 2011; Лукашев В.О. и соавт., 2011; Donaldson G.C. и соавт., 2012; Seemungal T.A. и соавт., 2013; Burge S. и соавт., 2013).

1.4.1. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 – роль в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких

Несмотря на сложность и многогранность воспалительного процесса при ХОБЛ, в его патогенезе выделяют ряд звеньев, ключевым из которых является фосфодиэстераза 4-го типа (ФДЭ-4). ФДЭ-4 – это фермент, который регулирует в иммунных, провоспалительных клетках метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), катализирует переход цАМФ в АМФ –

неактивную форму. ФДЭ состоит из 11 изоформ, однако, именно ФДЭ-4 – цАМФ-специфическая и преобладающая изоформа, экспрессируемая провоспалительными, иммунными клетками, и являющаяся при ХОБЛ регулятором метаболизма цАМФ во всех структурных и провоспалительных клетках. При ингибировании ФДЭ-4 наблюдается повышение внутриклеточной цАМФ и ослабление дисфункции лейкоцитов, эндотелиальных клеток, клеток легочной васкулярированной гладкой мускулатуры, эпителиальных клеток дыхательных путей, фибробластов (Айсанов З.Р. и соавт., 2011; Синопальников А.И. и соавт., 2012; Hatzelmann A. и соавт., 2010).

В настоящее время известны препараты, способные ингибировать ФДЭ. К селективным ингибиторам ФДЭ-4 (иФДЭ-4) относится рофлумиласт, активно метаболизирующийся в организме с образованием активного метаболита N-оксида рофлумиласта (Княжеская Н.П., 2012; Визель А.А. и соавт., 2013).

Рофлумиласт способствует уменьшению активности клеток, участвующих в развитии воспаления при ХОБЛ. У больных ХОБЛ рофлумиласт снижает в мокроте уровень нейтрофилов, в дыхательных путях уменьшает миграцию эозинофилов, нейтрофилов (Rabe K.F., 2011; Taegtmeyera A.V. и соавт., 2012).

По данным D.C. Grootendorst и соавт. (2007) в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у 38 пациентов с ХОБЛ и значениями $ОФВ_1$ в среднем 61,0% от должного назначение рофлумиласта привело к снижению содержания в мокроте лимфоцитов, нейтрофилов, эластазы нейтрофилов, эозинофилов, эозинофильного катионного протеина, макрофагов, ИЛ-8, уменьшению высвобождения ФНО- α из клеток крови. Уменьшение выраженности воспалительного процесса у больных ХОБЛ сочеталось с достоверным улучшением спирометрии до и после проведения бронходилатационного теста. Авторы предположили, прием иФДЭ-4 – рофлумиласта способен поддерживать воспаление на уровне ремиссии, и, возможно, способен предотвращать обострения заболевания за

счет способности препарата влиять на уровень нейтрофилов слизистой оболочки дыхательных путей.

Результаты ряда клинических исследований демонстрируют высокую эффективность рофлумапта в отношении снижения многих провоспалительных маркеров, таких как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ и фибриногена (Авдеев С.Н., 2013; F. Sabatini и соавт., 2010; Field S.K., 2011).

Доказательства клинической эффективности иФДЭ-4 – рофлумапта в лечении ХОБЛ были получены в ходе ряда плацебо-контролируемых исследований. Анализ данных показал, применение рофлумапта у пациентов с выраженными нарушениями бронхиальной проходимости ($ОФВ_1 < 60,0\%$ от «должных значений») сопровождалось достоверным увеличением $ОФВ_1$ по сравнению с плацебо. Статистически значимое улучшение вентиляционной функции легких было отмечено через 4 недели применения рофлумапта с тенденцией к сохранению на протяжении всего лечения. Увеличение $ОФВ_1$ на фоне приема препарата, не являющегося бронхолитиком, авторы объясняют наличием корреляции между степенью бронхиальной обструкции и степенью выраженности воспаления в дыхательных путях у больных ХОБЛ (Calverley P.M. и соавт., 2009; Fabbri L.M. и соавт., 2009; Rennard S.I. и соавт., 2011).

иФДЭ-4 достоверно влияет на частоту возникновения обострений ХОБЛ. Объединенный анализ данных исследований RATIO и OPUS продемонстрировал достоверное снижение частоты тяжелых и среднетяжелых обострений заболевания по сравнению с плацебо на фоне лечения рофлумаптом. Наиболее выраженный эффект препарата был получен у пациентов, в клинической картине заболевания которых преобладали симптомы хронического бронхита. У данной категории больных частота обострений ХОБЛ снизилась на 26,2% по сравнению с пациентами с эмфиземой, без хронического бронхита, у которых оцениваемый показатель снизился лишь на 1,1%. Также более эффективным применение иФДЭ-4 – рофлумапта было у пациентов, принимавших ингаляционные ГКС (иГКС), по сравнению с пациен-

тами, не принимавших иГКС, – 18,8 и 7,7% соответственно (Rennard S.I. и соавт., 2011).

Е. Bateman и соавт. (2010) провели ретроспективный анализ данных, полученных в ходе 52-недельного исследования клинической эффективности рофлумиласта. Авторы выявили корреляцию между снижением частоты обострений ХОБЛ на фоне приема препарата и количеством обострений в анамнезе пациентов – наличие частых обострений заболевания – 2 и более в течение последних 12 месяцев – ассоциировались с большей клинической эффективностью препарата.

Результаты исследования, проведенного Fabbri L.M. и соавт. (2009), свидетельствуют, использование иФДЭ-4 – рофлумиласта в комбинации с бронхолитиком – тиотропиумом, повышает эффективность терапии ХОБЛ: достоверно повышается пребронходилатационный ОФВ₁ по сравнению с плацебо.

В исследовании K.F. Rabe (2011) комбинированное применение рофлумиласта и β_2 -агониста длительного действия у пациентов с ХОБЛ сопровождалось статистически значимым улучшением бронхиальной проходимости и снижением числа тяжелых и среднетяжелых обострений заболевания.

Аналогичные результаты были получены И.С. Крысановым и соавт. (2012). У пациентов с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения на фоне лечения β_2 -агониста длительного действия применение иФДЭ-4 – рофлумиласта приводило к статистически значимому снижению частоты в год. Кроме того авторы отметили, общие затраты на ведение больных данной категории в течение года при применении комбинации иФДЭ-4 – рофлумиласта и β_2 -агониста длительного действия – формотерола достоверно ниже, чем затраты при монотерапии формотеролом, что связано со снижением числа осложнений и, соответственно, снижением расходов на их лечение.

J.A. Wedzicha и соавт. (2013) назначали в течение года рофлумиласт в 2-х группах больных ХОБЛ с частыми (2 и более раз в год) и редкими (менее 2 раз в год) обострениями. Среди больных с частыми обострениями в анамнезе

частые обострения были отмечены в 32,0%, в группе плацебо – в 40,8% случаев. Среди пациентов с редкими обострениями увеличение частоты обострений отмечено в 17,5%, в группе плацебо – в 22,9% случаев. Следует подчеркнуть, снижение частоты тяжелых обострений в обеих группах не зависело от сопутствующей терапии β_2 -агонистами длительного действия и/или ИГКС. Анализ степени тяжести бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ показал, что высокая частота обострений заболевания сохранилась в 26,4% случаев у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения, а в группе плацебо – в 38,9%. Это позволило авторам сделать вывод о более стабильном течении ХОБЛ с меньшей частотой обострений на фоне приема иФДЭ-4 – рофлумиласта.

В ряде работ сообщается о влиянии иФДЭ-4 – рофлумиласта на толерантность к глюкозе и продукцию инсулина и глюкагона. Рофлумиласт влияет на метаболизм глюкозы у больных с впервые выявленным СД 2 типа без ХОБЛ, достоверно снижая уровень гликозилированного гемоглобина и улучшения показатели, отражающие уровень толерантности к глюкозе (Voltert S. и соавт., 2012; Wouters E.F. и соавт., 2012).

Интерес представляют работы, в которых получено снижение веса на фоне приема рофлумиласта. По данным исследования AURA и исследования HERMES, у пациентов на фоне приема рофлумиласта вес снизился в среднем на 2,1 кг, наибольшее снижение веса было отмечено среди больных с ожирением и индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м². Авторы объясняют снижение массы тела за счет прямой липолитической активности препарата, воздействия на АМФ-зависимые протеинкиназы, увеличения выработки глюкагоноподобного пептида-1 клетками кишечника. Прекращение приема иФДЭ-4 – рофлумиласта сопровождалось восстановлением исходного веса (Calverley P.M. и соавт., 2009; Wouters E.F. и соавт., 2010; Rabe K.F. и соавт., 2011).

1.4.2. Легочные программы реабилитации – роль в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких

ХОБЛ – заболевание, которое возможно предотвратить и лечить, и снижение количества, длительности и тяжести обострений заболевания при этом – главная цель (GOLD, пересмотр 2016).

Достигнуть поставленной цели можно различными путями – фармакологическими, нефармакологическими методами лечения и профилактики ХОБЛ. Среди нефармакологических воздействий на первое место выходят ЛПР, основанные на групповом или индивидуальном обучении больных, антисмокинговых программах, физических тренировках, консультациях по изменению характера и режима питания (GOLD, пересмотр 2016).

1.4.2.1. Групповое обучение больных – компонент легочной программы реабилитации

Согласно отечественных и международных руководств по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ групповое или индивидуальное обучение больных выходит на первый план в ЛПР для достижения максимального результата лечебно-профилактических мероприятий (Старцева Я., 2011; Будневский А.В. и соавт., 2014; Чучалин А.Г. и соавт., 2014; Buist S.A., 2009; Bourbeau J., 2010).

Мнение многих авторов схоже – групповое или индивидуальное обучение больных ХОБЛ повышает эффективность лечебно-профилактических мероприятий, снижает количество, длительность и тяжесть обострений заболеваний, число госпитализаций, повышает КЖ пациентов, и как результат, снижает уровень инвалидности и смертности по причине ХОБЛ (Ноников В.Е., 2010; Кожевникова С.А., 2014; Орлов М.А., 2015; Seymour J.M. и соавт., 2010; Moatary M.S., 2010).

В мире активно разрабатываются и внедряются в практическую деятельность программы группового или индивидуального обучения пациентов с ХОБЛ с оценкой клинической эффективности.

По данным М.М. Ильковича и соавт. (2014) у пациентов с ХОБЛ на фоне образовательной программы с включением в обучение видео- и печатных материалов получено достоверно благоприятное течение заболевания, характеризующееся уменьшением числа, длительности, тяжести обострений ХОБЛ, улучшением показателей КЖ пациентов. Авторы подчеркивают, к обучению необходимо привлекать не только пациентов, но и их родственников, а занятия проводить по месту жительства, амбулаторно, в стационарах, санаториях и других лечебно-профилактических учреждениях.

В работе С.С. Ulrik и соавт. (2010) на фоне обучения у больных ХОБЛ снизилось число обострений, госпитализаций, сократилось число дней нетрудоспособности. Пациентам в ходе занятий давалась базисная информация о заболевании, разъяснялись основные методы психотерапевтической помощи. В результате обучения пациенты с ХОБЛ отмечали изменение отношения к своему заболеванию в положительную сторону, а также к лечению, особенно к приему ингаляционных лекарственных средств.

В работе М.К. Beauchamp и соавт. (2012) на фоне обучения получено достоверное положительное изменение субъективных и объективных параметров, характеризующих течение ХОБЛ: снизилось количество, длительность и тяжесть обострений заболеваний с достоверной длительной стабилизацией.

С.А. Кожевникова (2011) в своей работе показала достоверную высокую клиническую эффективность применения группового обучения пациентов с ХОБЛ: через 12 месяцев статистически значимо снизилось число обострений в 1,8, госпитализаций в 1,9 раз в год, уменьшилась выраженность симптомов заболевания, улучшились показатели психологического статуса и КЖ больных.

J. Reardon и соавт. (2011) у пациентов с ХОБЛ при обучении с акцентом на повышение уровня навыков самоконтроля и самоведения, отметили значимую положительную динамику течения ХОБЛ – снизилось число обострений заболевания, частота госпитализаций, повысилась комплаентность, особенно в отношении к проводимому лечению. Пациентам предоставлялась возможность консультироваться с исследователями по любым вопросам, связанным с ХОБЛ.

По результатам исследования А.Ю. Трофимовой и соавт. (2010) интерактивное обучение больных ХОБЛ через 1 месяц занятий положительно влияло на большинство показателей КЖ с длительным сохранением полученного эффекта, однако, который утрачивался без занятий к 6-му месяцу. На фоне проводимых занятий в течение 12 месяцев снижалось число обострений, длительность пребывания в специализированном стационаре в случае госпитализации.

M. Rubi и соавт. (2011) проводили обучающие занятия у пациентов с ХОБЛ амбулаторно. Как результат – уровень знаний о своем заболевании вырос в 3,0 раза, повысился уровень навыков самоведения и самоконтроля, уровень комплаентности в отношении к проводимому лечению, снизилась частота, тяжесть обострений заболевания, повысилось КЖ, психологический статус пациентов.

В своей работе Т.А. Языкова и соавт. (2010) проводили обучающие занятия у пациентов с ХОБЛ – дыхательно-релаксационный тренинг, обучали правилам дыхания в период и вне обострения заболевания. В результате улучшились перфузионно-вентиляционные соотношения, минутный объем дыхания у пациентов, что достоверно сократило число, длительность, тяжесть обострений ХОБЛ, положительно отразилось на КЖ пациентов.

Показана высокая эффективность связи с исследователями по телефону у пациентов с ХОБЛ в процессе обучения в качестве консультативной помощи (Huniche L. и соавт., 2011).

Обучение пациентов с ХОБЛ в работе Л.В. Василенко (2010) проводилось индивидуально в интерактивном режиме. Уделялось повышенное внимание психологической поддержке, приемам психологической релаксации. Полученный значимый клиничко-функциональный эффект заключался в снижении количества и продолжительности обострений заболевания, уменьшении степени выраженности одышки, увеличении толерантности к ФН, улучшении КЖ.

В.П. Колосов и соавт. (2011) проводили обучение больных ХОБЛ, мотивируя позитивное отношение к своему заболеванию, проводимому лечению, соблюдению назначений врача, что приводило к повышению социальной активности, положительному изменению КЖ, психосоциального статуса пациентов. Также достоверно положительно изменилось течение ХОБЛ – снизилась частота обострений, повысилась комплаентность пациентов.

М.А. Sharifabad и соавт. (2011) проводили обучение с больными ХОБЛ в виде однократного группового занятия с использованием различных видов подачи информации. Через 12 месяцев авторы отметили снижение числа обострений и госпитализаций у пациентов, а также повышение уровня навыков самоконтроля и самоведения, правильное использование ингаляционных лекарственных средств.

P.R. Chenna и соавт. (2012) проводили обучающие занятия у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения в условиях реанимационных отделений лечебных учреждений. Получили сокращение длительности пребывания пациентов в палатах интенсивной терапии.

В результате проведения Г.И. Ермаковым (2012) групповых обучающих занятий у пациентов с ХОБЛ достоверно улучшились показатели клинического течения заболевания, психологическое и эмоциональное состояние, КЖ больных: уровень психоэмоционального напряжения снизился в 4,0 раза, 30,0% пациентов бросили курить, в положительную сторону изменилось отношение к своему здоровью и заболеванию, повысилась комплаентность в отношении к назначаемому медикаментозному лечению, выросла работоспо-

способность и физическая активность, и как следствие, снизилось число обострений ХОБЛ.

В исследовании F. Pitta и соавт. (2011) также получены снижение количества обострений ХОБЛ, улучшение физического и психического статуса КЖ пациентов, что подтвердилось наличием достоверной прямой корреляционной связи между групповым обучением больных и оцениваемыми параметрами.

По данным Н.Л. Ивановой (2010), обучающие занятия у больных ХОБЛ значительно улучшает клиническое течение заболевания в виде стабилизации спирометрических показателей, уменьшения медикаментозной нагрузки и, как результат, снижение числа обострений ХОБЛ, формирование гармоничного отношения к своему здоровью и болезни, назначаемому лечению.

I. Gheffari и соавт. (2012), обучая больных ХОБЛ индивидуально или в группах, активно включая в обучение методики релаксации, программы отказа от курения, индивидуальный подбор оптимальной и адекватной медикаментозной терапии, отработку навыков самоконтроля и самоведения в период и вне обострения, через 12 месяцев получили достоверное снижение количества обострений заболевания, госпитализаций.

Г.И. Гурко (2011), сочетая групповые занятия с пациентами с ХОБЛ с занятиями с психологом и психотерапевтом, продемонстрировали у больных достоверное увеличение физической работоспособности, толерантности к одышке, КЖ, и в результате, уменьшение числа обострений ХОБЛ.

K.N. Fong и соавт. (2010) на фоне индивидуальных и групповых занятий пациентов с ХОБЛ, акцентируя внимание на контроль факторов риска заболевания, подбор индивидуальной терапии, через 12 месяцев получили достоверное снижение количества обострений заболевания, улучшение самочувствия пациентов, сокращение числа дней нетрудоспособности, расширение физической активности и возможностей пациентов.

M.L. Моу и соавт. (2012) активно внедряя в обучение больных ХОБЛ занятия по средствам «Интернет», доказали, данная форма обучения эффек-

тивна, особенно у лиц, не имеющих возможность личного контакта с лечащим врачом.

1.4.2.2. Антисмокинговые программы – компонент легочной программы реабилитации

Для пациентов с ХОБЛ антисмокинговые программы – один из компонентов ЛПР (Верткин А.Л. и соавт., 2011; Foulds J., 2011; Law M.R. и соавт., 2014).

Табакокурение вызывает нарушения в каждом из звеньев дыхательной цепи в виде нарушения функции внешнего дыхания, снижения диффузионной способности легких, нарушения оксигенации крови, транспорта кислорода к органам и тканям (Буржубаева А.К., 2012).

Для пациентов с ХОБЛ отказ от курения должен быть первоочередным и обязательным мероприятием в успешном лечении и профилактики заболевания. Отказ от курения доказано снижает риск как развития, так и прогрессирования заболевания. Наиболее эффективные способы отказа от курения – это интенсивные беседы медицинского персонала и никотинзаместительная терапия (Данышбаева А.Б., 2013; Gheffari I. и соавт., 2012; Andreas S. и соавт., 2012).

Разработано три вида программ отказа от курения, в зависимости от мотивации пациента (Смирнов В.К. и соавт., 2010; Амиров Н.Б. и соавт., 2011; Буржубаева А.К. и соавт., 2011).

1. Если у пациента высокая мотивация, то можно использовать длительную лечебную программу от 6-ти до 12-ти месяцев с целью полного отказа от курения. Лечебная программа состоит из интенсивных бесед врача с больным на каждом визите, назначения никотинсодержащих препаратов индивидуально по схеме в зависимости от степени никотиновой зависимости больного.

2. Если у пациента слабая мотивация, то можно использовать короткую лечебную программу от 1-ого до 3-х месяцев с целью снижения курения и усиления мотивации. Лечебная программа состоит из интенсивных бесед врача с больным на каждом визите, назначения никотинсодержащих препаратов индивидуально по схеме в зависимости от степени никотиновой зависимости больного, лечения, профилактики обострений заболевания. Применение лечебной программы в течение месяца усиливает мотивацию пациентов и снижению интенсивности курения в 1,5 раза, в течение 3-х месяцев – в 2-3 раза.

3. Если у пациента отсутствует мотивация отказаться от курения, то можно использовать лечебную программу снижения интенсивности курения. Лечебная программа состоит из интенсивных бесед врача с больным на каждом визите, назначения никотинсодержащих препаратов индивидуально по схеме в зависимости от степени никотиновой зависимости больного, при этом пациент продолжает курить на привычном уровне для него, но должен уменьшить число сигарет, выкуриваемых в день. Применение лечебной программы в течение месяца способствует снижению интенсивности курения в 1,5-2 раза, т.е. что рассматривается как положительный эффект от лечения.

Имеются данные, что беседы с врачом оказывают достоверное положительное влияние на решение о необходимости бросить курить. При 3-х минутной беседе врача процент отказа от курения составляет 10,7%, при 3-10-ти минутной беседе – 12,1%, при беседе более 10-ти минут – 18,7%. По данным экспертов Всемирной Организации здравоохранения 4,0% положительных решений о прекращении курения приводит к спасению до 2-х млн. жизней ежегодно (Дергачева Е.Н. и соавт., 2013).

Таким образом, общий принцип лечебных программ отказа от курения – интенсивные беседы врача с пациентом при каждом контакте, индивидуально подобранная никотинзаместительная терапия, лечение и профилактика обострений ХОБЛ (Андрющенко И.В. и соавт., 2012; Elbe D. И соавт., 2014; Elrashidi M.Y. и соавт., 2014).

1.4.2.3. Дозированная физическая нагрузка – компонент легочной программы реабилитации

Дозированная ФН при ХОБЛ рассматривается как основное мероприятие по улучшению физических возможностей пациентов и должна включать общие физические упражнения и тренировку дыхательной мускулатуры (Ильницкий А.Н., 2009; Крючкова О.Н. и соавт., 2015).

Задачами физической тренировки являются улучшение функции периферических мышц, улучшение психо-эмоционального состояния больных, уменьшение степени выраженности симптомов заболевания, улучшение деятельности сердечно-сосудистой системы (Валеев Н.М. и соавт., 2009; Кожевникова С.А., Будневский А.В., 2011).

Для каждого пациента с ХОБЛ должна разрабатываться индивидуальная программа физических тренировок низкой интенсивности с постепенным увеличением времени и объема ФН, при этом контролируя состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем (Крахмалова Е.О. и соавт., 2013; Исаева Я.В. и соавт., 2015; Paula M.M. и соавт., 2013).

Общие физические тренировки для пациентов с ХОБЛ должны состоять из разминки, растяжки, аэробных (динамических) нагрузок – ходьба, велоэргометр, терренкур, тредмил, лечебное плавание, статических нагрузок, упражнения на сопротивление средней интенсивности (Викторова Е.В., 2015; Овчаренко С.И. и соавт., 2013; Altenburg W.A. и соавт., 2012).

Тренировки дыхательной мускулатуры для пациентов с ХОБЛ должны состоять из дыхательных упражнений, которые способствуют увеличению внутрибронхиального давления, предупреждению экспираторного коллапса бронхов – звуковой гимнастики, а также из дыхательных упражнений для коррекции рестриктивных нарушений – динамические и статические упражнения, диафрагмальное дыхание, инспираторный тренинг (Хадарцев А.А. и соавт., 2011; Ху Y.H. и соавт., 2011).

Н. Григорьева и соавт. (2010) на фоне физической реабилитации у больных ХОБЛ отметили достоверное повышение КЖ пациентов, а нормализации газового состава крови, увеличение функциональных резервов дыхания, работы дыхательной и скелетной мускулатуры.

В работе E. Battaglia и соавт. (2012) физические тренировки дыхательной мускулатуры, включенные в ЛПР у больных ХОБЛ на амбулаторно-поликлиническом лечении, способствовали достоверному повышению переносимости ФН, уменьшению степени выраженности одышки, улучшению КЖ.

По данным Ш.А. Абдуллоева (2014) для больных ХОБЛ физические тренировки, развивающие мышцы верхних и нижних конечностей, оказывают достоверное положительное влияние на толерантность к ФН, показатели КЖ, что способствовало снижению количества и продолжительности обострений ХОБЛ, стабилизации процесса.

A. Couillard и соавт. (2010), для пациентов с ХОБЛ (GOLD 4) использовали в место классических физических тренировок использовали миоэлектростимуляцию периферических групп мышц, которая показала высокий терапевтический эффект.

В работе G. Bourjeily-Nabr и соавт. (2012) также демонстрируется высокая эффективность нейромышечной электростимуляции периферических мышц у больных ХОБЛ (GOLD 4) и/или при выраженной детренированности пациентов.

P.J. Wijkstra и соавт. (2014) у пациентов с ХОБЛ применял сочетание физических тренировок с обучающими занятиями с целью закрепления, повышения эффектов проводимой терапии, а также повышения толерантности к ФН и КЖ.

Эффективность ЛПР у больных ХОБЛ, а именно физической реабилитации демонстрируется в работе Н.Н. Мещеряковой (2013). Автор активно использовал для больных тренировку дыхательной, скелетной мускулатуры, упражнения с увеличением объема движения в суставах. Как результат паци-

енты отмечали повышение переносимости ФН, снижение депрессивных эпизодов, сокращение числа обострений заболевания, по данным лабораторных исследований достоверно снижались уровни биомаркеров хронического системного воспаления.

Эффективность ЛПР у больных ХОБЛ – физические тренировки, групповое обучение, психотерапевтическая поддержка – заключалась в увеличении работоспособности, переносимости ФН, уменьшении выраженности одышки. Отмечается, что для пациентов с ХОБЛ наиболее практичными, удобными и простыми являются короткие, несложные ЛПР, проводимые амбулаторно и/или на дому (Lacasse Y. и соавт., 2014).

Оценивая эффективность ЛПР – физических тренировок – у больных ХОБЛ амбулаторно В.Л. Крыжановский и соавт. (2011) получили достоверное улучшение клинических, функциональных, психологических и социально-экономических показателей, а именно снижение степени выраженности одышки, кашля, количества и продолжительности обострений заболевания, нормализацию продолжительности и качества сна, повышение объема выполняемых ФН, стабилизацию легочных нарушений, снижение уровня тревоги и депрессии, повышение заинтересованности в лечебном процессе, улучшение психосоциальной адаптации и КЖ больных.

Эффективность комплексных ЛПР – обучающие занятия, физические тренировки умеренной интенсивности, дыхательные и релаксационные упражнения, физиотерапевтическое лечение – оценивали К. Foglio и соавт. (2012). У больных ХОБЛ статистически значимо снизилось число обострений заболеваний, госпитализаций, неотложных состояний, течение заболевания стабилизировалось, увеличилась физическая активность, улучшились показатели психосоциального статуса.

Ф.Ю. Мухарлямов и соавт. (2015) продемонстрировали высокую эффективность и безопасность использования комбинации тренажерной гимнастики и статодинамических и циклических физических нагрузок у пациентов с

ХОБЛ. Пациенты отметили достоверное повышение уровня и объема ежедневной физической активности, улучшение КЖ.

W. Cambach и соавт. (2013), проведя мета-анализ клинических исследований применения ЛПР с акцентом на физические тренировки у пациентов с ХОБЛ, отметили статистически значимое положительное улучшение всех анализируемых показателей, в том числе, переносимости и объема выполняемых ФН.

В работе Л.А. Эргешовой (2014) комплексная ЛПР пациентов с ХОБЛ достоверно снизила степень выраженности кашля, одышки, повысила толерантность к ФН, уровень и объем ежедневной физической активности, повысилась КЖ. Хотя ряд оцениваемых функциональных показателей не изменились, число обострений заболеваний снизилось в 2,0 раза.

Положительный эффект ЛПР у пациентов с ХОБЛ вне обострения заключался в достоверном улучшении спирометрических показателей, снижении числа обострений заболевания, улучшения параметров психосоциального статуса больных, повышении эффекта сочетания медикаментозного лечения (симпатомиметиков) с дыхательными упражнениями (Seymour J.M. и соавт., 2010).

Применение физических тренировок, дыхательных упражнений у пациентов с ХОБЛ в работе Т.Н. Федоровой и соавт. (2010) значительно улучшило параметры спирометрии, снизило число обострений и госпитализаций, повысило показатели КЖ. Авторы подчеркивают, для поддержания эффекта необходимо активное постоянное участие самих больных в ЛПР.

ЛПР S. Mota и соавт. (2011), содержащая дыхательные, улучшающие дренажные функции легких упражнения, физические тренировки, релаксационные упражнения, показала улучшение параметров клинического, функционального статуса пациентов с ХОБЛ, снижение количества обострений заболевания, улучшение параметров КЖ.

1.4.2.4. Диетические рекомендации – компонент легочной программы реабилитации

Диетические рекомендации при ХОБЛ – неотъемлемая часть ЛПР, т.к. изменение характера и режима питания оказывает влияние на выраженность интоксикации, мобилизацию защитных свойств организма, улучшение регенеративных способностей дыхательного эпителия, уменьшение экссудации бронхоальвеолярного секрета (Смолянский Б.Л. и соавт., 2010).

Изменение характера и режима питания подразумевает и изменение соотношения уровней белков, жиров и углеводов, витаминов, макро-, микро-элементов (Невзорова В.А. и соавт., 2009; Губергриц А.Я. и соавт., 2009).

При ХОБЛ с учетом имеющегося ограниченного вентиляционного резерва у больных наиболее рациональный режим питания – дробный до 5-6 раз в сутки небольшими порциями, т.к. потребление пищи в обычном привычном объеме усиливает одышку из-за изменения положения диафрагмы (Барановский А.Ю., 2012).

Рацион пациентов с ХОБЛ должен содержать продукты с высоким содержанием противовоспалительных веществ и природных антиоксидантов – фрукты, овощи, мясо птицы, рыба, соки (Невзорова В.А. и соавт., 2010; Гурвич М.М. и соавт., 2011).

Диетические рекомендации при ХОБЛ должны включать коррекцию питания в сторону увеличения потребления продуктов с повышенным содержанием клетчатки и антиоксидантов – яркие фрукты и овощи, овощи из семейства крестоцветных (брокколи, брюссельская, китайская, листовая, цветная, белокочанная капуста) (Сытник П., 2007).

Исключить из питания необходимо продукты с кислой реакцией, блюда из свинины, жирной телятины, специально обработанные: бекон, солонина, хот-доги, готовые ланчи (Тутельян В.А. и соавт., 2007; Ноукс М. и соавт., 2010).

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Клиническая часть диссертационной работы была выполнена на базе бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Городская клиническая поликлиника №4» (главный врач – С.В. Бредихин).

В исследование было включено 130 человек с диагнозом ХОБЛ (GOLD 3), группа D вне обострения. С точки зрения фенотипирования заболевания все пациенты соответствовали «фенотипу с частыми обострениями» – частые обострения ($\geq 2/\text{год}$), требующие назначения антибактериальной терапии и/или ГКС. На этапе включения все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательская работа одобрена на заседании этического комитета ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия» им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, протокол № 1 от 26.03.2015 г.

В исследование не включали пациентов с моложе 40 и старше 60 лет, пациентов с хронической сердечной недостаточностью, бронхиальной астмой, легочным туберкулезом, облитерирующим бронхолитом, бронхоэктатической болезнью, заболеваниями опорно-двигательного аппарата с функциональными нарушениями.

Исследование состояло из **двух этапов**.

На **первом этапе** изучали особенности течения, соматического статуса, спирометрии, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов, физической активности, КЖ пациентов с ХОБЛ с сопутствующим СД 2 типа, проводили анализ влияния состояния углеводного обмена, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов на особенности течения, клинической картины основного заболевания, показателей спирометрии, физической активности, КЖ пациентов с ХОБЛ.

На **втором этапе** оценивали клиническую эффективность патогенетического лечения иФДЭ-4 (рофлумиласт) и ЛПР у пациентов с ХОБЛ с СД 2 типа, разработанной с учетом сопутствующей соматической патологии, через 12 месяцев наблюдения.

Рофлумиласт (Даксас, Такеда ГмбХ, Германия) был назначен по схеме: 500 мкг вне зависимости от приема пищи 1 раз в сутки, запивая достаточным количеством жидкости, 2 раза в год в течение 2-х месяцев в осенне-весенний период.

ЛПР, разработанная с учетом международного и отечественного опыта, включала групповое обучение пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа с рекомендациями по отказу от курения, дозированную ФН, диетические рекомендации.

Групповое обучение пациентов – в течение двух недель проводили 10 занятий-семинаров в группах по 4-5 пациентов, длительность занятий составляла 1 ч 30 мин. с перерывом на 10 мин., последовательность тем занятий-семинаров строго выдерживалась.

Темы занятий-семинаров:

1. ХОБЛ: определение заболевания, факторы риска развития и прогрессирования болезни, патоморфологические, патогенетические и патофизиологические механизмы при ХОБЛ, диагностические критерии: симптомы, физикальное, инструментальное обследование, спирометрия, мониторинг течения заболевания.

2. Медикаментозное лечение ХОБЛ вне обострения: цель, задачи, основные группы лекарственных препаратов, способы применения, дозы, побочные эффекты, подбор индивидуальной схемы лечения. Патогенетическое лечение – современные лекарственные средства. Правила применения ингаляционных устройств. Пикфлоуметрия.

3. Обострение ХОБЛ: определение, диагностические критерии, оценка тяжести обострения. Профилактические мероприятия.

4. Нефармакологическое лечение ХОБЛ – ЛПР: обучение – групповое или индивидуальное, дозированные ФН, антисмокинговые программы, диетические рекомендации.

5. Отказ от курения: понятие «табачная зависимость», роль курения в развитии и прогрессировании ХОБЛ, эффективные способы терапии табакокурения, никотиновой зависимости, варианты никотинзамещающего лечения.

6. СД: определение, классификация, факторы риска развития заболевания, симптомы заболевания, диагностические критерии, скрининг, нормальные значения уровня глюкозы крови, гликированный гемоглобин.

7. Лечение СД: понятие «индивидуальные цели лечения», основные группы лекарственных препаратов, показания, противопоказания, дозы, побочные эффекты, подбор индивидуальных схем терапии.

8. Осложнения СД: понятие «микро- и макроангиопатии». Гипергликемия. Гипогликемия, роль ФН, первая помощь. Правила ухода за ногами, первая помощь при повреждении стоп.

9. Самоконтроль при СД: определение уровня глюкозы крови, глюкометры, тест-полоски, правила использования. Определение уровня глюкозы, ацетона в моче. Контроль АД. Контроль веса. Ведение «Дневника больного СД».

10. Основные принципы диетотерапии: понятие «энергетический баланс пациента с СД», понятие «калорийность пищи», углеводы как основной источник энергии, классификация углеводов, система «Хлебные единицы», взаимозаменяемость продуктов, содержащих углеводы, понятие «пищевой светофор», сахарозаменители, подсластители, алкоголь.

Всем пациентам раздавали образовательные книги и брошюры, посвященные ХОБЛ и СД: «Как улучшить качество жизни при ХОБЛ?», «Хроническая обструктивная болезнь легких: пособие для пациентов», «Диабет: Книга для пациентов и их близких», «Сахарный диабет 2 типа. Книга пациента», «Руководство самопомощи для лиц с диабетом», образовательные

буклеты и информационные листовки о факторах риска ХОБЛ, СД, вреде курения, пикфлоуметрии, типах и правилах использования ингаляционных устройств, глюкометров, тест-полосок.

Каждый пациент мог лично и/или связаться по телефону с исследователем с целью получения дополнительной информации и/или помощи или коррекции медикаментозных и немедикаментозных мер относительно ХОБЛ, СД.

После обучения в группах в течение 8 недель под активным наблюдением исследователя проводили курс дозированной ФН с методическими рекомендациями по выполнению (см. Приложение 1), затем пациенты продолжали занятия дома.

2.2. Первый этап исследования – характеристика пациентов

В исследование было включено 130 человек с диагнозом ХОБЛ – мужчины и женщины – 66 и 64 (50,8 и 49,2%) соответственно, средний возраст которых составил $48,02 \pm 0,36$ лет (рис. 1).

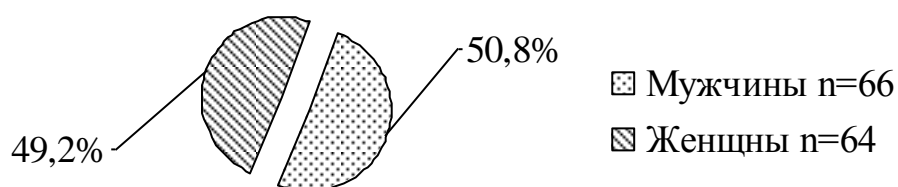


Рис. 1 Пациенты с ХОБЛ, включенные в исследование

Примечание. Здесь и в последующих рисунках n – число пациентов

Диагноз ХОБЛ был выставлен в соответствии с GOLD, пересмотр 2016, на основе комплексной оценки симптомов заболевания, данных анамнеза, данных объективного статуса, спирометрии.

Стандартное медикаментозное лечение ХОБЛ включало индивидуально подобранную терапию препаратами первой линии: длительнодействующий

антихолинэргический препарат и/или длительнодействующий β_2 -агонист + ингаляционный ГКС. В качестве терапии второй линии рекомендовались индивидуально подобранные комбинации трех классов препаратов – ингаляционных ГКС/длительнодействующих β_2 -агонистов/длительнодействующих антихолинэргических препаратов.

Характеристика социально-демографическая параметров пациентов с ХОБЛ отражена в табл. 1-3.

В общей группе пациентов с ХОБЛ входили лица с высшим образованием – 91 пациент (70,0%) и лица со средним образованием – 39 пациентов (30,0%), лиц с неполным средним и начальным образованием выявлено не было.

Среди пациентов с ХОБЛ работающих было 116 пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Профессиональная занятость

Профессиональная занятость	Пациенты с ХОБЛ, n=130	
	Абс.	%
Работающие	116	89,2
Неработающие	14	10,8

Примечание. Здесь и в последующих таблицах n – число пациентов; абс. – число, % – процент случаев.

Семейный статус пациентов с ХОБЛ характеризовался преобладанием состоящих в браке лиц – 109 больных (83,8%), не состоящих в браке было 21 пациент (16,2%).

В общей группе пациентов с ХОБЛ по отношению к курению было выделено три категории: курящие, бросившие курить, никогда не курившие. У курящих и бросивших курить пациентов отмечался стаж курения.

На долю курящих пациентов в общей группе пришлось 76,2%.

14,17±0,12 лет – среднее значение стажа курения у исследуемых пациентов в общей группе (табл. 2).

Отношение к курению

Показатель	Пациенты с ХОБЛ, n=130	
	Абс.	%
Курящие	99	76,2
Бросившие курить	28	21,5
Никогда не курившие	3	2,3

Проведенное физикальное, лабораторное и инструментальное обследование соматического статуса пациентов с ХОБЛ в общей группе выявило особенности клинического течения заболевания, спирометрии, лабораторных анализов, переносимости ФН и КЖ пациентов с ХОБЛ.

В общей группе пациентов с ХОБЛ с целью оценки тяжести течения заболевания рассматривались такие показатели как «число обострений в течение последних 12 месяцев», «число вызовов бригад СМП в течение последних 12 месяцев», «число госпитализаций в течение последних 12 месяцев».

Средние значения оцениваемых показателей представлены в табл. 3.

Таблица 3

Число обострений, вызовов бригад СМП и госпитализаций

Показатели, раз в год	Пациенты с ХОБЛ, n=130
Обострения	2,74±0,07
Госпитализации	1,83±0,06
Вызовы бригад СМП	2,25±0,07

Примечание. Здесь и в последующих таблицах количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней.

В табл. 4 отражена субъективная оценка степени выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ по ВАШ.

Степень выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ

Показатели, баллы	Пациенты с ХОБЛ, n=130
Одышка	5,48±0,10
Мокрота	3,26±0,11
Кашель	5,68±0,09

2,66±0,07 баллов – среднее значение выраженности одышки по шкале mMRC при количественной оценке степени тяжести симптома у исследуемых пациентов с ХОБЛ.

По результатам опросника ССQ при оценке влияния симптомов ХОБЛ на состояние здоровья пациентов средние значения показателей были следующие 3,54±1,11 баллов – «Общий показатель» составило, 3,23±1,74 – «Симптомы», 3,08±1,24 баллов – «Функциональный статус», 2,86±1,35 баллов – «Психический статус» (рис. 2).

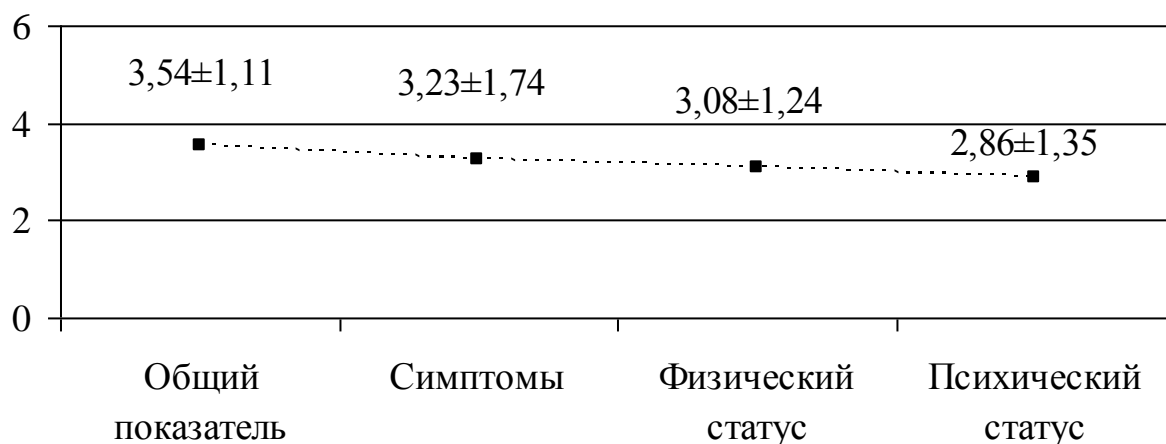


Рис. 2 Показатели опросника ССQ

Показатели спирометрии у пациентов с ХОБЛ представлены в табл. 5.

По результатам биохимического анализа сыворотки крови среднее значение HbA1c у исследуемых пациентов с ХОБЛ составило 6,72±0,11%.

Показатели спирометрии

Показатели	Пациенты с ХОБЛ, n=130
ЖЕЛ, %	65,41±1,87
ФЖЕЛ, %	69,24±1,14
Индекс Тиффно, %	61,55±1,47
ОФВ ₁ , %	63,29±1,64
ПОС, %	54,42±1,49
МОС ₅₀ , %	37,67±1,21
МОС ₂₅ , %	40,11±1,88
МОС ₇₅ , %	38,37±1,56
Прирост ОФВ ₁ после бронхолитической пробы, мл	64,02±1,94

По результатам биохимического анализа сыворотки крови средние значения показателей провоспалительного профиля – ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α составили 11,68±0,19; 12,31±0,23 и 23,98±0,61 пг/мл соответственно (табл. 6).

Таблица 6

Показатели провоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ, n=130
ИЛ-6	11,68±0,19
ИЛ-8	12,31±0,23
ФНО- α	23,98±0,61

По результатам биохимического анализа сыворотки крови средние значения показателей противовоспалительного профиля – ИЛ-4 и ИЛ-10 составили 4,58±0,11 и 2,55±0,15 пг/мл соответственно (табл. 7).

Показатели противовоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ, n=130
ИЛ-4	4,58±0,11
ИЛ-10	2,55±0,15

По результатам биохимического анализа сыворотки крови средние значения показателей профиля адипоцитокинов составили – лептина 27,74±1,05 нг/дл и адипонектина 2,24±0,09 мг/мл (табл. 8).

Таблица 8

Показатели профиля адипоцитокинов

Показатели	Пациенты с ХОБЛ, n=130
Лептин, нг/дл	27,74±1,05
Адипонектин, мг/мл	2,24±0,09

Среднее значение ТШХ у пациентов с ХОБЛ составило 307,07±2,37 м. 25,19±0,47 баллов среднее значение степени влияния ХОБЛ на КЖ по данным оценочного теста САТ.

Особенности КЖ пациентов с ХОБЛ по результатам опросника SF-36 иллюстрирует рис. 3.

Среди параметров физического компонента КЖ высокие средние значения имели шкалы РФ – 69,24±1,48 баллов и Б – 70,44±1,29 баллов, низкие средние значения имели шкалы ФА – 50,18±1,11 баллов и ОЗ – 49,62±1,25 баллов.

Среди параметров психосоциального компонента КЖ, наиболее высокие значения имели показатели шкал ЖС, СА – 58,55±1,30; 67,36±1,69 баллов, наиболее низкие значения – показатели шкал РЭ, ПЗ – 55,13±1,84; 50,86±1,95 баллов.

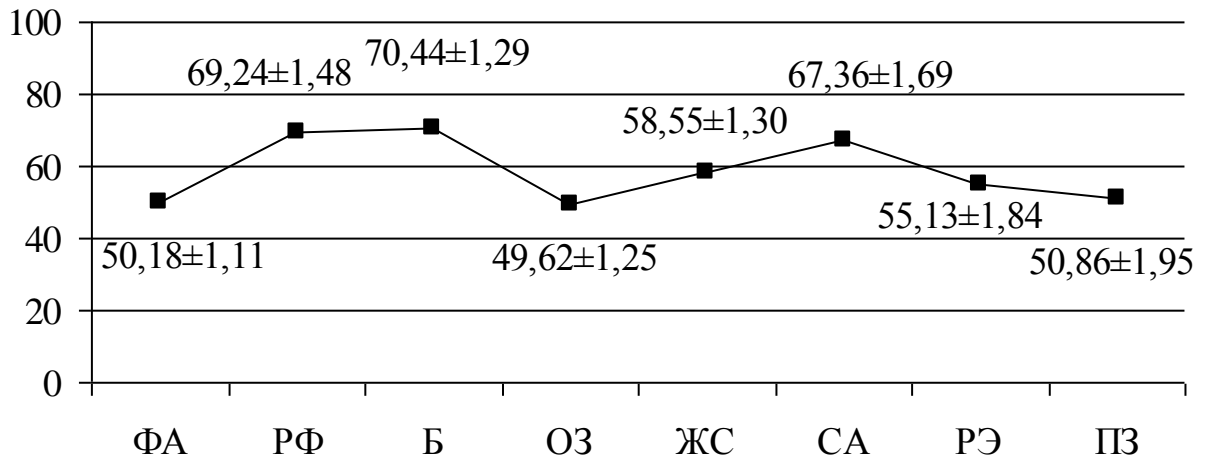


Рис. 3 КЖ по опроснику SF-36

По результатам опросника SGRQ при оценке КЖ средние значения шкал «Симптомы», «Активность», «Влияние заболевания» и «Общее КЖ» составили $78,36 \pm 1,66$; $74,24 \pm 1,12$; $72,82 \pm 1,54$ и $71,18 \pm 1,33$ баллов соответственно (рис. 4).

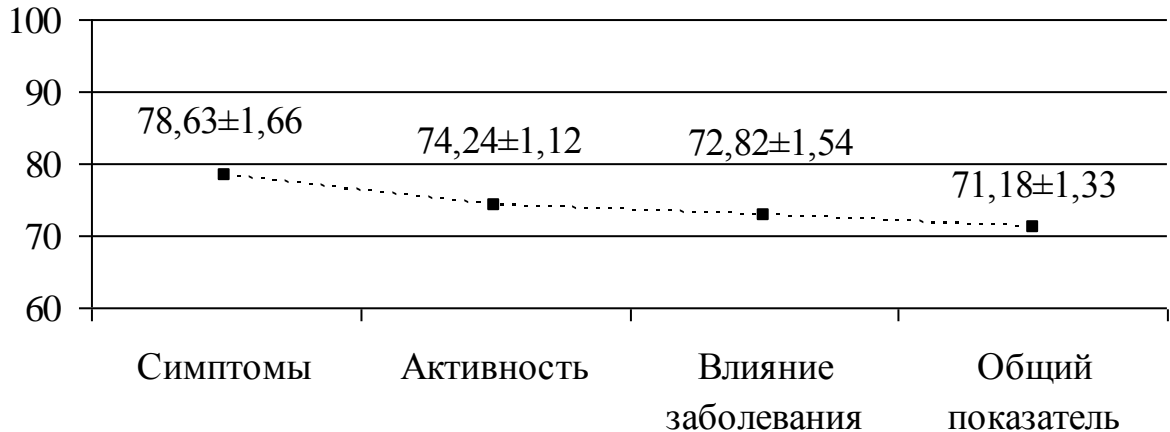


Рис. 4 КЖ по опроснику SGRQ

У всех пациентов с ХОБЛ, включенных в исследование, оценивался риск обострений согласно рекомендациям GOLD (пересмотр 2016) на основе интегральной оценки симптомов с использованием результатов по шкале mMRC и/или САТ, спирометрической классификации по степени тяжести ограничения скорости воздушного потока, основанной на постбронходилата-

ционном значении $ОФВ_1$ и количеству обострений за последние 12 месяцев (рис. 5).

Обследуемые пациенты при оценке симптомов с помощью mMRC и CAT были отнесены к категории «больше симптомов» (степень ≥ 2 по шкале mMRC или ≥ 10 баллов по CAT), по результату постбронходилатационного значения $ОФВ_1$ к GOLD 3 ($50,0\% \leq ОФВ_1 < 80,0\%$ от должного), количество обострений за последние 12 месяцев было ≥ 2 раз. Таким образом, все пациенты были отнесены в группу D – «высокий риск», «больше симптомов».

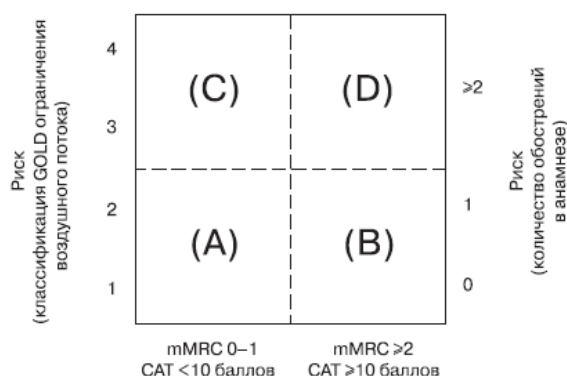


Рис. 5 Группирование пациентов на основе интегральной оценки симптомов, спирометрической классификации и риска развития осложнений, GOLD, 2016

На первом этапе исследования все пациенты были разделены на 2 группы.

Первая группа – 40 пациентов с ХОБЛ без СД 2 типа (21 женщина (52,5%) и 19 мужчин (47,5%), $48,42 \pm 0,69$ лет – средний возраст) (рис. 6).

Вторая группа – 90 пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа (43 женщины (47,8%) и 47 мужчин (52,2%), $47,83 \pm 0,43$ лет – средний возраст) (рис. 7).

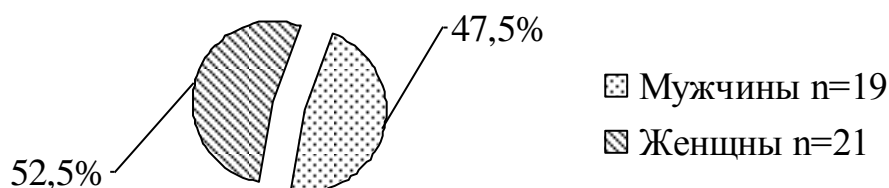


Рис. 6 Пациенты с ХОБЛ без СД 2 типа

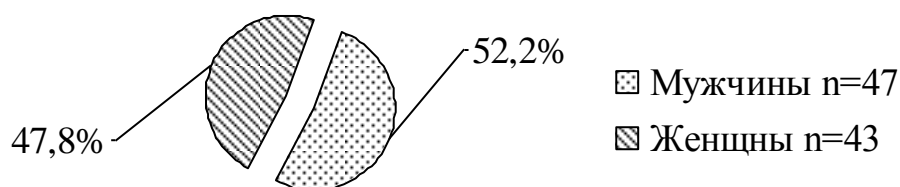


Рис. 7 Пациенты с ХОБЛ и СД 2 типа

Диагноз СД 2 типа устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ (1999-2013), клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-ой выпуск, 2015), на основании клинико-лабораторного обследования.

Стандартное медикаментозное лечение СД 2 типа включало при исходном уровне HbA1c 6,5-7,5% монотерапию препаратами первого ряда: бигуанидами или ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (глиптинами) или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. При достижении индивидуальной цели лечения продолжалась исходная терапия, если индивидуальная цель лечения не достигалась, назначалась комбинированная терапия из 2-х или 3-х препаратов, включая альтернативные препараты – препараты сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины), добиваясь достижения индивидуальных целей значений HbA1c.

Первая и вторая группы были сопоставимы по оцениваемым социально-демографическим показателям и, следовательно, использовались для сравнительной оценки (табл. 9-13).

По полу в первой и второй группах пациентов статистически значимых различий не было ($\chi^2=0,25$; $p=0,8838$) (табл. 9).

По возрасту в первой и второй группах пациентов также статистически значимых различий не было: $48,42 \pm 0,69$ и $47,83 \pm 0,43$ лет соответственно ($F=0,57$; $p=0,4532$) (рис. 8).

Пол и возраст

Показатель	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90		Всего, n=130	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Женщины, n=66	21	16,2	43	33,0	64	49,2
Мужчины, n=64	19	14,6	47	36,2	66	50,8

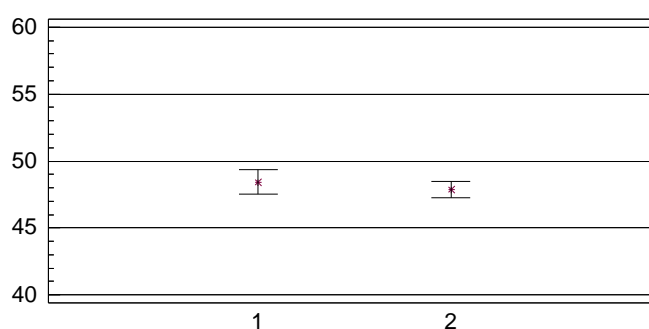


Рис. 8 Средние значения возраста и их 95%-доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ без СД (1) и ХОБЛ и СД (2)

Достоверных различий по уровню образования между пациентами с ХОБЛ без СД и пациентами с ХОБЛ и СД выявлено не было ($\chi^2=1,55$; $p=0,4613$).

Среди пациентов доминировали лица с высшим образованием: в первой группе – 31 пациент, во второй группе – 60 пациентов (табл. 10).

В отношении профессиональной занятости статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено ($\chi^2=0,18$; $p=0,9139$).

Процент работающих лиц был выше: в первой группе – 35 пациентов, во второй группе – 81 пациент (табл. 11).

Исследуемые группы пациентов были также сопоставимы в отношении семейного статуса. В первой группе 36 пациентов, состоящих в браке преобладали, во второй – 73 пациента ($\chi^2=1,62$; $p=0,4459$) (табл. 12).

Таблица 10

Уровень образования

Образование	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90		Всего, n=130	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Среднее образование, n=39	9	6,9	30	23,1	39	30,0
Высшее образование, n=91	31	23,8	60	46,2	91	70,0

Таблица 11

Профессиональная занятость

Профессиональная занятость	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90		Всего, n=130	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Неработающие, n=14	5	3,9	9	6,9	14	10,8
Работающие, n=116	35	26,9	81	62,3	116	89,2

Таблица 12

Семейный статус

Семейный статус	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90		Всего, n=130	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не состоящие в браке, Состоящие в браке, n=109	4	3,1	17	13,1	21	16,1
	36	27,7	73	56,2	109	83,9

По отношению к курению и стажу курения исследуемые группы пациентов с ХОБЛ были также сопоставимы ($\chi^2=2,99$; $p=0,5596$), ($F=0,20$; $p=0,6519$).

Доминировали курящие пациенты: в первой группе – 32 пациента, во второй группе 77 пациентов (табл. 13).

Стаж курения в первой группе пациентов составил $14,25 \pm 0,19$ лет, во второй группе – $14,11 \pm 0,15$ лет (рис. 9)

Таблица 13

Отношение к курению

Показатели	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90		Всего, n=130	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Курящие	32	24,6	77	59,2	109	83,8
Бывшие курильщики	6	4,6	22	16,9	28	24,5
Никогда не курившие	2	1,5	1	0,8	3	2,3

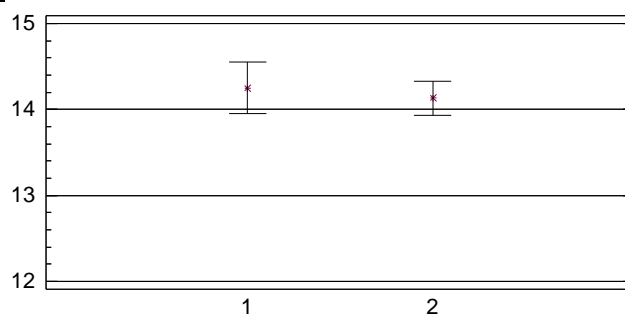


Рис. 9 Средние значения стажа курения и их 95%-доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ без СД (1) и ХОБЛ и СД (2)

2.3. Второй этап исследования – характеристика пациентов

На втором этапе исследования из пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа методом случайных чисел было рандомизировано на 2 подгруппы.

Первая подгруппа – пациенты с диагнозом ХОБЛ и СД – 45 человек (21 женщина (46,7%) и 24 мужчины (53,3%), $48,58 \pm 0,87$ лет – средний возраст), которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний (рис. 10).

Вторая подгруппа – 45 пациентов с диагнозом ХОБЛ и СД (22 женщины (48,9%) и 23 мужчины (51,1%), $47,09 \pm 0,75$ лет – средний возраст), которым на фоне стандартного медикаментозного лечения заболеваний были назначены прием рофлумиласта и ЛПР (рис. 11).

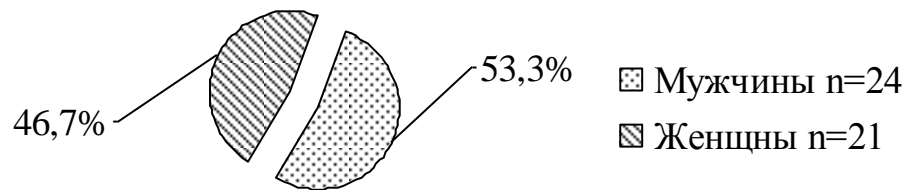


Рис. 10 Пациенты с ХОБЛ и СД первой подгруппы

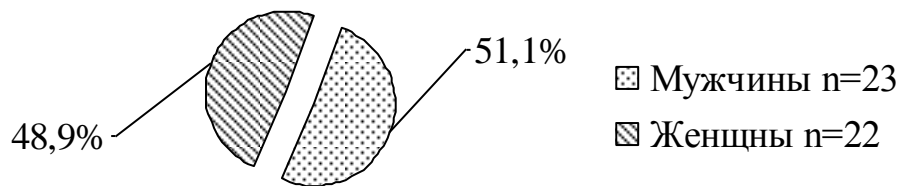


Рис. 11 Пациенты с ХОБЛ и СД второй подгруппы

Первая и вторая подгруппы были сопоставимы по оцениваемым социально-демографическим показателям и, следовательно, использовались для сравнительной оценки (табл. 15-18).

По полу, возрасту ($\chi^2=0,04$; $p=0,9780$) ($F=3,13$; $p=0,0801$) в первой и второй подгруппах пациентов статистически значимых различий не было (табл. 14).

Средние значения возраста в первой подгруппе составили $48,58 \pm 0,87$ лет, во второй подгруппе – $47,09 \pm 0,75$ лет (рис. 12).

Пол и возраст

Показатель	Пациенты с ХОБЛ и СД, первая подгруппа n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, вторая подгруппа n=45		Всего, n=90	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Женщины, n=43	21	23,3	22	24,4	43	47,7
Мужчины, n=47	24	26,7	23	25,6	47	52,3

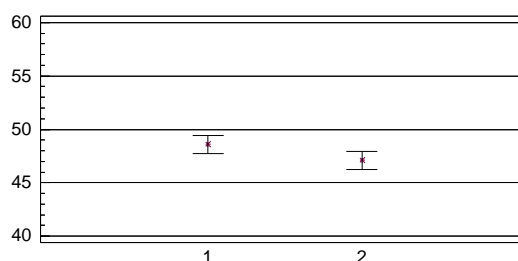


Рис. 12 Средние значения возраста и их 95%-доверительные интервалы у пациентов первой подгруппы (1) и второй подгруппы (2)

Достоверных различий по уровню образования выявлено не было ($\chi^2=0,20$; $p=0,9048$).

Среди пациентов доминировали лица с высшим образованием: в первой подгруппе – 31 пациент, во второй подгруппе – 29 пациентов (табл. 15).

Таблица 15

Уровень образования

Образование	Пациенты с ХОБЛ и СД, первая подгруппа n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, вторая подгруппа n=45		Всего, n=90	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Среднее образование,	14	15,6	16	17,8	30	33,4
Высшее образование,	31	34,4	29	32,2	60	66,6

В отношении профессиональной занятости статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено ($\chi^2=0,12$; $p=0,9401$).

Работающих лиц в первой подгруппе было 40 пациентов, во второй подгруппе 41 пациент (табл. 16).

Таблица 16

Профессиональная занятость

Профессиональная занятость	Пациенты с ХОБЛ и СД, первая подгруппа n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, вторая подгруппа n=45		Всего, n=90	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Неработающие, n=9	5	5,6	4	4,4	9	10,0
Работающие, n=81	40	44,4	41	45,6	81	90,0
Всего, n=90	45	50,0	45	50,0	90	100,0

Исследуемые подгруппы пациентов также были сопоставимы в отношении семейного статуса. Лиц, состоящих в браке, было в первой подгруппе 38 пациентов, во второй подгруппы 35 пациентов ($\chi^2=0,65$; $p=0,7216$) (табл. 17).

Таблица 17

Семейный статус

Семейный статус	Пациенты с ХОБЛ и СД, первая подгруппа n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, вторая подгруппа n=45	
	Абс.	%	Абс.	%
Не состоящие в браке	7	7,8	10	11,1
Состоящие в браке	38	42,2	35	38,9

По отношению к курению и стажу курения исследуемые подгруппы пациентов с ХОБЛ были также сопоставимы ($\chi^2=1,43$; $p=0,8388$), ($F=0,36$; $p=0,5522$).

Курящих в первой подгруппе было 34 пациента, во второй подгруппе 33 пациента (табл. 18, рис. 13).

Таблица 18

Отношение к курению

Показатели	Пациенты с ХОБЛ и СД, первая подгруппа n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, вторая подгруппа n=45	
	Абс.	%	Абс.	%
Курящие	34	37,8	33	36,7
Никогда не курившие	1	1,1	-	-
Бросившие курить	10	11,1	12	13,3
Стаж курения	14,22±0,20		14,02±0,23	

Примечание. Здесь и последующих табл. - – отсутствие данных.

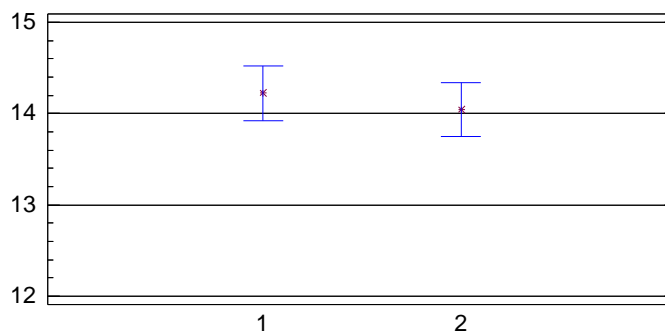


Рис. 13 Средние значения стажа курения и их 95%-доверительные интервалы у пациентов первой подгруппы (1) и второй подгруппы (2)

2.4. Методы исследования пациентов

Индивидуальная регистрационная карта

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

Оценка тяжести течения ХОБЛ

Для оценки тяжести течения ХОБЛ рассматривали «число обострений за последние 12 месяцев», «число вызовов бригад СМП в течение последних 12 месяцев», «число госпитализаций за последние 12 месяцев».

Качественная оценка выраженности клинической симптоматики ХОБЛ

Для качественной оценки выраженности клинической симптоматики ХОБЛ (одышка, кашель, мокрота) использовалась 10-бальная визуальная аналоговая шкала (ВАШ).

ВАШ – это расположенная на листе бумаги вертикальная или горизонтальная линия длиной 100-200 мм с обозначениями крайних ощущений. Надписи на шкале не стандартизованы, но чаще используют такие фразы, как «совсем нет симптома» и «чрезвычайно выраженный симптом». Для оценки тяжести симптома измеряют расстояние от самой нижней точки шкалы (или от левого ее края при горизонтальном расположении) до точки, указанной пациентом, цифра на линии, соответствующая отметке – результат в баллах.

ВАШ дает возможность качественной оценки клинической симптоматики ХОБЛ, эффективности проводимой терапии.

ВАШ очень удобна и проста в использовании.

Количественная оценка степени тяжести одышки

Степень тяжести одышки и ее влияние на состояние здоровья пациентов оценивались с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета – modified British Medical Research Council (mMRC) Dyspnea questionnaire. mMRC позволяет определить, в какой степени одышка ограничивает физическую активность пациента.

mMRC содержит 5 вопросов с форматом ответа «да/нет». Высшая оценка по mMRC – 4 балла – соответствует максимально выраженной одышке, 0 баллов – отсутствие одышки.

mMRC удобен и прост в использовании.

Оценка влияния симптомов ХОБЛ на состояние здоровья пациентов

Степень влияния симптомов ХОБЛ на состояние здоровья пациентов оценивалась с помощью клинического опросника по ХОБЛ – Clinical Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Questionnaire (CCQ). CCQ позволяет определить, в какой степени симптомы ХОБЛ влияли на физическое и эмоциональное самочувствие пациентов за последние 7 дней.

CCQ состоит из 10 вопросов, на каждый из которых пациенту предлагается ответить, указав, как он себя чувствовал за последние 7 дней. На каждый вопрос существует 4 варианта ответов количественного характера, ответ на каждый вопрос оценивается в баллах от «0» до «6». С помощью CCQ рассчитывают «общий показатель» – итоговый балл – сумма баллов, полученная при ответе на все вопросы и разделенная на 10, «симптомы» – сумма баллов, полученная при ответе на вопросы 1,2,5,6 и разделенная на 4, «функциональный статус» – сумма баллов, полученная при ответе на вопросы 7,8,9,10 и разделенная на 4, «психический статус» – сумма баллов, полученная при ответе на вопросы 3,4 и разделенная на 2. При значении «общего показателя» < 1 – симптомы оцениваются как невыраженные, а при ≥ 1 – выраженные, т.е. оказывающие влияние на жизнь пациента. Более высокие значения 3-х других показателей указывают на худшее состояние здоровья.

Спирометрия

Исследование показателей спирометрии проводили на спирографе «Диамант-С» (Россия) с регистрацией петли «поток-объем». За 6 ч до начала исследования пациентам рекомендовалось отменить ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия, за 12 ч – β_2 -агонисты длительного действия, за 22 ч – метилксантины.

Анализировались следующие показатели: ЖЕЛ вдоха – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду маневра ФЖЕЛ выдоха, модифицированный индекс Тиффно – ОФВ₁/ФЖЕЛ – относительная по отношению к ФЖЕЛ выдоха величина ОФВ₁, выражающаяся в процентах; ПОС – пиковая объемная скорость – максимальный поток, достигаемый в процессе выдоха первых 20,0% ФЖЕЛ выдоха, МОС_{25,50,75} – максимальная объемная скорость в интервале от 25 до 75% ФЖЕЛ, результат пробы с ингаляционным бронхолитиком – β_2 -агонистом короткого действия, который считался положительным при приросте ОФВ₁ более чем на 12,0% или на 200 мл в абсолютной величине от исходного значения.

Фиксировались должные значения спирометрических показателей, выраженные в процентах к нормативу для соответствующего возраста, роста и пола.

Биохимический анализ венозной крови

Уровень HbA1c оценивали с помощью биохимического анализ венозной крови по стандартной методике.

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

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

Уровни показателей профиля адипоцитокинов – лептина, адипонектина определяли с помощью ИФА с использованием наборов реактивов «LEPTIN-Sensitive-ELISA», «ADIPONECTIN ELISA» фирмы «Mediagnost GmbH» (Германия).

Для определения оцениваемых показателей специальной подготовки не требовалось, пациентам рекомендовалось сдавать кровь утром, натощак.

Оценка толерантности к ФН

Толерантность к ФН оценивалась с помощью теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ), проводимого по стандартной методике. Пациенту необходимо ходить по измеренной дистанции в своем собственном темпе в течение 6 мин., после чего фиксировалось пройденное пациентом расстояние. Во время ходьбы разрешалось при необходимости останавливаться и отдыхать, но возобновлять ходьбу, если это возможно. Следовало прекращать ходьбу при возникновении у пациента таких симптомов как выраженная одышка, головокружение, неприятные ощущения, тяжесть в грудной клетке, боль в ногах.

Влияние ХОБЛ на КЖ пациентов

Степень влияния ХОБЛ на КЖ пациентов оценивалась с помощью теста оценки ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT). CAT – дополнительный инструмент для оценки влияния заболевания на повседневную деятельность пациента с ХОБЛ.

CAT состоит из 8 вопросов, на каждый из которых пациенту предлагается ответить, указав, свое самочувствие в данный момент. На каждый вопрос существует 6 вариантов ответов количественного характера; ответ на каждый вопрос оценивается в баллах от «0» до «5». Количество баллов при выполне-

нии теста находится в диапазоне от 0 до 40. Результаты теста интерпретировались по следующей схеме: 0-10 баллов – незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента, 11-20 баллов – умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента, 21-30 баллов – сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента, 31-40 баллов – чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента.

Оценка КЖ пациентов

Общее КЖ пациентов оценивалось с помощью валидизированного неспецифического общего краткого опросника оценки статуса здоровья – Short Form Medical Outcomes Study 36 (SF-36). Опросник SF-36 – опросниковый метод оценки КЖ независимо от характера имеющейся патологии.

Опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, объединенных в 8 шкал, сформированных из разного количества от 2-х до 10-ти вопросов, и 2 показателя, сгруппированных из 1-4 и 5-8 шкал. Вопросы отражают общую самооценку пациентом здоровья в динамике за последние 12 месяцев, а также 8 сфер здоровья. Оцениваются следующие 8 показателей здоровья: «физическая активность» (ФА) – субъективная оценка объема повседневной физической активности, прямо пропорциональная связь: чем выше балл, тем выше физическая активность, «роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности» (РФ) – субъективная оценка степени ограничения своей повседневной ролевой деятельности, обратно пропорциональная связь: чем выше балл, тем меньше роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, «боль» (Б) – роль болевых ощущений в ограничении повседневной деятельности, обратно пропорциональная связь: чем выше балл, тем меньше выраженность болевых ощущений, «общее здоровье» (ОЗ) – субъективная оценка общего восприятия здоровья, прямо пропорциональная связь: чем выше балл, тем лучше здоровье, «жизнеспособность» (ЖС) – субъективная оценка жизненного тонуса, прямо пропорциональная связь: чем выше балл, тем выше жизнеспособность, «социальная активность» (СА) – субъективная оценка уровня социальной активности, общения, прямо пропорциональная связь: чем выше

балл, тем выше социальная активность, «роль эмоциональных проблем» (РЭ) – субъективная оценка степени ограничения повседневной деятельности по причине эмоционального состояния, обратно пропорциональная связь: чем выше балл, тем меньше роль эмоциональных проблем, «психическое здоровье» (ПЗ) – субъективная оценка настроения, тревоги, наличия депрессии, прямо пропорциональная связь: чем выше балл, тем лучше психическое здоровье.

Физический статус больного характеризуют первые 4 шкалы: ФА, РФ, Б, ОЗ, психосоциальный статус – следующие 4 шкалы: ЖС, СА, РЭ, ПЗ.

Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 баллов. Максимальное значение – 100 баллов – наилучшее состояние КЖ, а минимальное – 0 баллов – наихудшее состояние КЖ.

Оценка КЖ при ХОБЛ

КЖ у пациентов с оценивалось с помощью респираторного опросника больницы Святого Георгия – Saint George Respiratory Questionnaire hospital (SGRQ). Опросник SGRQ – специальный опросник, оценивающий КЖ у пациентов с респираторными заболеваниями.

Опросник SGRQ состоит из 76 вопросов. Ответы больного на предложенные вопросы – субъективная оценка респираторных нарушений, физической активности и ее ограничений, психосоциальной адаптации, влияния состояния здоровья на повседневную и трудовую деятельность, эмоционального восприятия болезни, отношений с людьми, потребности в лечении и прогноза заболевания. Оцениваются параметры КЖ, обобщенные в 4 шкалы: «симптомы» – субъективная оценка степени выраженности респираторных симптомов, «активность» – субъективная оценка степени ограничения повседневной деятельности основными симптомами заболевания, «влияние заболевания» – субъективная оценка психосоциальных последствий болезни, «общее КЖ» – общая оценка больным своего КЖ, связанного со здоровьем.

Показатели каждой шкалы варьируют от 0 и 100 баллов. Оценочные параметры являются обратными: чем выше балл, тем более негативное влияние оказывает болезнь на КЖ пациента.

Опросник SGRQ позволяет рассчитывать КЖ пациентов с ХОБЛ как в целом, так и отдельно по каждой из 3-х шкал.

Физикальное, лабораторное, инструментальное обследование и оценочные тесты в группах пациентов с ХОБЛ проводились на этапе включения в исследование и через 12 месяцев.

Расчет параметров прогностической модели частоты обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа

Для расчета параметров прогностической модели у пациентов с ХОБЛ и СД было дополнительно проведено клинико-лабораторное исследование включающее:

1. определение уровня триглицеридов, уровня холестерина липопротеинов низкой плотности с помощью биохимического анализ венозной крови по стандартной методике. В течение 6-12 ч до забора венозной крови больным не рекомендовалось принимать пищу, жидкости в виде молока, соков, алкоголя, сладкого кофе и/или чай. Забор венозной крови проводился натощак;
2. расчет индекса массы тела по формуле $ИМТ = \text{масса} / \text{рост}^2$.

2.5. Компьютерная программа

«Система управления лечебно-диагностическим процессом у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Pulmosys)»

На первом этапе исследования осуществлялось создание базы данных – регистра пациентов с ХОБЛ – компьютерной программы «Система управле-

ния лечебно-диагностическим процессом у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Pulmosys)» (свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2015614261 от 13.04.2015 г.) путем внесения данных из медицинской документации (амбулаторная карта) и сведений, полученных от респондентов.

В качестве инструмента разработки для создания компьютерной программы «Система управления лечебно-диагностическим процессом у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Pulmosys)» была выбрана Embarcadero Delphi – мощная, гибкая, масштабируемая среда разработки программного обеспечения. В качестве системы управления базами данных использовался Microsoft Access – хорошо зарекомендовавшая себя персональная система управления базами данных, в качестве технологии доступа к данным из приложения – ActiveX Data Objects (ADO/dbGo). Несмотря на то, что программа работает с базой данных, установка дополнительного программного обеспечения не требуется, т.к. операционные системы семейства Windows, начиная с Windows XP, уже содержат необходимую для работы с файлами базы данных Microsoft Access библиотеку MDAC. База данных состоит из двух таблиц – Passport («паспортная часть»), Medicine («лечебная часть»).

Для нормального функционирования программы, необходимо выполнение требований к аппаратному обеспечению – процессор не ниже Pentium II 433, не менее 128 Мб оперативной памяти, около 8 Мб для установки программы и дополнительное дисковое пространство для размещения базы данных.

По имеющимся в базе данных сведениям можно формировать отчеты. Предусмотрены две отчетные формы. Отчет 1 – «фильтр», простая выборка сведений, отвечающих определенным условиям поиска. Отчет 2 – выборка сведений в разрезе значения определенного значащего признака. В качестве значащего признака может быть выбран «врач», «группа здоровья», «группа инвалидности», «ЛПУ», «льгота», «пол», «полнота обследования», «посеще-

ния пульмонолога», «препараты», «район», «состояние учета», «статус занятости», «степень тяжести». В зависимости от выбранного признака, выбирается его значение. Выходные файлы отчетов имеют формат Microsoft Excel.

«Система управления лечебно-диагностическим процессом у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Pulmosys)» использовалась для сбора, анализа и оценки в динамике показателей, характеризующих тяжесть течения ХОБЛ – «число обострений ХОБЛ, в течение последних 12 месяцев», «число вызовов бригад СМП в течение последних 12 месяцев», «число госпитализаций в течение последних 12 месяцев»), особенности лечения – стандартная медикаментозная терапия ХОБЛ, патогенетическая терапия, лекарственное обеспечение пациентов с ХОБЛ.

2.6. Математическая и статистическая обработка данных

Математическая и статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows.

Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней.

Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного метода Fisher.

Сравнение количественных показателей проводили с помощью t -критерия Student или рангового метода Wilcoxon (для зависимых переменных) и U -теста Mann-Whitney (для независимых групп).

Для сравнения нескольких независимых групп использовали тест Kruskal-Wallis, нескольких зависимых переменных – ранговый критерий Friedman. Для анализа связей между изучаемыми признаками (корреляций) применяли параметрический метод Pearson и непараметрический – Spearman.

Для проведения анализа зависимостей между уровнем HbA1c сыворотки крови, показателями про-, противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов и показателями течения, клинической картины ХОБЛ, спирометрии, физической активности, КЖ пациентов использовали корреляционный анализ с целью определения степени статистической связи между признаками исследуемых объектов.

В соответствии с общепринятой классификацией Э.В. Ивантера, А.В. Коросова (1992) проводили градацию корреляционных связей: $r \geq 0,65$ – сильная или тесная связь при коэффициенте корреляции; $r \geq 0,45$ и $r \leq 0,64$ – средняя; $r \geq 0,25$ и $r \leq 0,44$ – слабая; $r \leq 0,24$ – очень слабая.

Все величины переводились в значения, принятые в системе единиц СИ.

ГЛАВА 3. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

3.1. Особенности течения, клинической картины, спирометрии, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов, толерантности к физической нагрузке, качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без сахарного диабета 2 типа

С целью оценки тяжести течения ХОБЛ рассматривались такие показатели как «число обострений в течение последних 12 месяцев», «число вызовов бригад СМП в течение последних 12 месяцев», «число госпитализаций в течение последних 12 месяцев».

У данной категории пациентов средние значения вышеуказанных показателей отражены в табл. 19.

Таблица 19

Число обострений, вызовов бригад СМП и госпитализаций

Показатели, раз в год	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40
Обострения	2,08±0,09
Вызовы бригад СМП	1,65±0,08
Госпитализации	1,35±0,07

В табл. 20 отражена субъективная оценка степени выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ по ВАШ.

По шкале mMRC при количественной оценке степени тяжести одышки среднее значение выраженности одышки у исследуемых пациентов с ХОБЛ без СД составило 2,05±0,15 баллов.

Выраженность клинических симптомов ХОБЛ

Показатели, баллы	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40
Кашель	4,72±0,10
Одышка	5,07±0,11
Мокрота	2,17±0,22

Результаты опросника ССQ оценки влияния симптомов ХОБЛ на состояние здоровья пациентов и средние значения показателей «Общий показатель», «Симптомы», «Функциональный статус» и «Психический статус» в баллах представлены на рис. 14.

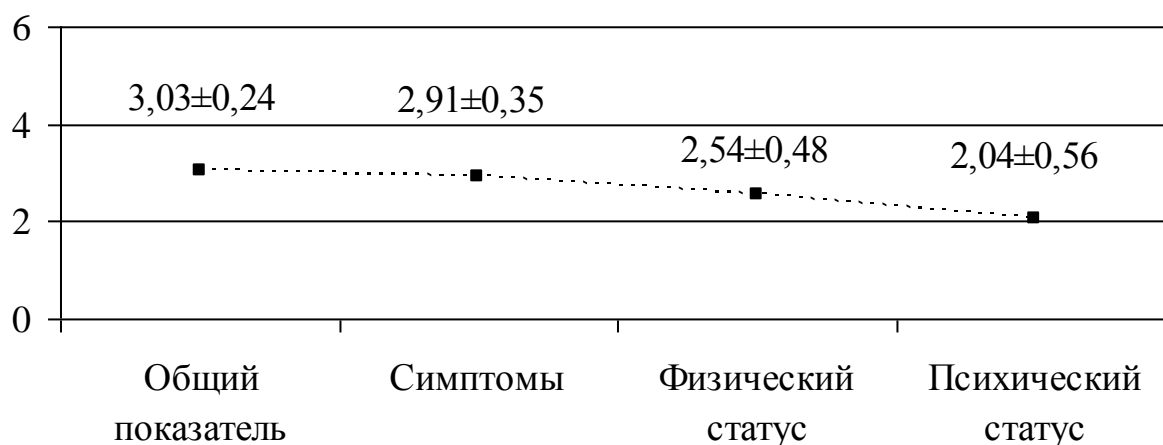


Рис. 14 Показатели опросника ССQ пациентов с ХОБЛ без СД

Показатели спирометрии у пациентов с ХОБЛ представлены в табл. 21.

По результатам биохимического анализа сыворотки крови среднее значение HbA1c у исследуемых пациентов с ХОБЛ без СД составило 4,98±0,09%.

По результатам биохимического анализа сыворотки крови средние значения показателей провоспалительного профиля – ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α составили 9,15±0,17; 8,70±0,16 и 13,92±0,18 пг/мл соответственно (табл. 22).

Показатели спирометрии

Показатели	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40
ЖЕЛ, %	70,54±1,49
ФЖЕЛ, %	71,15±1,26
Индекс Тиффно, %	65,36±1,87
ОФВ ₁ , %	67,04±1,25
ПОС, %	59,74±1,02
МОС ₅₀ , %	41,25±1,97
МОС ₂₅ , %	44,26±1,67
МОС ₇₅ , %	43,49±1,24
Прирост ОФВ ₁ после бронхолитической пробы, мл	69,47±2,01

Таблица 22

Показатели провоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40
ИЛ-6	9,15±0,17
ИЛ-8	8,70±0,16
ФНО- α	13,92±0,18

По результатам биохимического анализа сыворотки крови средние значения показателей противовоспалительного профиля – ИЛ-4 и ИЛ-10 составили 5,85±0,13 и 4,82±0,19 пг/мл соответственно (табл. 23).

Таблица 23

Показатели противовоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40
ИЛ-4	5,85±0,13
ИЛ-10	4,82±0,19

По результатам биохимического анализа сыворотки крови средние значения показателей профиля адипоцитокинов – лептина и адипонектина составили $10,02 \pm 1,21$ нг/дл и $3,53 \pm 0,08$ мг/мл соответственно (табл. 24).

Таблица 24

Показатели профиля адипоцитокинов

Показатели	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40
Лептин, нг/дл	$10,02 \pm 1,21$
Адипонектин, мг/мл	$3,53 \pm 0,08$

Среднее значение ТШХ у пациентов с ХОБЛ без СД составило $340,95 \pm 2,67$ м.

Среднее значение влияния ХОБЛ на КЖ по данным оценочного теста САТ составило $20,78 \pm 1,01$ баллов.

Особенности КЖ пациентов с ХОБЛ без СД по результатам опросника SF-36 иллюстрирует рис. 15.

Среди параметров физического компонента КЖ низкие средние значения имели шкалы ФА – $56,13 \pm 1,72$ баллов, ОЗ – $55,84 \pm 1,17$ баллов, высокое среднее значение имела шкала Б – $78,40 \pm 1,09$ баллов.

Среди параметров психосоциального компонента КЖ низкое среднее значение имела шкала РЭ – $64,18 \pm 1,25$ баллов, высокое среднее значение имела шкала СА – $74,11 \pm 1,64$ баллов.

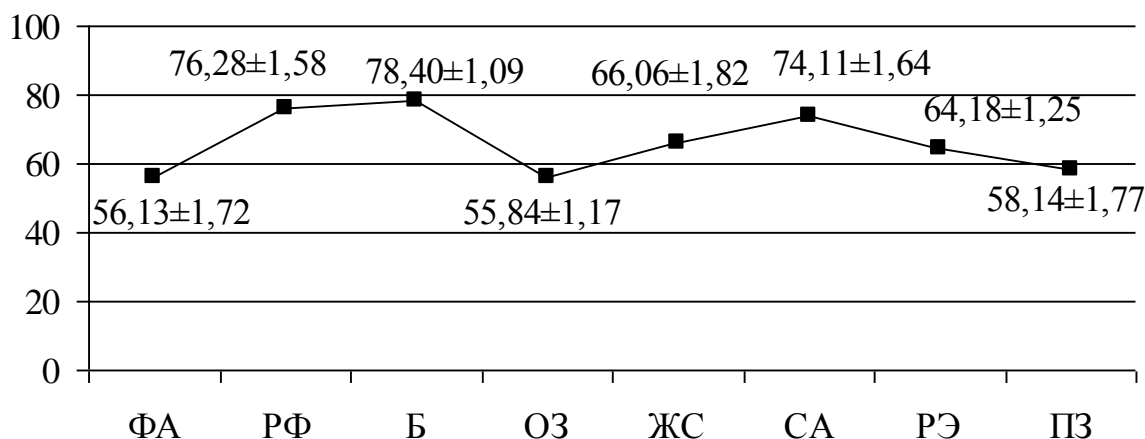


Рис. 15 КЖ по опроснику SF-36 пациентов с ХОБЛ без СД

По результатам опросника SGRQ при оценке КЖ средние значения шкал «Симптомы», «Активность», «Влияние заболевания» и «Общее КЖ» составили $72,18 \pm 0,44$; $68,27 \pm 0,84$; $65,13 \pm 0,43$ и $63,21 \pm 0,37$ баллов соответственно (рис. 16).

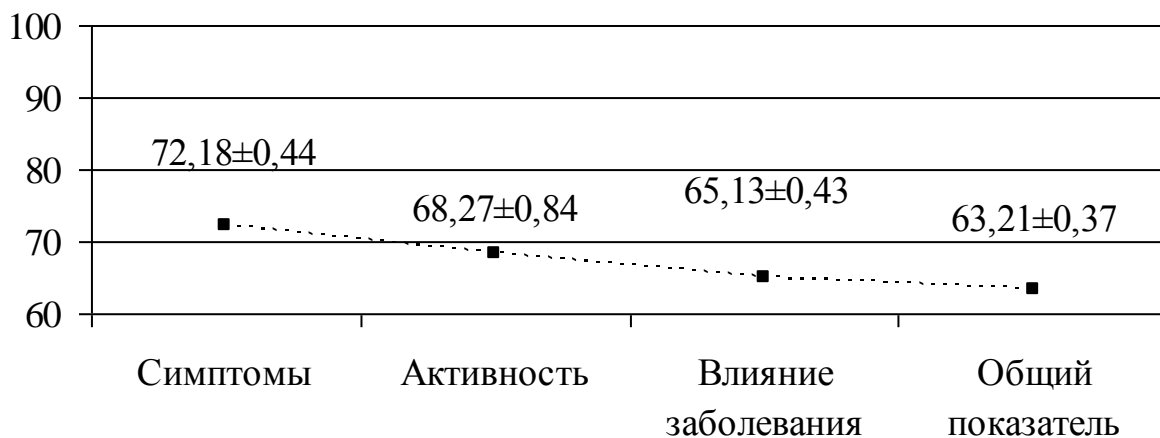


Рис. 16 КЖ по опроснику SGRQ пациентов с ХОБЛ без СД

3.2. Особенности течения, клинической картины, спирометрии, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов, толерантности к физической нагрузке, качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2 типа

С целью оценки тяжести течения ХОБЛ рассматривались такие показатели как «число обострений в течение последних 12 месяцев», «число вызовов бригад СМП в течение последних 12 месяцев», «число госпитализаций в течение последних 12 месяцев».

У данной категории пациентов средние значения вышеуказанных показателей представлены в табл. 25.

В табл. 26 отражена субъективная оценка степени выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ по ВАШ.

Число обострений, вызовов бригад СМП и госпитализаций

Показатели, раз в год	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
Обострения	3,04±0,09
Вызовы бригад СМП	2,52±0,08
Госпитализации	2,06±0,07

Таблица 26

Выраженность клинических симптомов ХОБЛ

Показатели, баллы	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
Кашель	5,82±0,10
Мокрота	3,74±0,09
Одышка	5,94±0,11

По шкале mMRC при количественной оценке степени тяжести одышки среднее значение выраженности одышки у исследуемых пациентов с ХОБЛ и СД составило $2,95 \pm 0,07$ баллов.

Результаты опросника CCQ оценки влияния симптомов ХОБЛ на состояние здоровья пациентов с СД 2 типа и средние значения показателей «Общий показатель», «Симптомы», «Функциональный статус» и «Психический статус» в баллах представлены на рис. 17.

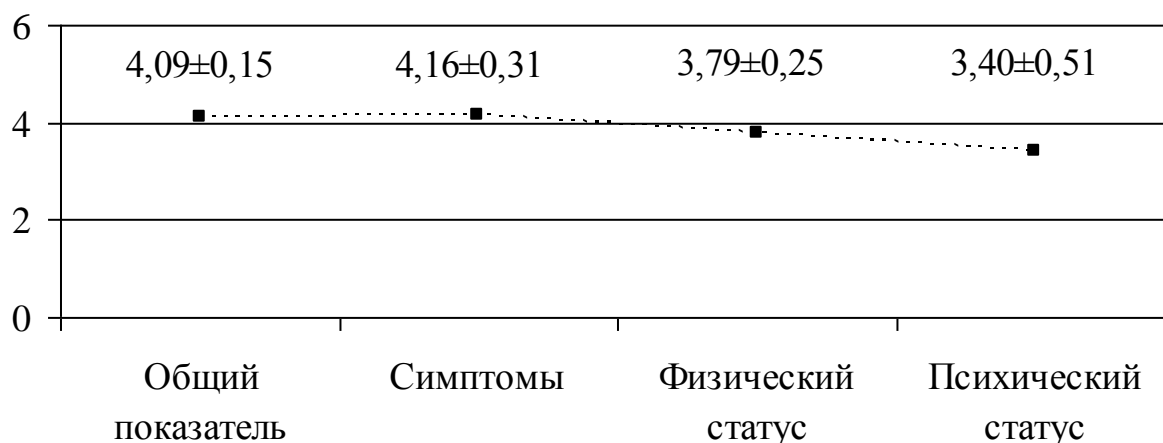


Рис. 17 Показатели опросника CCQ пациентов с ХОБЛ и СД

Показатели спирометрии у пациентов с ХОБЛ представлены в табл. 27.

Таблица 27

Показатели спирометрии

Показатели	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
ЖЕЛ, %	61,59±1,32
ФЖЕЛ, %	67,56±1,21
Индекс Тиффно, %	59,49±1,41
ОФВ ₁ , %	60,12±1,44
ПОС, %	51,51±1,69
МОС ₅₀ , %	32,66±1,09
МОС ₂₅ , %	35,22±1,40
МОС ₇₅ , %	35,77±1,69
Прирост ОФВ ₁ после бронхолитической пробы, мл	60,94±1,74

По результатам биохимического анализа сыворотки крови среднее значение HbA1c у исследуемых пациентов с ХОБЛ и СД составило 7,50±0,07 %.

По результатам биохимического анализа сыворотки крови средние значения показателей провоспалительного профиля – ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α составили 12,80±0,14; 13,91±0,13 и 28,46±0,16 пг/мл соответственно (табл. 28).

Таблица 28

Показатели провоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
ИЛ-6	12,80±0,14
ИЛ-8	13,91±0,13
ФНО-α	28,46±0,16

По результатам биохимического анализа сыворотки крови средние значения показателей противовоспалительного профиля – ИЛ-4 и ИЛ-10 составили 4,01±0,09 и 1,55±0,06 пг/мл соответственно (табл. 29).

Показатели противовоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
ИЛ-4	4,01±0,09
ИЛ-10	1,55±0,06

По результатам биохимического анализа сыворотки крови средние значения показателей профиля адипоцитокинов – лептина и адипонектина составили 35,61±0,17 нг/дл и 1,67±0,06 мг/мл соответственно (табл. 30).

Таблица 30

Показатели профиля адипоцитокинов

Показатели	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
Лептин, нг/дл	35,61±0,17
Адипонектин, мг/мл	1,67±0,06

Среднее значение ТШХ у пациентов с ХОБЛ и СД составило 292,01±1,43 м.

Среднее значение влияния ХОБЛ на КЖ по данным оценочного теста САТ составило 27,16±0,31 баллов.

Особенности КЖ пациентов с ХОБЛ и СД по результатам опросника SF-36 иллюстрирует рис. 18.

Среди параметров физического компонента КЖ низкие средние значения имели шкалы ФА – 44,84±1,54 балла, ОЗ – 40,04±1,13 баллов, высокие средние значения имели шкалы РФ – 63,01±1,48 баллов, Б – 62,14±1,51 баллов.

Среди параметров психосоциального компонента КЖ низкие средние значения имели шкалы РЭ – 48,91±1,14 баллов, ПЗ – 42,31±1,36 балла, высокие средние значения имела шкала СА – 60,82±1,32 баллов.

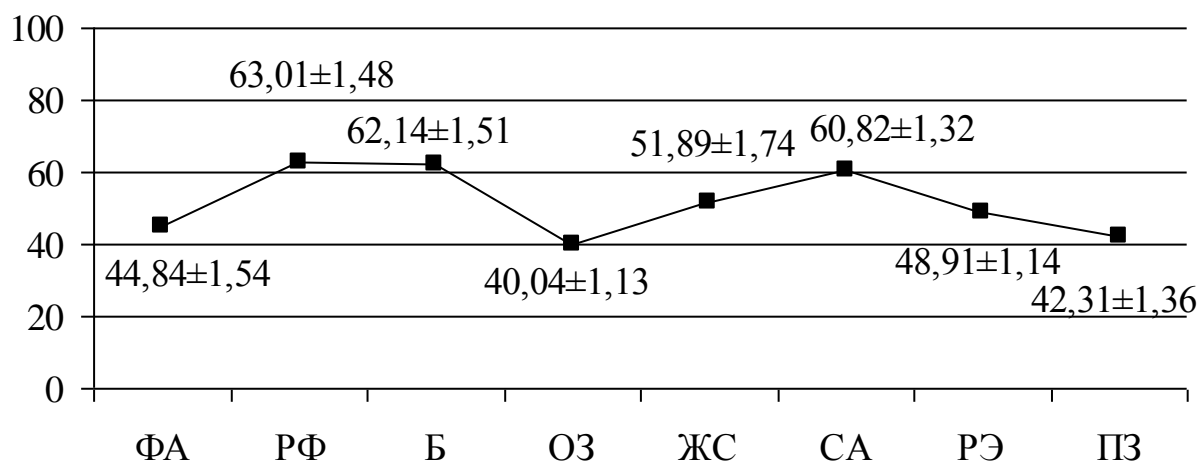


Рис. 18 КЖ по опроснику SF-36

По результатам опросника SGRQ при оценке КЖ средние значения шкал «Симптомы», «Активность», «Влияние заболевания» и «Общее КЖ» составили $84,01 \pm 0,25$; $80,94 \pm 0,46$; $81,55 \pm 0,33$ и $80,49 \pm 0,24$ баллов соответственно (рис. 19).

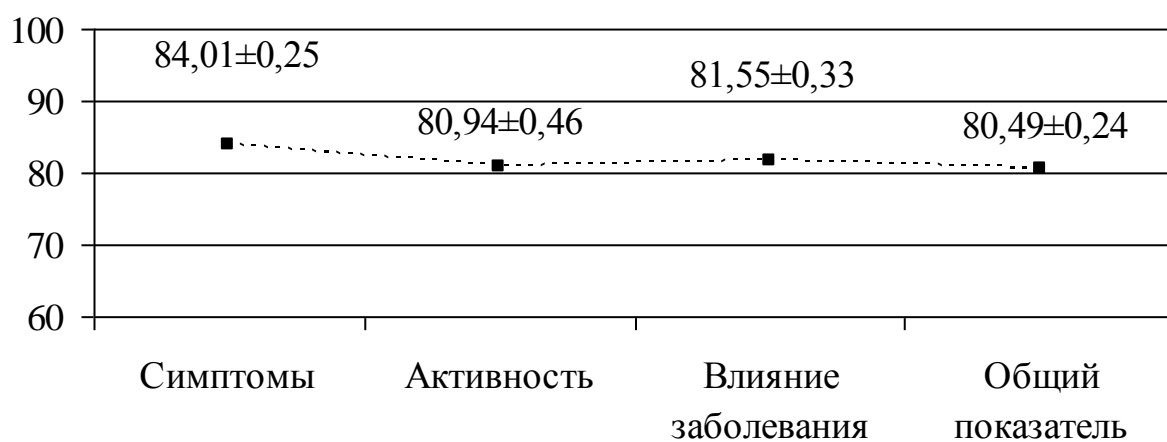


Рис. 19 КЖ по опроснику SGRQ

3.3. Сравнительный анализ течения, клинической картины, спирометрии, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов, толерантности к физической нагрузке, качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без сахарного диабета 2 типа и пациентов

**с хронической обструктивной болезнью легких и
сахарным диабетом 2 типа**

Комплексное физикальное, лабораторное, инструментальное обследование пациентов с ХОБЛ без СД и пациентов с ХОБЛ и СД выявило статистически значимые различия по исследуемым показателям.

Так, число обострений заболевания, вызовов бригад СМП и госпитализаций за последние 12 месяцев было достоверно выше у пациентов с ХОБЛ и СД в 1,5; 1,5 и 1,6 раз соответственно по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД и составило $3,04 \pm 0,09$; $2,52 \pm 0,08$; $2,06 \pm 0,07$ и $2,08 \pm 0,09$; $1,65 \pm 0,08$; $1,35 \pm 0,07$ раз в год соответственно (табл. 31, рис. 20).

Таблица 31

Число обострений, вызовов бригад СМП и госпитализаций

Показатели, раз в год	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
Обострения	$2,08 \pm 0,09$	$3,04 \pm 0,09^*$
Госпитализации	$1,35 \pm 0,07$	$2,06 \pm 0,07^*$
Вызовы бригад СМП	$1,65 \pm 0,08$	$2,52 \pm 0,08^*$

Примечание. Здесь и в последующих таблицах * – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными.

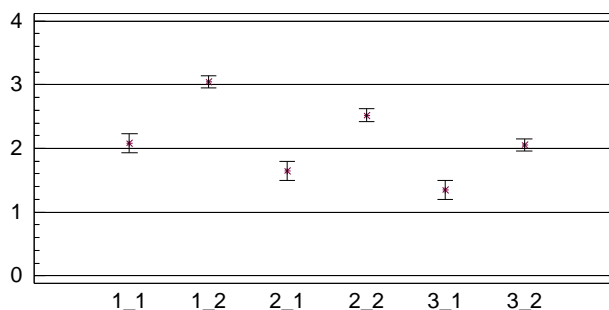


Рис. 20 Средние значения числа обострений (1), вызовов бригад СМП (2), госпитализаций (3) и их 95%-доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ без СД (индекс 1) и у пациентов с ХОБЛ и СД (индекс 2)

Выявлена большая выраженность основных клинических симптомов основного заболевания по ВАШ у пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

Так, в группе пациентов с ХОБЛ и СД субъективная оценка степени выраженности одышки, кашля и мокроты была достоверно выше в 1,2; 1,2 и 1,7 раз соответственно по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД и составила $5,82 \pm 0,10$; $5,94 \pm 0,11$; $3,74 \pm 0,09$ и $4,72 \pm 0,10$; $5,07 \pm 0,11$; $2,17 \pm 0,22$ баллов соответственно (табл. 32, рис. 21).

Таблица 32

Выраженность клинических симптомов ХОБЛ

Показатели, баллы	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
Одышка	$4,72 \pm 0,10$	$5,82 \pm 0,10^*$
Кашель	$5,07 \pm 0,11$	$5,94 \pm 0,11^*$
Мокрота	$2,17 \pm 0,22$	$3,74 \pm 0,09^*$

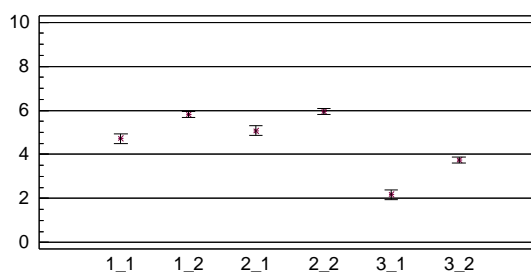


Рис. 21 Средние значения одышки (1), кашля (2), мокроты (3) и их 95%-доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ без СД (индекс 1) и у пациентов с ХОБЛ и СД (индекс 2)

Оценка степени тяжести одышки и ее влияние на состояние здоровья пациентов позволила определить большую степень ограничения физической активности у пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

По шкале mMRC у пациентов с ХОБЛ и СД выраженность одышки была достоверно выше на 0,90 баллов по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД

и составила $2,95 \pm 0,07$ и $2,05 \pm 0,15$ баллов соответственно ($F=41,32$; $p=0,0000$) (рис. 22).

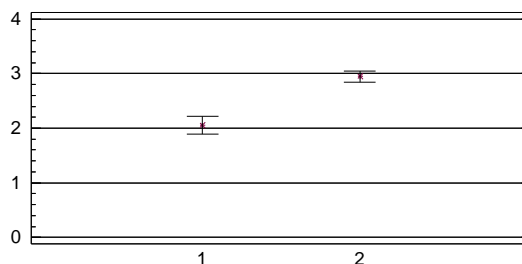
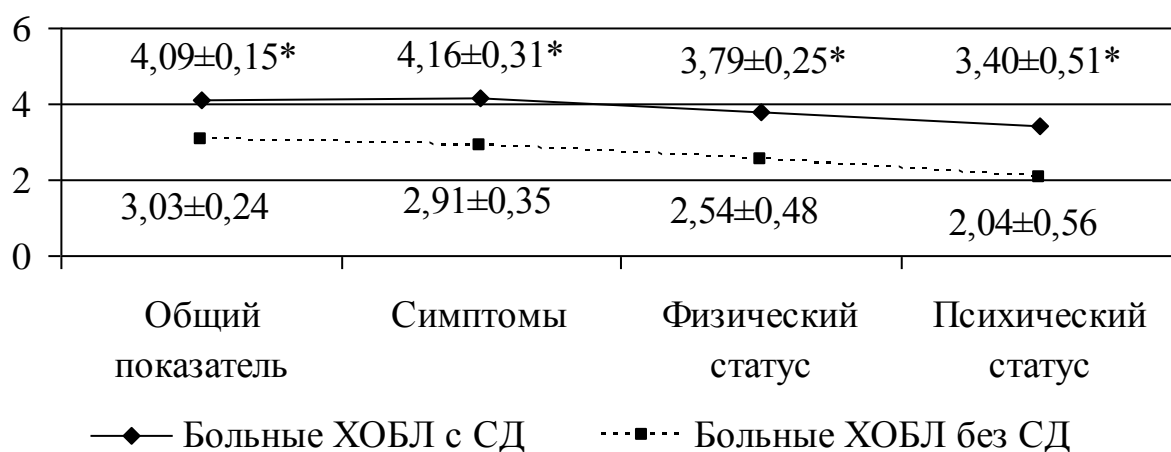


Рис. 22 Средние значения выраженности одышки по шкале mMRC и их 95%-доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ без СД (1) и у пациентов с ХОБЛ и СД (2)

Степень влияния симптомов ХОБЛ на состояние здоровья пациентов было достоверно выше у пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

По результатам опросника ССQ у пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД достоверно выше были все оцениваемые показатели: «Общий показатель» и «Симптомы», «Функциональный статус» и «Психический статус» ($F=128,01$; $p=0,0000$ и $F=35,27$; $p=0,0000$), ($F=54,72$; $p=0,0000$ и $F=112,46$; $p=0,0000$) (рис. 23).



* – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными

Рис. 23 Показатели опросника ССQ

Выявлены достоверные различия показателей спирометрии: у пациентов с ХОБЛ и СД достоверно более выраженные нарушения бронхиальной проходимости по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД (табл. 33).

Выявлены достоверные различия уровня HbA1c венозной крови у пациентов с ХОБЛ без СД и у пациентов с ХОБЛ и СД: $4,98 \pm 0,09$ и $7,50 \pm 0,07$ % соответственно, т.е. на 2,52 % ($F=681,05$; $p=0,0000$) (рис. 24).

Таблица 33

Спирометрия

Показатели	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90		
		F	p	
ЖЕЛ, %	$70,54 \pm 1,49$	110,36	0,0000	$61,59 \pm 1,32^*$
ФЖЕЛ, %	$71,15 \pm 1,26$	45,02	0,0000	$67,56 \pm 1,21^*$
Индекс Тиффно, %	$65,36 \pm 1,87$	36,47	0,0001	$59,49 \pm 1,41^*$
ОФВ ₁ , %	$67,04 \pm 1,25$	42,15	0,0000	$60,12 \pm 1,44^*$
ПОС, %	$59,74 \pm 1,02$	89,47	0,0000	$51,51 \pm 1,69^*$
МОС ₅₀ , %	$41,25 \pm 1,97$	101,55	0,0000	$32,66 \pm 1,09^*$
МОС ₂₅ , %	$44,26 \pm 1,67$	47,26	0,0000	$35,22 \pm 1,40^*$
МОС ₇₅ , %	$43,49 \pm 1,24$	58,33	0,0000	$35,77 \pm 1,69^*$
Прирост ОФВ ₁ после бронхолитической пробы, мл	$69,47 \pm 2,01$	54,28	0,0000	$60,94 \pm 1,74^*$

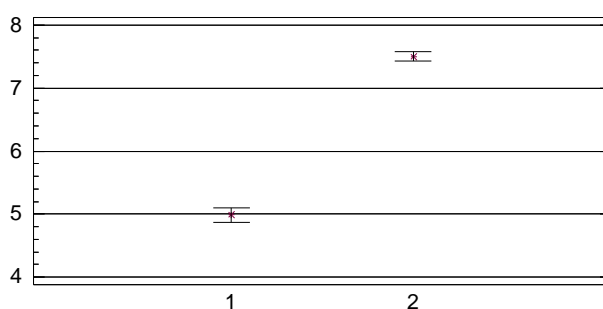


Рис. 24 Средние значения уровня HbA1c и их 95%-доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ без СД (1) и у пациентов с ХОБЛ и СД (2)

Выявлены достоверные различия показателей провоспалительного профиля у пациентов с ХОБЛ без СД и у пациентов с ХОБЛ и СД: ИЛ-6 – в 1,4 раза, т.е. $9,15 \pm 0,17$ и $12,80 \pm 0,14$ пг/мл соответственно ($F=45,02$; $p=0,0000$), ИЛ-8 – в 1,6 раз, т.е. $8,70 \pm 0,16$ и $13,91 \pm 0,13$ пг/мл соответственно ($F=88,47$; $p=0,0000$) и ФНО- α – в 2,0 раза, т.е. $13,92 \pm 0,18$ и $28,46 \pm 0,16$ пг/мл соответственно (табл. 34, рис. 25).

Таблица 34

Показатели провоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
ИЛ-6	$9,15 \pm 0,17$	$12,80 \pm 0,14^*$
ИЛ-8	$8,70 \pm 0,16$	$13,91 \pm 0,13^*$
ФНО- α	$13,92 \pm 0,18$	$28,46 \pm 0,16^*$

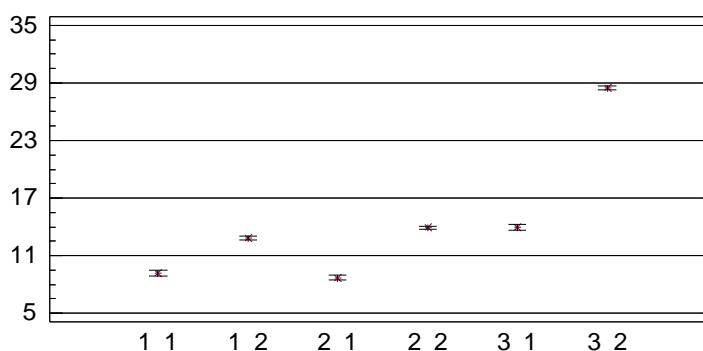


Рис. 25 Средние значения ИЛ-6 (1), ИЛ-8 (2), ФНО- α (3) и их 95%-доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ без СД (индекс 1) и у пациентов с ХОБЛ и СД (индекс 2)

Выявлены достоверные различия показателей противовоспалительного профиля у пациентов с ХОБЛ без СД и у пациентов с ХОБЛ и СД: ИЛ-4 – $5,85 \pm 0,13$ и $4,01 \pm 0,09$ пг/мл соответственно ($F=84,21$; $p=0,0000$), ИЛ-10 – $4,82 \pm 0,19$ и $1,55 \pm 0,06$ пг/мл соответственно (табл. 35, рис. 26).

Выявлены достоверные различия показателей профиля адипоцитокинов у пациентов с ХОБЛ без СД и у пациентов с ХОБЛ и СД: лептин – $10,02 \pm 1,2$

и $35,61 \pm 0,17$ нг/мл соответственно, т.е. в 3,6 раз ($F=35,14$; $p=0,0000$), адипонектин – $3,53 \pm 0,08$ и $1,67 \pm 0,06$ нг/мл соответственно, т.е. в 2,1 раза ($F=54,67$; $p=0,0002$) (табл. 36, рис. 27).

Таблица 35

Показатели противовоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
ИЛ-4	$5,85 \pm 0,13$	$4,01 \pm 0,09^*$
ИЛ-10	$4,82 \pm 0,19$	$1,55 \pm 0,06^*$

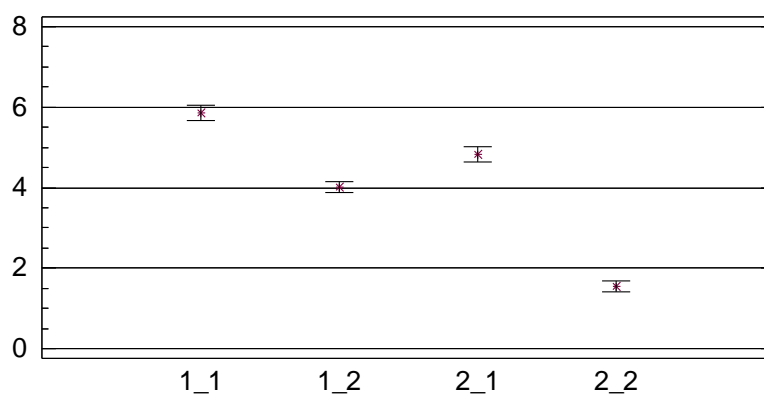


Рис. 26 Средние значения ИЛ-4 (1), ИЛ-10 (2) и их 95%-доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ без СД (индекс 1) и у пациентов с ХОБЛ и СД (индекс 2)

Таблица 36

Показатели профиля адипоцитокинов

Показатели	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
Лептин, нг/дл	$10,02 \pm 1,21$	$35,61 \pm 0,17^*$
Адипонектин, мг/мл	$3,53 \pm 0,08$	$1,67 \pm 0,06^*$

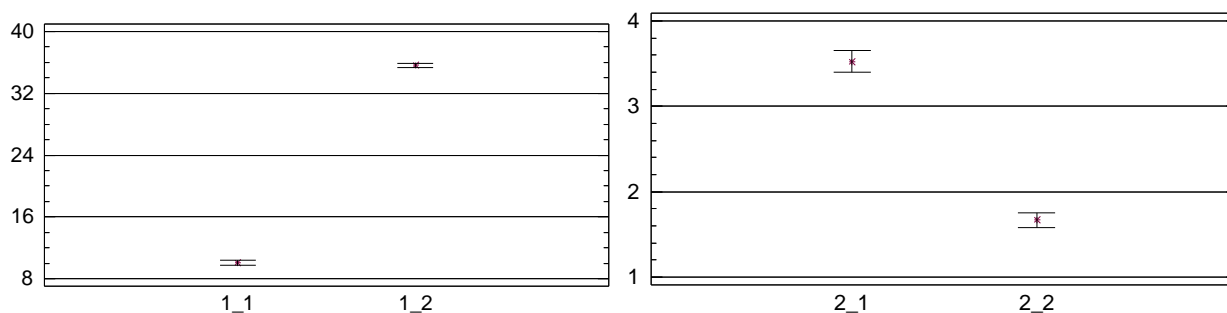


Рис. 27 Средние значения лептина (1), адипонектина (2) и их 95%-доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ без СД (индекс 1) и у пациентов с ХОБЛ и СД (индекс 2)

Данные ТШХ продемонстрировали статистически значимо более низкую толерантность к ФН у пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

Результаты ТШХ у пациентов с ХОБЛ и СД были достоверно ниже по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД и составили $292,01 \pm 1,43$ и $340,95 \pm 2,67$ м соответственно, т.е. на 48,94 м ($F=67,23$; $p=0,0003$) (рис. 28).

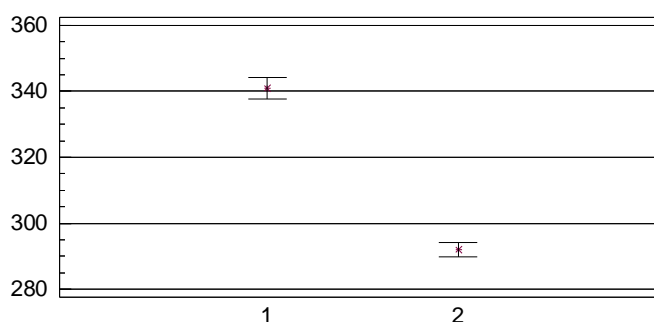


Рис. 28 Средние значения ТШХ и их 95%-доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ без СД (1) и у пациентов с ХОБЛ и СД (2)

Оценка степени влияния ХОБЛ на КЖ пациентов позволила определить более выраженное влияние основного заболевания на повседневную деятельность пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

Результат САТ были достоверно выше на 6,38 баллов в группе пациентов с ХОБЛ и СД и составил $27,16 \pm 0,31$ баллов, а в группе пациентов с ХОБЛ без СД – $20,78 \pm 1,01$ балл ($F=86,26$; $p=0,0002$) (рис. 29).

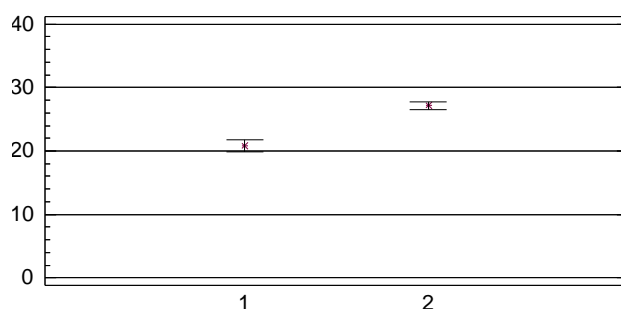


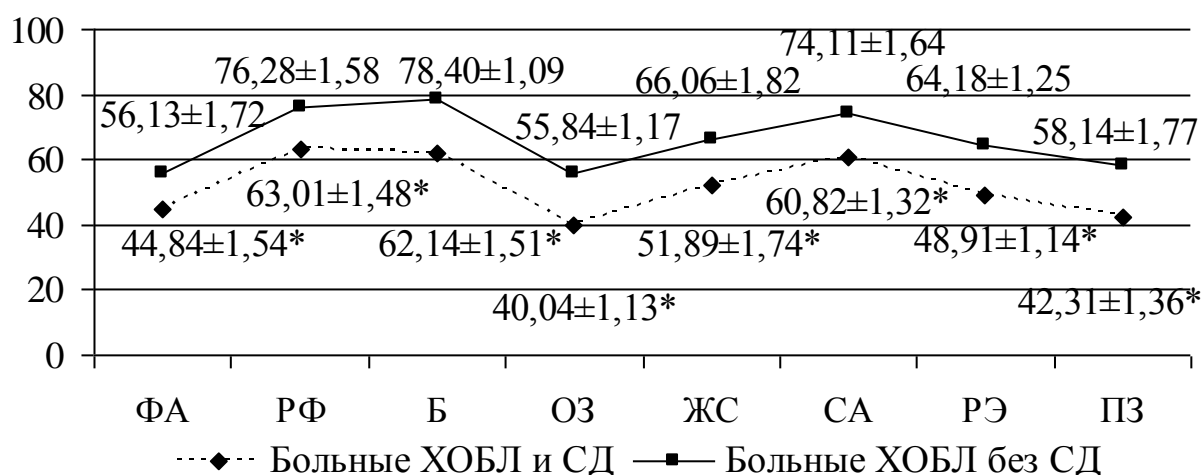
Рис. 29 Средние значения САТ и их 95%-доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ без СД (1) и у пациентов с ХОБЛ и СД (2)

Сравнительная оценка показателей КЖ по результатам опросника SF-36 у пациентов с ХОБЛ без СД и пациентов с ХОБЛ и СД выявила достоверные различия по всем показателям.

У пациентов с ХОБЛ и СД достоверно ниже были показатели физического и психосоциального статуса по сравнению с больными ХОБЛ без СД: ФА и РФ, Б и ОЗ, ЖС и СА, РЭ и ПЗ (рис. 30).

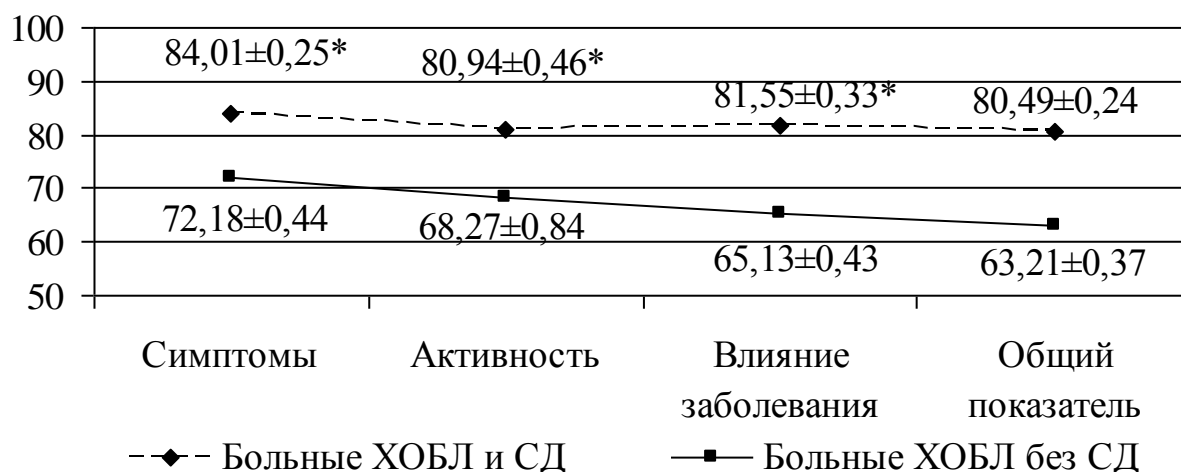
Сравнительная оценка параметров КЖ по результатам опросника SGRQ выявила статистически значимые различия между больными ХОБЛ без СД и больными ХОБЛ и СД.

У пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с больными ХОБЛ без СД достоверно ниже были средние значения шкал: «Симптомы» и «Активность», «Влияние заболевания» и «Общее КЖ» (рис. 31).



* – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными

Рис. 30 КЖ по опроснику SF-36 в исследуемых группах



* – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными

Рис. 31 КЖ по опроснику SGRQ в исследуемых группах

3.4. Анализ зависимостей между уровнем HbA1c венозной крови, показателями про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов и показателями течения, клинической картины, спирометрии, физической активности, качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2 типа

Для проведения анализа зависимостей между уровнем HbA1c сыворотки крови, показателями про-, противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов и показателями течения, клинической картины ХОБЛ, спирометрии, физической активности, КЖ пациентов использовали корреляционный анализ.

Выявлена и изучена взаимосвязь между исследуемыми параметрами. Полученные статистически достоверные значения коэффициентов корреляции (r) позволяют определить степень статистической связи между параметрами исследуемых объектов (табл. 37).

В табл. 38 полужирным начертанием выделены статистически достоверные значения коэффициентов корреляции в соответствии с общепринятой классификацией Э.В. Ивантера, А.В. Коросова (1992) ($p < 0,05$).

Таблица 37

Корреляция показателей у пациентов с ХОБЛ и СД

Показатели	НЬА1с	ИЛ-6	ИЛ-8	ФНО- α	ИЛ-4	ИЛ-10	Лептин	Адипонектин
Число госпитализаций	0,48	0,45	0,60	0,49	-0,60	-0,59	0,69	-0,70
Число обострений ХОБЛ	0,81	0,78	0,78	0,84	-0,79	-0,80	0,85	-0,80
Число вызовов бригад СМП	0,51	0,58	0,49	0,52	-0,71	-0,72	0,77	-0,80
Одышка	0,66	0,62	0,47	0,53	-0,61	-0,60	0,95	-0,94
Мокрота	-0,21	0,86	0,81	0,89	-0,86	-0,81	0,60	-0,55
Кашель	0,11	0,60	0,45	0,50	-0,49	-0,54	0,69	-0,71
Одышка (mMRC)	0,62	0,72	0,71	0,68	-0,89	-0,82	0,89	-0,90
Симптомы (CCQ)	0,54	0,69	0,74	0,70	-0,79	-0,81	0,69	-0,65
Функциональный статус (CCQ)	0,14	0,51	0,62	0,63	-0,42	-0,40	0,80	-0,81
Психический статус (CCQ)	0,01	0,27	0,30	0,34	-0,39	-0,41	0,60	-0,59
МОС ₇₅	-0,46	-0,48	-0,54	-0,54	0,49	0,54	0,03	-0,05
МОС ₅₀	0,12	-0,49	-0,61	-0,47	0,64	0,50	-0,15	0,16
МОС ₂₅	0,04	-0,08	0,10	0,12	0,51	0,49	0,13	0,21
ЖЕЛ	-0,03	-0,80	-0,69	-0,85	0,71	0,74	-0,17	0,20
ОФВ ₁	-0,92	-0,80	-0,77	-0,91	0,92	0,81	-0,87	0,90
ФЖЕЛ	0,20	-0,13	0,09	-0,14	0,59	0,63	0,02	-0,10
Индекс Тиффно	-0,86	-0,89	-0,84	-0,80	0,86	0,74	-0,84	0,69
Прирост ОФВ ₁	-0,70	-0,80	-0,82	-0,70	0,81	0,75	-0,69	0,67
ПОС	0,06	-0,69	-0,71	-0,66	0,11	-0,05	-0,13	0,12
ТШХ	-0,79	-0,42	-0,39	-0,40	0,27	0,31	-0,80	0,75
САТ	0,48	0,60	0,58	0,61	-0,49	-0,47	0,60	-0,51
ФА	-0,88	-0,64	-0,61	-0,57	0,48	0,51	-0,90	0,94
Б	-0,69	-0,29	-0,31	-0,40	0,30	0,40	-0,60	0,57
РФ	-0,54	-0,45	-0,49	-0,54	0,54	0,50	-0,88	0,81
ЖС	-0,69	-0,49	-0,60	-0,61	0,60	0,49	-0,88	0,90
ОЗ	-0,79	-0,42	-0,34	-0,39	0,59	0,61	-0,70	0,67
РЭ	-0,31	-0,26	-0,31	-0,30	0,39	0,29	-0,71	0,69
СА	-0,48	0,12	-0,14	0,11	0,22	-0,18	-0,70	0,74
ПЗ	-0,40	-0,11	0,16	0,15	-0,18	0,19	-0,80	0,79
Симптомы (SGRQ)	0,11	0,70	0,69	0,74	-0,71	-0,77	0,70	-0,74
Влияние заболевания (SGRQ)	-0,20	0,69	0,72	0,80	-0,82	-0,85	0,60	-0,54
Активность (SGRQ)	-0,10	0,47	0,50	0,49	-0,51	-0,46	0,81	-0,80
Общее КЖ (SGRQ)	0,06	0,70	0,69	0,74	-0,69	-0,71	0,69	-0,70

3.5. Прогностическая модель частоты обострений хронической обструктивной болезни легких у лиц с сахарным диабетом 2 типа

С целью своевременного выявления пациентов, которым необходимы коррекция системы лечебно-профилактических мероприятий, был разработан способ прогнозирования обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа – прогностическая модель частоты обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа (см. Приложение 2).

Для расчета параметров модели было проведено клинико-лабораторное исследование данных 90 пациентов с ХОБЛ, из них 43 женщины (47,8%) и 47 мужчин (52,2%), с сопутствующим СД 2 типа. Возраст пациентов варьировал от 40 до 60 лет, составляя в среднем $47,83 \pm 0,43$ лет.

Комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование пациентов включало:

1. анализ жалоб, данных анамнеза и объективных методов исследования;
2. определение уровня HbA1c венозной крови, уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL) венозной крови, уровня триглицеридов (TG) венозной крови;
3. оценку степень влияния ХОБЛ на КЖ пациентов по результату САТ;
4. расчет индекса массы тела по формуле ИМТ (BMI) = масса/рост²;
5. оценку толерантность к ФН по результату ТШХ (6MWT).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows. Для анализа зависимостей использовали логистический регрессионный анализ. Адекватность модели считалась статистически достоверной при $p < 0,05$.

Используя аппарат многофакторного регрессионного анализа, определяли факторы, влияющие на частоту обострений ХОБЛ у пациентов с СД 2 типа.

Таким образом, в качестве прогнозируемой переменной избирают

индекс вероятности обострения ХОБЛ в течение 12 месяцев наблюдения – exacerbation of chronic obstructive lung disease (ExCOPD), используя количественные переменные – уровень HbA1c венозной крови (%), результат САТ оценки КЖ пациентов с ХОБЛ (баллы), ИМТ (BMI) (кг/см²), уровень ХС ЛПНП (LDL) венозной крови (ммоль/л), уровень ТГ (TG) венозной крови (ммоль/л), результат ТШХ (6MWT) (м).

С использованием многофакторного регрессионного анализа получают модель прогнозирования обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа.

В табл. 38 приведены параметры модели, описывающей вероятность обострения ХОБЛ у больных с СД 2 типа в течение 12 месяцев наблюдения.

Таблица 38

Параметры прогностической модели прогнозирования обострений ХОБЛ у пациентов с СД 2 типа в течение 12 месяцев наблюдения

Параметры	Оценка коэффициента	Стандартная ошибка	χ^2	p
Константа	-6,60806	2,10681	3,13652	0,0026
HbA1c	0,103256	0,0398763	2,58941	0,0119
САТ	0,329496	0,0288084	11,4375	0,0000
BMI	0,05823	0,0321084	1,81354	0,0045
LDL	0,784092	0,200515	3,91039	0,0002
TG	0,67827	0,135765	5,30392	0,0000
6MWT	-0,00486634	0,00428677	1,1352	0,0015

Регрессионная модель имеет вид:

$$\text{ExCOPD} = -6,60806 + 0,103256 * \text{HbA1c} + 0,329496 * \text{САТ} + 0,05823 * \text{BMI} + 0,784092 * \text{LDL} + 0,67827 * \text{TG} - 0,00486634 * \text{6MWT}.$$

где:

HbA1c – уровень HbA1c венозной крови (%);

САТ – результат САТ оценки КЖ больных ХОБЛ (баллы),

BMI – ИМТ (кг/см²),

LDL – уровень ХС ЛПНП венозной крови (ммоль/л),

TG – уровень ТГ венозной крови (ммоль/л),

6MWT – результат ТШХ (м).

ExCOPD меньше 5 у.е. указывает на низкий риск развития обострений, под которыми понималось количество обострений в год менее 2,

ExCOPD = 5 и более – высокий риск обострений с частотой 2 и более раз в год.

Как следует из табл. 39, модель является статистически значимой на 99,99% доверительном уровне.

Таблица 39

Анализ отклонений прогностической модели прогнозирования обострений ХОБЛ у больных с СД 2 типа в течение 12 месяцев наблюдения

Источник	Отклонение	Ст. св.	F-отношение	p
Модель	45,7831	6	65,83	0,0000
Ошибка	7,30263	64		
Итого (коррект.)	53,0857	70		

Клинический пример № 1.

Больная М., 50 лет, с диагнозом ХОБЛ (GOLD 3) вне обострения и СД 2 типа, диабетическая непролиферативная ретинопатия OS, индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина < 7,0%. Данные комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования: уровень HbA1c венозной крови – 6,6%, результат САТ оценки КЖ пациентов с ХОБЛ – 24 балла, ИМТ (BMI) – 23,5 кг/см², уровень ХС ЛПНП (LDL) – 2,4 ммоль/л, уровень ТГ (TG) венозной крови – 1,2 ммоль/л, результат ТШХ (6MWT) – 306 м. Из анамнеза известно, за предшествующий год количество обострений ХОБЛ составило 2 раза.

Таким образом, количество обострений ХОБЛ, рассчитанное с помощью разработанной прогностической модели, в течение ближайших 12 месяцев составило:

$$\text{ExCOPD} = -6,60806 + 0,103256 * 6,6 + 0,329496 * 24 + 0,05823 * 23,5 +$$

$$+0,784092*2,4+0,67827*1,2-0,00486634*306=4,55638336.$$

То есть, $ExCOPD < 5$ (низкий риск обострений).

Клинический пример № 2.

Больная З., 60 лет, с диагнозом ХОБЛ (GOLD 3) вне обострения и СД 2 типа, диабетическая непролиферативная ретинопатия OS, диабетическая препролиферативная ретинопатия OD, артериальная гипертензия степень II, высокий риск ССО, дислипидемия, ожирение 1 степени, индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина $< 7,5\%$. Данные комплексного клиничко-инструментального и лабораторного обследования: уровень HbA1c венозной крови – $7,1\%$, результат САТ оценки КЖ пациентов с ХОБЛ – 27 балла, ИМТ (BMI) – 33 кг/см^2 , уровень ХС ЛПНП (LDL) – $4,2 \text{ ммоль/л}$, уровень ТГ (TG) венозной крови – $2,3 \text{ ммоль/л}$, результат ТШХ (6MWT) – 300 м. Из анамнеза известно, за предшествующий год количество обострений ХОБЛ составило 4 раза.

Таким образом, количество обострений ХОБЛ, рассчитанное с помощью предлагаемой нами прогностической модели, в течение ближайших 12 месяцев составило:

$$ExCOPD=-6,60806 +0,103256*7,1+0,329496*27+0,05823*33+ \\ +0,784092*4,2+0,67827*2,3-0,00486634*300=8,336345.$$

То есть, $ExCOPD > 5$ (высокий риск обострений).

Таким образом, разработанный способ прогнозирования обострений ХОБЛ позволяет прогнозировать частоту обострений заболевания (низкий риск, высокий риск) у больных с сопутствующим СД 2 типа в течение ближайших 12 месяцев.

Способ прогнозирования обострений ХОБЛ в течение ближайших 12 месяцев у пациентов с сопутствующим СД 2 типа, характеризуется определением уровня HbA1c венозной крови, результата САТ оценки степени влияния ХОБЛ на КЖ пациентов, расчетом ИМТ (BMI), определением уровня ХС

ЛПНП (LDL), ТГ (TG), результата ТШХ (6MWT) и рассчитывают вероятность (риск развития обострений – ExCOPD) по формуле:

$$\text{ExCOPD} = -6,60806 + 0,103256 * \text{HbA1c} + 0,329496 * \text{САТ} + 0,05823 * \text{ВМІ} + 0,784092 * \text{LDL} + 0,67827 * \text{TG} - 0,00486634 * 6\text{MWT}.$$

3.6. Обсуждение полученных результатов

Впервые GOLD (пересмотр 2006) дало определение ХОБЛ, как заболеванию, в структуре которого выделяют не только легочный компонент, но и системные проявления, эффекты, которые усугубляют течение заболевания.

Системные эффекты ХОБЛ оказывают значительное влияние на течение и прогрессирование заболевания, выживаемость пациентов (Авдеев С.Н., 2010; Шмелев Е.И., 2011; Rabe К.Ф. и соавт., 2013).

СД 2 типа – хроническое неинфекционное заболевание, распространенность которого в мире интенсивно растет (Дедов И.И. и соавт., 2011).

Фактическая распространенность СД в мире превышает регистрируемую по обращаемости в 2,0-3,0 раза. Кроме того, около 200 млн. человек в мире имеют нарушение толерантности к глюкозе, которая непосредственно предшествует возникновению СД 2 типа (Сунцов Ю.И. и соавт., 2011; De-Fronzo R.A., 2010).

В настоящее время отмечается высокая частота выявления СД 2 типа у пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией: среди пациентов с ХОБЛ СД встречается в 18,7%, среди пациентами без ХОБЛ – в 10,5% случаев (Верткин А.Л. и соавт., 2012; Ромашов Б.Б. и соавт., 2015; Rogliani P. и соавт., 2014).

Риск развития СД 2 типа связан со значительным снижением легочной функции (Lazarus R. и соавт., 2012), обратно пропорционален изменениям параметров спирометрии (ЖЕЛ) (Engstrom G. и соавт., 2012).

С другой стороны, ХОБЛ – независимый фактор риска развития СД 2 типа (Song Y. и соавт., 2010).

Риск развития ХОБЛ у курящих пациентов с СД 2 типа в возрасте до 45-ти лет значительно выше по сравнению с некурящими пациентами с СД 2 типа (Feary J.R. и соавт., 2010).

На современном этапе активно изучаются патогенетические механизмы, лежащие в основе высокой встречаемости СД при ХОБЛ. Выделяют следующие потенциальные механизмы – хроническое системное воспаление, оксидативный стресс, хроническую гипергликемию (Суркова Е.А. и соавт., 2010; Rogliani P. и соавт., 2014).

У пациентов с ХОБЛ определяются повышенные уровни провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ-6, СРБ, которые в свою очередь оказывают влияние на ИР и метаболизм глюкозы, выступает в качестве фактора риска развития СД (Mirrakhimov A.E., 2012; Agusti A. и соавт., 2012).

У больных ХОБЛ как при обострении, так и вне обострения оксидативный стресс индуцируется, в большинстве случаев, вдыханием табачного дыма. Оксидативный стресс, вызываемый ингаляцией табачного дыма у больных ХОБЛ, способствует ИР. Оксидативный стресс при ХОБЛ поддерживает состояние гипоксии – одного из факторов риска развития СД (Anderson D. и соавт., 2009; Верткин А.Л. и соавт., 2014).

Табакокурение, индуцируя оксидативный стресс, вызывает хроническое системное воспаление. Одновременно табакокурение – один из факторов риска развития и прогрессирования ХОБЛ и один из независимых, модифицируемых факторов риска развития СД (Жила О.В. и соавт., 2012; Chung K.F. и соавт., 2011).

Гипергликемия способствует нарушениям функции дыхательной мускулатуры. При СД снижение легочной функции может быть ассоциировано с увеличением осмолярности крови за счет гипергликемии, являясь в свою очередь независимым прогностическим фактором развития СД (Engstrom G. и соавт., 2012).

Развитию СД предшествуют изменения легочной функции, значительно прогрессирующие при манифестации СД. Гипергликемия приводит к разви-

тию гиперреактивности дыхательных путей, что является фактором риска ускоренного снижения $ОФВ_1$ и у больных ХОБЛ в том числе (Yeh H.C. и соавт., 2012).

Таким образом, сочетанное течение ХОБЛ и СД 2 типа негативно влияет на клиническую картину, течение основного заболевания, спирометрические показатели, активность системного воспалительного ответа и КЖ пациентов.

Сравнительный анализ показателей клинико-лабораторного, инструментального обследования пациентов с ХОБЛ без СД и пациентов с ХОБЛ и СД продемонстрировал достоверные значимые различия исследуемых параметров ($p < 0,05$).

Так, число обострений заболевания, вызовов бригад СМП и госпитализаций за последние 12 месяцев было достоверно выше у пациентов с ХОБЛ и СД в 1,5; 1,5 и 1,6 раз соответственно по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

В группе пациентов с ХОБЛ и СД субъективная оценка степени выраженности одышки, кашля и мокроты по ВАШ была достоверно выше в 1,2; 1,2 и 1,7 раз соответственно по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

По шкале mMRC у пациентов с ХОБЛ и СД выраженность одышки была достоверно выше по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

По результатам опросника ССQ у пациентов с ХОБЛ и СД достоверно выше были все оцениваемые показатели: «Общий показатель», «Симптомы», «Функциональный статус», «Психический статус» на 1,06; 1,25; 1,25; 1,36 баллов соответственно по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

Для пациентов с ХОБЛ и СД характерны достоверно более выраженные нарушения бронхиальной проходимости по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

У пациентов с ХОБЛ и СД достоверно выше уровень HbA1c венозной крови по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

У пациентов с ХОБЛ и СД достоверно выше активность системного воспалительного ответа: выше показатели провоспалительного профиля –

ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в 1,4; 1,6 и 2,0 раза соответственно, ниже показатели противовоспалительного профиля – ИЛ-4 и ИЛ-10 в 1,5и 3,0 раза соответственно по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

У пациентов с ХОБЛ и СД достоверно выше уровень лептина 3,6 раза, ниже уровень адипонектина в 2,1 раза.

Результаты ТШХ у пациентов с ХОБЛ и СД были достоверно ниже на 48,94 м по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

Результаты САТ были достоверно выше в группе пациентов с ХОБЛ и СД на 6,38 баллов по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД.

У пациентов с ХОБЛ и СД достоверно ниже были результаты и физического, и психосоциального компонента опросника SF-36: ФА, РФ 11,29; 13,27 баллов, Б на 16,26 баллов, а также ОЗ, ЖС, СА, РЭ и ПЗ по сравнению с больными ХОБЛ без СД.

У пациентов с ХОБЛ и СД достоверно ниже были средние значения шкал опросника SGRQ «Симптомы», «Активность», «Влияние заболевания», «Общее КЖ» на 11,83; 12,67; 16,42; 17,28 баллов соответственно по сравнению с больными ХОБЛ без СД.

Полученные результаты подтвердились проведенным корреляционным анализом между уровнем HbA1c сыворотки крови, показателями про-, противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов и показателями течения, клинической картины ХОБЛ, спирометрии, физической активности, КЖ пациентов.

Показатель углеводного обмена – средние значения уровня HbA1c имели:

- прямую сильную корреляционную связь с показателями «число обострений ХОБЛ» ($r=0,83$; $p<0,05$), «одышка» ($r=0,66$; $p<0,05$);

- обратную сильную корреляционную связь с показателями «прирост «ОФВ₁», «индекс Тиффно» ($r=-0,86$; $p<0,05$), ($r=-0,70$; $p<0,05$), «ФА» ($r=-0,88$; $p<0,05$), «ТШХ» ($r=-0,79$; $p<0,05$), «Б» ($r=-0,69$; $p<0,05$), «ОЗ» ($r=-0,79$; $p<0,05$), «ЖС» ($r=-0,69$; $p<0,05$);

- прямую корреляционную связь средней силы с показателями «число вызовов бригад СМП» ($r=0,51$; $p<0,05$), «одышка (mMRS)» ($r=0,62$; $p<0,05$), «число госпитализаций» ($r=0,48$; $p<0,05$), «Общий показатель (CCQ)» ($r=0,48$; $p<0,05$), «симптомы (CCQ)» ($r=0,54$; $p<0,05$), «САТ» ($r=0,48$; $p<0,05$);

- обратную корреляционную связь средней силы с показателями «МОС₇₅» ($r=-0,46$; $p<0,05$), «РФ» ($r=-0,54$; $p<0,05$), «СА» ($r=-0,48$; $p<0,05$);

- обратную слабую корреляционную связь с показателями «РЭ» ($r=-0,31$; $p<0,05$) «ПЗ» ($r=-0,40$; $p<0,05$).

Показатели провоспалительного профиля – средние значения ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α имели:

- прямую сильную корреляционную связь с показателями «число обострений ХОБЛ» ($r=0,78$; $p<0,05$), ($r=0,78$; $p<0,05$), ($r=0,84$; $p<0,05$) соответственно, «мокрота» ($r=0,86$; $p<0,05$), ($r=0,81$; $p<0,05$), ($r=0,89$; $p<0,05$) соответственно, «одышка (mMRS)» ($r=0,72$; $p<0,05$), ($r=0,71$; $p<0,05$), ($r=0,68$; $p<0,05$) соответственно, «симптомы (CCQ)» ($r=0,69$; $p<0,05$), ($r=0,74$; $p<0,05$), ($r=0,70$; $p<0,05$) соответственно, «симптомы (SGRQ)» ($r=0,70$; $p<0,05$), ($r=0,69$; $p<0,05$), ($r=0,74$; $p<0,05$) соответственно, «влияние заболевания (SGRQ)» ($r=0,69$; $p<0,05$), ($r=0,72$; $p<0,05$), ($r=0,80$; $p<0,05$) соответственно, «общее КЖ (SGRQ)» ($r=0,70$; $p<0,05$), ($r=0,69$; $p<0,05$), ($r=0,74$; $p<0,05$) соответственно; обратную сильную корреляционную связь с показателями «ЖЕЛ» ($r=-0,70$; $p<0,05$), ($r=-0,69$; $p<0,05$), ($r=-0,85$; $p<0,05$) соответственно, «индекс Тиффно» ($r=-0,89$; $p<0,05$), ($r=-0,84$; $p<0,05$), ($r=-0,80$; $p<0,05$) соответственно, «ОФВ₁» ($r=-0,80$; $p<0,05$), ($r=-0,71$; $p<0,05$), ($r=-0,91$; $p<0,05$) соответственно, «ПОС» ($r=-0,69$; $p<0,05$), ($r=-0,71$; $p<0,05$), ($r=-0,66$; $p<0,05$) соответственно, «прирост ОФВ₁» ($r=-0,80$; $p<0,05$), ($r=-0,82$; $p<0,05$), ($r=-0,70$; $p<0,05$) соответственно;

- прямую корреляционную связь средней силы с показателями «число вызовов бригад СМП» ($r=0,58$; $p<0,05$), ($r=0,49$; $p<0,05$), ($r=0,52$; $p<0,05$) соответственно, «число госпитализаций» ($r=0,45$; $p<0,05$), ($r=0,60$; $p<0,05$), ($r=0,49$; $p<0,05$) соответственно, «одышка» ($r=0,62$; $p<0,05$), ($r=0,47$; $p<0,05$),

($r=0,53$; $p<0,05$) соответственно, «кашель» ($r=0,60$; $p<0,05$), ($r=0,45$; $p<0,05$), ($r=0,50$; $p<0,05$) соответственно, «общий показатель (CCQ)» ($r=0,63$; $p<0,05$), ($r=0,59$; $p<0,05$), ($r=0,61$; $p<0,05$) соответственно, «функциональный статус (CCQ)» ($r=0,51$; $p<0,05$), ($r=0,62$; $p<0,05$), ($r=0,63$; $p<0,05$) соответственно, «САТ» ($r=0,60$; $p<0,05$), ($r=0,58$; $p<0,05$), ($r=0,61$; $p<0,05$) соответственно, «активность (SGRQ)» ($r=0,47$; $p<0,05$), ($r=0,50$; $p<0,05$), ($r=0,49$; $p<0,05$) соответственно;

- обратную корреляционную связь средней силы с показателями «МОС₅₀» ($r=-0,50$; $p<0,05$), ($r=-0,61$; $p<0,05$), ($r=-0,64$; $p<0,05$) соответственно, «МОС₇₅» ($r=-0,54$; $p<0,05$), ($r=-0,49$; $p<0,05$), ($r=-0,48$; $p<0,05$) соответственно, «ФА» ($r=-0,64$; $p<0,05$), ($r=-0,61$; $p<0,05$), ($r=-0,57$; $p<0,05$) соответственно, «РФ» ($r=-0,45$; $p<0,05$), ($r=-0,49$; $p<0,05$), ($r=-0,54$; $p<0,05$) соответственно, «ЖС» ($r=-0,49$; $p<0,05$), ($r=-0,60$; $p<0,05$), ($r=-0,61$; $p<0,05$) соответственно;

- прямую слабую корреляционную связь с показателем «психический статус (CCQ)» ($r=0,27$; $p<0,05$), ($r=0,30$; $p<0,05$), ($r=0,34$; $p<0,05$) соответственно;

- обратную слабую корреляционную связь с показателями «ТШХ» ($r=-0,42$; $p<0,05$), ($r=-0,39$; $p<0,05$), ($r=-0,40$; $p<0,05$) соответственно, «Б» ($r=-0,29$; $p<0,05$), ($r=-0,31$; $p<0,05$), ($r=-0,40$; $p<0,05$) соответственно, «ОЗ» ($r=-0,42$; $p<0,05$), ($r=-0,34$; $p<0,05$), ($r=-0,39$; $p<0,05$) соответственно, «РЭ» ($r=-0,26$; $p<0,05$), ($r=-0,31$; $p<0,05$), ($r=-0,30$; $p<0,05$) соответственно.

Показатели противовоспалительного профиля – средние значения ИЛ-4, ИЛ-10 имели:

- прямую сильную корреляционную связь с показателями «ЖЕЛ» ($r=0,71$; $p<0,05$), ($r=0,74$; $p<0,05$) соответственно, «индекс Тиффно» ($r=0,86$; $p<0,05$), ($r=0,74$; $p<0,05$) соответственно, «ОФВ₁» ($r=0,92$; $p<0,05$), ($r=0,81$; $p<0,05$) соответственно, «прирост ОФВ₁» ($r=0,81$; $p<0,05$), ($r=0,75$; $p<0,05$) соответственно;

- обратную сильную корреляционную связь с показателями «число обострений ХОБЛ» ($r=-0,79$; $p<0,05$), ($r=-0,80$; $p<0,05$) соответственно, «чис-

ло вызовов бригад СМП» ($r=-0,71$; $p<0,05$), ($r=-0,72$; $p<0,05$) соответственно, «мокрота» ($r=-0,86$; $p<0,05$), ($r=-0,81$; $p<0,05$) соответственно, «одышка (mMRS)» ($r=-0,89$; $p<0,05$), ($r=-0,82$; $p<0,05$) соответственно, «симптомы (CCQ)» ($r=-0,79$; $p<0,05$), ($r=-0,81$; $p<0,05$) соответственно, «симптомы (SGRQ)» ($r=-0,71$; $p<0,05$), ($r=-0,77$; $p<0,05$) соответственно, «активность (SGRQ)» ($r=-0,82$; $p<0,05$), ($r=-0,85$; $p<0,05$) соответственно, «общее КЖ (SGRQ)» ($r=-0,69$; $p<0,05$), ($r=-0,71$; $p<0,05$) соответственно;

- прямую корреляционную связь средней силы с показателями «ФЖЕЛ» ($r=0,59$; $p<0,05$), ($r=0,63$; $p<0,05$) соответственно, «МОС₂₅» ($r=0,51$; $p<0,05$), ($r=0,49$; $p<0,05$) соответственно, «МОС₅₀» ($r=0,64$; $p<0,05$), ($r=0,50$; $p<0,05$) соответственно, «МОС₇₅» ($r=0,49$; $p<0,05$), ($r=0,54$; $p<0,05$) соответственно, «ФА» ($r=0,48$; $p<0,05$), ($r=0,51$; $p<0,05$) соответственно, «РФ» ($r=0,54$; $p<0,05$), ($r=0,50$; $p<0,05$) соответственно, «ОЗ» ($r=0,59$; $p<0,05$), ($r=0,61$; $p<0,05$) соответственно, «ЖС» ($r=0,60$; $p<0,05$), ($r=0,49$; $p<0,05$) соответственно;

- обратную корреляционную связь средней силы с показателями «число госпитализаций» ($r=-0,60$; $p<0,05$), ($r=-0,59$; $p<0,05$) соответственно, «одышка» ($r=-0,61$; $p<0,05$), ($r=-0,60$; $p<0,05$) соответственно, «кашель» ($r=-0,49$; $p<0,05$), ($r=-0,54$; $p<0,05$) соответственно, «общий показатель (CCQ)» ($r=-0,60$; $p<0,05$), ($r=-0,58$; $p<0,05$) соответственно, «САТ» ($r=-0,49$; $p<0,05$), ($r=-0,47$; $p<0,05$) соответственно, «активность (SGRQ)» ($r=-0,51$; $p<0,05$), ($r=-0,46$; $p<0,05$) соответственно;

- прямую слабую корреляционную связь с показателями «ТШХ» ($r=0,27$; $p<0,05$), ($r=0,31$; $p<0,05$) соответственно, «Б» ($r=0,30$; $p<0,05$), ($r=0,80$; $p<0,05$) соответственно, «РЭ» ($r=0,39$; $p<0,05$), ($r=0,29$; $p<0,05$) соответственно;

- обратную слабую корреляционную связь с показателями «функциональный статус (CCQ)» ($r=-0,42$; $p<0,05$), ($r=-0,40$; $p<0,05$) соответственно, «психический статус (CCQ)» ($r=-0,39$; $p<0,05$), ($r=-0,41$; $p<0,05$) соответственно.

Показатель профиля адипоцитокинов – средние значения лептина имели:

- прямую сильную корреляционную связь с показателями «число обострений ХОБЛ» ($r=0,85$; $p<0,05$), «число госпитализаций» ($r=0,69$; $p<0,05$), «число вызовов бригад СМП» ($r=0,77$; $p<0,05$), «одышка» ($r=0,95$; $p<0,05$), «одышка (mMRS)» ($r=0,89$; $p<0,05$), «кашель» ($r=0,69$; $p<0,05$), «общий показатель (CCQ)» ($r=0,70$; $p<0,05$), «симптомы (CCQ)» ($r=0,69$; $p<0,05$), «функциональный статус (CCQ)» ($r=0,80$; $p<0,05$);

- обратную сильную корреляционную связь с показателями «ОФВ₁» ($r=-0,87$; $p<0,05$), «ТШХ» ($r=-0,80$; $p<0,05$), «прирост ОФВ₁» ($r=-0,69$; $p<0,05$), «РФ» ($r=-0,88$; $p<0,05$), «ФА» ($r=-0,90$; $p<0,05$), «ОЗ» ($r=-0,70$; $p<0,05$), «СА» ($r=-0,70$; $p<0,05$), «ЖС» ($r=-0,88$; $p<0,05$), «ПЗ» ($r=-0,80$; $p<0,05$), «РЭ» ($r=-0,71$; $p<0,05$);

- прямую корреляционную связь средней силы с показателями «мокрота» ($r=0,60$; $p<0,05$), «психический статус (CCQ)» ($r=0,60$; $p<0,05$), «влияние заболевания (SGRQ)» ($r=0,80$; $p<0,05$), «САТ» ($r=0,60$; $p<0,05$), «Б» ($r=-0,60$; $p<0,05$);

- обратную корреляционную связь средней силы с показателем «Б» ($r=-0,60$; $p<0,05$).

Показатель профиля адипоцитокинов – средние значения адипонектина имели:

- прямую сильную корреляционную связь с показателями «ОФВ₁» ($r=0,90$; $p<0,05$), «ТШХ» ($r=0,75$; $p<0,05$), «прирост ОФВ₁» ($r=0,67$; $p<0,05$), «РФ» ($r=0,81$; $p<0,05$), «ФА» ($r=0,94$; $p<0,05$), «ЖС» ($r=0,91$; $p<0,05$), «ОЗ» ($r=0,67$; $p<0,05$), «СА» ($r=0,74$; $p<0,05$), «ПЗ» ($r=0,79$; $p<0,05$), «РЭ» ($r=0,69$; $p<0,05$);

- обратную сильную корреляционную связь с показателями «число госпитализаций» ($r=-0,70$; $p<0,05$), «число вызовов бригад СМП» ($r=-0,80$; $p<0,05$), «одышка» ($r=-0,94$; $p<0,05$), «одышка (mMRS)» ($r=-0,90$; $p<0,05$), «кашель» ($r=-0,71$; $p<0,05$), «общий показатель (CCQ)» ($r=-0,74$; $p<0,05$),

«симптомы (CCQ)» ($r=-0,65$; $p<0,05$), «функциональный статус (CCQ)» ($r=-0,81$; $p<0,05$), «активность (SGRQ)» ($r=-0,81$; $p<0,05$); «общее КЖ (SGRQ)» ($r=-0,70$; $p<0,05$);

- прямую корреляционную связь средней силы с показателем «Б» ($r=0,57$; $p<0,05$);

- обратную корреляционную связь средней силы с показателями «мокрота» ($r=-0,55$; $p<0,05$), «психический статус (CCQ)» ($r=-0,59$; $p<0,05$), «CAT» ($r=-0,51$; $p<0,05$), «влияние заболевания (SGRQ)» ($r=-0,54$; $p<0,05$).

Результаты проведенного корреляционного анализа демонстрируют, у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа на неблагоприятное, более тяжелое течение основного заболевания с выраженной клинической симптоматикой ХОБЛ и ее значительным влиянием на физическое и эмоциональное здоровье и самочувствие пациентов, выраженным влиянием заболевания на повседневную деятельность пациентов, низкими показателями спирометрии, толерантности к ФН влияют нарушение углеводного обмена (повышенный уровень HbA1c), активность системного воспалительного ответа (повышенный уровень провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и сниженный уровень противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-10), повышенный уровень орексигенного гормона – лептина, сниженный уровень анорексигенного гормона – адипонектина, что оказывает отрицательное влияние на общее состояние здоровья пациентов, ухудшая физическое, эмоциональное самочувствие, ограничивая физическую, повседневную активность, отражаясь на психосоциальной адаптации, эмоциональном фоне пациентов, приводя к ухудшению КЖ, физического и психосоциального статуса пациентов с ХОБЛ.

3.7. Выводы третьей главы

1. Статистически достоверно тяжелее протекает основное заболевание у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа с частыми обострениями, вызовами бригад СМП, госпитализациями, выраженными клиническими симптомами ХОБЛ.

2. Одышка в большей степени влияет на физическую активность пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа.
3. Клинические симптомы ХОБЛ в большей степени влияют на физическое, эмоциональное самочувствие, здоровье пациентов с сопутствующим СД 2 типа.
4. Тяжелое течение ХОБЛ с выраженной симптоматикой в большей степени влияет на повседневную активность и жизнедеятельность пациентов с сопутствующим СД 2 типа.
5. Нарушения бронхиальной проходимости с достоверно более низкими показателями спирометрии характерно для пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа.
6. Выраженность системного воспалительного ответа у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа достоверно выше и заключается в повышенном уровне показателей провоспалительного профиля и низком уровне показателей противовоспалительного профиля.
7. Профиль адипоцитокинов изменен у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа в сторону повышения уровня лептина и снижения уровня адипонектина.
8. Достоверно более низкая толерантность к ФН у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа.
9. Выраженные респираторные нарушения, характерные для ХОБЛ, статистически достоверно ограничивают физическую активность, повседневную и трудовую деятельность, обуславливают негативное восприятие болезни, психосоциальную дезадаптацию пациентов с сопутствующим СД 2 типа.
10. У пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа достоверно низкое КЖ.
11. Нарушения углеводного обмена (повышенный уровень HbA1c), активность системного воспалительного ответа (повышенный уровень провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и сниженный уровень противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-10), повышенный уровень орексигенного гормона – лептина, сниженный уровень анорексигенного гормона – адипонектина коррелируют с тяжелым течением ХОБЛ с частыми обостре-

ниями, вызовами бригад СМП, госпитализациями, выраженной клинической симптоматикой ХОБЛ и ее значительным влиянием на физическое и эмоциональное здоровье и самочувствие пациентов, выраженным влиянием ХОБЛ на повседневную деятельность пациентов, низкими показателями спирометрии, низкой толерантностью к ФН, низкими значениями показателей КЖ.

12. Разработанный способ прогнозирования обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа позволяет прогнозировать частоту обострений основного заболевания (низкий риск, высокий риск) в течение ближайшего года наблюдения.

Глава 4. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РОФЛУМИЛАСТА И ЛЕГОЧНОЙ ПРОГРАММЫ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

4.1. Анализ динамики показателей особенностей течения, клинической картины, спирометрии, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов, толерантности к физическим нагрузкам, качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2 типа

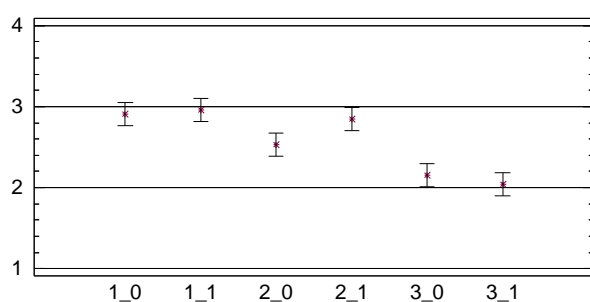
Через 12 месяцев наблюдения у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа, которым на фоне стандартной медикаментозной терапии заболеваний был назначен прием рофлумиласта и ЛПР, выявлена статистически значимая динамика ряда исследуемых клинических, лабораторных и инструментальных показателей, свидетельствующая о выраженных положительных изменениях соматического статуса, КЖ данной категории пациентов, по сравнению с пациентами с ХОБЛ и СД 2 типа, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, и статистически достоверной динамики исследуемых показателей получено не было.

Так, в группе пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПР через 12 месяцев достоверно уменьшились частота обострений заболевания, вызовов бригад СМП, госпитализаций ($F=92,83$; $p=0,0000$), ($F=67,82$; $p=0,0000$ (табл. 42, рис. 32).

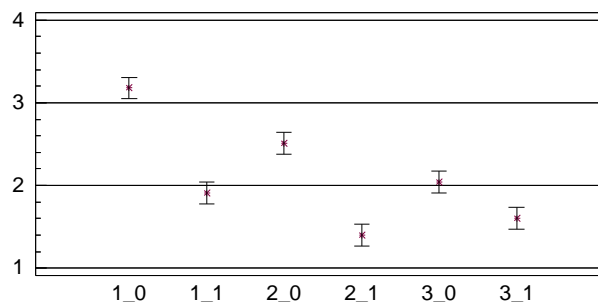
Динамика числа обострений, вызовов бригад СМП госпитализаций в группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, была статистически незначима ($p > 0,05$) (табл. 40, рис. 32).

Динамика числа обострений, вызовов бригад СМП, госпитализаций

Показатели, раз в год	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
Обострения	2,53±0,12	2,86±0,09	2,51±0,11	1,40±0,07*
Вызовы бригад СМП	2,91±0,08	2,95±0,11	3,17±0,12	1,91±0,06*
Госпитализации	2,07±0,11	2,16±0,10	2,04±0,09	1,60±0,09*



Пациенты с ХОБЛ и СД на фоне стандартного лечения



Пациенты с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПР

Рис. 32 Средние значения числа обострений (1), вызовов бригад СМП (2), госпитализаций (3) и их 95%-доверительные интервалы в исследуемых группах (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

Табл. 42 и рис. 33 демонстрируют, у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПР отмечена значимая положительная динамика субъективной оценки степени выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ по ВАШ: одышка – в 1,5 раза, т.е. с $5,77 \pm 0,16$ до $3,97 \pm 0,12$ баллов ($F=77,52$; $p=0,0000$), кашель – в 1,5 раза, т.е. с $5,93 \pm 0,11$ до $3,84 \pm 0,15$ баллов, ($F=153,80$; $p=0,0000$), мокрота – в 1,7 раза, т.е. с $3,84$ до $2,20 \pm 0,08$ баллов ($F=90,58$; $p=0,0000$).

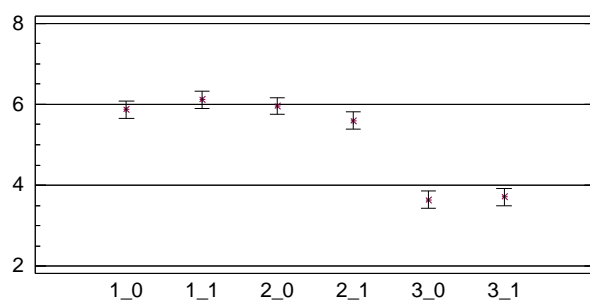
Динамика субъективной оценки степени выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ по ВАШ в группе пациентов с ХОБЛ и СД, кото-

рые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, была статистически незначима ($p > 0,05$) (табл. 41, рис. 33).

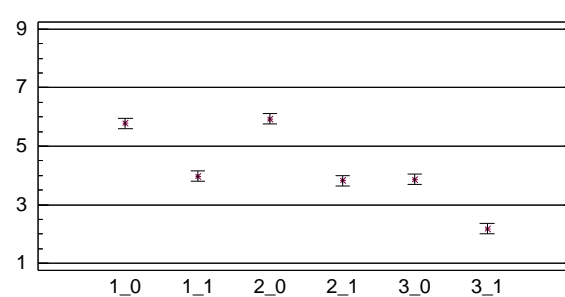
Таблица 41

Динамика выраженности симптомов ХОБЛ

Показатели, баллы	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
Одышка	5,86±0,16	6,11±0,14	5,77±0,16	3,97±0,12*
Кашель	5,96±0,18	5,60±0,13	5,93±0,11	3,82±0,13*
Мокрота	3,64±0,12	3,71±0,15	3,84±0,15	2,20±0,08*



Пациенты с ХОБЛ и СД на фоне
стандартного лечения



Пациенты с ХОБЛ и СД на фоне
приема рофлумиласта и ЛПР

Рис. 33 Средние значения одышки (1), кашля (2), мокроты (3) их 95%-доверительные интервалы у больных в исследуемых группах (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

Достоверно в 1,5 раза уменьшилась степень тяжести одышки по данным шкалы mMRC у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПР ($F=54,26$; $p=0,0000$) (табл. 42, рис. 34).

Динамика степени тяжести одышки по шкале mMRC в группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, была статистически незначима ($p > 0,05$) (рис. 34).

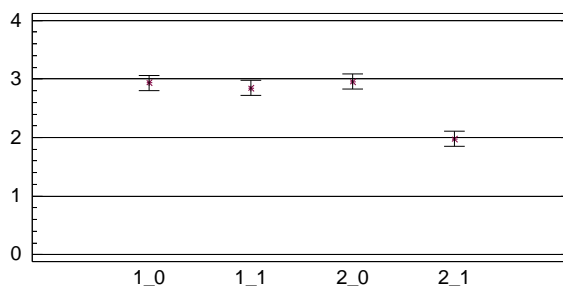
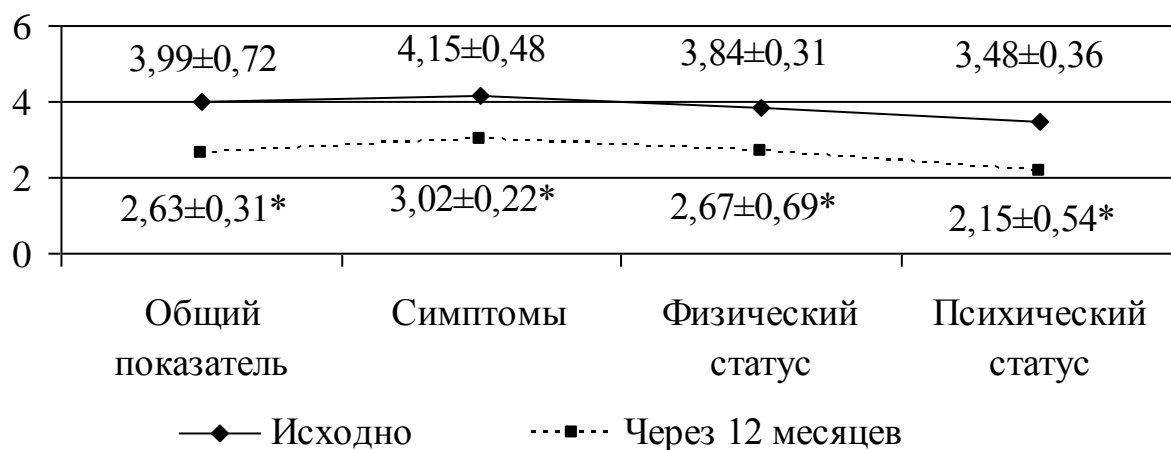


Рис. 34 Средние значения выраженности одышки по шкале mMRC и их 95%-доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ и СД у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного лечения (1) и на фоне приема рофлумапта и ЛПР (2) (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

По результатам опросника ССQ у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумапта и ЛПР статистически значимо изменились показатели: «Общий показатель» и «Симптомы», «Функциональный статус» и «Психический статус» ($F=45,78$; $p=0,0000$ и $F=110,21$; $p=0,0020$), ($F=37,23$; $p=0,0000$ и $F=33,19$; $p=0,0001$) (рис. 35).

Динамика результатов опросника ССQ в группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, была статистически незначима ($p > 0,05$) (рис. 36).



* – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными

Рис. 35 Динамика показателей опросника ССQ у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумапта и ЛПР

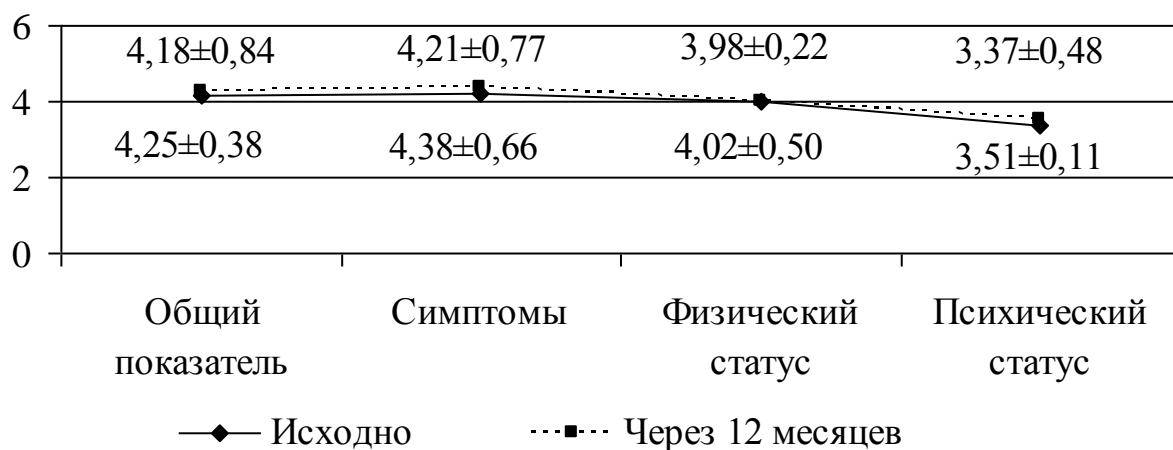


Рис. 36 Динамика показателей опросника ССQ у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного лечения

Анализ полученных через 12 месяцев показателей спирометрии у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПР и у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного лечения достоверных различий спирометрии не выявил ($p > 0,05$) (табл. 41).

Таблица 41

Спирометрия

Показатели	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
ЖЕЛ, %	61,98±1,99	62,41±1,06	60,23±1,46	62,55±1,43
ФЖЕЛ, %	67,21±1,89	66,88±1,02	68,86±1,47	73,25±1,59
Индекс Тиффно, %	60,29±1,89	59,55±1,22	59,29±1,66	58,32±1,11
ОФВ ₁ , %	59,68±1,27	57,61±1,89	59,44±1,32	59,62±1,47
ПОС, %	51,40±1,59	50,99±1,22	52,31±1,80	53,24±1,87
МОС ₇₅ , %	35,02±1,57	36,46±1,66	36,62±1,28	36,21±1,87
МОС ₂₅ , %	35,55±1,87	36,40±1,44	35,99±1,63	34,94±1,25
МОС ₅₀ , %	33,54±1,69	33,14±1,75	32,74±1,43	32,35±1,69

Показатели	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
Прирост ОФВ ₁ после бронхолитической пробы, мл	61,36±1,59	62,63±1,87	60,19±1,42	61,24±1,56

Анализ полученных через 12 месяцев результатов биохимического анализа сыворотки крови у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПР и у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного медикаментозного лечения заболеваний достоверных различий уровня HbA1c не выявил ($p > 0,05$).

Следует подчеркнуть, у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПР получена динамика исследуемого показателя с тенденцией к статистически значимой на 0,15% ($F=3,70$; $p=0,0575$) (табл. 42, рис. 37).

Таблица 42

Оценка углеводного обмена

Показатель, %	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
HbA1c	7,48±0,07	7,58±0,06	7,51±0,08	7,36±0,05

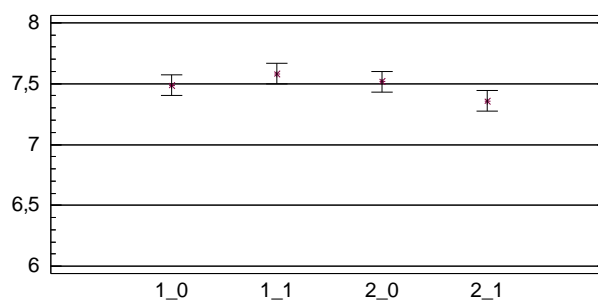


Рис. 37 Средние значения уровня HbA1c и их 95%-доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного лечения (1) и на фоне приема рофлумаиаста и ЛПР (2) (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

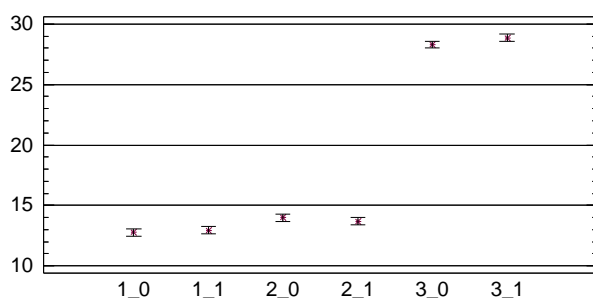
У пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумаиаста и ЛПР получено значимое изменение показателей провоспалительного профиля: ИЛ-6 – в 1,3 раза ($F=100,04$; $p=0,0000$), ИЛ-8 – в 1,2 раза ($F=54,21$; $p=0,0000$) и ФНО- α – в 1,2 раза ($F=281,43$; $p=0,0000$) (табл. 43, рис. 38).

Динамика показателей провоспалительного профиля в группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, была статистически незначима ($p > 0,05$) (табл. 43, рис. 38).

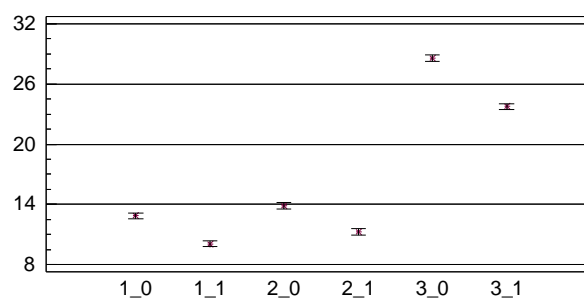
Таблица 43

Динамика показателей провоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумаиаст ЛПР
ИЛ-6	12,75±0,21	12,93±0,19	12,84±0,20	10,07±0,19*
ИЛ-8	13,97±0,17	13,68±0,18	13,84±0,17	11,26±0,30*
ФНО- α	28,31±0,23	28,86±0,25	28,60±0,22	23,76±0,19*



Пациенты с ХОБЛ и СД на фоне
стандартного лечения



Пациенты с ХОБЛ и СД на фоне
приема рофлумиласта и ЛПР

Рис. 39 Средние значения ИЛ-6 (1), ИЛ-8 (2), ФНО- α (3) их 95%-
доверительные интервалы у больных в исследуемых группах
(индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

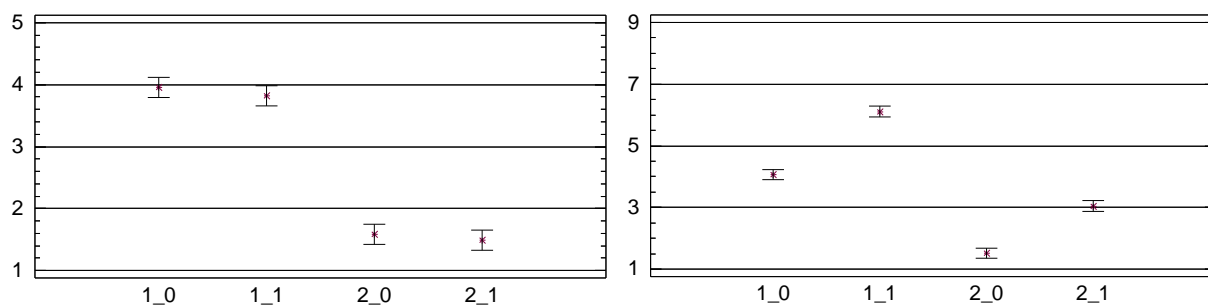
У пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПР получено значимое изменение показателей противовоспалительного профиля: ИЛ-4 – в 1,5 раза ($F=107,14$; $p=0,0000$), ИЛ-10 – в 2,0 раза ($F=125,29$; $p=0,0000$) (табл. 45, рис. 40).

Динамика показателей противовоспалительного профиля в группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, была статистически незначима ($p > 0,05$) (табл. 45, рис. 40).

Таблица 45

Динамика показателей противовоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
ИЛ-4	3,95±0,13	3,82±0,14	4,06±0,14	6,11±0,13*
ИЛ-10	1,58±0,09	1,48±0,09	1,51±0,08	3,04±0,11*



Пациенты с ХОБЛ и СД на фоне
стандартного лечения

Пациенты с ХОБЛ и СД на фоне
приема рофлумиласта и ЛПП

Рис. 40 Средние значения ИЛ-4 (1), ИЛ-10 (2) их 95%-доверительные интервалы у больных в исследуемых группах (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

Анализ, полученного через 12 месяцев профиля адипоцитокинов у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПП, показал значимое снижение в 1,3 раза лептина ($F=67,15$; $p=0,0002$) и увеличение в 1,7 раза адипонектина ($F=125,29$; $p=0,0000$) (табл. 46, рис. 41-42).

У пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного медикаментозного лечения заболеваний достоверных различий уровней лептина, адипонектина выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 46, рис. 41-42).

Таблица 46

Показатели профиля адипоцитокинов

Показатели	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПП
Лептин, нг/дл	35,57±1,24	35,68±1,21	35,64±1,23	28,73±1,21*
Адипонектин, мг/мл	1,64±0,08	1,58±0,07	1,68±0,09	2,91±0,09*

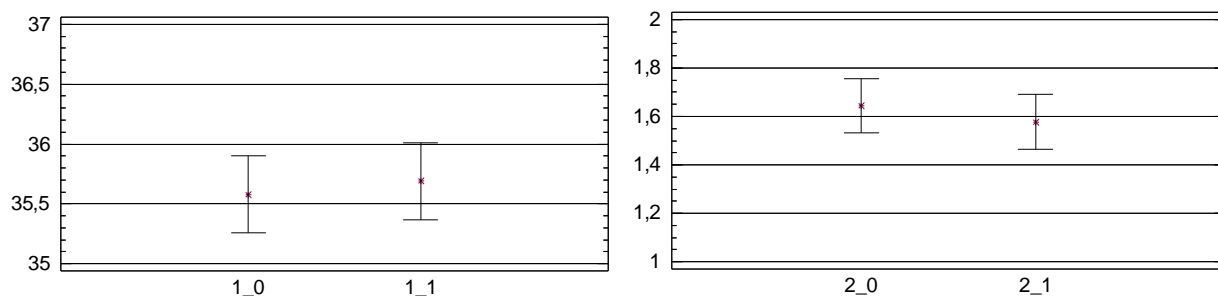


Рис. 41 Средние значения лептина (1), адипонектина (2) и их 95%-
 доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ и СД
 на фоне стандартного лечения
 (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

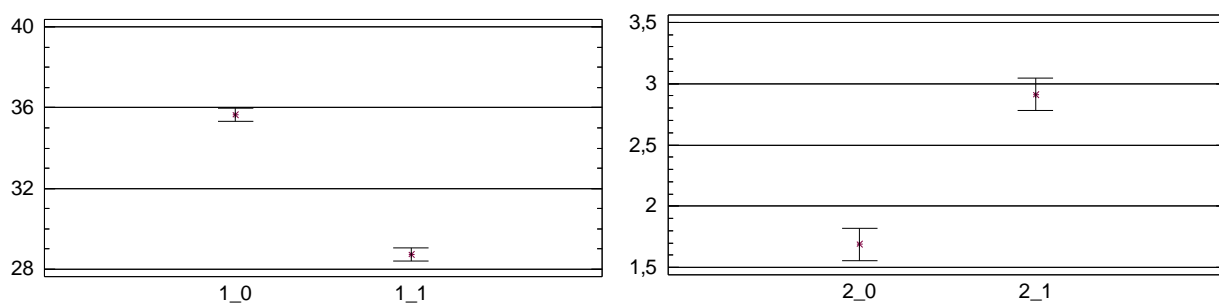


Рис. 42 Средние значения лептина (1), адипонектина (2) и их 95%-
 доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ и СД
 на фоне приема рофлумапта и ЛПР
 (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

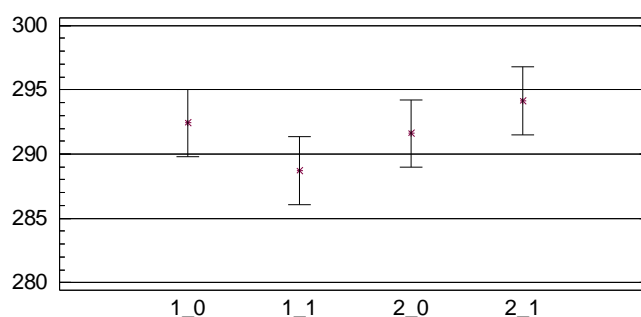


Рис. 43 Средние значения ТШХ и их 95%-доверительные интервалы
 у пациентов с ХОБЛ и СД у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного
 лечения (1) и на фоне приема рофлумапта и ЛПР (2)
 (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

Анализ данных ТШХ через 12 месяцев у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПР и у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного лечения достоверных различий исследуемого показателя не выявил ($p > 0,05$) (рис. 43).

У пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПР отмечена достоверная положительная динамика результата САТ на 5,89 баллов, т.е. с $27,11 \pm 0,35$ до $21,22 \pm 0,30$ баллов ($F=55,26$; $p=0,0000$) (табл. 50, рис. 44).

Динамика результата САТ в группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, была статистически незначима: с $27,20 \pm 0,42$ до $27,67 \pm 0,45$ баллов ($p > 0,05$) (рис. 44).

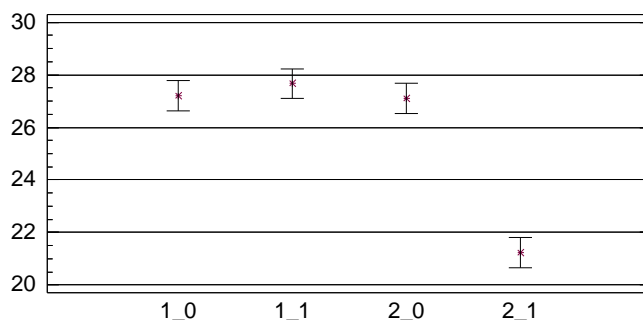
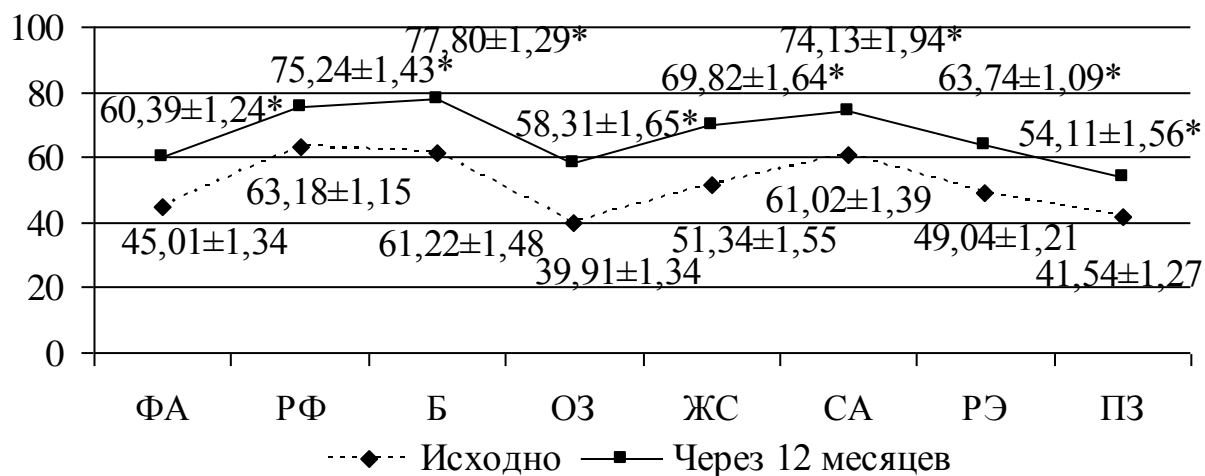


Рис. 44 Средние значения результата САТ и их 95%-доверительные интервалы у пациентов с ХОБЛ и СД у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного лечения (1) и на фоне приема рофлумиласта и ЛПР (2) (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

Анализ показателей КЖ по результатам опросника SF-36 через 12 месяцев также показал статистически значимые различия между пациентами с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПР и пациентами с ХОБЛ и СД на фоне стандартного медикаментозного лечения заболеваний.

У пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПР получена достоверная динамика показатели физического и психосоциального статуса: РФ и ФА, ОЗ и Б, СА и ЖС, ПЗ и РЭ ($F=34,77$; $p=0,0000$ и $F=28,21$; $p=0,0001$), ($F=95,67$; $p=0,0020$ и $F=101,34$; $p=0,0000$), ($F=88,32$; $p=0,0003$ и $F=26,11$; $p=0,0004$), ($F=65,72$; $p=0,0000$ и $F=65,91$; $p=0,0000$) (рис. 45).

Динамика показателей КЖ по результатам опросника SF-36 в группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, была статистически незначима ($p > 0,05$) (рис. 46).



* – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными

Рис. 45 Динамика КЖ по опроснику SF-36 у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумапта и ЛПР

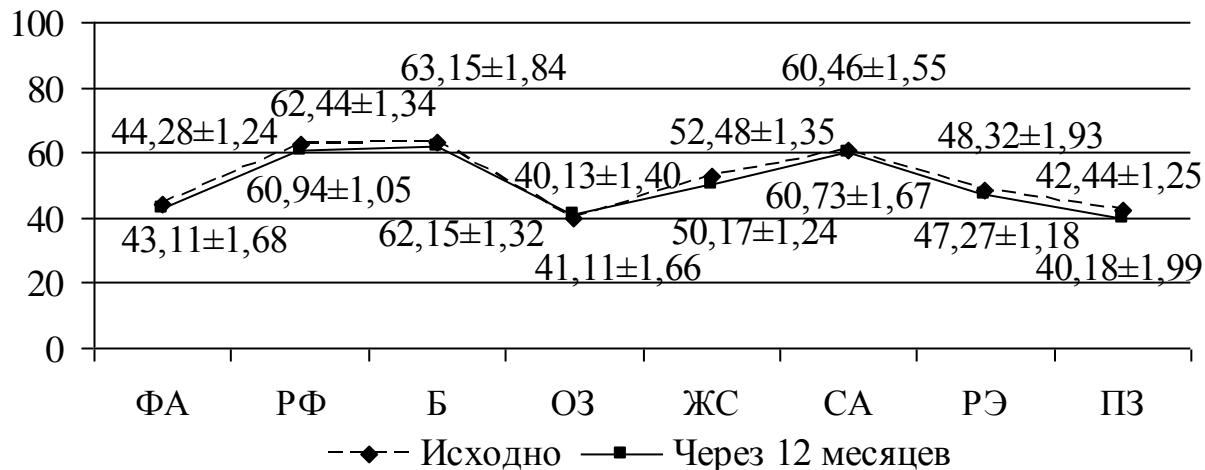
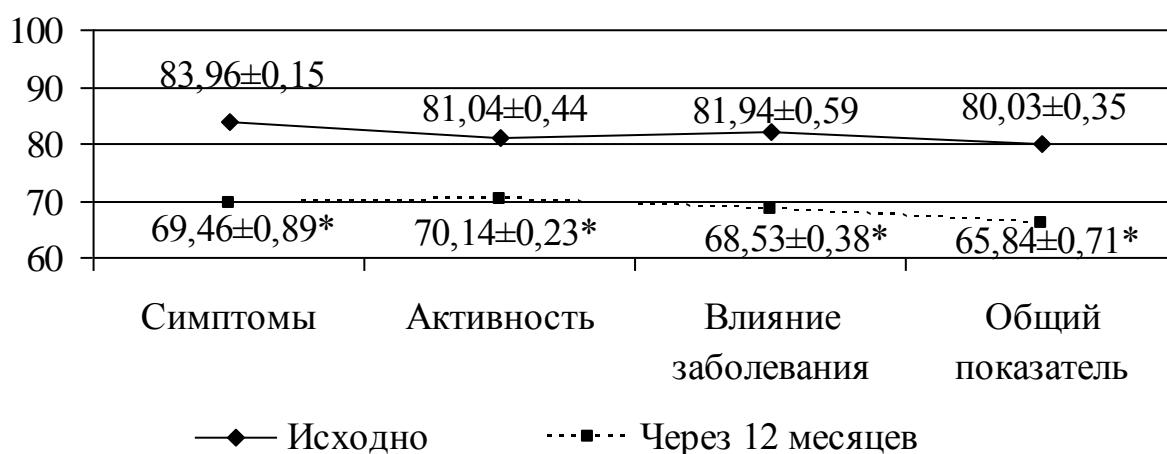


Рис. 46 Динамика КЖ по опроснику SF-36 у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного лечения

Анализ параметров КЖ, полученных по результатам опросника SGRQ, показал статистически значимые различия через 12 месяцев между пациентами с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумапта и ЛПР и пациентами с ХОБЛ и СД на фоне стандартного медикаментозного лечения заболеваний.

Так, в группе пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумаиаста и ЛПР достоверно улучшились оцениваемые по опроснику SGRQ параметры КЖ: «Активность» и «Симптомы» на 10,90 и 14,50 баллов ($F=23,14$; $p=0,0001$ и $F=67,23$; $p=0,0001$), «Общее КЖ» и «Влияние заболевания» на 14,19 и 13,41 баллов ($F=122,71$; $p=0,0004$ и $F=47,01$; $p=0,0000$) (рис. 47).

Динамика результатов опросника SGRQ в группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, была статистически незначима ($p > 0,05$) (рис. 48).



* – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными

Рис. 47 Динамика КЖ по опроснику SGRQ у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумаиаста и ЛПР



Рис. 48 Динамика КЖ по опроснику SGRQ у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного лечения

Следует отметить, интенсивные беседы о вреде курения, активная мотивация пациентов к прекращению курения в ходе проведения групповых занятий и при каждом контакте в период наблюдения, а также индивидуально подобранная никотинзаместительная терапия способствовали отказу от курения в группе пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа, включенных в ЛПР ($\chi^2=6,67$; $p=0,0357$). Бросили курить 12 пациентов (26,6%) (табл. 48). В группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, отношение к курению не изменилось ($p>0,05$).

Таблица 48

Отношение к курению

Показатели	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45				Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45			
	исходно		через 12 месяцев		исходно		рофлумиласт ЛПР	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Курящие	34	75,6	34	75,6	33	73,3	21	46,7
Бросившие курить	10	22,2	10	22,2	12	26,7	24	53,3
Никогда не курившие	1	2,2	1	2,2	-	-	-	-

4.2. Обсуждение полученных результатов

Распространенность СД – 6,0-10,0% среди трудоспособного взрослого населения и 8,9-16,0% – среди людей пожилого возраста. Старение населения, повышение распространенности гиподинамии, ожирения, употребление рафинированной пищи во всех странах мира к 2025 г. приведет к тому, что СД будут страдать более 300 млн. человек. На долю СД 2 типа приходится до 97,0% всех случаев СД (Каминский А.В., 2012; Bray G.A. и соат., 2012).

Общие патогенетические механизмы обуславливают развитие и ХОБЛ и СД, влияя на уровень заболеваемости и смертности (Шойхет Я.Н. и соавт., 2008; Верткин А.Л. и соавт., 2014; Rogala В. и соавт., 2013).

Для пациентов с ХОБЛ и СД характерна высокая частота обострений, госпитализации, выраженная клиническая картина основного заболевания с низкими показателями спирометрии. У пациентов с ХОБЛ и СД высокие значения показателей провоспалительного профиля (ИЛ-6,-8, ФНО- α), низкие значения показателей противовоспалительного профиля (ИЛ-4,-10), высокий уровень лептина, низкий уровень адипонектина, низкая переносимость ФН, низкое КЖ пациентов (Суркова Е.А. и соавт., 2010; Кобылянский В.И. и соавт., 2014; Song Y. и соавт., 2010; Rogliani P. и соавт., 2014).

Для пациентов с ХОБЛ и СД целесообразно включение в схемы стандартного лечения патогенетической терапии.

В патогенезе ХОБЛ выделяют ряд звеньев, ключевым из которых является фосфодиэстераза 4-го типа (ФДЭ-4). ФДЭ-4 – это фермент, который регулирует в провоспалительных, иммунных клетках метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), катализирует переход цАМФ в АМФ – неактивную форму. ФДЭ состоит из 11 изоформ, однако, именно ФДЭ-4 – цАМФ-специфическая и преобладающая изоформа, экспрессируемая провоспалительными, иммунными клетками, и являющаяся при ХОБЛ регулятором метаболизма цАМФ во всех структурных и провоспалительных клетках. При ингибировании ФДЭ-4 наблюдается повышение внутриклеточной цАМФ и ослабление дисфункции лейкоцитов, эндотелиальных клеток, клеток легочной васкулярированной гладкой мускулатуры, эпителиальных клеток дыхательных путей, фибробластов (Айсанов З.Р. и соавт., 2011; Синопальников А.И. и соавт., 2012; Hatzelmann A. и соавт., 2010).

К селективным ингибиторам ФДЭ-4 относится рофлумиласт, который способствует уменьшению активности клеток, участвующих в развитии воспаления при ХОБЛ (Rabe K.F., 2011; Taegtmeyera A.B. и соавт., 2012).

Доказана высокая эффективность рофлумиласта в отношении снижения многих провоспалительных маркеров, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , СРБ и фибриногена (Авдеев С.Н., 2013; F. Sabatini и соавт., 2010; Field S.K., 2011), а также снижения частоты возникновения тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо соответственно (Rennard S.I. и соавт., 2011).

Доказано влияние рофлумиласта на толерантность к глюкозе и продукцию инсулина и глюкагона. Рофлумиласт влияет на метаболизм глюкозы у больных с впервые выявленным СД 2 типа без ХОБЛ, способствуя снижению уровня гликозилированного гемоглобина и улучшению показателей, отражающих уровень толерантности к глюкозе (Vollert S. и соавт., 2012; Wouters E.F. и соавт., 2012).

Для пациентов с ХОБЛ и СД целесообразно разрабатывать программы реабилитации, включающие обучение, в ходе которого раскрываются основные актуальные вопросы и проблемы, связанные с ХОБЛ и СД – факторы риска, общие механизмы развития, критерии диагностики, подходы к лечению и профилактики, а также меры, направленные на отказ от курения или снижения интенсивности курения у пациентов, комплексы физических тренировок, сочетающие общие физические и дыхательные упражнения, диетические рекомендации.

В многочисленных отечественных и международных клинических исследованиях показана высокая эффективность ЛПР для пациентов с ХОБЛ.

Групповое обучение пациентов с ХОБЛ повышает эффективность лечебно-профилактических мероприятий, снижает количество, длительность и тяжесть обострений заболеваний, число госпитализаций, способствует повышению уровня знаний пациентов о своем заболевании, совершенствованию практических навыков, повышению комплаентности пациентов, улучшению КЖ пациентов (Ноников В.Е., 2010; Кожевникова С.А., 2014; Орлов М.А., 2015; Seymour J.M. и соавт., 2010; Moatary M.S., 2010).

Отказ от курения для пациентов с ХОБЛ должен быть первоочередным и обязательным мероприятием в успешном лечении и профилактики заболевания. Отказ от курения доказано снижает риск развития и прогрессирования ХОБЛ. Наиболее эффективные способы отказа от курения – интенсивные беседы медицинского персонала и никотинзаместительная терапия (Буржубаева А.К., 2012; Данышбаева А.Б., 2013; Gheffari I. и соавт., 2012; Andreas S. и соавт., 2012).

Задачами физической тренировки являются улучшение функции периферических мышц, улучшение психо-эмоционального состояния больных, уменьшение степени выраженности симптомов заболевания, улучшение деятельности сердечно-сосудистой системы. Для каждого пациента с ХОБЛ должна разрабатываться индивидуальная программа физических тренировок низкой интенсивности с постепенным увеличением времени и объема ФН, при этом контролируя состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем (Кожевникова С.А. и соавт., 2011; Крахмалова Е.О. и соавт., 2013; Исаева Я.В. и соавт., 2015; Paula M.M. и соавт., 2013).

Тренировки дыхательной мускулатуры у пациентов с ХОБЛ способствуют повышению внутрибронхиального давления, тем самым предупреждая экспираторный коллапс бронхов, а также коррекции рестриктивных нарушений, нормализации объемной скорости вдоха и выдоха, увеличению глубины и уменьшению частоты дыхания (Хадарцев А.А. и соавт., 2011; Ху У.Н. и соавт., 2011).

Диетические рекомендации при ХОБЛ оказывают влияние на выраженность интоксикации, мобилизацию защитных свойств организма, улучшение регенеративных способностей дыхательного эпителия, уменьшение экссудации бронхоальвеолярного секрета (Смолянский Б.Л. и соавт., 2010; Ноукс М. и соавт., 2010; Гурвич М.М. и соавт., 2011).

Таким образом, патогенетическая терапия иФДЭ-4 (рофлумиластом) и ЛПР – групповое обучение пациентов с раскрытием основных вопросов, касающихся ХОБЛ и СД, и их сочетанного течения, клинической картины, диа-

гностики, мониторинга заболеваний, с возможностью пользоваться пациентам дополнительными образовательными материалами, мероприятия по мотивации пациентов к отказу от курения или снижению интенсивности курения, дозированные ФН в виде физических тренировок, разработанных с учетом сопутствующего СД 2 типа, диетические рекомендации способствует положительной динамике показателей клинического, лабораторного, инструментального статуса пациентов с ХОБЛ и СД и длительному сохранению полученных результатов после реабилитации.

Сравнительный анализ показателей клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа, которым на фоне стандартной медикаментозной терапии заболеваний был назначен прием рофлумапта и ЛПР, и пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, продемонстрировал статистически достоверные различия исследуемых показателей ($p < 0,05$).

Так, в группе пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумапта и ЛПР через 12 месяцев достоверно в 1,8 раз уменьшилась частота обострений заболевания, в 1,6 раз – вызовов бригад СМП, госпитализаций в 1,3 раза.

В группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, числа обострений, вызовов бригад СМП, госпитализаций статистически значимо не изменилось.

Достоверно уменьшилась субъективная оценка степени выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ по ВАШ: одышка, кашель с мокротой в 1,5; 1,5 и 1,7 раза соответственно.

Достоверно в 1,5 раза уменьшилась степень тяжести одышки по данным шкалы mMRC у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумапта и ЛПР.

По результату ССQ у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумапта и ЛПР статистически значимо изменились показатели «Общий показатель», «Симптомы», «Функциональный статус», «Психический статус» на 1,36; 1,13; 1,17; 1,33 балла.

В группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, статистически значимой динамики субъективной оценки степени выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ по ВАШ, степени тяжести одышки по шкале mMRC, результатов ССQ выявлено не было.

Анализ полученных через 12 месяцев показателей спирометрии у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПП и у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного лечения заболеваний достоверных различий спирометрии не выявил.

По результатам биохимического анализа сыворотки крови у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПП и у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного лечения заболеваний достоверного изменения уровня HbA1c не выявлено. Следует подчеркнуть, у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПП получена динамика исследуемого показателя с тенденцией к статистически значимой на 0,15% ($F=3,70$; $p=0,0575$).

По результатам биохимического анализа сыворотки крови у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПП достоверно изменились оцениваемые показатели – снизились уровни показателей провоспалительного профиля: ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в 1,3; 1,2 и 1,2 раза соответственно, повысились уровни показателей противовоспалительного профиля: ИЛ-4 и ИЛ-10 в 1,5 и 2,0 раза соответственно, изменился профиль адипоцитокинов: снизился уровень лептина в 1,3 раза, вырос уровень адипонектина в 1,7 раза.

В группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, статистически значимой динамики показателей про-, противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов выявлено не было.

Статистически значимого изменения толерантности к ФН по результатам ТШХ у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПП и у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного лечения заболеваний получено не было.

Достоверно изменился результат САТ у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумапта и ЛПР на 5,89 баллов.

Динамика результата САТ в группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, была статистически незначима.

У пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумапта и ЛПР получена достоверная положительная динамика показателей и физического и психосоциального компонента КЖ по опроснику SF-36: РФ и ФА, ОЗ и Б, СА и ЖС, ПЗ и РЭ.

В группе пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумапта и ЛПР достоверно улучшились оцениваемые по опроснику SGRQ параметры КЖ: «Активность» и «Симптомы» на 10,90 и 14,50 баллов, «Общее КЖ» и «Влияние заболевания» на 14,19 и 13,41 баллов.

Динамика показателей КЖ по результатам опросника SF-36 и по результатам опросника SGRQ в группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, была статистически незначима.

Следует отметить, интенсивные беседы о вреде курения, активная мотивация пациентов к прекращению курения в ходе проведения групповых занятий и при каждом контакте в период наблюдения, а также индивидуально подобранная никотинзаместительная терапия способствовали отказу от курения 12 пациентам с ХОБЛ и СД 2 типа, включенных в ЛПР.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа прием рофлумапта и ЛПР, разработанная с учетом сопутствующей соматической патологии, с целью профилактики обострений основного заболевания приводят к снижению частоты обострений, частоты вызовов бригад СМП и госпитализаций, к снижению степени выраженности клинической симптоматики ХОБЛ, к снижению степени тяжести и влияния на состояние здоровья, физическую активность одышки, к снижению степени влияния симптоматики ХОБЛ на эмоциональное и физическое самочувствие больных, трудовую, повседневную дея-

тельность, улучшая эмоциональный фон восприятие заболевания, постанав-
ливая психосоциальную адаптацию больных, к снижению степени активно-
сти системного воспалительного ответа, к улучшению параметров профиля
адипоцитокинов, что способствует повышению КЖ пациентов данной кате-
гории.

4.3. Выводы четвертой главы

1. Прием иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПП у пациентов с ХОБЛ и СД 2
типа способствовали достоверному в 1,8 раз уменьшилась частоты обостре-
ний заболевания, в 1,6 раз – вызовов бригад СМП, госпитализаций в 1,3 раза.

2. Прием иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПП у пациентов с ХОБЛ и СД 2
типа способствовали статистически значимому снижению степени выражен-
ности основных клинических симптомов ХОБЛ и их влияния на здоровье па-
циентов.

3. Прием иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПП у пациентов с ХОБЛ и СД 2
типа способствовали снижению уровня HbA1c на 0,15% с тенденцией к ста-
тистически значимой.

4. Прием иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПП у пациентов с ХОБЛ и СД 2
типа способствовали статистически значимому снижению активности си-
стемного воспалительного ответа в виде снижения уровня показателей про-
воспалительного профиля – ИЛ-6 в 1,3; ИЛ-8 в 1,2; ФНО- α в 1,2 раза и по-
вышения уровня показателей противовоспалительного профиля – ИЛ-4 в 1,5;
ИЛ-10 в 2,0 раза.

5. Прием иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПП у пациентов с ХОБЛ и СД 2
типа способствовали статистически значимому изменению профиля адипо-
цитокинов в виде снижения уровня лептина в 1,3 раза, повышению уровня
адипонектина в 1,7 раза.

6. Прием иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПП типа способствовали стати-
стически значимому снижению степени влияния ХОБЛ на КЖ пациентов с
сопутствующим СД 2 типа.

7. Прием иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа, способствующие статистически значимой положительной динамике течения ХОБЛ, степени выраженности клинических симптомов заболевания и их влияния на здоровье пациентов, позволили повысить КЖ данной категории пациентов.

8. Интенсивные беседы о вреде курения, активная мотивация пациентов к прекращению курения способствовали достоверному отказу от курения 12 пациентам с ХОБЛ и СД 2 типа.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХОБЛ с СД 2 типа статистически достоверно тяжелее протекает основное заболевание с частыми обострениями, вызовами бригад СМП, госпитализациями, выраженными клиническими симптомами ХОБЛ, влияющих на физическую, повседневную активность и жизнедеятельность, физическое, эмоциональное самочувствие, здоровье пациентов, низкими показателями спирометрии, высокой активностью системного воспалительного ответа, измененным профилем адипоцитокинов, низкой переносимостью ФН, что обуславливает негативное восприятие болезни, психосоциальную дезадаптацию пациентов, низкое КЖ.

2. Нарушения углеводного обмена (повышенный уровень HbA1c), активность системного воспалительного ответа (повышенный уровень провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и сниженный уровень противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-10), повышенный уровень орексигенного гормона – лептина, сниженный уровень анорексигенного гормона – адипонектина коррелируют с тяжелым течением ХОБЛ с частыми обострениями, вызовами бригад СМП, госпитализациями, выраженной клинической симптоматикой ХОБЛ и ее значительным влиянием на физическое и эмоциональное здоровье и самочувствие пациентов, выраженным влиянием ХОБЛ на повседневную деятельность пациентов, низкими показателями спирометрии, низкой толерантностью к ФН, низкими значениями показателей КЖ.

3. Разработанный способ прогнозирования обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа позволяет прогнозировать частоту обострений основного заболевания (низкий риск, высокий риск) в течение ближайшего года наблюдения.

4. Через 12 месяцев наблюдения у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа на фоне приема иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР достоверно уменьшились частота обострений заболевания, вызовов бригад СМП, госпитализаций, отмечена достоверная положительная динамика степени выраженности клинических симптомов ХОБЛ и их влияния на здоровье пациентов, снизился уровень

HbA1c на 0,15% с тенденцией к статистически значимому, статистически значимо снизилась активность системного воспалительного ответа в виде снижения уровня показателей провоспалительного профиля – ИЛ-6 в 1,3; ИЛ-8 в 1,2; ФНО- α в 1,2 раза и повышения уровня показателей противовоспалительного профиля – ИЛ-4 в 1,5; ИЛ-10 в 2,0 раза, статистически значимо изменился профиль адипоцитокинов в сторону снижения уровня лептина в 1,3 раза, повышения уровня адипонектина в 1,7 раза.

5. Через 12 месяцев наблюдения у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа на фоне приема иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР выявлена достоверная положительная динамика КЖ, коррелирующая с улучшением клинических и лабораторных показателей больных.

6. Интенсивные беседы о вреде курения, активная мотивация пациентов к прекращению курения способствовали достоверному отказу от курения 12 пациентам с ХОБЛ и СД 2 типа.

7. Компьютерная программа «Система управления лечебно-диагностическим процессом у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Pulmosys)» позволяет проводить оценку клинической эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий у больных ХОБЛ и СД 2 типа в системе первичной медико-санитарной помощи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Одним из вариантов профилактики обострений, снижения их частоты и длительности у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа может быть сочетание патогенетического лечения иФДЭ-4 (рофлумиласта), назначаемого по схеме: 500 мкг вне зависимости от приема пищи 1 раз в сутки, запивая достаточным количеством жидкости, 2 раза в год в течение 2-х месяцев в осенне-весенний период и ЛПР, разработанная с учетом сопутствующей соматической патологии и включающая групповое обучение, отказ от курения, физические тренировки, диетические рекомендации.

Предложенный нами способ прогнозирования обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа может быть использован для прогнозирования обострений основного заболевания (низкий риск, высокий риск) в течение ближайшего года наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Ш.А. Клинико-функциональная характеристика и медицинская реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях санатория «Шифо»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ш.А. Абдуллоев. – Душанбе, 2014. – 24 с.
2. Абдуллаев Ш.А. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: факторы риска и лёгочная реабилитация / Ш.А. Абдуллаев, С.М. Шукурова, Ш.Ш. Почоджанова // Вестник Авиценны. – 2013. – № 2 (55). – С.160-166.
3. Авдеев С.Н. Применение нового противовоспалительного препарата рофлумиласта у больного хронической обструктивной болезнью легких: описание клинического случая / С.Н. Авдеев // Consilium medicum. – 2013. – Т. 15, № 11. – С. 5-8.
4. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии / С.Н. Авдеев // Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. – 2010. – № 1. – С. 23-28.
5. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких / С.Н. Авдеев. – М.: Атмосфера, 2010. – 160 с.
6. Айсанов З.Р. Ингибитор фосфодиэстеразы 4 рофлумиласт в лечении хронической обструктивной болезни легких / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова, О.Ю. Стулова // Практическая пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 27-32.
7. Алифирова В.М. Современные подходы в ранней диагностике диабетической нейропатии / В.М. Алифирова, Р.Б. Цыренжапова, В.А. Столярова // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – № 4-2. – С. 28-35.
8. Аметов А.С. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / А.С. Аметов, И.О. Курочкин, А.А. Зубков // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 13. – С. 954-959.
9. Амиров Н.Б. Табачная эпидемия: фармакологические возможности борьб / Н.Б. Амиров, Т.И. Андреева // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 28-33.

10. Андриющенко И.В. Комплексный подход к лечению табакокурения и никотиновой зависимости / И.В. Андриющенко, Е.В. Малинина // Врач. – 2012. – № 1. – С. 24-26.
11. Барановский А.Ю. Диетология. Руководство. 4-е изд. / А.Ю. Барановский. – Издательский дом «Питер», 2012. – 1024 с.
12. Биомаркеры как предикторы исходов хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы) / А.В. Будневский [и др.] // Молодой ученый. – 2014. – Т.5, № 64. – С. 125-128.
13. Будневский А.В. Компьютерная система мониторинга хронической обструктивной болезни легких / А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук, А.В. Перцев // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 69-72.
14. Буржубаева А.К. Антисмокиновые программы в условиях производственного предприятия / А.К. Буржубаева, Н.Н. Бримкулов, Д.В. Винников // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2011. – № 4. – С. 40-44.
15. Буржубаева А.К. Особенности табакокурения и эффективность антисмокиновых программ: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.К. Буржубаева. – Бишкек, 2012. – 28 с.
16. Валеев Н.М. Физическая реабилитация больных с заболеваниями органов дыхания: учебно-методические пособие / Н.М. Валеев, Н.Л. Иванова. – М.: 2009. – 105 с.
17. Василенко Л.В. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких и эффективность программы легочной реабилитации в промышленном городе свердловской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Василенко. – Самара, 2010. – 28 с.
18. Верткин А.Л. Как не проиграть бой сигарете? Курение в стадии зависимости – это уже болезнь, которая должна лечиться, и лечиться правильно / А.Л. Верткин, А.С. Скотников // Медицинская газета. – 2011. – № 2. – С. 11-16.
19. Верткин А.Л. Коморбидность / А.Л. Верткин, М.А. Румянцев, А.С. Скотников // Клиническая медицина. – 2012. – № 10. – С. 4-11.

20. Верткин А.Л. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта // А.Л. Верткин, А.С. Скотников, О.М. Губжокова. – Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 34-39.

21. Взаимовлияние ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа: факторы риска и механизмы развития / С.А. Недомолкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 34-38.

22. Визель А.А. Рофлумиласт: истина рождается в споре / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2013. № 3. – С. 39-43.

23. Викторова Е.В. Применение аэробной интервальной физической нагрузки на терренкуре у больных хронической обструктивной болезнью легких в санаторно-курортных условиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Викторова. – Москва, 2015. – 24 с.

24. Гершевич В.М. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторных условиях / В.М. Гершевич. – Омск, 2011. – 13 с.

25. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2016) [Электронный ресурс]. – (<http://www.goldcopd.org>).

26. Гнатюк О.П. Эпидемиология, диагностика и профилактика хронического бронхита и ХОБЛ: медико-социальные и организационно-методические аспекты: автореф. дис. ... док. мед. наук / О.П. Гнатюк. – Хабаровск, 2012. – 404 с.

27. Григорьева Н. Основные принципы физической реабилитации при ХОБЛ / Н. Григорьева, А. Кузнецов, Е. Шарабрин // Врач. – 2010. – № 10. – С. 34-37.

28. Губергриц А.Я. Лечебное питание. Справочное пособие / А.Я. Губергриц, Ю.В. Линецкий. – Издательское объединение «Высшая школа», 2009. – 398 с.
29. Гурвич М.М. Лечебное питание: полный справочник / М.М. Гурвич, Ю.Н. Лященко. – М., 2011. – 797 с.
30. Гурко Г.И. Поэтапная реабилитация при хронической обструктивной болезни легких у пожилых / Г.И. Гурко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 13, № 4-1 (99). – С. 158-161.
31. Данышбаева А.Б. Роль образовательных и антисмокинг-программ в профилактике хронических обструктивных болезней легких / А.Б. Данышбаева // Вестник КазНМУ. – 2013. – № 3 – с. 15-17.
32. Дедов И.И. Государственный регистр больных сахарным диабетом: статус 2014 г. и перспективы развития / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 3 – С. 5-23.
33. Дедов И.И. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: ООО Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2011. – 808 с.
34. Дергачева Е.Н. Основные подходы к профилактике курения в медицинских организациях: методические рекомендации / Е.Н. Дергачева, М.Л. Фомичева. – Новосибирск, 2013. – 92 с.
35. Добрецова Е.А. Изучение затрат на оказание медицинской помощи пациентам с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с курением / Е.А.Добрецова // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 2. – С. 10-17.
36. Емельянов А.В. Современная терапия хронической обструктивной болезни легких / А.В. Емельянов // Лечащий врач. – 2014. – № 8. – С. 23-25.
37. Ермаков Г.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: некоторые аспекты патогенеза, терапии и профилактики: автореф. дис. ... док. мед. наук / Г.И. Ермаков. – Ижевск, 2012. – 27 с.

38. Занозина О.В. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 3. – С. 104-112.

39. Иванова Н.Л. Комплексная реабилитация больных с хронической обструктивной болезнью легких / Н.Л. Иванова // Реабилитационная помощь. – 2010. – №1. – С.43-51.

40. Ивантер Э.В. Основы биометрии: Введение в статистический анализ биологических явлений и процессов. Учебное пособие / Э.В. Ивантер, А.В. Коросов. – Петрозаводск, Изд-во ПетрГУ, 1992. – 168 с.

41. Ильницкий А.Н. Основы физической реабилитации / А.Н. Ильницкий. – Новополюцк: ПГУ, 2009. – 295 с.

42. Исаева Я.В. Системный подход к реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом / Я.В. Исаева, А.В. Будневский, Е.Ю. Малыш // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 4. – С. 38-41.

43. Использование показателя DALY для оценки медико-демографических потерь населения г. Красноярска от смертности, обусловленной хронической обструктивной болезнью легких [Электронный ресурс] / И.П. Артюхов [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – № 6. – (<http://vestnik.mednet.ru>).

44. Каминский А.В. Сахарный диабет: новые взгляды и старые заблуждения часть 4. Современные представления о патогенезе и патогенетической терапии СД 2-го типа / А.В. Каминский // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 6 (46). – С. 37-43.

45. Кароли Н.А. Прогностический индекс HODEH как предиктор риска смерти пациентов с ХОБЛ: материалы временных коллективов / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // От профилактики к высоким технологиям: материалы съезда. 10-й Юбилейный съезд кардиологов и терапевтов ЦФО России. – Рязань. – 2011. – С. 78-84.

46. Княжеская Н.П. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 в терапии хронической обструктивной болезни легких / Н.П. Княжеская // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2012. – № 3. – С. 34-39.
47. Кобылянский В.И. К диагностике нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета у больных хронической обструктивной болезнью легких/ В.И. Кобылянский, Г.Ю. Бабаджанова // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 26-29.
48. Кожевникова С.А. Клиническая эффективность реабилитационных программ у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Кожевникова. – Воронеж, 2011. – 23 с.
49. Кожевникова С.А. Реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы / С.А. Кожевникова // Молодой ученый. – 2014. – № 17. – С. 161-165.
50. Кожевникова С.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и гипертоническая болезнь: особенности клинико-психологического статуса и реабилитации у больных с сочетанной патологией / С.А. Кожевникова, А.В. Будневский // Прикладные информационные аспекты медицины.– 2011. – Т. 14, № 1. – С. 30-38.
51. Колосов В.П. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких / В.П. Колосов, А.Ю. Трофимова, С.В. Нарышкина. – Благовещенск, 2011. – 132 с.
52. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления / А.Л. Верткин [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2014. – №11. – С. 811-816.
53. Котов С.В. Диабетическая нейропатия / С.В. Котов, А.П. Калинин, И.Г. Рудакова. – М.: Миа, 2011. – С. 56-79.

54. Крахмалова Е.О. Пульмонологическая реабилитация больных хроническим обструктивным заболеванием легких / Е.О. Крахмалова, Д.Н. Калашник, И.В. Талалай // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 1. – С. 63-67.
55. Крыжановский В.Л. Диагностика, лечение и реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких в поликлинике / В.Л. Крыжановский, П.С. Кривонос // Медицинская панорама. – 2011. – № 9. – С.56-63.
56. Крючкова О.Н. Эффективные комплексные реабилитационные программы у больных с хронической обструктивной болезнью легких / О.Н. Крючкова, М.А. Бубнова, К.С. Требунский / Крымский терапевтический журнал. – 2015. – № 4 (27). – С. 5-8.
57. Лаптева Е.А. Системные эффекты хронической обструктивной болезни лёгких на этапах ее прогрессирования / Е.А. Лаптева И.М. Лаптева, О.Н. Харевич // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 605-609.
58. Лаптева И.М. Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких / И.М. Лаптева // Медицинские новости. – 2011. – № 2. – С. 129-131.
59. Легочная реабилитация больных ХОБЛ / Я. Старцева [и др.] // Врач. – 2011. – № 3. – С. 60-62.
60. Лечебное питание: современные подходы к стандартизации диетотерапии / В.А. Тутельян [и др.]. – Москва, 2007. – 345 с.
61. Лукашев В.О. Анализ эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения с частыми острыми респираторными инфекциями / В.О. Лукашев, А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 45, № 2.1. – С. 246-250.
62. Маслова О.В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений / О.В. Маслова, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – С. 6-11.
63. Мещерякова Н.Н. Принципы легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.Н. Мещерякова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 2. – С. 27-31.

64. Мухарлямов Ф.Ю. Методика кардиореспираторной тренировки в комплексных программах медицинской реабилитации при хронической обструктивной болезни легких / Ф.Ю. Мухарлямов, М.Г. Сычева, М.А. Рассулова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – № 2. – С. 56-61.
65. Невзорова В.А. Гормоны жировой ткани и состояние статуса питания при хронической обструктивной болезни легких / В.А. Невзорова [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 12. – С. 54-58.
66. Низовцева О.А. Проблемы в лечении ХОБЛ и возможности их устранения / О.А. Низовцева // Трудный пациент. – 2014. – № 4. – С. 32-37.
67. Ноников В.Е. Современные подходы к профилактике обострений ХОБЛ / В.Е. Ноников // Фарматека. – 2010. – № 18-19. – С. 32-34.
68. Ноукс М. Еда для долголетия / М. Ноукс, П. Клифтон. – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2010. – 224 с.
69. Овчаренко С.И. Легочная реабилитация: стратегия при хронической обструктивной болезни легких / С.И. Овчаренко, Я.К. Галецкайте, А.А. Долецкий // Болезни органов дыхания. Consilium Medicum. – 2013. – № 1. – С. 6-10.
70. Организация работы кабинетов отказа от курения в лечебных учреждениях Курской области. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака. Методические рекомендации / Комитет здравоохранения Курской области. ОБУЗ «Центр медицинской профилактики». – Курск, 2013. – 75 с.
71. Орлов М.А. Роль реабилитации в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких / М.А. Орлов // Русский медицинский журнал. Болезни дыхательных путей. – 2015. – № 18. – С. 1080-1083.
72. Особенности цитокиновой регуляции очагового и системного воспаления при ХОБЛ / Е.А. Суркова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, №4/5. – С. 349-354.

73. Павелкин А.Г. Совершенствование патогенетической терапии при осложненных формах диабетической ангиопатии нижних конечностей / А.Г. Павелкин, А.Н. Беляев // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 3. – С. 26-32.

74. Патогенетическая роль диабетической макроангиопатии, возможные варианты коррекции / Черданцев Д.В. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2010. – № 1. – С. 53-57.

75. Плюшкина А.С. Современные представления о популяции α -клеток поджелудочной железы и их роли в патогенезе сахарного диабета / А.С. Плюшкина, М.С. Калигин // Гены & Клетки. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 20-22.

76. Принципы организации пульмошкол для больных хроническими заболеваниями легких / М.М. Илькович [и др.] // Профилактическая медицина. – 2014. – № 5. – С. 24-27.

77. Пронина Е.Ю. Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ (обзор литературы) / Е.Ю. Пронина // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 18-23.

78. Редькин Ю.А. Диабетическая нейропатия: диагностика, лечение и профилактика / Ю.А. Редькин // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 8. – С. 468-472.

79. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ / О.В. Жила [и др.] // Земский врач. – 2012. – № 4. – С. 67-69.

80. Ромашов Б.Б. Особенности патогенеза, клиники и лечения сочетания хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета / Б.Б. Ромашов, Н.В. Полякова // Молодой ученый. – 2015. – № 13. – С. 310-314.

81. Российское респираторное общество: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15-54.

82. Синопальников А.И. Рофлумиласт: новые возможности фармакотерапии ХОБЛ / А.И. Синопальников, А.Г. Романовских // РМЖ. – 2012. – № 26. – С. 1339-1345.
83. Смолянский Б.Л. Лечебное питание / Б.Л. Смолянский, В.Г. Лифляндский. – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2010 – 800 с.
84. Состояние нутритивного статуса и опыт его коррекции при хронической обструктивной болезни легких / В.А. Невзорова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 28-32.
85. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения рофлумиласта в составе комплексной терапии при хронической обструктивной болезни легких / И.С. Крысанов [и др.] // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 2. – С. 23-28.
86. Стародубов В.И. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005-2012 годах / В.И. Стародубов, С.А. Леонов, Д.Ш. Вайсман // Медицина. – 2013. – № 4. – с. 1-30.
87. Сунцов Ю.И. Сравнительная характеристика затрат на лечение СД 2 типа традиционными сахароснижающими средствами и комбинированной терапии Вилдаглиптином / Ю.И. Сунцов, М.В. Шестакова // Поликлиника. – 2011. – № 1. – С. 2-5.
88. Сытник П. Лечебное питание / П. Сытник. – Издательское объединение «Высшая школа», 2007. – 240 с.
89. Течение хронической обструктивной болезни легких при сахарном диабете / Я.Н. Шойхет [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 651-656.
90. Трегубенко Е.В. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Трегубенко, А.С. Климкин // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13, № 7. – С. 26-29.

91. Трисветова Е.Л. Современное представление о хронической обструктивной болезни легких: распространенность, клиника, диагностика, лечение / Е.Л. Трисветова, С.Л. Касенова // Вестник КазНМУ. – 2015. – №1. – С. 182-189.

92. Трофименко И.Н. Взаимосвязь бронхиальной гиперреактивности и воспаления при хронической обструктивной болезни легких / И.Н. Трофименко, Е.В. Батунова, Б.А.Черняк // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 6. – С. 51-54.

93. Трофимова А.Ю. Динамика качества жизни пациентов в процессе обучения в ХОБЛ-школе / А.Ю. Трофимова, В.П. Колосов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 35. – С. 25-29.

94. Федорова Т.Н. Результаты оценки эффективности комплексной реабилитации при хронической обструктивной болезни легких и профессиональном бронхите / Т.Н. Федорова, А.В. Глотов, В.Г. Демченко // Терапевтический архив. – 2010. – №3. – С. 32-36.

95. Хадарцев А.А. Тренировка дыхательной мускулатуры в системе реабилитации / А.А. Хадарцев, М.А. Варфоломеев, М.С. Троицкий // Терапевт. – 2011. – № 8. – С. 20-25.

96. Хамнуева Л.Ю. Диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета. Современные представления и рекомендации: руководство для врачей / Л.Ю. Хамнуева, Л.С. Андреева, О.В. Шагун. – Иркутск: ИГМУ, 2011. – 138 с.

97. Чернушенко Т.И. Эпидемиология табакокурения и других факторов ХОБЛ в промышленном городе Кузбасса: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.И. Чернушенко. – Томск, 2014. – 24 с.

98. Шмелев Е.И. Свежий взгляд на ХОБЛ / Е.И. Шмелев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2011. – № 4. – С. 51-54.

99. Эргешева Л.А. Физическая реабилитация больных ХОБЛ / Л.А. Эргешева // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 46-49.

100. Языкова Т.А. Влияние дыхательно-релаксационного тренинга на психологические резервы пациентов с хроническими соматическими заболеваниями / Т.А. Языкова, Т.А. Айвазян // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2010. – № 3. – С. 10-14.

101. A double-blind trial of a nicotine inhaler for smoking cessation / P. Tonnesen [et al.] // JAMA. – 2013. – N 269. – P. 1268-1271.

102. A phosphodiesterase 4 inhibitor, roflumilast N-oxide, inhibits human lung fibroblast functions in vitro / F. Sabatini [et al.] // Pulm Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 23, N 4. – P. 283-91.

103. Acute exacerbations of COPD are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels / J.A. Wedzicha [et al.] // Thromb Haemost. – 2010. – Vol. 84, N 2. – P. 210-5.

104. Agusti A. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti, R. Faner // Proc Am Thorac Soc. – 2012. – Vol. 9, N 2. – P. 43-6.

105. Air quality influence on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients' quality of life / K.N. Fong [et al.] // Indoor. Air. – 2010. – Vol. 20, N 5. – P. 434-441.

106. Altenburg W.A. Better response in exercise capacity after pulmonary rehabilitation in more severe COPD patients / W.A. Altenburg, J.B. Wempe // Respir. Med. – 2012. – N 5. – P. 694-700.

107. American Diabetes Association, 2015. [Электронный ресурс]. – (<http://www.diabetes.org>).

108. Anderson D. Targeted treatment in COPD: a multi-system approach for a multi-system disease / D. Anderson, W. Macnee // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2009. – N 4. – P. 321-35.

109. Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation? / F. Pitta [et al.] // Chest. – 2011. – Vol. 134, N 2. – P. 273-280.

110. Asthma, COPD, and type 2 diabetes in the Women's Health Study / Y. Song [et al.] // Diab Res Clin Prac. – 2010. – Vol. 90, N 3. – P. 365-71.

111. Bourbeau J. Making pulmonary rehabilitation a success in COPD / J. Bourbeau // *Swiss Med. Wkly.* – 2010. – Vol. 140, N 13. – P. 67-70.

112. Buist S.A. The economic burden of COPD. Proceedings of the satellite symposium N1 «The Impact of COPD» / S.A. Buist // *Int. 9th ERS annual congress.* – 2009. – Vol. 23. – P. 8-11.

113. Burge S. COPD exacerbations: definition and classifications / S. Burge, J.A. Wedzicha // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol. 21. – P. 46-53.

114. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort / A. Agusti [et al.] // *Respir. Res.* – 2010. – Vol. 11. – P. 122-28.

115. Chenna P.R. Outcomes of severe COPD exacerbations requiring hospitalization / P.R. Chenna, D.M. Mannino // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 31, N 3. – P. 286-294.

116. Chung K.F. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction / K.F. Chung, I.M. Adcock // *Eur Res J.* – 2011. – Vol. 31, N 6. – P. 1334-56.

117. Clinical outcomes of expiratory muscle training in severe chronic obstructive pulmonary diseases patients / S. Mota [et al.] // *Respir. Med.* – 2011. – Vol. 101, N 3. – P. 516-524.

118. Coexistence of chronic obstructive pulmonary disease – retrospective analysis / B. Rogala [et al.] // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2007. – Vol. 75, N 3. – P. 230-35.

119. Couillard A. Comorbidities in COPD: a new challenge in clinical practice / A. Couillard, D. Veale, J.F. Muir // *Rev Pneumol Clin.* – 2011. – Vol. 67, N 3. – P. 143-53.

120. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / H.C. Yeh [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 31, N 4. – P. 741-6.

121. DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 / R.A. DeFronzo // *Diabetologia.* – 2010. – Vol. 53. – P. 1270-87.

122. Diabetes among outpatients with COPD attending a university hospital / P. Rogliani [et al.] // *Acta Diabetologica*. – 2014. – Vol. 51, N 6. – P. 933-40.

123. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study / G.A. Bray [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, N 4. – P. 731-37.

124. ECLIPSE, ICGN, and COPD Gene Investigators. Genome-wide association analysis of blood biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease / D.K. Kim [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2012. – N 186. – P. 1238-47.

125. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T.A. Seemungal [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2013. – Vol. 157, N 5. – P. 1418-22.

126. Effect of pulmonary rehabilitation on balance in persons with chronic obstructive pulmonary disease / M.K. Beauchamp [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2012. – Vol. 91, N 9. – P. 1460-1465.

127. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naive, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus / E.F. Wouters [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2012. – Vol. 97, N 9. – P. 1720-25.

128. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in reducing health resources use in chronic obstructive pulmonary disease / M. Rubi [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2011. – Vol. 91, N 3. – P. 364-368.

129. Effects of roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, on body composition in chronic obstructive pulmonary disease / E.F. Wouters [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2010. – N 181. – P. 4473-80.

130. Efficacy of integrative respiratory rehabilitation training in exercise ability and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease in stable phase: a randomized controlled trial / Y.H. Xu [et al.] // *J. Rehabil. Res. Dev.* – 2011. – Vol. 8, N 5. – P. 432-437.

131. Efficacy of roflumilast in patients with a history of frequent exacerbations: Pooled data from pivotal 12'mont studies / E. Bateman [et al.] // European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona. – 2010. – P. 4003-10.

132. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype / J.A. Wedzicha [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 143, N 5. – P. 1302-11.

133. Electrostimulation in the rehabilitation of patients with severe COPD: pertinent or not / A. Couillard [et al.] // Rev. Mal. Respir. – 2010. – Vol. 27, N 2. – P. 113-124.

134. Elrashidi M.Y. Emerging drugs for the treatment of tobacco dependence: 2014 update / M.Y. Elrashidi, J.O. Ebbert // Expert opinion on emerging drugs. – 2014. – Vol. 19, N 2. – P. 243-60.

135. Empowering patients with COPD using Telefon-homecare technology / L. Huniche [et al.] // Stud. Health Technol. Inform. – 2011. – N 128. – P. 48-54.

136. Engstrom G. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study / G. Engstrom, L. Janzon // Diab Med. – 2012. – Vol. 19, N 2. – P. 167-70.

137. Epidemiology of clinical trials in respiratory diseases in Europe and Italy / B. Roberta [et al.] // European Respiratory Journal. – 2015. – Vol. 46, N 59. – P.1154-60.

138. European Lung White Book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe / R. Loddenkemper [et al.] // European Lung Foundation. – 2013. – P. 34-43.

139. Evaluation of professional practice in the management of COPD at Montpellier University Hospital / I. Gheffari [et al.] // Rev. Mal. Respir. – 2012. – Vol. 27, N 5. – P. 457-462.

140. Field S.K. Roflumilast, a novel phosphodiesterase 4 Inhibitor, for COPD patients with a history of exacerbations / S.K. Field // Clin Med Insights: Circul Respir Pulm Med. – 2011. – N 5 – P. 57-70.

141. Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: Vareniclin / J. Foulds // *Int. J Clin Pract.* – 2011. – N 60. – P. 571-576.

142. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380, N 9859. – P. 2095–2128.

143. High glucose enhances responsiveness of human airways smooth muscle via the Rho/ROCK pathway / M. Cazzola [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2012. – Vol. 47, N 4. – P. 509-16.

144. Home respiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. / E. Battaglia [et al.] // *Respirology.* – 2012. – Vol. 11, N 6. – P. 799-804.

145. Improved exercise tolerance can be achieved in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by means of non-pharmacological treatment / P.J. Wijkstra [et al] // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2014. – Vol. 150, N 22. – P. 1213-1217.

146. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas*, 6th ed. International Diabetes Federation, 2013. [Электронный ресурс]. – (<http://www.idf.org>).

147. Jakobsson P. Fat metabolism and its response to infusion of insulin and glucose in patients with advanced COPD / P. Jakobsson, L. Jorfeldt, H. von Schenck // *Clin Physiol.* – 2013. – Vol. 15, N 4. – P. 319-29.

148. Law M.R. Environmental tobacco smoke exposure and ischemic heart disease: an evaluation of the evidence / M.R. Law, J.K. Morris, N.J. Wald // *Br. Med. J.* – 2014. – Vol. 31, N 5. – P. 973-980.

149. Lazarus R. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study / R. Lazarus, D. Sparrow, S.T.Weiss // *Eur Respir J.* – 2012. – Vol. 12, N 3. – P. 641-5.

150. Management of COPD in general practice in Denmark – participating in an educational program substantially improves adherence to guidelines / C.S. Ulrik [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2010. – N 5. – P.73-9.

151. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / S.E. Inzucchi [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, N 6. – P. 1364-79.

152. Mirrakhimov A.E. COPD and glucose metabolism: a bitter sweet symphony / A.E. Mirrakhimov // *Cardiovasc Diabetol.* – 2012. – N 11. – P. 132-36.

153. Moamary M.S. Health care utilization among chronic obstructive pulmonary disease patients and the effect of pulmonary rehabilitation / M.S. Moamary // *Med. Princ. Pract.* – 2010. – Vol. 19, N 5. – P. 373-378.

154. Multivariate models of determinants of health-related quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease / M.L. Moy [et al.] // *JRRD.* – 2012. – Vol. 46, N 5. – P. 643-654.

155. Non-emphysematous COPD is associated with diabetes / C.P. Hersh [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2014. – N 14. – P. 164-9.

156. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD / J.M. Seymour [et al.] // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65, N 5. – P. 423-428.

157. Paula M.M. Critical outcomes in pulmonary rehabilitation: Assessment and evaluation of dyspnea and fatigue / M.M. Paula, C.L. Suzanne // *J. Rehabil. Res. Dev.* – 2013. – Vol. 40, N 5. – P. 13-24.

158. Pharmacotherapy for Nicotine/Tobacco Use Dependence / D. Elbe [et al.] // *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents* 2014. – N 2. – P. 329-68.

159. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care / J.R. Feary [et al.] // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65, N 11. – P. 956-62.

160. Pulmonary rehabilitation for COPD / J. Reardon [et al.] // *Respir Med.* – 2011. – Vol. 99. – P. 19-27.

161. Rabe K.F. COPD and Comorbidity / K.F. Rabe, J.A. Wedzicha, E.F.M. Wouters // *Eur. Respir. Soc. Monograph.* – 2013.

162. Rabe K.F. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Rabe // *Br J Pharmacol.* – 2011. – Vol. 163, N 1. – P. 53-67.

163. Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease / G. Bourjeily-Habr [et al.] // *Thorax.* – 2012. – Vol. 57. – P. 1045–1049.

164. Reduction in sputum neutrophils and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD / D.C. Grootendorst [et al.] // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62, N 12. – P. 1081-87.

165. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD / S.I. Rennard [et al.] // *Respir Res.* – 2011. – Vol. 12. – P. 18-28.

166. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease / G.C. Donaldson [et al.] // *Thorax.* – 2012. – N 57. – P. 847-852.

167. Respiratory rehabilitation relieves dyspnea in COPD / Y. Lacasse [et al.] // *ACP J. Club.* – 2014. – N 5. – P. 126-138.

168. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials / L.M. Fabbri [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – P. 695-703.

169. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials / P.M. Calverley [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – P. 685-694.

170. Rogers D.F. Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary disease in the 21st century / D.F. Rogers // *Drugs.* – 2013. – Vol. 63, N 19. – P. 1973-98.

171. Seven-year time course of lung function, symptoms, health-related quality of life, and exercise tolerance in COPD patients undergoing pulmonary rehabili-

tation programs / K. Foglio [et al.] // *Respir Med.* – 2012. – Vol. 101(9). – P.1961-1970.

172. Singh J.A. Utilization due to chronic obstructive pulmonary disease and its predictors: a study using the U.S. National Emergency Department Sample (NEDS) / J.A. Singh, S. Yu // *Respir Res.* – 2016. – N 17. – P. 110-16.

173. Smoking, chronic obstructive pulmonary diseases and lung cancer / S. Andreas [et al.] // *Pneumologie.* – 2012. – Vol. 61, N 9. – P. 590-594.

174. Taegtmeyera A.B. Roflumilast – a phosphodiesterase-4 inhibitor licensed for add-on therapy in severe COPD / A.B. Taegtmeyera, J.D. Leuppib, G.A. Kullak-Ublicka // *Swiss Med Wkly.* – 2012. – Vol. 142. – P. 136-48.

175. The effects of a community-base pulmonary rehabilitation program on exercise tolerance and quality of life: a randomized controlled trial / W. Cambach [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 10, N 1. – P. 104-13.

176. The glucose-lowering effects of the PDE4 inhibitors roflumilast and roflumilast-N-oxide in db/db mice / S. Vollert [et al.] // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55, N 10. – P. 2779-88.

177. The preclinical pharmacology of roflumilast – a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease / A. Hatzelmann [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 23, N 4. P. 235-256.

178. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice/ M. Miravitlles [et al.] // *Eur Respir J.* – 2013. – N 41. – P. 1252-56.

179. Wells C.E. Metabolic syndrome and European Respiratory Monograph 59: COPD and Comorbidity / C.E. Wells, E.H. Baker // *Eur Res Monograph.* – 2013. – N 59. – P. 117-34.

180. Written disclosure therapy for patients with chronic lung disease undergoing pulmonary rehabilitation / M.A. Sharifabad [et al.] // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* – 2011. – Vol. 30, N 5. – P. 340-345.

181. Yang H. Predictors of exacerbation frequency in chronic obstructive pulmonary disease / H. Yang // Eur. J. Med. Res. – 2014. – N 19. – P. 18-22.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Общие рекомендации по отказу от курения

1. Интенсивные беседы с каждым курящим пациентом с оценкой степень никотиновой зависимости.
2. Интенсивные беседы о вреде курения, риске прогрессирования ХОБЛ на фоне курения, актуальности проблемы никотиновой зависимости с каждым курящим пациентом на каждом визите.
3. Определение для каждого курящего пациента методики по отказу от курения: практические советы, фармакологическая терапия – никотинзаместительные препараты (никотиновая жевательная резинка, никотиновый ингалятор, никотиновый назальный спрей, никотиновые подъязычные таблетки или пластинки, никотиновый накожный аппликатор), вспомогательные альтернативные методики – элементы психотерапии, водные процедуры, дыхательная гимнастика, дозированные ФН).
4. При назначении никотинзаместительной терапии – объяснение принципов правильного режима приема препаратов.

Общие диетические рекомендации

Суммарная калорийность суточного рациона – для женщин ≥ 1200 ккал, для мужчин ≥ 1500 ккал.

Включение в рацион продуктов, богатых растительными волокнами (зелень, овощи, крупы, изделия из муки грубого помола и/или с содержанием отрубей).

Сокращение потребления насыщенных жиров животного происхождения (свинина, баранина, сало, мяса утки, ставрида, скумбрия, сыры жирностью $> 30,0\%$) – не более $7,0\%$ суточного рациона.

Употребление продуктов, обогащенных ненасыщенными жирными кислотами (оливковое масло, орехи, морская рыба, телятина, мясо кролика, индейка).

Содержание белков – 110,0-120,0 г, жиров – 80,0-90,0 г, углеводов 300,0-400,0 г (50,0-55,0% рационов).

Потребление поваренной соли ≤ 5 г в сутки.

Жидкость – 1,5-2 л в сутки.

Температура блюд – 20-60⁰С.

Режим приема пищи – дробный (5-6 раз в сутки).

Повышенное потребление витаминов А, Е, С, бета-каротина, а также минеральных веществ – железа, меди, кальция, калия, магния, марганца, цинка, селена.

Продукты, рекомендуемые для больных

Хлебобулочные изделия и хлеб – преимущественно черный хлеб (200,0-350,0 г в день), а также пшеничный, ржаной хлеб из муки грубого помола (100,0-150,0 г в день).

Супы на овощном, слабом мясном, рыбном бульоне с небольшим количеством овощей – 1-2 раза в неделю.

Блюда из нежирных сортов мяса, птицы – говядины, телятины, свинины, индейки, кролика в заливном или отварном виде.

Блюда из нежирной рыбы – судака, трески, щуки, наваги, сазана в заливном или отварном виде.

Гарниры из овощей – листовенной зелени, капусты цветной, белокочанной, салата, брюквы, редиса, огурцов, кабачков, картофеля, свеклы, моркови в сыром, вареном, печеном виде.

Гарниры из круп – перловой, гречневой, ячневой при ограничении хлеба, макаронных изделий при ограничении хлеба, бобовых.

Блюда из яиц – до 2-х штук в день – всмятку, в виде омлета, для добавления в другие блюда.

Кисло-сладкие, кислые фрукты, ягоды – антоновские яблоки, лимоны, апельсины, клюква, красная смородина (до 200,0 г день) в сыром виде, компоты, муссы, желе.

Молоко с низкой жирностью, простокваша, кефир (всего 1-2 стакана в день), нежирный творог (50,0-200,0 г в день) в натуральном виде и/или в виде сырников, творожников, пудингов.

Соусы неострые на овощном отваре, грибной, томатный, сметана.

Чай с молоком, некрепкий кофе, томатный сок, ягодно-фруктовые соки (всего в день до 5 стаканов вместе с супом).

Сливочное, растительное масло (40,0 г в день в свободном и/или в приготовленном виде).

Продукты, исключаемые из рациона у больных

Хлеб и хлебобулочные изделия из муки высшего, первого сорта, сдобное, слоеное тесто.

Блюда из жирных сортов мяса, гуся, утки, ветчины, вареные, копченые колбасы, сосиски, консервы.

Блюда из жирных сортов рыбы, соленой, копченой рыба, икра.

Блюда из яиц – яичница.

Жирные, пряные, острые, копченые закуски.

Жирные и острые соусы, горчица, майонез.

Бараний, свиной жир.

Кондитерские изделия, мёд, варенье, мороженое, йогурты, сладкие сырки.

Жирный творог, ряженка, топленое молоко, соленые, жирные сыры.

Алкогольные напитки.

Бананы, виноград, изюм, финики, инжир.

Кисели, сладкие соки (виноградный), какао.

Методика проведения курса дозированной ФН у больных ХОБЛ

1. Упражнения проводятся у больных вне обострения.

2. Упражнения статические, динамические, дыхательные, звуковая гимнастика, диафрагмальное дыхание.
3. Вдох-выдох выполняются в соотношении 1:2.
4. Динамические упражнения в первую очередь на верхнюю группу мышц, а затем на нижнюю группу мышц.
5. Упражнения умеренной и/или малой интенсивности.
6. Дыхательные-общетонизирующие упражнения выполняются в соотношении 1:1 и/или 1:2.
7. Общетонизирующие-физические упражнения на расслабление мышц выполняются в соотношении 2:1 и/или 3:1.
8. Противопоказаны упражнения в быстром темпе с задержкой дыхания, натуживанием.
9. Упражнения прекращают выполнять при появлении выраженной одышки, чувства нехватки воздуха, ощущения тяжести в груди.
10. Адекватность выполнения упражнений определяется по уровню АД, частоте сердечных сокращений, периоду восстановления.

Методика проведения курса дозированной ФН

у больных СД 2 типа

1. Показания к проведению упражнений: компенсированность процесса, отсутствие резких колебаний уровня глюкозы при ФН, физиологическая реакция на ФН.
2. Упражнения проводятся в период компенсации СД, стабилизации уровня АД.
3. Упражнения статические, динамические, дыхательные.
4. Упражнения умеренной и/или малой интенсивности.
5. Упражнения статические, расслабляющие и дыхательные в соотношении 1:2:2 и/или 1:1:1.

6. Аэробная общеукрепляющие упражнения – ходьба, пешая прогулка в своем темпе, без переноса тяжестей, после завтрака, обеда, ужина – по 30 минут 1 раз в день.

7. Спуск и/или подъем по лестнице в медленном, среднем темпе 1-2 раза в день.

8. Упражнения для нормализации кровообращения в ногах – по 15 минут в день.

9. Противопоказаны упражнения в быстром темпе большой амплитудой движения туловища и головы, задержкой дыхания, с натуживанием, резкими движениями, длительными наклонами головы вниз.

10. Упражнения прекращают выполнять при появлении слабости, выраженной одышки, головокружения, «мелькания мушек перед глазами», тяжести в затылочной области.

11. Адекватность выполнения упражнений определяется по уровню АД, частоте сердечных сокращений, периоду восстановления.

Содержание курса дозированной ФН для больных ХОБЛ и СД 2 типа

1. Исходное положение (и.п.) – стоя. Встать спиной к стене или другой опоре, подниматься на носочки. Медленный темп. Повторить 15-20 раз.

2. И.п. – сидя на стуле, руки на коленях ладонями вниз. На вдохе произнести звук «м-м-м», на продолжительном выдохе – звук «п-ф-ф». Медленный темп. Повторить 6-8 раз.

3. И.п. – сидя на стуле. Руки вдоль туловища, ноги согнуты в коленях. Поднять выпрямленные руки в стороны (состояние рук напряженное). Пальцы рук сжимать и разжимать в кулак. Вдох через нос, продолжительный выдох с одновременными круговыми движениями в плечевых суставах, чередуя вперед-назад. Опустить руки и максимально расслабить мышцы пояса верхних конечностей и грудной клетки. Средний темп. Повторить 6-8 раз.

4. И.п. – сидя на стуле. Ноги вытянуты. Поджать пальцы стопы, выпрямить, шевелить пальцами ног – поднимать их вверх, растопыривать, опускать вниз. Дыхание свободное. Выполнять 1-2 минуты.

5. И.п. – сидя на стуле. Руки вдоль туловища, ноги согнуты в коленях. Кистями рук совершать круговые движения. Носками ног совершать круговые движения. Пятками совершать круговые движения, при этом носки опираются на пол. Средний темп. Свободное дыхание. Повторить 8-10 раз.

6. И.п. – стоя. Руки вдоль туловища, ноги на ширине плеч. Вдох – руки медленно через стороны поднять вверх, продолжительный выдох – руки медленно через стороны опустить вниз, произнося звук «ш-ш-ш». Медленный темп. Повторить 6-8 раз.

7. И.п. – стоя. Ходьба на носках, на пятках, на наружной, внутренней сторонах стоп. Выполнять разведение рук в стороны, сжимать и разжимать пальцы, круговые движения кистями вперед и назад. Дыхание свободное. Выполнять 5-6 минут.

8. И.п. – стоя. Кисти рук на затылке, ноги на ширине плеч. Наклоны туловища в стороны с ограничением амплитуды движения. Вдох – и.п., продолжительный выдох – наклон. Средний темп. Повторить в каждую сторону 5-7 раз.

9. И.п. – стоя. Руки согнуты в локтях, ладони пальцами вверх обращены друг к другу на уровне груди, ноги на ширине плеч. Вдох – максимально надавливать ладонями друг на друга, продолжительный выдох – и.п. Максимально расслабить мышцы пояса верхних конечностей и грудной клетки, произнести звук «б-р-р». Медленный темп. Повторить 6-8 раз.

10. И.п. – стоя. Ноги на ширине плеч, руки вытянуты вперед. Повернуть туловище вправо, ноги при этом стоят на месте, отвести правую руку как можно дальше назад – вдох. И.п. – продолжительный выдох. Средний темп. Повторить по 8-10 раз в каждую сторону.

11. И.п. – стоя. Ходьба пружинистым шагом от бедра (не от колена), спина ровная. Вдох через нос, длительный выдох. Средний темп. Выполнять 3-5 минут.

12. И.п. – стоя. Глубокий вдох, медленный продолжительный выдох. Затем - неторопливая ходьба до полного восстановления дыхания.

13. И.п. – стоя. Руками обхватывать грудную клетку, ноги на ширине плеч. Вдох – слегка сжать грудную клетку, продолжительный выдох – и.п. Максимально расслабить мышцы пояса верхних конечностей и грудной клетки, произнести звук «ж-ж-ж». Медленный темп. Повторить 6-8 раз.

14. И.п. – сидя на стуле, прямая спина, левая рука на груди, правая – на животе. Диафрагмальное дыхание: вдох – через нос – брюшная стенка вместе с рукой поднимается вверх, грудная клетка вместе с рукой – неподвижна, продолжительный выдох – через рот, губы трубочкой – втягивается живот, рука надавливает на него. Медленный темп. Повторить 6-8 раз.

15. И.п. – сидя на стуле. Руки вдоль туловища, ноги выпрямить, глаза закрыть. Максимально расслабить мышцы верхних конечностей, грудные мышцы, брюшной пресс, мышцы нижних конечностей. Дыхание свободное. Выполнять до 5-ти минуты.

Методические рекомендации по выполнению курса дозированной ФН для больных ХОБЛ и СД 2 типа

1. Комплекс упражнений выполнять 1 раз в день после завтрака или обеда или ужина, дыхательные упражнения – через 2 часа после приема пищи.

2. Дыхание должно быть через нос, кроме диафрагмального дыхания.

3. Регулирование дыхания с помощью счета про себя: 1-2 – вдох; 3-4-5-6 – продолжительный выдох, 7-8 – пауза или с помощью шагов при ходьбе: 1-2 – вдох, 3-4-5-6 – продолжительный выдох.

4. Самостоятельная оценка адекватности дозированной ФН сразу после выполнения упражнений: пульс – учащение ≤ 15 ударов в минуту; систоли-

ческое и диастолическое артериальное давление – повышение ≤ 20 и 10 мм рт. ст. соответственно, возвращение исследуемых показателей к исходным значениям к 6-8 минуте после ФН.

5. Лечебный контроль на 2-ой, 4-ой, 6-ой и 8-ой недели занятий.

6. Ходьба, пешая прогулка в своем темпе, без переноса тяжестей, после завтрака, обеда, ужина – по 30 минут 1 раз в день.

7. Спуск и/или подъем по лестнице в медленном, среднем темпе 1-2 раза в день.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2625270

**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОБОСТРЕНИЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2016145888

Приоритет изобретения 22 ноября 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 12 июля 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 22 ноября 2036 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев





(51) МПК
A61B 5/02 (2006.01)
A61B 5/107 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2016145888, 22.11.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 22.11.2016

Дата регистрации:
 12.07.2017

Приоритет(ы):
 (22) Дата подачи заявки: 22.11.2016

(45) Опубликовано: 12.07.2017 Бюл. № 20

Адрес для переписки:
 394018, Воронеж, Фридриха Энгельса, 74-18,
 Будневскому А.В.

(72) Автор(ы):

Полякова Наталья Викторовна (RU),
 Кожевникова Светлана Алексеевна (RU),
 Будневский Андрей Валериевич (RU),
 Гончаренко Ольга Владимировна (RU),
 Бурлачук Виктор Тимофеевич (RU),
 Овсянников Евгений Сергеевич (RU),
 Трибунцева Людмила Васильевна (RU),
 Прозорова Галина Гаральдовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Воронежский государственный
 медицинский университет имени Н.Н.
 Бурденко" Министерства здравоохранения
 Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ
 им. Н.Н. Бурденко Минздрава России) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: ТИТОВА Е.А. Особенности
 течения и лечения хронической
 обструктивной болезни легких в сочетании
 с сахарным диабетом. Автореферат дисс. на
 соискан. учен. степен. докт. мед. наук,
 Барнаул, 2008, 38 с. RU 2484770 C2,
 20.06.2013. RU 2344760 C1, 27.01.2009. RU
 2480153 C1, 27.04.2013. ПАШКОВА О.В.
 Эффективность лечебно-профилактических
 мероприятий у (см. прод.)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ
 ЛЕГКИХ У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины,
 а именно к терапии. Для индивидуального
 прогнозирования обострений хронической
 обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у больных
 с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2 типа
 в течение ближайшего года наблюдения проводят
 измерение систолического артериального
 давления (САД), вычисление индекса массы тела
 (ИМТ), тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) и тест
 оценки степени влияния ХОБЛ на качество жизни
 пациентов - COPD Assessment Test (CAT).

Определяют уровни: гликированного
 гемоглобина (HbA), холестерина липопротеинов
 низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ).
 Способ позволяет получить достоверный прогноз
 развития обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа в
 течение 1 года наблюдения за счет вычисления
 индекса вероятности обострения ХОБЛ с
 помощью оригинального регрессионного
 уравнения на основании полученных данных. 2
 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

больных хронической обструктивной болезнью легких с учетом сопутствующей патологии и маркеров системного воспаления. Автореферат дисс. на соискан. учен. степен. канд. мед. наук, Воронеж, 2010, 29 с. МЕТЕРАН Н. et al. Comorbidity between chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes: A nation-wide cohort twin study, *Respir Med.*, 2015; 109(8): 1026-1030.

RU 2625270 C1

RU 2625270 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61B 5/02 (2006.01)
A61B 5/107 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2016145888, 22.11.2016**

(24) Effective date for property rights:
22.11.2016

Registration date:
12.07.2017

Priority:
(22) Date of filing: **22.11.2016**

(45) Date of publication: **12.07.2017** Bull. № 20

Mail address:
**394018, Voronezh, Fridrikha Engelsa, 74-18,
Budnevskomu A.V.**

(72) Inventor(s):

**Polyakova Natalya Viktorovna (RU),
Kozhevnikova Svetlana Alekseevna (RU),
Budnevskij Andrej Valerievich (RU),
Goncharenko Olga Vladimirovna (RU),
Burlachuk Viktor Timofeevich (RU),
Ovsyannikov Evgenij Sergeevich (RU),
Tribuntseva Lyudmila Vasilevna (RU),
Prozorova Galina Garaldovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Voronezhskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet imeni N.N. Burdenko"
Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj
Federatsii (FGBOU VO VGMU im. N.N.
Burdenko Minzdrava Rossii) (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN PERSONS WITH SUGAR DIABETES OF 2 TYPE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: for individual predictions of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in patients with concomitant diabetes mellitus (DM) of type 2, measurements of systolic blood pressure (SBP), body mass index (BMI), a 6-minute walking test (TSW) and the COPD Assessment Test (CAT) for measuring the effect of COPD on patient quality of life. The levels are determined: glycated hemoglobin (HbA), low-density lipoprotein (LDLC)

cholesterol, triglycerides (TG).

EFFECT: method allows to obtain a reliable prognosis of the development of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in individuals with type 2 diabetes within 1 year of observation by calculating the probability index of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with the help of the original regression equation based on the data obtained.

2 tbl, 2 ex

RU 2 625 270 C1

RU 2 625 270 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к терапии, и может быть использовано для индивидуального прогнозирования обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2 типа в течение ближайшего года наблюдения.

5 Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - одно из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний бронхолегочной системы, занимающее 4-е место в мире как причина смертности в возрастной группе от 40 лет и старше. ХОБЛ - одна из болезней, которая характеризуется неуклонным прогрессирующим и высоким уровнем инвалидизации (Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское
10 респираторное общество: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014; 3:15-54). Согласно определению ХОБЛ, вошедшему в основной документ по менеджменту ХОБЛ - «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease,
15 GOLD, 2016), акцентируется огромная роль сопутствующих заболеваний в увеличении тяжести течения ХОБЛ, влиянии на КЖ, прогноз и выживаемость (<http://www.goldcopd.org>). Среди многочисленных сопутствующих заболеваний рассматривается сахарный диабет (СД) (Саморукова Е.И. Малиничева Ю.В., Задионченко В.С. Ожирение и метаболические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких:
20 возможности фенотипирования. Пульмонология. 2014; 5:32-38).

Это определяет необходимость поиска новых эффективных профилактических мероприятий и определения предикторов прогрессирования ХОБЛ у больных с сопутствующим СД.

Известен «Способ прогнозирования частоты обострения хронической обструктивной
25 болезни легких» (пат. RU №2484770 от 2013.06.20). Авторы для прогнозирования частоты обострений ХОБЛ у мужчин определяют ОФВ₁ и значение общего тестостерона крови. Затем по определенной математической формуле рассчитывают коэффициент частоты обострений ХОБЛ (Кобостр). При значении Кобостр менее 2,065 прогнозируют не
30 более двух обострений в год. При значении Кобостр, равном или превышающем 2,065 прогнозируют три и более обострений в год. Способ позволяет прогнозировать течение данного заболевания в отдаленный период времени и при необходимости своевременно корректировать проводимую терапию.

Недостатки способа: способ не применим для больных женского пола, не учитывается наличие сопутствующей соматической патологии.

35 Известен «Способ прогнозирования течения среднетяжелой хронической обструктивной болезни легких» (пат. RU №2480153 от 2013.04.27). Авторы на основе изменения ОФВ₁ от исходной величины после проведения бронхопровокационной фармакологической пробы с 0,33% раствором метахолина определяют
40 постбронходилатационный остаточный объем легких и степень гиперчувствительности дыхательных путей, которые считают факторами риска. Учитывают и другие факторы риска: возраст пациента, длительность заболевания, число обострений за год. Каждый фактор риска получает числовое значение и градацию, по которым определяют
45 прогностические коэффициенты F1 и F2 с последующим сравнением этих величин. При F2 больше F1 прогнозируют неблагоприятное течение ХОБЛ с прогрессирующим одышки. При величине F1 больше F2 прогнозируют благоприятное клиническое течение заболевания с низким риском развития тяжелой одышки. Способ позволяет прогнозировать клиническое течение данного заболевания и своевременно активизировать патогенетически обоснованную терапию.

Недостатки способа: не учитывается наличие сопутствующей соматической патологии.

Во многом тяжесть течения и прогноз ХОБЛ определяются экстрапульмональными проявлениями болезни и лечебно-профилактические программы при ХОБЛ в значительной степени зависят от сопутствующих заболеваний (Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. - 2007. - №2. - С. 5-9). Сахарный диабет (СД) 2 типа у больных ХОБЛ встречается, по данным различных авторов, в 12-16% случаев и усугубляет тяжесть состояния больных ХОБЛ, что коррелирует с распространенностью микро- и макроангиопатий. СД может затруднять лечение больных ХОБЛ, прежде всего при лечении обострений. Наличие СД требует госпитализации больных ХОБЛ. Такие больные нуждаются в госпитализации, нередко в палаты интенсивной терапии, в применении более мощных и дорогостоящих антибиотиков (Comorbidity between chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes: A nation-wide cohort twin study / H. Meteran, V. Backer, K.O. Kyvik // Respir Med. 2015 Aug; 109(8): 1026-1030; The prevalence of diabetes mellitus in copd patients with severe and very severe stage of the disease / J. Stojkovicj, B. Zafirova-Ivanovska, B. Kaeva et al. // Open Access Maced J Med Sci. 2016. Vol. 15; 4(2):253-258).

Нами решалась задача разработки способа прогнозирования обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа, позволяющего своевременно выявлять пациентов, которым необходимы коррекция системы лечебно-профилактических мероприятий, поскольку гипоксия, характерная для обострения ХОБЛ, является ключевым фактором в развитии осложнений СД - микро- и макроангиопатий.

Достижимым техническим результатом является получение достоверного прогноза развития обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа.

Для решения поставленной задачи была разработана прогностическая модель частоты обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа.

Для расчета параметров модели было проведено клиничко-лабораторное исследование данных 70 пациентов с ХОБЛ, из них 27 женщин (38,6%) и 43 мужчины (61,4%), с сопутствующим СД 2 типа. Возраст пациентов варьировал от 40 до 60 лет, составляя в среднем $50,48 \pm 0,88$ лет. Диагноз «хроническая обструктивная болезнь легких» подтвержден клинически на основании жалоб на прогрессирующую одышку, усиливающуюся при физической нагрузке, хронический кашель с небольшим количеством вязкой мокроты, стеснение в груди, наличие распространенных сухих инспираторных или экспираторных хрипов при аускультации и данных анамнеза - воздействие факторов риска, в т.ч. курение табака, указания на отягощенную наследственность, частично обратимого характера бронхиальной обструкции по критериям GOLD (2016). Длительность заболевания определялась анамнестически по времени появления первых симптомов, характерных для ХОБЛ. Она колебалась от 5 до 27 лет. Основная часть пациентов имела продолжительность ХОБЛ до 15 лет. Пациентов наблюдали в течение 1 года, клиничко-инструментальное и лабораторное обследование проводили на этапе включения в исследование.

Диагноз «сахарный диабет» устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ (1999-2013), клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-ой выпуск, 2015), на основании клиничко-лабораторного обследования.

Всем больным проводили комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование с анализом жалоб, данных анамнеза и объективных методов исследования,

а также лабораторные обследования, включающие определение уровня гликированного гемоглобина венозной крови, уровня холестерина липопротеинов низкой плотности венозной крови, уровня триглицеридов венозной крови.

Индекс массы тела рассчитывали по формуле $ИМТ = \text{масса}/\text{рост}^2$.

Степень влияния ХОБЛ на КЖ пациентов оценивалась с помощью теста оценки ХОБЛ - COPD Assessment Test (CAT) (P.W. Jones, G. Harding, P. Berry, I. Wiklund, W-H. Chen and N. Kline Leidy. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009, 34: 648-654).

Толерантность к физической нагрузке оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы (ТШХ).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows. Для анализа зависимостей использовали логистический регрессионный анализ. Адекватность модели считалась статистически достоверной при $p < 0,05$.

Используя аппарат многофакторного регрессионного анализа, определяли факторы, влияющие на частоту обострений ХОБЛ у пациентов с СД 2 типа.

Таким образом, в качестве прогнозируемой переменной избирают индекс вероятности обострения ХОБЛ в течение 1 года наблюдения (ExCOPD) в у.е., используя количественные переменные - уровень гликированного гемоглобина венозной крови (%), результат САТ-теста оценки качества жизни больных ХОБЛ (баллы), индекс массы тела ($\text{кг}/\text{см}^2$), уровень холестерина липопротеинов низкой плотности венозной крови (ммоль/л), уровень систолического артериального давления (мм рт. ст.), уровень триглицеридов венозной крови (ммоль/л), результат теста с 6-минутной ходьбой (м), с использованием многофакторного регрессионного анализа получают модель

Таблица 1. Параметры прогностической модели прогнозирования обострений ХОБЛ у больных с СД 2 типа в течение года наблюдения

Параметры	Оценка коэффициента	Стандартная ошибка	Хи-квадрат	Уровень значимости
Константа	-6,60806	2,10681	3,13652	0,0026
НbА	0,103256	0,0398763	2,58941	0,0119
САТ	0,329496	0,0288084	11,4375	0,0000
ВМІ	0,05823	0,0321084	1,81354	0,0045
LDL	0,784092	0,200515	3,91039	0,0002
TG	0,67827	0,135765	5,30392	0,0000
6MWT	-0,00486634	0,00428677	1,1352	0,0015

В таблице 1 приведены параметры модели, описывающей вероятность обострения ХОБЛ у больных с СД 2 типа в течение года наблюдения.

Регрессионная модель имеет вид: $ExCOPD = -6,08622 + 0,0534836 * \text{НbА} + 0,286075 * \text{САТ} + 0,0340912 * \text{ИМТ} + 0,635818 * \text{ЛПНП} + 0,0164499 * \text{САД} + 0,67827 * \text{TГ} - 0,00631834 * \text{TШХ}$,

где

НbА - уровень гликированного гемоглобина венозной крови (%),

САТ - результат САТ-теста оценки качества жизни больных ХОБЛ (баллы),

ИМТ - индекс массы тела ($\text{кг}/\text{см}^2$),

ЛПНП - уровень холестерина липопротеинов низкой плотности венозной крови ($\text{ммоль}/\text{л}$),

САД - уровень систолического артериального давления (мм рт. ст.),

ТГ - уровень триглицеридов венозной крови ($\text{ммоль}/\text{л}$),

ТШХ - результат теста с 6-минутной ходьбой (м).

ExCOPD меньше 5 указывает на низкий риск развития обострений, под которыми понимают количество обострений в год менее 2,

ExCOPD = 5 и более - высокий риск обострений, количество обострений в год 2 и более раз.

Как следует из таблицы 2, модель является статистически значимой на 99,99% доверительном уровне.

Таблица 2. Анализ отклонений прогностической модели прогнозирования обострений ХОБЛ у больных с СД 2 типа в течение года наблюдения

Источник	Отклонение	Ст. св.	F-отношение	Уровень значимости
Модель	45,7831	6	65,83	0,0000
Ошибка	7,30263	64		
Итого (коррект.)	53,0857	70		

Пример 1

Больная М., 60 лет, с диагнозом ХОБЛ (GOLD 2) вне обострения и СД 2 типа, данные комплексного клинично-инструментального и лабораторного обследования: уровень гликированного гемоглобина венозной крови составил 6,6%, результат теста оценки степени влияния ХОБЛ на КЖ пациентов (САТ) - 24 балла, индекс массы тела - 29 $\text{кг}/\text{см}^2$, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности венозной крови - 2,2 $\text{ммоль}/\text{л}$, уровень систолического артериального давления - 146 мм рт. ст. , уровень триглицеридов венозной крови - 0,9 $\text{ммоль}/\text{л}$, результат теста с 6-минутной ходьбой 357 м.

Количество обострений ХОБЛ, рассчитанное с помощью предлагаемой нами прогностической модели, в течение ближайшего года составило:

$$\text{ExCOPD} = -6,08622 + 0,0534836 * 6,6 + 0,286075 * 24 + 0,0340912 * 29 + 0,635818 * 2,2 + 0,0164499 * 146 + 0,67827 * 0,9 - 0,00631834 * 357 = 4,27649718.$$

То есть ExCOPD < 5 (низкий риск обострений).

Наблюдение больной в течение года выявило 1 обострение ХОБЛ. Таким образом, сделанный нами прогноз реализовался.

Пример 2

Больная З., 50 лет, с диагнозом ХОБЛ (GOLD 2) вне обострения и СД 2 типа, данные комплексного клинично-инструментального и лабораторного обследования: уровень гликированного гемоглобина венозной крови составил 7,1%, результат теста оценки степени влияния ХОБЛ на КЖ пациентов - САТ - 21 балл, индекс массы тела - 32 $\text{кг}/\text{см}^2$, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности венозной крови - 3,4 $\text{ммоль}/\text{л}$, уровень систолического артериального давления - 174 мм рт. ст. , уровень

триглицеридов венозной крови - 1,8 ммоль/л, результат теста с 6-минутной ходьбой 350 м.

Количество обострений ХОБЛ, рассчитанное с помощью предлагаемой нами прогностической модели, в течение ближайшего года составило:

5 $E_{x\text{COPD}} = -6,08622 + 0,0534836 * 7,1 + 0,286075 * 21 + 0,0340912 * 32 + 0,635818 * 3,4 + 0,0164499 * 154 + 0,67827 * 1,8 - 0,00631834 * 350 = 5,09653976$. То есть $E_{x\text{COPD}} > 5$ (высокий риск обострений).

Наблюдение больной в течение года выявило 4 обострения ХОБЛ. Таким образом, сделанный нами прогноз реализовался.

10 Разработанный способ прогнозирования обострений ХОБЛ позволяет прогнозировать частоту обострений заболевания (высокий риск, низкий риск) у больных с сопутствующим СД 2 типа в течение ближайшего года наблюдения.

(57) Формула изобретения

15 Способ прогнозирования обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в течение ближайшего года у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, включающий:

измерение систолического артериального давления (САД),

вычисление индекса массы тела (ИМТ),

20 проведение теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) и теста оценки степени влияния ХОБЛ на качество жизни пациентов - COPD Assessment Test (CAT),

определяют уровни: гликированного гемоглобина (HbA), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ),

на основании полученных данных, вычисляют индекс вероятности обострения ХОБЛ в течение 1 года наблюдения ($E_{x\text{COPD}}$) по формуле:

25 $E_{x\text{COPD}} = -6,08622 + 0,0534836 * \text{HbA} + 0,286075 * \text{CAT} + 0,0340912 * \text{ИМТ} + 0,635818 * \text{ЛПНП} + 0,0164499 * \text{САД} + 0,67827 * \text{ТГ} - 0,00631834 * \text{ТШХ}$,

и при значении $E_{x\text{COPD}}$ меньше 5 прогнозируют низкий риск развития обострений ХОБЛ с количеством обострений в год до 2 раз, при значении $E_{x\text{COPD}}$ 5 и более

30 прогнозируют высокий риск обострений с количеством обострений в год 2 и более раз.

35

40

45