

На правах рукописи

ЗИННАТУЛЛИНА АЙГУЛЬ РУСТАМОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗНАЧИМОЙ
КОМОРБИДНОСТЬЮ И ЧАСТЫМИ ТЯЖЕЛЫМИ ОБОСТРЕНИЯМИ**

3.1.18 – Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Хамитов Рустэм Фидагиевич

Официальные оппоненты:

Кунаев Виталий Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кароли Нина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 2025 года в _____ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (420012, Казань, ул. Бутлерова, д 49Б) и на сайте (<https://kazangmu.ru>) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в современном мире является одной из актуальных проблем практического здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (2020) ХОБЛ среди ведущих причин смерти на сегодняшний день занимает третье место, а среди причин нездоровья населения – восьмое. В 2021 году ХОБЛ составила 5% среди всех причин смерти. Смертность от ХОБЛ в Приволжском федеральном округе в последние годы превышала соответствующий средний уровень по России (Быстрицкая Е.В., 2021).

Анализ показателей за 2015-2019гг. продемонстрировал, что прирост госпитализаций пациентов с обострением ХОБЛ увеличился на 62,2%. При этом затраты на амбулаторную медицинскую помощь за тот же период снизились на 31,9% (Орлова Е.А., 2021). По данным российских ученых в 2022 году экономический ущерб от ХОБЛ составил 428 млрд рублей, 86% из которых были непрямыми расходами (Драпкина О.М., 2022).

Главным предиктором прогрессирования ХОБЛ и причиной экономического бремени здравоохранения остаются обострения заболевания, чаще вызванные инфекционными причинами (Zhang J., 2023). При этом почти 50% связаны с внелегочными причинами, т.е. с коморбидностью (Фатеева О.В., 2023). Среди наиболее значимых ученые выделяют артериальную гипертензию (АГ) (до 70% случаев), ишемическую болезнь сердца (ИБС) (до 50–60%), бронхиальную астму (до 21%), ожирение (40% пациентов) или дефицит веса (14%), онкологические заболевания (особенно рак легких – до 30%), остеопороз (до 70%), сахарный диабет (СД) (31%), а также психические расстройства (Barnes P.J., 2017; Chetty U., 2017; Воронкова О.В., 2020).

Несмотря на активно проводимые многочисленные исследования по изучению структуры коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ, остается нерешенным ряд вопросов, связанных с адекватной терапией ХОБЛ и

сопутствующих заболеваний, что обуславливает важность продолжения исследования этой научной проблемы для улучшения прогноза жизни пациентов.

Степень разработанности темы

Анализ литературных данных показал, что, несмотря на большую распространённость ХОБЛ и очень большой объём исследований по этой нозологии, частота госпитализаций и смертность от ХОБЛ продолжают расти (Орлова Е.А., 2021). Существующие исследования влияния коморбидной патологии на течение ХОБЛ в большей степени ограничены изучением одной нозологии или системы, а пациенты с тяжелыми проявлениями заболевания зачастую не включаются в многоцентровые исследования. Не достигнуто единого мнения и о роли эозинофилов крови и инфекции в развитии обострений ХОБЛ (Бродская О.Н., 2022; Фатеева О.В., 2023).

Таким образом, научный и практический интерес представляет оценка факторов риска повторных обострений у пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и оценка эффектов модификации выявленных факторов риска повторных обострений ХОБЛ.

Цель исследования

Разработка комплекса мер по снижению риска повторных госпитализаций у пациентов с частыми тяжелыми обострениями ХОБЛ и значимой коморбидностью.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ тяжелых обострений ХОБЛ, требующих стационарного лечения пациентов.
2. Определить факторы риска повторных госпитализаций у пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ и значимой коморбидностью.
3. Провести проспективную оценку результатов модификации выявленных факторов риска повторных госпитализаций тяжелых обострений ХОБЛ в процессе активного долгосрочного амбулаторного наблюдения.

4. Выделить оптимальные возможности снижения частоты повторных тяжелых обострений ХОБЛ и оценить динамику уровня качества жизни у пациентов с фенотипом частых обострений.

Научная новизна исследования

Впервые проведена сравнительная комплексная оценка факторов риска однократных и повторных обострений ХОБЛ, потребовавших госпитализации у пациентов со значимой коморбидностью, и влияния коррекции сопутствующей патологии на частоту обострений.

Впервые проанализирована структура коморбидной патологии пациентов с частыми тяжелыми обострениями ХОБЛ с идентификацией наиболее значимых для повторных обострений ХОБЛ сопутствующих заболеваний: АГ (отношение шансов (ОШ) 2,7), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 1 стадии (ОШ 2,5), железодефицитная анемия (ЖДА) (ОШ 2,5) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) (ОШ 4,8).

Впервые была определена сила связи количественных и качественных характеристик коморбидной патологии с клиническими проявлениями ХОБЛ: уровнем одышки по шкале mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) ($r=0,453$, $p<0,001$), выраженностью общей симптоматики по шкале САТ (COPD Assessment Test) ($r=0,295$, $p=0,022$), уровнем тревоги ($r=0,287$, $p<0,001$) и депрессии ($r=0,368$, $p<0,001$).

Впервые в течение годичного наблюдения показана динамика уровня качества жизни пациентов и повышение общего уровня здоровья у 53,3% пациентов ($p=0,034$) на фоне снижения частоты обострений ХОБЛ в результате оптимизации модифицируемых факторов риска в соответствии с предложенным комплексом мероприятий.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования были установлены наиболее значимые факторы риска частых тяжелых обострений ХОБЛ. Понимание наиболее важных модифицируемых факторов риска развития обострений ХОБЛ оптимизирует работу врачей амбулаторного звена за счет акцентирования внимания на

значимых факторах обострений, адекватной компенсации коморбидной патологии, адресных рекомендаций при выписке пациентов, в том числе по базисной терапии, вакцинации и контролю приверженности больных.

Методология и методы исследования

Методологический принцип работы основан на изучении работ российских и зарубежных авторов по теме исследования, комплексном анализе современного состояния проблемы обострений ХОБЛ. На основании этого определены цель и задачи исследования, выработаны критерии включения и невключения пациентов в исследование, определён необходимый объём наблюдений и набор методов исследования.

Объектом проведенного исследования были пациенты с частыми тяжелыми обострениями ХОБЛ за последний год. Предметом исследования были клинические, лабораторные и функциональные данные, результаты опросников mMRC, CAT, SF-36 (Short Form – 36), шкалы приверженности Фофановой Т.В. и HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска повторных обострений ХОБЛ у пациентов со значимой коморбидностью в течение года служат тяжелое течение ХОБЛ – ОШ 2,5 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,65 – 3,88], $p < 0,05$, крайне тяжелые обструктивные нарушения – ОШ 1,92 [95% ДИ 1,65 – 3,08], $p < 0,05$, ≥ 2 сопутствующих заболеваний – ОШ 2,6 [95% ДИ 1,05-6,22], $p < 0,05$, недостаточная приверженность терапии на амбулаторном этапе, в т. ч. обусловленная неполным объемом самих рекомендаций по лечению при выписке.

2. Пациенты с повторными госпитализациями в течение года по поводу обострений ХОБЛ имеют значимо большее количество коморбидной патологии, чем госпитализированные однократно ($3,1 \pm 1,5$ против $2,6 \pm 1,4$ ($p = 0,011$)). При этом более высокий риск развития повторных обострений ХОБЛ имеют пациенты с АГ, ХСН 1 стадии, ГЭРБ и ЖДА.

3. Изменение фенотипа частых обострений ХОБЛ достигается за счет комплексной компенсации ХОБЛ и значимой коморбидности, повышения сезонной вакцинации от гриппа, улучшения приверженности пациентов на амбулаторном этапе.

4. Уровень эмоционального состояния и общего здоровья (по данным опросника SF-36) пациентов с повторными тяжелыми обострениями ХОБЛ зависят от степени компенсации основной и сопутствующей патологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом исследований 423 медицинских карт стационарных больных и динамическим наблюдением 60 пациентов, применением актуальных методов статистического анализа при обработке полученных данных. Выводы и практические рекомендации базируются на результатах, полученных в ходе диссертационного исследования, соответствуют поставленным задачам.

Основные результаты проведенного исследования были доложены на XXVII, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2017; Москва, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024), VI Международной научно-практической конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2021), IV, VII, VIII Международных молодежных научных медицинских форумах «Белые цветы» (Казань, 2017, 2020, 2021), XIII Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2018), VI Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Москва, 2022), Евразийском конгрессе внутренней медицины (Санкт-Петербург, 2021), IV Съезде терапевтов Республики Татарстан (Казань, 2017), XVII и XVIII Национальных конгрессах терапевтов (Москва, 2022, 2023), V Всероссийском Конгрессе клинической медицины с международным участием им. С.С. Зимницкого (Казань, 2024), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровое долголетие и персонализированная медицина» (Казань, 2025), XXVIII

Европейском респираторном конгрессе (Париж, 2018), XXXI Европейском респираторном конгрессе (Барселона, 2021).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, в практическую работу поликлинического и терапевтического отделений стационара ГАУЗ «ЦГКБ №18 им. проф. К.Ш.Зыятдинова» г. Казани, в практическую работу пульмонологического и терапевтического отделений ГАУЗ «ГКБ №16» г. Казани.

Личный вклад автора

Диссертантом самостоятельно проведен анализ современных литературных источников по изучаемой проблеме. Совместно с научным руководителем была сформулирована тема научной работы, определены ее цель и задачи, разработан протокол исследования. Автором лично проведены набор и включение пациентов в исследование, их клиническое обследование, спирометрия, интерпретация результатов использованных опросников, индивидуальное консультирование пациентов и коррекция терапии основного и коморбидных заболеваний. Статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, формулирование положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций проводились диссертантом лично.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России, 1 – в журнале, входящем в базу данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописи, содержит 38 рисунков и 9 таблиц; состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 50 отечественных и 112 иностранных литературных источников, 3 приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России в соответствии с юридическими и этическими нормами и правилами. Набор пациентов осуществлялся на базе поликлинического отделения ГАУЗ «ЦГКБ №18 им. проф. К.Ш.Зыятдинова», городских поликлиник №№18, 20 и 21. Проведение диссертационного исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол №1 от 25.01.2022г.).

Исследование проводилось в два этапа. На ретроспективном этапе был проведен анализ 423 медицинских карт стационарных больных, госпитализированных с обострением ХОБЛ в терапевтические отделения стационаров. В 276 случаях госпитализации были однократными в течение года (контрольная группа), в 147 (60 пациентов) – ≥ 2 раза за год (основная группа). На первом этапе оценивались пол, возраст, длительность заболевания, стаж курения, тяжесть обструктивных нарушений, структура коморбидности, адекватность терапии основного и сопутствующих заболеваний на амбулаторном и госпитальном этапах, качество данных при выписке рекомендаций в соответствии с приложением Б «Алгоритмы действий врача» федеральных клинических рекомендаций «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2024 г.). В проспективный этап были включены пациенты с частыми тяжелыми обострениями ХОБЛ за последний год. В качестве значимой коморбидности были выявлены АГ, ХСН 1 стадии, ГЭРБ и ЖДА, достоверно преобладающие у пациентов с повторными обострениями ХОБЛ.

Критерии включения в исследование: пациенты с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями, подписанное информированное согласие на участие в исследовании, способность пациентов самостоятельно выполнять требования исследования и принимать участие в нем, не требуя дополнительной помощи или поддержки. Критерии невключения в исследование: наличие в анамнезе бронхиальной астмы. Дополнительные критерии невключения для

проспективной части: отказ пациента от участия в исследовании, период с момента последнего обострения ХОБЛ менее 4-х недель, пульмонэктомии в анамнезе, острый коронарный синдром, состояния декомпенсации сердечной (ХСН 2 стадии) и почечной недостаточности (хроническая болезнь почек С4-С5).

Наблюдение за пациентами проводилось один год, в течение которого через каждые 3 месяца было проведено 5 посещений врача. На каждом приеме проводились сбор анамнеза, объективный осмотр по общепринятым стандартам, расширенное индивидуальное консультирование по вопросам важности вакцинации, отказа от курения, обучение технике ингаляций, оценка эффективности терапии ХОБЛ и коморбидных заболеваний, а также ее коррекция при необходимости, спирометрия с бронходилатационным тестом, взятие крови на общий анализ с подсчетом абсолютного и процентного числа эозинофилов и определение уровня С-реактивного белка (СРБ).

Всем пациентам на каждом визите проводилось анкетирование с использованием опросника SF-36 (Ware J. E., 1993), шкал тревоги и депрессии HADS (Махмудова А.А., 2021), mMRC и CAT. Степень приверженности пациентов к терапии оценивалась с помощью отечественного опросника Фофановой Т.В. и соавторов (2014). Всем пациентам проводился расчет индекса коморбидности Charlson (Кочетова Е.В., 2017).

Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0. Проверка показателей на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Статистическая обработка данных результатов исследования проводилась с помощью методов описательной статистики. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

С целью изучения взаимосвязи и ее силы между исследуемыми количественными переменными, распределение которых было отлично от нормального, и между порядковыми переменными рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

При сравнении несвязанных групп были использованы непараметрические критерии (критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони, критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона) и параметрические критерии (критерий Уэлча, t-критерия Стьюдента, дисперсионный анализ ANOVA).

Для сравнения количественных показателей в зависимых группах при нормальном распределении использовались критерии Вилкоксона или Фридмана, при распределении, отличном от нормального – критерии МакНемара или Кохрена. Для оценки связи между частотой обострений изучаемой патологии и факторами риска было проведено изучение отношения шансов.

Результаты собственного исследования и их обсуждение

Ретроспективный этап исследования

Полученные при ретроспективном исследовании данные основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, стажу курения, стажу ХОБЛ и продолжительности госпитализаций (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика групп

Показатель	Основная группа, n=60	Контрольная группа, n=276
Мужчины, n (%)	55 (91,7%)	200 (72,5%)
Женщины, n (%)	5 (8,3%)	76 (27,5%)*
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	69 [63; 78]	70 [62; 78]
Стаж ХОБЛ, лет, Me [Q25; Q75]	9,5 [4; 20]	8 [4; 10]
Стаж курения, пачка/лет, Me [Q25; Q75]	40 [15; 50]	40 [28,5; 53]
Курение при госпитализации, n (%)	44 (29,9%)	97 (35,1%)
Длительность госпитализации (койко/дни), M \pm SD	9,0 \pm 2,4	8,5 \pm 2,6

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В среднем пациенты основной группы имели 3,1 \pm 1,5 сопутствующих заболеваний, в контрольной – 2,6 \pm 1,4 ($p=0,011$) (рисунок 1). Было установлено, что наличие ≥ 2 сопутствующих заболеваний повышало шансы повторных госпитализаций в 2,6 раза (ОШ 2,6; 95% ДИ: 1,05-6,22; $p < 0,05$).



Рисунок 1 – Количество коморбидной патологии в группах

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Пациенты основной группы значимо чаще имели АГ (в 88,3% случаев) по сравнению с пациентами группы контроля (73,6%) ($p = 0,015$), ХСН 1 стадии (51,7% в основной группе и 29,7% - в контрольной) ($p = 0,001$), ГЭРБ (21,7% пациентов основной и 5,4% - контрольной) ($p < 0,001$) и ЖДА (25% пациентов основной и 12% пациентов контрольной группы) ($p = 0,009$). ИБС отмечалась у 40% пациентов основной группы и у 35,1% - контрольной, СД 2 типа – у 13,3% пациентов основной и 14,5% - контрольной, ожирение – у 21,7% пациентов основной группы и 25,4% - контрольной ($p > 0,05$).

Шансы развития повторных обострений ХОБЛ у пациентов с АГ были выше в 2,7 раза (ОШ 2,7; 95% ДИ: 1,18-6,26; $p < 0,05$), с ХСН 1 стадии – в 2,5 раза (ОШ 2,5; 95% ДИ: 1,43-4,47; $p < 0,05$), с ГЭРБ – в 4,8 раза (ОШ 4,8; 95% ДИ: 2,15-10,77; $p < 0,05$), с ЖДА – в 2,5 раза (ОШ 2,5; 95% ДИ: 1,23-4,89, $p < 0,05$).

При госпитализации в основной и контрольной группах жалобы на кашель (89,1% vs 89,1%) и одышку (98% vs 97,5%) встречались с одинаковой частотой. Но в контрольной группе было в 1,5 раза больше пациентов, откашливающих гнойную мокроту (36,9% vs 25,2%) и в 1,9 раза – имевших лихорадку (31,5% vs 17%) ($p < 0,05$). Более низкий уровень признаков инфекционной природы обострений ХОБЛ в основной группе по сравнению с контрольной может свидетельствовать о более важной роли тяжести ХОБЛ, в том числе тяжести

обструктивных нарушений и степени компенсации коморбидности в развитии частых обострений у данной категории пациентов.

Высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) при госпитализации отмечался у 62,8% пациентов контрольной группы и у 49,1% – основной ($p < 0,05$). При госпитализации пациенты контрольной группы имели в среднем уровень СРБ 17 [5,1; 44,2] мг/л, основной – 9,5 [4,1; 35,9] мг/л ($p = 0,01$) (рисунок 2).

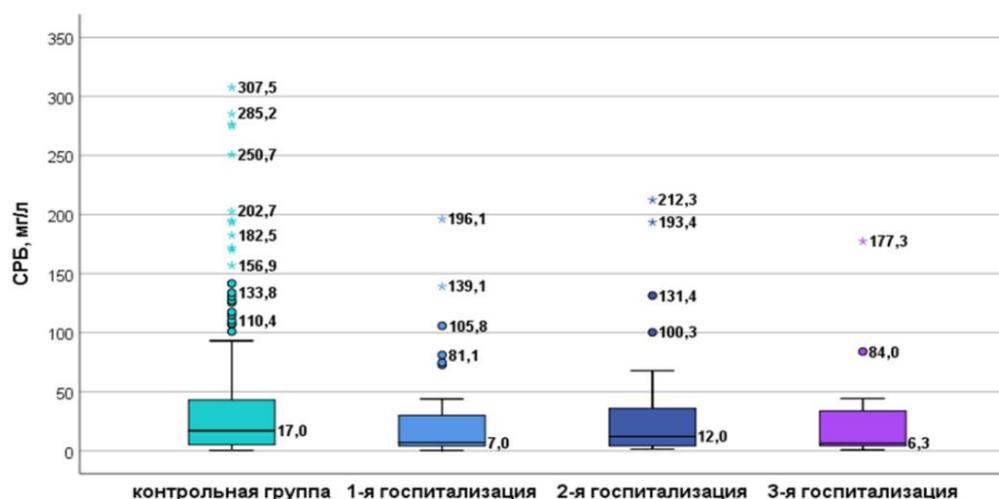


Рисунок 2 – Средний уровень СРБ при госпитализации

При госпитализации в основной группе средний уровень эозинофилов в крови составил 118 [0; 234] клеток/мкл (кл/мкл), в контрольной – 128 [0; 280] кл/мкл ($p > 0,05$) (рисунок 3). При этом доля пациентов с уровнем эозинофилов крови > 300 кл/мкл в основной группе составила 13,6%, а в контрольной – 23,5%.

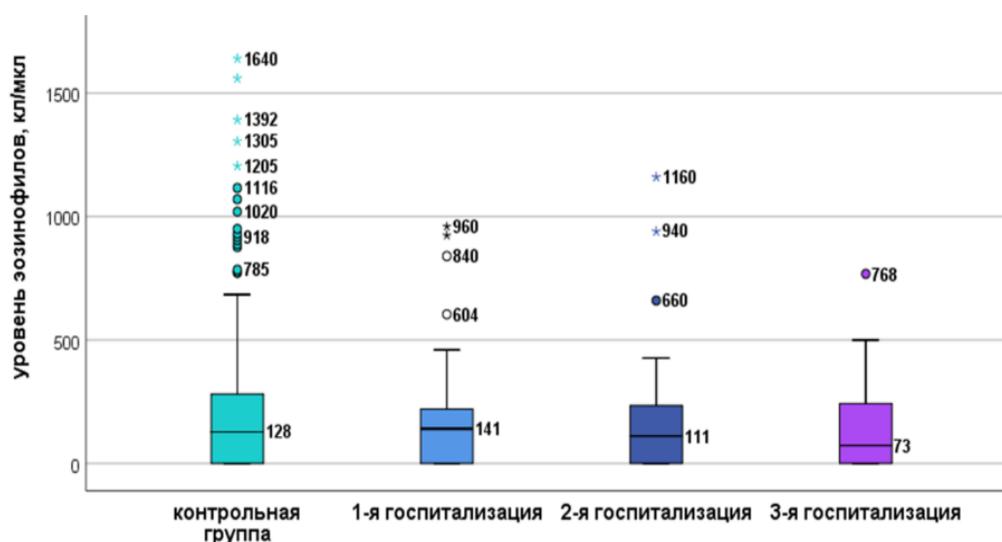


Рисунок 3 – Уровень эозинофилов крови при госпитализации

Продолжавшие курить пациенты в основной группе имели в среднем уровень эозинофилов 146 [0; 254] кл/мкл по сравнению с курящими контрольной группы – 128 [0; 260] ($p < 0,05$).

Лейкоцитоз в общем анализе мокроты был выявлен у 47,1% пациентов контрольной группы и у 28,6% - основной ($p < 0,05$). В основной и контрольной группах в бактериологическом анализе мокроты преобладали *Streptococcus pneumoniae* (33,3% и 28%), *Klebsiella pneumoniae* (20% и 24%) и *Pseudomonas aeruginosa* (13,3% и 12%) (рисунок 4). При этом в основной группе частота высева *S.pneumoniae* выросла от 1-й ко 2-й госпитализации в 3 раза.

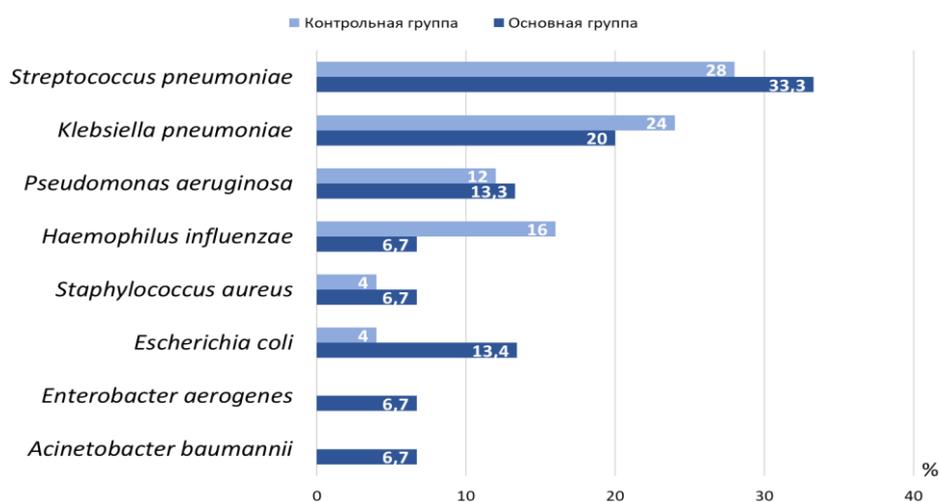


Рисунок 4 – Результаты бактериологического исследования мокроты

На рентгенограмме органов грудной клетки у 8,7% пациентов контрольной группы была выявлена инфильтрация легочной ткани. В основной группе – 7,4% пациентов: у 8,3% - в первую госпитализацию, у 6,7% – во вторую, у 0,9% – в третью и последующие ($p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$).

В стационаре системные стероиды получали 65,2% пациентов контрольной группы и 79,7% – основной, из которых парентерально – 61,2% и 74,8%, соответственно. Аминофиллин парентерально получали 18,8% пациента контрольной группы и 14,3% пациент основной группы.

Антибиотикотерапия назначалась в стационаре 88% пациентам контрольной группы и 89,1% пациентов основной группы (рисунок 5).

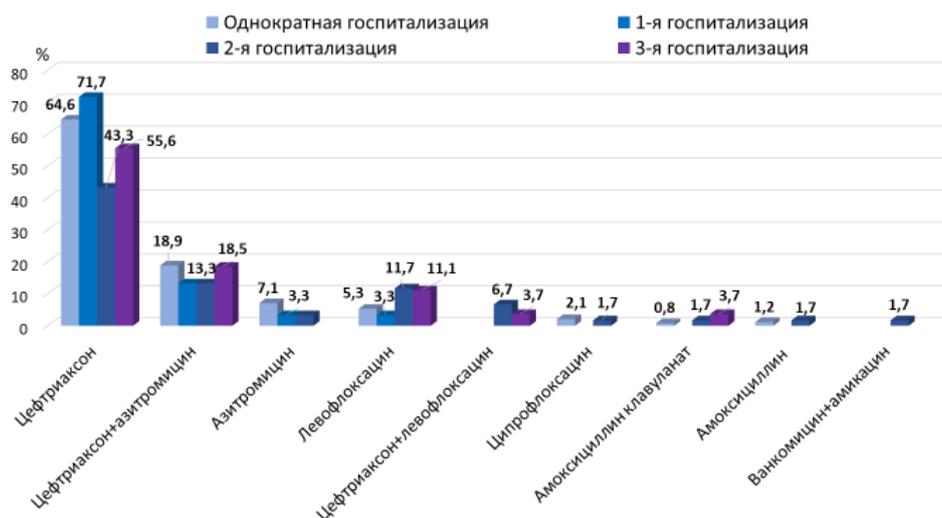


Рисунок 5 – Частота назначения антибиотикотерапии в стационаре

При этом 39,5% пациентов получали один и тот же антибиотик в две последующие госпитализации, 47,1% пациентов – трижды за год, 3 пациента – 4 раза за год.

При выписке из стационара поддержание физической активности и легочная реабилитация были рекомендованы 11,2% пациентов контрольной группы и 9,3% – основной. Вакцинация от пневмококка рекомендовалась в 11,2% и 15,7% случаев, соответственно, от гриппа – в 15,7% и 19,2%, отказ от курения – в 43% и 36,4%, соответственно.

Ингаляционная терапия, рекомендованная при выписке, включала монотерапию длительно действующими антихолинергиками в 16% случаев, монотерапию ИГКС – в 22,8% случаев в основной группе. В контрольной группе 7,7% пациентов была назначена комбинация коротко действующих β_2 – агонистов и антихолинергиков, в 31% – монотерапия ИГКС.

Проспективный этап исследования

На момент включения пациентов в проспективный этап исследования 86,6% имели 2 обострения за предыдущий год, 11,7% пациентов – 3 обострения, 1,7% – 4 обострения. 58 (96,7%) пациентам требовалась госпитализация в стационар по поводу обострения ХОБЛ 2 раза за предыдущий год, 2 (3,3%) пациентам – 3 раза.

В результате анализа данных было установлено, что более 1 коморбидной патологии наблюдалось у 93,3% пациентов: 2 значимых коморбидности имели 13,3% пациентов, ≥ 3 – 80%. В среднем число коморбидных заболеваний составило $3,87 \pm 1,63$. При проведении корреляционного анализа было выявлено, что количество сопутствующих заболеваний (индекс Charlson в среднем 6 [5; 7] баллов) нарастало с возрастом ($r=0,509$, $p<0,01$) и стажем ХОБЛ ($r=0,368$, $p<0,01$), а выраженность одышки усиливалась с увеличением количества коморбидной патологии ($r=0,453$, $p<0,001$) (таблица 2).

Таблица 2 – Связь количества коморбидной патологии с клиническими характеристиками пациентов

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	p
Возраст	0,509	<0,001
mMRC	0,453	<0,001
САТ	0,295	0,022
Стаж ХОБЛ	0,368	<0,01
Тревога	0,287	<0,001
Депрессия	0,368	<0,001

В структуре коморбидной патологии преобладали АГ (86,7%), ИБС (55%), ХСН (75%), ГЭРБ (36,7%), избыток массы тела (36,7%), остеоартроз (31,7%). Среди заболеваний легких преобладали бронхоэктазии (13,3%) и пневмония в анамнезе (41,7%) (рисунок 6).

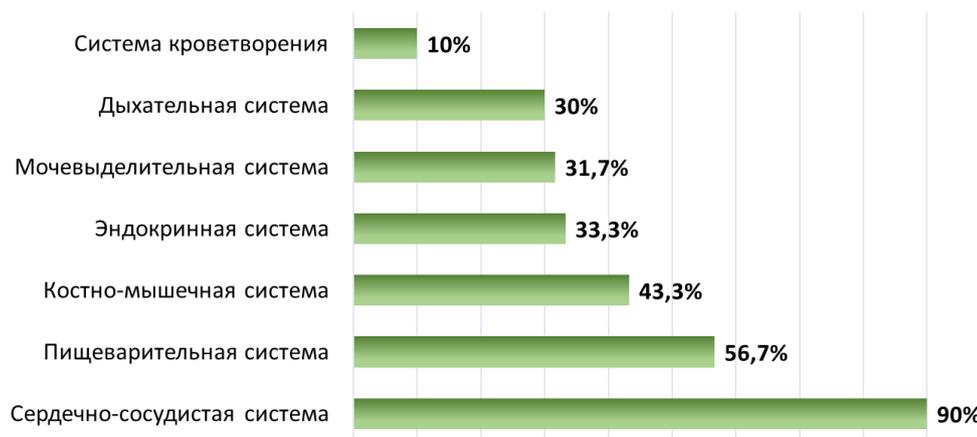


Рисунок 6 – Структура коморбидной патологии

На основании выявленных на ретроспективном этапе факторов риска обострений был систематизирован комплекс оптимизирующих мероприятий:

- коррекция базисной терапии ХОБЛ в виде оптимизации рекомендаций по лечению на амбулаторном этапе и повышение амбулаторной приверженности, в первую очередь, к базисной ингаляционной терапии;
- коррекция терапии коморбидных заболеваний: усиление приверженности к антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, терапии ХСН (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями), антисекреторной терапии (при наличии ГЭРБ)
- увеличение доли вакцинированных от гриппа.

На момент начала исследования терапия АГ была назначена 86,5% пациентов, терапия ХСН – 58,3%, ГЭРБ – 9,1% пациентов, терапия ЖДА – 50%. В процессе наблюдения коррекция антигипертензивной терапии потребовалась в 63,5% случаев, ХСН – в 70,8%, ГЭРБ – 22 (100%) пациентам, ЖДА – 83,3%. В результате целевой уровень артериального давления (АД) был достигнут у 84,6% пациентов по сравнению с началом исследования (36,5%) ($p < 0,001$), частота жалоб на кашель уменьшилась у 13,6% пациентов ($p = 0,005$). Выраженность одышки по опроснику mMRC снизилась у 40% пациентов ($p = 0,004$), а число пациентов с одышкой ≥ 2 балла – на 14 человек ($p = 0,001$). Выраженность общих симптомов по тесту САТ снизилась у 58,3% пациентов ($p = 0,032$). Среднее количество баллов по опроснику САТ снизилось с 16 [11,5; 20] до 14 [8,5; 19] ($p > 0,05$) за год.

В процессе активного наблюдения число курящих сократилось в 1,5 раза ($p > 0,05$), а количество выкуриваемых в день сигарет – с 20 [10; 20] до 7,5 [0; 10] ($p > 0,05$). В течение года выросло число привитых от гриппа с 28,3% до 81,7% пациентов ($p < 0,001$), от коронавирусной инфекции – с 43,3% до 71,7% пациентов ($p < 0,001$), от пневмококка – с 8,3% до 11,7% ($p > 0,05$).

На момент включения в исследование базисная терапия ХОБЛ соответствовала современным клиническим рекомендациям в 71,7% случаев, в связи с чем в 28,3% – потребовалась коррекция терапии ХОБЛ. При включении в проспективное исследование 53,3% пациента были привержены назначенной

терапии, 35% – не привержены. Через год – 75% привержены, 25% частично привержены ($p_{1,4}=0,035$, $p_{1,5}=0,001$) к терапии.

Техника ингаляций препаратов базисной и неотложной терапии оценивалась на каждом визите. На первом визите ошибки при ингаляции препаратов совершали 25 (41,7%) пациентов, на втором – 16 (26,7%), на третьем – 7 (11,7%), на четвертом – 2 (3,3%), на пятом – 1 (1,7%) ($p<0,001$). Таким образом, 24 из 25 (96%) пациентов в течение года научились правильно пользоваться ингалятором ($p<0,001$).

На фоне корректирующих мероприятий по уменьшению воздействия модифицируемых факторов риска повторных тяжелых обострений ХОБЛ (отказ от курения, вакцинация, коррекция терапии значимой коморбидности: достижение компенсации ХСН, целевых уровней АД, уменьшение проявлений ГЭРБ за год наблюдения) в 95% случаев было отмечено снижение количества обострений за год в среднем на $1,63\pm 0,21$ ($p<0,001$), в 81,7% – снижение частоты госпитализаций в среднем на $1,2\pm 0,15$ ($p<0,001$).

По данным опросника HADS клинически значимые баллы по шкале тревоги на первом приеме набирали 15% пациентов, на пятом – у 10% ($p>0,05$). Клинически значимые баллы по шкале депрессии на первом приеме набирали 21,7%, на пятом – 20% пациентов ($p>0,05$). Таким образом, число пациентов с клинической тревогой снизилось за год в 1,5 раза.

По данным опросника SF-36 в течение года отмечалось уменьшение ограничения жизнедеятельности из-за эмоциональных проблем у 38,3% пациентов ($p=0,014$), общий уровень здоровья повысился у 53,3% пациентов ($p=0,034$).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с частыми обострениями ХОБЛ наблюдалась высокая частота коморбидной патологии: 80% пациентов имели ≥ 3 сопутствующих заболеваний, 90% из которых составили сердечно-сосудистые. Количество коморбидности коррелировало с показателями САТ ($r=0,295$, $p=0,022$), mMRC ($r=0,453$, $p<0,001$), возрастом ($r=0,509$, $p<0,001$) и стажем ХОБЛ ($r=0,368$, $p<0,01$).

Повышенное содержание эозинофилов в крови пациенты основной группы имели в 1,7 раз реже, чем в контрольной. Признаки инфекционного обострения отмечались в основной группе в 2 раза реже, чем в контрольной: лихорадка ($p < 0,05$), повышение СРБ и лейкоцитов в мокроте ($p = 0,01$).

2. У пациентов с ХОБЛ и значимой коморбидностью факторами риска повторных тяжелых обострений и последующих госпитализаций явились тяжесть течения основного заболевания, тяжесть обструктивных нарушений, наличие 2 и более коморбидных патологий (некомпенсированная АГ, ХСН 1 стадии, ГЭРБ и ЖДА), недостаточный объем рекомендаций при выписке пациентов из стационара, низкий уровень приверженности к терапии на амбулаторном этапе, неполный уровень компенсации сопутствующей патологии.

3. Модификация выявленных факторов риска и одновременная коррекция терапии основного и сопутствующих заболеваний позволили снизить выраженность клинических проявлений ХОБЛ у 58,3% пациентов ($p = 0,032$), повысить приверженность к терапии у 27 (45%) пациентов ($p < 0,001$), достичь целевых значений АД у 84,6% пациентов ($p < 0,001$), повысить общий уровень здоровья согласно SF-36 в 53,3% ($p = 0,034$), за год в 95% случаев уменьшить количество обострений и в 81,7% случаев частоту госпитализаций ($p < 0,001$), в 93,3% случаев перевести пациентов из фенотипа с частыми обострениями в фенотип без частых обострений ХОБЛ.

4. Снижение частоты тяжелых обострений ХОБЛ и повышение качества жизни пациентов может быть достигнуто путем оптимизации рекомендаций по терапии ХОБЛ на амбулаторном этапе, повышения приверженности пациентов к лечению, компенсации значимой коморбидной патологии, повышения сезонной вакцинации от гриппа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с тем, что все пациенты с частыми обострениями ХОБЛ имеют сопутствующую патологию, а 80% – 3 и более коморбидности, ведение пациентов данной группы должно осуществляться пульмонологами совместно с

врачами смежных специальностей (в первую очередь, кардиологом, гастроэнтерологом).

2. Для выявления недостаточной приверженности к лечению пациентов с частыми обострениями ХОБЛ следует использовать валидизированный опросник Фофановой Т.В. и на каждом визите проверять у пациентов технику ингаляций.

3. У пациентов с выраженными клиническими проявлениями ХОБЛ на фоне проведения адекватной терапии основного заболевания необходимо оценивать структуру и степень компенсации значимой коморбидной патологии, а также проводить оценку адекватности терапии сопутствующих заболеваний при необходимости с последующей ее коррекцией.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективами дальнейшей разработки проблемы частых обострений ХОБЛ, требующих госпитализации, являются долгосрочные исследования возможностей оптимизации факторов риска на течение и прогрессирование ХОБЛ. В дальнейшем необходима долгосрочная оценка влияния совместной вакцинации от гриппа и пневмококка на частоту осложнений пневмониями у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ и компенсированной значимой коморбидностью.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зиннатуллина А.Р. Анализ случаев повторной госпитализации пациентов с ХОБЛ в терапевтическом отделении / А.Р. Зиннатуллина // Сборник тезисов IV Международного научного молодежного медицинского форума «Белые цветы». – Казань, 2017. – С. 129.

2. Якупова А.Ф. Повторные госпитализации при хронической обструктивной болезни легких в реальной клинической практике / А.Ф. Якупова, Р.Ф. Хамитов, А.Р. Зиннатуллина // Сборник тезисов XXVII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 193-194.

3. Якупова А.Ф. Повторные госпитализации при хронической обструктивной болезни легких в реальной клинической практике / А.Ф. Якупова, А.Р. Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 2. – С. 314-322.

4. Зиннатуллина А.Р. Почему часто госпитализируются пациенты с хронической обструктивной болезнью легких? / А.Р. Зиннатуллина // Сборник тезисов XIII Международной Пироговской конференции студентов и молодых ученых. – Москва, 2018. – С 66-67.
5. Khamitov R. The risk of repeated hospitalizations for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease/ R. Khamitov, A. Iakupova, A. Zinnatullina // General practice and primary care (XXVIII ERS international Paris Congress). – Paris, 2018. – P. 9172.
6. Хамитов Р.Ф. ХОБЛ: оценка факторов риска летальных исходов госпитализированных пациентов / Р.Ф. Хамитов, А.Р. Зиннатуллина, Э.З.Кудрявцева // Сборник трудов XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2019. – С. 157-158.
7. Зиннатуллина А.Р. Оценка эозинофилии крови при тяжелых обострениях ХОБЛ / А.Р. Зиннатуллина // Сборник тезисов VII Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы». – Казань, 2020. – С. 71.
8. Зиннатуллина А.Р. Эозинофилия крови при ХОБЛ: параллели между приемом ИГКС и обострениями. / А.Р. Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // Сборник трудов XXX Национального конгресса по болезням органов дыхания с международным участием. – Москва, 2020. – С. 89-90.
9. Зиннатуллина А.Р. Изучение места ГЭРБ в частоте обострений ХОБЛ / А.Р. Зиннатуллина // Сборник тезисов VIII Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы». – Казань, 2021. – С. 1101-1102.
10. Зиннатуллина А.Р. Особенности коморбидной патологии у пациентов с частыми тяжелыми обострениями ХОБЛ. / А.Р. Зиннатуллина // Сборник тезисов IV Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной». – Санкт-Петербург, 2021. – С. 54.
11. **Зиннатуллина А.Р. ХОБЛ: значимость факторов риска частых обострений, при которых требуется госпитализация / А.Р. Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 4. – С. 446-455.**
12. Зиннатуллина А.Р. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с частыми тяжелыми обострениями ХОБЛ / А.Р. Зиннатуллина, Р.Ф.Хамитов // Сборник тезисов XXXI Национального конгресса по болезням органов дыхания с международным участием. – Москва, 2021. – С. 89-90.
13. Зиннатуллина А.Р. COPD with frequent severe exacerbations: the role of comorbid pathology / А.Р. Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // Сборник тезисов Евразийского конгресса внутренней медицины. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 48-49.

14. Khamitov R. Study of gastroesophageal reflux disease in frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / R. Khamitov, A. Zinnatullina // *European Respiratory Journal* (XXXI ERS international Barcelona Virtual Congress). – 2021. – Vol. 58, № 65. – PA 2225.

15. Зиннатуллина А.Р. Уровень эозинофилии крови у пациентов с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких / А.Р.Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // *Сборник тезисов XVII Национального конгресса терапевтов*. – Москва, 2022. – С. 121.

16. Зиннатуллина А.Р. Роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в частых обострениях хронической обструктивной болезни легких / А.Р.Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2022. – №3-4. – С. 25.

17. **Хамитов Р.Ф. Эозинофилия крови и обострения ХОБЛ: все ли однозначно / Р.Ф. Хамитов, А.Р. Зиннатуллина, О.Ю. Михопарова // *Вестник современной клинической медицины*. – 2022. – Т. 15, №4. – С. 60-64.**

18. Зиннатуллина А.Р. Эозинофилия крови и прием глюкокортикостероидов у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ / А.Р.Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // *Сборник тезисов XXXII Национального конгресса по болезням органов дыхания*. – Москва, 2022. – С. 131.

19. Зиннатуллина А.Р. Повторные госпитализации при хронической обструктивной болезни легких: особенности инфекционных обострений / А.Р.Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // *Сборник тезисов VI терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной»*. – Казань, 2023. – С. 184-185.

20. Хамитов Р.Ф. Особенности инфекционных обострений ХОБЛ у пациентов с повторными госпитализациями / Р.Ф. Хамитов, А.Р. Зиннатуллина // *Сборник трудов XXXIII Национального Конгресса по болезням органов дыхания*. – Москва, 2023. – С. 115.

21. Зиннатуллина А.Р. Особенности бактериальной флоры мокроты пациентов с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких / А.Р. Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // *Сборник тезисов XVIII Национального конгресса терапевтов*. – Москва, 2023. – С. 132.

22. Зиннатуллина А.Р. Ассоциации тревоги и депрессии с клиническими проявлениями ХОБЛ у пациентов с фенотипом частых обострений. / А.Р.Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // *Сборник трудов XXXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания*. – Москва, 2024. – С. 108.

23. **Зиннатуллина А.Р. Маркеры бактериальной инфекции и особенности антибиотикотерапии при хронической обструктивной болезни легких / А.Р. Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // *Клиническая медицина*. – 2024. – Т. 102, № 11–12. – С. 840–847.**

24. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024625335 Российская Федерация. База клинических данных пациентов с однократными и повторными госпитализациями с обострением ХОБЛ в течение года для определения риска повторных обострений ХОБЛ : № 2024624966 : заявл. 05.11.2024 : опубл. 20.11.2024 / А.Р. Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

25. Зиннатуллина А.Р. Частые тяжелые обострения хронической обструктивной болезни легких: маркеры бактериальной инфекции и особенности антибиотикотерапии / А.Р. Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов // Терапевтический архив. – 2025. – Т. 97, №3. – С. 228-233.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

ГАУЗ – Государственное автономное учреждение здравоохранения

ГКБ – Городская клиническая больница

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДИ – доверительный интервал

ЖДА – железодефицитная анемия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

Кл/мкл – клетки/мкл

ОШ – отношение шансов

СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦГКБ – Центральная городская клиническая больница

CAT - COPD Assessment Test

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии

mMRC – шкала Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

SF-36 (Short Form – 36) – неспецифический опросник для оценки качества жизни