

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

На правах рукописи

ПЕЛЕВИНА

Ирина Дмитриевна

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ С
КОМОРБИДНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: КЛИНИКО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА В
ПЕРИОД ОТКАЗА ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ

14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор Н.Л. Шапорова

Санкт-Петербург - 2021 г.

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Современное состояние проблемы	11
1.1 Эпидемиология ХОБЛ	11
1.2 ХОБЛ и коморбидная сердечно-сосудистая патология	12
1.3 Табакокурение – причина развития ХОБЛ	16
1.4 Никотиновая зависимость и методы отказа от табакокурения	21
1.5 Особенности кардиоваскулярной патологии и ее терапии у курящего пациента	26
1.6 Особенности терапии больных ХОБЛ, вопросы кардиобезопасности	27
Глава 2. Материалы и методы исследования	40
2.1 Материалы исследования	40
2.2 Дизайн исследования	47
2.3 Методы исследования	49
2.3.1 Исследование статуса курения пациентов, включенных в исследование	49
2.3.2 Показатели статуса здоровья больных ХОБЛ по данным <i>SAT</i> -теста	51
2.3.3 Опросник Мориски-Грина	54
2.3.4 Исследование функции внешнего дыхания	55
2.3.5 Определение концентрации угарного газа в выдыхаемом воздухе	56
2.4 Школа для больных ХОБЛ с сопутствующей АГ по отказу от табакокурения	56
2.5 Индивидуальные занятия-консультации	59
2.6 Методы статистической обработки материала исследований	59

Глава 3. Результаты проведенного исследования	61
3.1 Гендерные особенности курительного статуса по данным акции «Куришь - проверь себя»	61
3.2 Клинико-демографическая характеристика пациентов	66
3.3 Изменение терапии пациентов с ХОБЛ в период отказа от табакокурения	70
3.3.1 Изменение дозы ИГКС и бронхолитиков в период отказа от табакокурения	70
3.3.2 Изменение лабораторных показателей у больных ХОБЛ на фоне прекращения табакокурения	77
3.4 Оценка эффективности проводимой терапии у больных ХОБЛ на фоне отказа от табакокурения	82
3.4.1 Изменение статуса здоровья у больных ХОБЛ в процессе исследования	82
3.4.2 Изменение функциональных показателей респираторного статуса больных ХОБЛ	84
3.4.3 Характеристика динамики обострений ХОБЛ в процессе наблюдения за больными	88
3.5 Изменение АД пациентов с ХОБЛ с сопутствующей артериальной гипертензией	90
3.6 Приверженность терапии больных ХОБЛ	92
3.7 Результаты факторного анализа. Предикторы по успешному отказу от табакокурения	96
Глава 4. Обсуждение	106
Выводы	122
Практические рекомендации	124
Список сокращений	127
Список литературы	129

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее актуальных медикосоциальных проблем, это обусловлено не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, которые приводят к инвалидизации и смертности, в т. ч. среди трудоспособного населения.

ХОБЛ является одной из ведущих причин растущего социально-экономического бремени хронических неинфекционных заболеваний, что отражает тенденцию роста заболеваемости и смертности от болезней, связанных с потреблением табака [105]. Россия занимает одно из первых мест по распространенности курения сигарет. Около 70% мужчин и 30% женщин курят. Растет количество курящих детей и подростков. Ежегодно от причин, связанных с курением, умирают 270 тыс. россиян. На основе данных репрезентативной выборки «Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака» в 2009 году была изучена распространенность потребления табака среди взрослого (15 лет и старше) населения. В целом 39,1% (43,9 млн чел.) взрослого населения РФ оказались постоянными курильщиками табака: среди них мужчин – 69,7% (30,6 млн. чел.), женщин – 30,3% (13,3 млн. чел.). Распространенность потребления табака была разная в разных возрастных группах. У мужчин наибольшая распространенность потребления табака была выявлена в возрастных группах от 25 до 44 лет, что составило 68,3% и в возрастной группе от 19 до 24 лет – 62,1 %. У женщин наибольшая распространенность потребления табака была выявлена в возрастной группе от 19 лет до 24 лет – 37,9%, а в возрастной группе от 25 до 44 лет – 31,3%. Более 30% женщин репродуктивного возраста являлись активными потребителями табака [13].

Несмотря на то, что большинство людей знают о вреде курения, они, как правило, не осознают вред от воздействия табачного дыма на конкретного человека. Отсутствует осведомленность пациентов о возможной

психологической и физической зависимости от никотина. Курение является фактором риска развития мультиморбидной патологии, приводящей к заболеваниям дыхательной системы в сочетании с сердечно-сосудистой патологией: артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД) и др. [53]. Курение табака является основным и единственным модифицируемым фактором риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Компоненты табачного дыма способствуют развитию повышенной реактивности бронхов. Исследования показывают, что курение является достоверным фактором риска развития гиперреактивности бронхов с дозозависимым эффектом. Тяжесть бронхиальной гиперреактивности нарастает с увеличением интенсивности курения, выраженной в показателе «пачка/лет» [22, 44, 55]. В РФ, по данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность от ХОБЛ среди мужчин составляет 40,9 случая на 100 тыс. человек в год, это один из самых высоких показателей Европейского региона [213]. Современное понимание проблемы указывает, что ХОБЛ развивается у 50% потребителей табака [137].

ХОБЛ – прогрессирующее заболевание с не полностью обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных факторов (главным из которых является курение) [105]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1 % (11,8 % – у мужчин, 8,5 % – у женщин) [213]. В Российской Федерации ХОБЛ страдают около 16 млн человек.

При кардиореспираторной коморбидности, сопровождающейся синдромом взаимного отягощения, формируются определенные особенности клинической картины в виду общности некоторых звеньев патогенеза, что приводит к снижению эффекта лечения, ухудшению прогноза заболеваний и требует новых подходов к диагностике и лечению. При выборе тактики ведения больных с ХОБЛ и сопутствующей кардиальной патологией необходимо помнить о суммарном риске возможных осложнений, особенно у

лиц пожилого возраста [33, 172]. В формировании структуры заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы значимую роль играет АГ и ее осложнения.

Взаимосвязь между уровнем артериального давления (АД) и риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний линейна и не зависит от других факторов риска. Чем выше АД, тем больше вероятность инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и поражения почек [39].

Отказ от табакокурения является основным модифицирующим фактором, направленным на профилактику прогрессирования ХОБЛ [13, 66, 105]. При этом во время отказа от табакокурения в первую неделю происходит усиление бронхообструктивного синдрома, это может являться одной из причин возобновления курения [22, 44, 55]. Выбор препарата для старта регулярной терапии ХОБЛ производится в зависимости от истории обострений заболевания и выраженности его симптомов. При этом согласно стандартам всем пациентам показаны бронхолитики длительного действия в режиме монотерапии или комбинация ДДАХ/ДДБА [21, 56]. В настоящее время пересматривается роль и место ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) в терапии ХОБЛ [11, 15]. Обсуждаются вопросы целесообразности их использования, возможные схемы безопасной отмены [8, 15].

Таким образом, ведение пациентов ХОБЛ с коморбидной АГ в период отказа от табакокурения представляет значительную практическую значимость и актуальность.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

- оценить клинико-функциональные особенности и тактику ведения больных ХОБЛ с коморбидной артериальной гипертензией в амбулаторных условиях в период отказа от табакокурения с целью выработки рекомендаций по комплексной терапии этих пациентов.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить распространенность бронхообструктивного синдрома у курящих жителей Санкт-Петербурга работоспособного возраста от 20 до 60

лет, имеющих средний социально-экономический статус.

2. Изучить гендерные особенности курительного и респираторного статуса у курящих жителей Санкт-Петербурга, имеющих респираторные симптомы.

3. Изучить статус здоровья, риск обострений и особенности приверженности к терапии больных ХОБЛ в зависимости от проводимой терапии в процессе отказа от табакокурения.

4. Изучить возможность снижения дозы ИГКС или их полной отмены у пациентов с ХОБЛ при адекватной базисной терапии бронходилататорами длительного действия на фоне отказа от табакокурения в реальной клинической практик

5. Определить возможность перевода пациентов на базисную терапию одним бронходилататором длительного действия при отказе от табакокурения и соблюдения рекомендаций по здоровому образу жизни у отдельных больных со среднетяжелой степенью обструкции.

6. Проанализировать динамику и особенности течения АГ пациентов с коморбидной ХОБЛ на фоне отказа от табакокурения.

7. Выявить предикторы успешного отказа от табакокурения у больных ХОБЛ с сопутствующей артериальной гипертензией и разработать рекомендации по лечебной тактике этих пациентов.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ

1. Впервые выявлены гендерные различия в статусе курения у курящих лиц работоспособного возраста Санкт-Петербурга, имеющих средний социально-экономический статус, и уточнены особенности курительного статуса у женщин.

2. Впервые показана возможность лечебной тактики «step down» отдельных больных ХОБЛ со среднетяжелой степенью обструкции и перевода пациентов с тройной терапии на базисную терапию одним бронходилататором длительного действия при условии отказа от табакокурения и соблюдения рекомендаций по здоровому образу жизни.

3. Впервые выявлены предикторы успешного отказа от табакокурения у больных ХОБЛ на основе комплексного анализа пациентов с учетом курительного статуса, показателей функции внешнего дыхания (ФВД), результатов клинико-лабораторных обследований и показано, что основными предикторами являются: возраст больного, длительность заболевания ХОБЛ, отсутствие пассивного курения в семье, стабильное трудоустройство, мотивация к улучшению статуса здоровья (по данным САТ-теста), начальная высокая мотивация к отказу от табакокурения и отмене ИГКС, приверженность пациента к обучению и здоровому образу жизни.

4. Впервые показана особенность течения артериальной гипертензии у пациентов с коморбидной ХОБЛ в зависимости от отказа от табакокурения и базисной терапии артериальной гипертензии и показано улучшение ее течения у пациентов с отказом от табакокурения.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

1. Полученные результаты о том, что прекращение курения особенно эффективно на ранних стадиях развития ХОБЛ, актуализирует раннее начало лечения, что позволяет минимизировать терапию, повысить эффект отказа от табакокурения и улучшить прогноз течения ХОБЛ в реальной практике врача-терапевта и врача-пульмонолога.

2. Внедрение в практическую работу врачей первого звена данных о стабилизации функционального статуса в 3-х месячный период на фоне коррекции терапии ХОБЛ и артериальной гипертензии позволит улучшить результаты отказа от курения табака.

3. Предложенные прогностические маркеры, предсказывающие возможность успешного отказа от табакокурения больных ХОБЛ с коморбидной АГ, уточняют длительность наблюдения и позволяют повысить эффективность отказа от табакокурения при работе с пациентами, страдающими данной патологией.

4. Разработанная методика обучения (проведение школ и индивидуальных занятий-консультаций по отказу от табакокурения больных

ХОБЛ с коморбидной АГ) для персонализации ведения пациентов в период отказа от табакокурения актуальна в реальной практике врача-терапевта и врача-пульмонолога.

5. Включение отказа от табакокурения в профилактическую стратегию ведения больных ХОБЛ с коморбидной АГ будет способствовать повышению эффективности вторичной и третичной профилактики данных больных.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Пациенты с ХОБЛ имеют гендерные особенности влияния курения на развитие заболевания, проявляющееся более выраженной взаимозависимостью между длительностью курения, степенью никотиновой зависимости и развитием бронхообструктивного синдрома у женщин.

2. На фоне отказа от табакокурения при условии соблюдения здорового образа жизни возможен пересмотр базисной терапии ХОБЛ по принципу «*step down*» со снижением дозы или полной отмены ИГКС и переход на базисную терапию одним бронхолитиком длительного действия при условии среднетяжелой степени обструктивных нарушений.

3. Предикторами успешного отказа от табакокурения являются возраст больного и длительность заболевания ХОБЛ (осознанное отношение к своему здоровью), отсутствие пассивного курения в семье, стабильное трудоустройство, мотивация к улучшению статуса здоровья (по данным САТ-теста), начальная высокая мотивация к отказу от табакокурения и отмене ИГКС, приверженность пациента к обучению и здоровому образу жизни.

4. Отказ от табакокурения при условии здорового образа жизни и адекватной базисной терапии способствует улучшению течения коморбидной артериальной гипертензии (АГ) без изменения объема терапии данного коморбидного заболевания.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Достоверность опубликованных результатов подтверждается достаточным объемом исследовательского материала, использование в

работе современных методов исследования, качественной статистической обработкой полученных данных. Результаты диссертации доложены на национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Казань, 2007, , 2010 и Санкт-Петербург, 2015, Москва, 2019, Москва, 2020), на врачебной конференции, посвященной Всемирному Дню борьбы с курением (Санкт-Петербург, 2017), на международной конференции клинических психологов (Санкт-Петербург, 2017), на Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская профилактика, вчера, сегодня и завтра» (Санкт-Петербург, 2019).

ПУБЛИКАЦИИ

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 работы – в ведущих рецензируемых периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Результаты исследования внедрены в практическую работу кабинета по отказу от табакокурения Калининского района Санкт-Петербурга. Основные положения диссертации используются в процессе преподавания слушателям и студентам в курсе, обучающимся по программе ординатуры по специальностям «внутренние болезни» и «пульмонология» на кафедре ОВП (семейной) по специальности терапия и пульмонология ПСПбГМУ им. ак. И.П.Павлова.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста и включает в себя введение, 4 главы, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 23 рисунками. Список литературы содержит 217 наименований (56 отечественных и 161 зарубежных источника).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХОБЛ

В настоящее время хронические респираторные заболевания входят в первую десятку основных причин смерти в международной классификации болезней и причин смертности. При этом хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) переместилась с четвертого места в 1990 г. на третье в 2010 г., и находится после ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний. Инфекции нижних дыхательных путей и рак легких переместились на четвертое и пятое места, соответственно, а туберкулез легких находится на десятом месте [134].

В западной Европе респираторным заболеваниям принадлежит третье место среди всех причин смертности, что составляет 41,2 смертей на 100 тыс. населения у всех возрастных групп в целом [80].

В РФ, по данным ВОЗ, смертность от ХОБЛ среди мужчин составляет 40,9 случаев на 100 тыс. человек в год, это один из самых высоких показателей Европейского региона [107].

В настоящее время ХОБЛ занимает пятое место по экономическим затратам [138, 142]. Прогнозируется, что «к 2030 г. ХОБЛ может стать одной из ведущих причин социального бремени заболеваемости и смертности от различных болезней, связанных с потреблением табака» [135].

Данные о распространенности ХОБЛ переменны. Это связано с различиями в методах обследования, диагностических критериях и аналитических подходах. Однако в большинстве стран мира ХОБЛ страдают не менее 6 % взрослого населения [76]. Распространенность ХОБЛ обусловлена в основном двумя «большими» факторами риска: курением табака и загрязненностью воздуха, а также тенденцией к постарению населения [135, 138].

По данным латиноамериканского проекта *PLATINO* [134], частота встречаемости ХОБЛ варьируется от 7,8 до 19,7 %. В последние годы отмечается рост заболеваемости ХОБЛ среди женщин [80] и значительное

распространение (3—11 %) этой патологии среди никогда не куривших [107]. В Российской Федерации ХОБЛ страдают более 11 млн. человек [37].

По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1 % (11,8 % – у мужчин, 8,5 % – у женщин) [76].

В развитии ХОБЛ играют роль как эндогенные факторы, так и факторы воздействия внешней среды. Курение остается основной причиной ХОБЛ. По некоторым оценкам в индустриальных странах курение вносит вклад в смертность около 80% мужчин и 60% женщин, в то время как в развивающихся странах – у 45% мужчин и 20% женщин [76, 135].

1.2. ХОБЛ И КОМОРБИДНАЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

У большей части больных ХОБЛ выявляется два и более коморбидных заболевания, 50% которых имеют сердечно-сосудистую патологию [33, 53, 102]. Ученые из Великобритании J.Feary, N.Barnes в 2009 г. по данным компьютерной базы *The Health Improvement Network* (с более 5 млн. историй болезни пациентов) выявили, что пациенты с ХОБЛ в 5 раз чаще имеют диагноз «сердечно - сосудистое заболевание» (ССЗ), а в группе от 35 до 45 лет коморбидная сердечно-сосудистая патология возрастает в 7-8 раз.

В настоящее время очевидно, что у больных с развернутой стадией ХОБЛ манифестируют определенные заболевания, которые негативно влияют на прогноз заболевания, увеличивая риск смерти [12, 57, 137, 154, 164].

Сочетанная кардио-пульмональная патология является прогностически неблагоприятной из-за взаимного отягощения заболеваний [17]. Встречаемость ХОБЛ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) составляет 40-65% при условии исследования функции внешнего дыхания в группе риска развития ХОБЛ [47, 48, 135].

Исследования последних лет показали, что ХОБЛ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду определяет прогноз сердечно-сосудистой смертности [2, 70, 172, 190]. У пациентов с ХОБЛ повышены частота встречаемости ССЗ в 2 - 3 раза и гипертонической болезни в 1,6 раза, являющихся значимой причиной смертности [171].

Уменьшение показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 10% увеличивало общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую - 28%, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) – 20% [61].

Высокая частота сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии обусловлена генетической предрасположенностью и общими факторами риска: курение, пожилой возраст, мужской пол, малоподвижный образ жизни и ожирение. В качестве основного общего патогенетического механизма, объединяющего ХОБЛ и сердечно-сосудистую патологию, рассматривается активация системного воспалительного ответа, участвующего в формировании клинических проявлений этих патологий [34].

Столь частая ассоциация ХОБЛ с ССЗ патогенетически определяется рядом обстоятельств. Во-первых, это общий доминирующий фактор риска – курение. Во-вторых, оба вида патологии зависимы от возраста, заболеваемость ими прогрессивно нарастает после 50 лет. В-третьих, ремоделирование правых отделов сердца является ответом на развивающуюся легочную гипертензию. В-четвертых, системное воспаление, окислительный стресс и гиперкапния, характерные для ХОБЛ, ведут к ускорению процессов атерогенеза и являются провокаторами аритмий [53].

Гипоксия и гиперкапния, наблюдающиеся у больных ХОБЛ, активизируют симпатoadреналовую систему (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Подтверждение активации РААС является высоким содержанием тканевого ангиотензинпревращающего

фермента (АПФ) в легочной ткани, который оказывает провоспалительное действие на легочную паренхиму, сосудистое русло и воздухоносные пути. По мере формирования и прогрессирования хронической гипоксии растет активность АПФ легочной ткани [59, 69].

Согласно данным, полученным другими исследователями ангиотензин II индуцирует системную воспалительную реакцию, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-18), хемокинов (ИЛ-8) и молекул адгезии [92]. Этот эффект ангиотензина II связан с его прооксидантными и эндотелийповреждающими свойствами и является одним из ключевых иницирующих механизмов поражения легочной ткани и сосудистого русла с развитием легочной гипертензии [69, 148].

Таким образом, сочетание ССЗ и ХОБЛ должно быть предметом междисциплинарного изучения с участием терапевтов, кардиологов и пульмонологов.

По распространенности и влиянию на течение ХОБЛ лидирует артериальная гипертензия (АГ). В качестве коморбидных состояний при ХОБЛ на I-м месте находится АГ, являясь причиной увеличения количества госпитализации и смертности [89, 139]. По данным разных авторов, частота АГ при ХОБЛ варьирует в широких пределах, достигая 76,3%, и составляет в среднем 55% случаев [36, 61]. ХОБЛ выявляется у каждого четвертого пациента с АГ в возрасте от 25 до 64 лет [152].

Курение, низкая физическая активность, ожирение, вторичный гиперальдостеронизм, обструктивно апноэ во сне и гипертензивный эффект некоторых медикаментов, применяемых при лечении ХОБЛ (ИГКС, ДДБА) играют важную роль в течении и прогрессировании этих заболеваний [33].

В настоящее время сосуществование ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии рассматривают как с позиции простого сочетания болезней у лиц пожилого возраста, так и с точки зрения развития таких основных сердечно-

сосудистых событий, как АГ и ИБС, как результат системного воспаления при ХОБЛ и его внелегочных проявлений [69, 75, 148].

По данным Овчаренко С.И. и Нерсесян З.Н. «особенностями АГ у пациентов с ХОБЛ являются: большая частота встречаемости поражения органов-мишеней, более значительное повышение диастолического АД, нарушение суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы, повышенная вариабельность АД, значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нередко - повышение АД при усилении бронхо-обструктивного синдрома» [35].

Гипоксия, наблюдаемая при ХОБЛ, вызывает структурные изменения эндотелиальных клеток и нарушение их функциональной активности, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции (нарушение баланса между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов – продуцентов эндотелия) [116, 163]. У больных ХОБЛ с гипоксемией уровень эндотелина-1 в артериальной крови выше, чем у больных с ХОБЛ без гипоксемии. Недостаточное образование и выделение эндотелием оксида азота (*NO*) является ведущей причиной развития гипертензии малого круга и потери легочными сосудами способности отвечать вазодилатацией на эндотелийзависимые субстанции [189].

Во многих проспективных исследованиях выявлена взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с ИБС, АГ, периферическим атеросклерозом. На основании полученных данных определена концепция об эндотелии как органе-мишени при проведении профилактики и лечения ССЗ [20, 86].

ХОБЛ, наряду с артериальной гипертензией, онкологическими заболеваниями и диабетом, являются одними из приоритетных направлений Глобального плана ВОЗ по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний (НИЗ), на раннее выявление и профилактику которых должны быть ориентированы усилия системы здравоохранения [57].

1.3 ТАБАКОКУРЕНИЕ – ПРИЧИНА ХОБЛ

Табакокурение – один из самых мощных факторов риска преждевременной смерти, ежегодно уносящий жизни миллионов людей. В 2000 г. в мире только от заболеваний, обусловленных курением, умерло 1,62 млн человек [97].

Поэтому в России в последние годы уделялось большое внимание борьбе с табакокурением. По оценкам Федеральной службы государственной статистики [40] и Роспотребнадзора (2015 г.), благодаря интенсивным антитабачным мерам доля активных курильщиков в России за пять лет снизилась с 65 до 60% для мужчин и с 30 до 20% для женщин [41].

Табакокурение является основным фактором риска развития ХОБЛ и других хронических респираторных заболеваний [105].

Болезнь может сформироваться в пренатальном периоде, если женщина курит во время беременности, в раннем детском возрасте при наличии пассивного курения и на протяжении всей жизни пациента, имеющего зависимость от никотина. Поэтому профилактика хронических обструктивных болезней легких должна быть направлена на предупреждение активного и пассивного курения среди молодых людей, в частности женщин до и во время беременности, учитывая пренатальное воздействие табачного дыма на развитие легких плода [204].

Суммарное воздействие табачного дыма и токсических веществ из окружающей среды увеличивает тяжесть негативных последствий курения на респираторный статус и способствует повышению риска развития хронической легочной патологии [204].

Табачный дым содержит около 7000 различных химических веществ, многие из которых являются факторами развития заболеваний у человека: никотин, бензапирен и другие полициклические углеводороды, *N*-нитрозонорникотин, β -нафтиламин, полоний-210, никель, кадмий, мышьяк и свинец. Газовая фаза табачного дыма содержит монооксид углерода

(угарный газ), ацетальдегид, ацетон, метанол, оксиды азота, цианид водорода, акролеин, аммоний, бензен, формальдегид, нитрозамины и винилхлорид.

Табачный дым обладает особенно сильным окислительным потенциалом, так как и газовая фаза, и смолы содержат высокие концентрации свободных радикалов [37].

Компоненты табачного дыма способствуют развитию хронического воспаления всех отделов дыхательных путей: легочной паренхимы и сосудов легких, приводя к необратимым патологическим изменениям.

Табачный дым вызывает окислительный стресс и дисбаланс ферментов протеазы и их ингибиторов в легочной ткани, приводя к усилению воспалительного процесса в легких и патоморфологическим изменениям, характерным для ХОБЛ [99].

Полагают, что причиной бронхиальной гиперреактивности при ХОБЛ является: резкое увеличение медиаторов воспаления на фоне длительного воспалительного процесса, а также структурных изменений (десквамация эпителия, метаплазия бокаловидных клеток, фиброз, утолщение гладкой мускулатуры, ангиогенез и изменения внеклеточного каркаса легких), возникающих в крупных и мелких дыхательных путях [195, 196, 197], что обуславливает развитие хронической обструкции и ХОБЛ [114].

Таким образом, у большинства курящих развивается нарушение функции дыхания вследствие обструкции дыхательных путей [175, 176]. По последним данным ХОБЛ развивается у 50% потребителей табака, а не у 15, как считалось ранее [120].

Однако, в настоящее время доказано замедление прогрессирования ХОБЛ у пациентов с риском развития болезни при отказе от табакокурения [199].

Многочисленные проспективные когортные исследования показали, что у курящих с возрастом снижение функции легких происходит быстрее, чем у лиц, отказавшихся от курения [94, 215]. Рандомизированное

клиническое исследование здоровья легких (*Lung health study*) лиц с бессимптомной обструкцией дыхательных путей в течение 5 лет и с последующим наблюдением в течение 14,5 года, выявило, что в группе лиц, включенных в программу медикаментозной терапии по отказу от курения, снижение показателей функции внешнего дыхания было меньше по сравнению с участниками из группы стандартной терапии [60]. При этом смертность от всех причин была достоверно ниже в группе лечения табачной зависимости по сравнению с группой без таковой [61].

Любые неоднократные попытки прекращения табакокурения могут предотвратить увеличение обструкции, особенно у больных с ранней формой ХОБЛ [147], а длительный отказ от табакокурения уменьшает респираторные симптомы [124].

На поздних стадиях ХОБЛ при условии прекращения табакокурения темпы снижения функции внешнего дыхания могут приблизиться к темпам возрастного падения функции внешнего дыхания [100]. Отказ от курения на ранних стадиях заболевания может улучшить прогноз заболевания [60, 202, 215].

Zielinszky J., Bednarek M. показали, что «курильщики имеют высокую мотивацию к отказу от курения, когда их респираторные симптомы вызваны курением и у них имеется высокий риск развития ХОБЛ» [216].

Исследование, посвященное определению частоты прекращения табакокурения среди пациентов с ХОБЛ и курящих лиц без патологии легких показало, что за период исследования уровень прекращения табакокурения был значимо выше у больных с ХОБЛ [181].

Таким образом, ранняя диагностика пациентов с ХОБЛ и выявление курящих лиц с риском развития этой легочной патологии являются приоритетными в профилактике предотвращения табакокурения.

Табакокурение – единственный предотвратимый и модифицируемый фактор в профилактике и лечении ХОБЛ, и в то же время – самый экономичный подход в лечении ХОБЛ [102].

Доказано, что сердечно-сосудистая система (ССС) является одной из главных мишеней воздействия табачного дыма. Выделяют 3 основных патогенетических звена, через которые опосредуются эффекты курения на ССС, что в дальнейшем может приводить к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Показано, что курение способствует воспалению, тромбозу, образованию липопротеидов низкой плотности и оказывает влияние на все стадии атеросклеротического процесса – от дисфункции эндотелия до развития сердечно-сосудистых осложнений [217]. В последних исследованиях установлено, что курение вызывает оксидативный стресс, который потенциально является причиной дисфункции ССС. Курение оказывает непосредственное воздействие на сосудистую стенку, приводя к повреждению и дисфункции эндотелия вследствие активного образования супероксидных анионов, эндотелина и снижения продукции *NO* [158, 191]. Отрицательное воздействие на ССС оказывает не только активное курение, но и пассивное. Вдыхание даже низких доз сигаретных токсинов вызывает острую дисфункцию эндотелия, что, вероятно, связано с инактивацией *NO*. Кроме того, пассивное курение способно нарушать жизнеспособность клеток эндотелия, уменьшая количество и функциональную активность циркулирующих проэндотелиальных клеток. Также при пассивном курении повышается проагрегантная активность тромбоцитов, и активируются оксидативный стресс и воспаление [109].

Под влиянием компонентов курения происходит активация симпатической нервной системы. Это приводит к высвобождению катехоламинов, стимулирует высвобождение вазопрессина, что в итоге манифестирует повышением АД и увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС). Следствием повышения АД и ЧСС является увеличение потребности миокарда в кислороде, что клинически может приводить к ишемии миокарда и развитию стенокардии напряжения и миокардиальной дисфункции. Известно, что курение вызывает ослабление барорефлекса за

счет усиления ригидности артерий и снижает ответное противодействие в ответ на чрезмерную симпатическую активацию.

Курение увеличивает агрегацию тромбоцитов и способствует ускорению тромбообразования.

Таким образом, курение ассоциируется с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации коронарных сосудов, повышением АД, ЧСС и усилением тромбообразования. Эти факторы, вероятно, являются патофизиологическими механизмами, усиливающими риск коронарных событий у курящих пациентов [58, 119].

В исследовании [93], изучающим кардиоваскулярные эффекты при табакокурении, по данным суточного мониторинга АД у курящих отмечалось повышение АД, его увеличение вариабельности и ЧСС в сравнении с некурящими добровольцами, что может быть причиной повышения кардиоваскулярного риска у курящих больных. При исследовании пациентов с ИБС у курящих больных приступы стенокардии регистрировались в 3 раза чаще, а продолжительность их была в 12 раз больше, чем у некурящих. При сравнении курящих больных с АГ были выявлены более высокие уровни систолического, диастолического АД и ЧСС, чем у некурящих, различия были статистически значимыми [67].

Курение провоцирует активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), проявляющуюся значительным увеличением активности ренина и менее выраженным увеличением уровня альдостерона, что является дополнительной причиной вазоконстрикции у курильщиков [129]. Поэтому гипотензивный и органопротективные эффекты препаратов, блокирующих РААС (например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ), на фоне курения менее выражены [130].

1.4 НИКОТИНОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ И МЕТОДЫ ОТКАЗА ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ

Согласно последним клиническим рекомендациям «Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых» 2018 г., разработанным рабочей группой, включавшей Чучалина А.Г., Сахарову Г.М., Брюна Е.А. и др., синдром зависимости от табака определяется как комплекс поведенческих, когнитивных и соматических симптомов, который возникает после неоднократного использования табака или никотина и обычно включает сильное желание принять его, трудности в контроле его употребления; упорное продолжение его использования, несмотря на пагубные последствия; предпочтение употребления табака или никотина в ущерб другим видам деятельности и выполнению обязанностей; возрастание допустимых пределов употребления и иногда состояние абстиненции. Синдром отмены табака - это группа симптомов различного характера и различной тяжести никотиновой зависимости, возникающих в результате полного или частичного удаления из организма никотина после постоянного употребления [44].

В основе развития обоих заболеваний лежит взаимодействие никотина с альфа-4-бетта-2-ацетилхолиновыми рецепторами головного мозга, вызывающее развитие никотиновой зависимости, что объединяет эти два заболевания в одну группу МКБ-10 F17 - «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ» и определяет одинаковые патогенетические подходы к их лечению [26].

Синдром отмены табака характеризуется наличием никотиновой зависимости и проявляется при частичной или полной отмене потребления табачных продуктов быстрым развитием симптоматики, которая включает в себя влечение к табаку или другим табачным продуктам, тревогу, снижение концентрации внимания, раздражительность или беспокойство, недомогание

и слабость, дисфорическое настроение, усиление кашля, усиление аппетита, бессонницу.

Продолжительность синдрома отмены составляет от 7 дней до нескольких недель, иногда месяцев [10, 28].

Поскольку синдром зависимости от табака и синдром отмены характеризуются наличием никотиновой зависимости, консервативное лечение обоих заболеваний включает лечение никотиновой зависимости, которое проводится с учетом степени ее выраженности и включает в себя когнитивно-поведенческую терапию, а при необходимости и фармакологическую терапию [45].

При синдроме зависимости от табака рекомендуется комбинированное назначение фармакологических препаратов или других воздействий для устранения симптомов отмены (никотиновая зависимость 6 и более баллов), в сочетании с поведенческой терапией [64, 73, 131, 174, 175, 188].

Лечение считается эффективным, если оно обеспечивает период воздержания от потребления табачных продуктов в течение не менее 6 месяцев.

В европейских рекомендациях (2016) по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний подчеркиваются необходимость прекращения курения для снижения сердечно-сосудистого риска (уровень доказанности IA), а также тот факт, что прекращение курения является наиболее экономически выгодной стратегией профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [153]. Примером могут служить данные национальной системы здравоохранения Испании [83]. Было проведено специальное исследование с целью изучения влияния на бюджет возмещения стоимости варениклина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), СД 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, в которое было включено 68684 больных, прекративших курить с помощью варениклина с возмещением его стоимости. Период наблюдения составлял 5 лет. Общее снижение затрат национальной системы здравоохранения Испании за счет предотвращенных

за 5 лет расходов на медицинскую помощь пациентам с ХОБЛ, СД с сердечно-сосудистыми заболеваниями составило 102 830 000€.

При этом увеличение затрат системы здравоохранения, которое наблюдалось в первые два года от начала исследования уже начиная с третьего года, наблюдалось устойчивое снижение затрат, и суммарные расходы за 5 лет также продемонстрировали экономические выгоды от возмещения стоимости варениклина курильщикам, прекратившим курить. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что возмещение затрат на лечение варениклином с целью прекращения курения является экономически эффективной политикой в области здравоохранения [83].

В настоящее время наиболее эффективной стратегией работы врача по борьбе с курением является выявление курильщиков и неоднократные советы по прекращению курения с предложением помощи в этом с использованием в дальнейшем никотинзаместительной терапии (НЗТ), или терапии варениклином, бупропионом в виде монотерапии или в комбинации [96, 128, 155, 184]. Установлено, что более 60% курильщиков хотят бросить курить (в среднем каждый курильщик предпринимает 5-7 попыток отказаться от курения), однако только 5% бросают курить с помощью силы воли [101]. Курение – зависимость не менее сильная, чем пристрастие к морфину и кокаину [194]. Согласно определению ВОЗ «табачная зависимость – это хроническое рецидивирующее состояние... Люди с табачной зависимостью так же, как и с другими хроническими заболеваниями, должны получать эффективное и адекватное лечение» [210]. Поэтому «лечение табачной зависимости включает в себя (самостоятельно или в сочетании) поведенческое и медикаментозное вмешательства, такие как советы и консультации, интенсивная поддержка и прием лекарств, которые ведут к снижению или прекращению табачной зависимости отдельных лиц и населения в целом» [183, 210, 211].

Международные организации, в т. ч. ВОЗ, Национальный институт здоровья и клинического благополучия (*NICE*), Глобальная инициатива по

хронической обструктивной болезни легких (*GOLD*) и Рабочая группа по профилактическим мероприятиям в США (*USPSTF*) рекомендуют всем больным ХОБЛ отказаться от курения табака, указывая, что эта мера наиболее эффективна в замедлении прогрессирования и снижении заболеваемости ХОБЛ. Отказ от курения является единственным терапевтическим мероприятием с доказанной эффективностью, которое способно улучшить прогноз ХОБЛ [100, 117] благодаря замедлению среднегодовой скорости снижения легочной функции [166], уменьшению кашля и продукции мокроты [124], повышению качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, а также снижению частоты обострений ХОБЛ. Обострения ХОБЛ и активное курение независимо друг от друга вызывают снижение легочной функции [140]. Попытки отказаться от курения могут быть не всегда успешными для больного ХОБЛ, особенно при длительном анамнезе курения [110,187].

В эффективной программе отказа от курения должны учитываться поведенческие, физиологические и психологические последствия курения, предшествующие неудачные попытки отказа от курения, она должна быть ориентирована прежде всего на курильщиков высокого риска. Для больных ХОБЛ разработаны разнообразные стратегии борьбы с курением, начиная от простых мероприятий и заканчивая интенсивными многокомпонентными программами. В эти программы могут быть включены оценка активного курения с последующими советами по отказу и фармакологической терапией табачной зависимости (никотинзаместительная терапия, антидепрессанты, модификаторы никотиновых рецепторов) либо личные или телефонные консультации. Данные методики используются изолированно или в комбинации друг с другом с разным успехом. Частота отказа от курения варьируется от 8,8 до 34,5 % в разных исследованиях и зависит от применяемой стратегии: малоинтенсивных консультаций или комбинированных методик с психологическими и фармакологическими методами лечения [180]. В большинстве работ больным ХОБЛ

рекомендуется комбинировать фармакологические и поведенческие стратегии [180, 192, 198].

При использовании высокоинтенсивной программы, включавшей индивидуальные консультации, телефонные контакты, консультации в малочисленных группах и фармакологическую поддержку, периоды отказа от курения через 1 год были длительнее (частота отказов от курения через 6 и 12 мес., подтвержденная измерением котинина в слюне, составила 19 и 9 % соответственно; программы сопровождались меньшими затратами (581 евро vs 595 евро), средним числом обострений ХОБЛ (0,38 vs 0,60), длительностью пребывания в стационаре (0,39 vs 1,00) из расчета на 1 пациента [88].

Частота госпитализаций после отказа от курения оценивалась среди участников ($n = 19\ 709$) 3 проспективных популяционных исследований в Копенгагене, Дания [108]. По сравнению с продолжавшими курить у бывших курильщиков значительно снизился риск госпитализаций ($HR = 0,57$; 95%-ый ДИ – 0,33–0,99), но этого не произошло при простом снижении интенсивности курения ($HR = 0,93$; 95%-й ДИ – 0,73–1,18).

Рекомендация отказа от курения поддерживается дополнительными преимуществами, например, снижением предраковых состояний и риска развития рака легкого [185], а также улучшением других конечных показателей, связанных с уменьшением симптомов ХОБЛ. Объединением специализированных организаций и организаций первичного звена здравоохранения, входящих в Американскую коллегия врачей, *CHEST*, Американским торакальным обществом (*American Thoracic Society – ATS*) и Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society – ERS*) в Клинических рекомендациях (2011) больным ХОБЛ рекомендуется прекращать курение табака [156].

В России основополагающими документами по отказу от табакокурения являются федеральные законы: № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" и № 15-ФЗ

от 23.02.2013 «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака».

1.5 ОСОБЕННОСТИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ И ЕЕ ТЕРАПИИ У КУРЯЩЕГО ПАЦИЕНТА

В двух крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных при Совете по медицинским исследованиям в Великобритании (*MRC, MRC-OA*), у 17354 больных нетяжелой АГ в течении 5.5 лет наблюдения были проанализированы отдаленные исходы при лечении отдельно для курильщиков и некурящих пациентов [143]. Результаты анализа показали, что препараты диуретики и β -адреноблокаторы (БАБ) не снижали риск коронарных осложнений у курильщиков с АГ, в то время у некурящих больных АГ они эффективно предотвращали развитие мозговых и коронарных осложнений. Таким образом, курение оказывало выраженное неблагоприятное действие на исходы АГ на фоне антигипертензивной терапии.

Аналогичные данные были получены при лечении артериальной гипертензии у пожилых людей (4396 больных, 5,7 лет наблюдения). Так в подгруппе курильщиков частота инсульта (ИС) увеличивалась при лечении диуретиками и β -адреноблокаторы в сравнении с плацебо (13,5 случаев на 1 тыс. пациенто-лет против 10,9 случаев в группе плацебо), но снижалась в подгруппе некурящих пациентов [146].

Частота кардиоваскулярных исходов у курильщиков уменьшалась при лечении диуретиками, тогда как БАБ не снижал риск коронарных осложнений у курящих больных АГ по сравнению с плацебо (10,1 и 21,9 случаев против 17,4 случаев на 1 тыс. пациенто-лет соответственно). В отличие от группы курильщиков, у некурящих больных АГ диуретики и БАБ в сравнении с плацебо эффективно предотвращали развитие мозговых (5,7 и 7,9 случаев против 10,7 случаев на 1 тыс. пациенто-лет соответственно) и

коронарных (14,3 и 19,6 случаев против 23,3 случаев на 1 тыс. пациенто-лет соответственно) осложнений [146].

Таким образом, очевидно, что курение в значительной мере ослабляет церебро- и кардиопротективные эффекты таких широко используемых классов антигипертензивных препаратов, как тиазидные диуретики, и особенно БАБ.

Неблагоприятное влияние курения на органопротективные эффекты антигипертензивных препаратов объясняются изменениями реактивности органов-мишеней, которые проявляются прежде всего повреждением эндотелия и нарушением его вазомоторной и антитромботической функций. Также во время курения происходит повышенный выброс секреции катехоламинов, которые стимулируют α 1- и α 2- адренорецепторы артерий и артериол разных сосудистых бассейнов: мозгового, коронарного и почечного. Вазоконстрикция, вызванная катехоламинами, может играть важную роль в патогенезе инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) у курильщиков. У данной группы пациентов вазоконстрикция особенно опасна, поскольку возникает на фоне нарушенной в результате длительного курения сосудорасширяющей функции эндотелия. Кроме того, высвобождаемые во время курения катехоламины способствуют тромбообразованию, вызывая агрегацию тромбоцитов, которая опосредуется через α 2-адренорецепторы. Учитывая более высокий риск отдаленных осложнений у курящих пациентов с АГ и особенности действия диуретиков и БАБ на фоне курения, всем больным АГ рекомендуется прекращение курения [77].

1.6 ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХОБЛ, ВОПРОСЫ КАРДИОБЕЗОПАСНОСТИ

ХОБЛ остается заболеванием, требующим значительных затрат системы здравоохранения [106]. Эксперты Глобальной инициативы *GOLD* существенно изменили как классификацию ХОБЛ, так и алгоритм выбора и

последовательности применения лекарственных средств [21]. До 2011 г. все клинические исследования ХОБЛ использовали оценку степени тяжести болезни согласно снижению одного показателя – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в процентах должных величин.

Лечение ХОБЛ является одним из самых динамичных разделов руководств и рекомендаций, которое представляет результаты длительной совместной работы специалистов и утверждается профессиональными медицинскими обществами. Эти руководства и рекомендации предназначены для врачей и организаторов здравоохранения, которые могут их использовать для подбора оптимальной терапии, разработки критериев качества и управления лечебно-диагностическим процессом [5].

Эксперты *GOLD* создали концепцию интегральной оценки ХОБЛ, опирающуюся на проблемно-ориентированную направленность ведения пациента. Такой подход позволяет оценить два важнейших параметра: прогноз (риск) и качество жизни пациента [5, 102].

Для оценки прогноза (риска) используются такие показатели, как степень ограничения воздушного потока и частота ежегодных обострений. Качество жизни пациента определяется выраженностью клинических проявлений болезни. Для этой цели определены два вопросника: модифицированная шкала оценки одышки Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*) [71] и тест по оценке ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*) [38]. Необходимо отметить, что определение степени риска и выраженности симптомов проводится по тому показателю, который имеет наибольшую выраженность. Например, если по степени нарушения бронхиальной проходимости пациент относится к группе низкого риска (*GOLD* 1, 2), а по частоте обострений – к высокому (≥ 2 р./год), то пациента следует отнести к группе высокого риска.

В 2011 г. новая система *ABCD* стала трехмерной. Для оценки прогноза (риска) использовались такие показатели, как степень ограничения

воздушного потока и частота ежегодных обострений. Качество жизни пациента стало определяться по показателям *mMRC* и *CAT*-теста. Спирометрию дополнили частотой обострений и выраженностью жалоб больных, на основании отдельных клинических исследований и согласительного консенсуса экспертов каждому типу стала соответствовать своя модель лечения [102].

В документе *GOLD-2017* система *ABCD* стала двухмерной, основанной на частоте обострений в течение последнего года и выраженности жалоб больных, выявленных с помощью вопросников. Спирометрию ограничили этапом постановки диагноза (ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,7 после бронхолитика) и исключили из критериев выбора лекарственных средств. Лечение обструктивного заболевания перестало зависеть от выраженности бронхиальной обструкции. Тем не менее, последний пересмотр *GOLD* расширил показания к назначению бронхолитиков длительного действия и более четко определил показания к назначению ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) [106].

Обострения ХОБЛ являются гетерогенными событиями, вызванными комплексными взаимодействиями между организмом больного, респираторными вирусами, бактериями и внешними поллютантами, которые приводят к усилению воспалительной реакции в бронхах, нарастанию респираторной симптоматики и увеличению базисной терапии [205]. В целом вирусные и бактериальные инфекции являются наиболее частыми триггерами обострений ХОБЛ [84, 168, 169]. Респираторные вирусы и бактерии часто оказывают суммарное воздействие и могут обеспечивать синергичные эффекты во время обострений [208, 205]. Коинфекции вирусов и бактерий обнаруживаются в 25 % случаев всех обострений, при этом обострение характеризуется наиболее тяжелыми функциональными нарушениями и требуется длительная госпитализация пациентов [149].

Приблизительно в 1/3 случаев обострений причина их развития остается неясной [84]. Частота обострений ХОБЛ увеличивается по мере

утяжеления течения заболевания. Можно также выявить отдельную группу пациентов, которые переносят частые обострения вне зависимости от стадии ХОБЛ. Наблюдение течения заболевания у пациентов с ХОБЛ на протяжении нескольких лет показало, что наличие частых обострений в анамнезе является наилучшим предиктором будущих обострений [122, 157, 167]. Кроме того, получены доказательства, что при перенесенном обострении повышается восприимчивость больного ХОБЛ к развитию последующего обострения, т. е. обострения имеют тенденцию к группировке во времени [121, 151].

В исследовании M.Vafadhel et al. [65], включавшем в себя пациентов ($n = 145$) с обострением ХОБЛ, определены 4 биологических фенотипа обострений ХОБЛ, почти не отличающихся клинически, но дифференцируемых по ряду высокочувствительных биомаркеров: «обострения, ассоциированные с бактериями» (35%), «обострения, ассоциированные с эозинофилией мокроты» (24%), «обострения, ассоциированные с вирусами» (34%) и «маловоспалительные обострения» (11%). При этом установлена взаимосвязь эозинофилии мокроты во время обострений и эозинофилии периферической крови.

S.Spencer et al. продемонстрировали, что качество жизни, оцененное с помощью респираторного вопросника «Клиники святого Георга для больных ХОБЛ (*St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ*)», после перенесенного обострения ХОБЛ восстанавливается лишь через 4 нед., а до полного возвращения к исходному КЖ (как до обострения) требуется до 6 мес. [173].

Обострения ХОБЛ оказывают долгосрочный негативный эффект на физическую активность. По данным исследования *C.Cote et al.*, в течение первых 2 лет после обострения у пациентов с ХОБЛ происходит сокращение дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста в среднем на 74 м [91].

В исследовании *TORCH* наблюдение больных ХОБЛ проводилось в течение 3 лет; при этом установлено, что ежегодная скорость снижения

объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) у пациентов, переносивших 1 среднетяжелое или тяжелое обострение в течение года, была на 37 % выше, чем у больных без обострений, а среди лиц, у которых наблюдалось более 1 обострения в течение года – на 65 % выше [85].

В ряде работ было проанализировано, что если одну и ту же когорту пациентов охарактеризовать по *mMRC* и *CAT*-тесту, используя, соответственно, как критерии выраженных симптомов значения ≥ 2 или ≥ 10 , то состав групп пациентов будет в значительной мере различаться. Таким образом, данные вопросники являются взаимодополняющими [19].

В связи с высокой значимостью выраженности симптоматики для прогноза ХОБЛ на практике наиболее часто используются данные двух вопросников: *mMRC* (*modified Medical Research Council*) и *CAT*-теста (*COPD assessment test*), в соответствии с современными российскими рекомендациями и стратегией *GOLD-2018*.

Из указанных вопросников шкала *mMRC* является наиболее простой, однако этот вопросник определяет единственный симптом - одышку, которую пациент оценивает по 5-балльной шкале. При наличии у пациента одышки, причина которой не связана с ХОБЛ (например, коморбидная кардиальная патология), использование *mMRC* может приводить к преувеличению значения симптомов, характеризующих бронхиальную обструкцию, и назначению неадекватной терапии. Недостатком использования *mMRC* также является отсутствие оценки таких важных для пациента симптомов, как кашель, количество и гнойность мокроты, что создает необходимость дополнительного опроса пациента для формирования полной клинической картины заболевания [111, 112].

Вопросник *CAT* является комплексным. Пациент по 6-балльной шкале отвечает на 8 вопросов, касающихся интенсивности кашля, одышки, отхождения мокроты, качества сна, общего состояния. При первом использовании данного вопросника врачу необходимо затратить больше времени на пояснение правил его заполнения по сравнению с *mMRC*, однако

в дальнейшем это не будет приводить к затратам времени, т. к. пациент сможет заполнять вопросник самостоятельно без участия врача.

При оценке динамики симптомов пациента следует отметить, что минимальной клинически значимой разницей изменения для *SAT*-теста являются 2 балла, а для *mMRC* – 1 балл [87, 127].

В настоящее время общепринятой наиболее безопасной и эффективной базисной терапией ХОБЛ являются длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) с длительностью эффекта в течение 12 - 24 ч. [105]. Это препараты – длительного действия β 2-агонисты (ДДБА) и длительного действия антихолинолитики (ДДАХ) с различными механизмами действия. М-антихолиники устраняют влияние ацетилхолина на мускариновые рецепторы, а β 2-агонисты стимулируют β 2-адренергические рецепторы (β 2-АР), усиливая эффект циклического аденозинмонофосфата [81, 82].

Фиксированные комбинации ДДАХ и ДДБА обеспечивают возможность одновременной доставки в легкие данных препаратов одним ингалятором.

Полученные данные нескольких исследований показали, что ДДБА и ДДАХ в режиме монотерапии имеют линейный профиль бронходилатационного эффекта, т. е. увеличение доз ДДАХ или ДДБА в этом режиме приема не приводит к повышению эффективности терапии, но становится причиной дополнительных побочных явлений вследствие их системной абсорбции [74, 160]. Исходя из результатов клинических исследований при ХОБЛ, установлены допустимые дозы ДДБД, обладающие оптимальным терапевтическим индексом [162, 178]. Следовательно, дополнительный бронхорасширяющий эффект достигается использованием комбинации ДДБА и ДДАХ, обладающими различным и комплементарным механизмам действия [81, 82].

Место монотерапии в лечении ХОБЛ неоднократно пересматривалось в *GOLD 2017, 2018* гг. Однако в *GOLD 2019* это место уточнено и расширено и определено как стартовая терапия в группах А, В и С.

Рандомизированные плацебоконтролируемые многоцентровые исследования (*INHANCE, INVOLVE, INLIGHT 1, INLIGHT 2*) у больных ХОБЛ, получавших индакатерол (ДДБА суточного действия) в дозах 300 и 150 мкг, наблюдался достоверный прирост среднего значения ОФВ₁ в конце периода действия препарата по сравнению с показателями группы контроля (плацебо) через 12 нед. терапии. Значения ОФВ₁ в конце периода действия препарата отличались от показателя группы плацебо на 130–180 мл и превышали клинически значимый порог в 120 мл во всех исследованиях.

Через 12 нед. лечения в группе индакатерола у больных с ХОБЛ фиксировались более высокие достоверные показатели ОФВ₁, чем в группах других ДДБА (формотерол, салметерол, тиотропий). Вызывает особый интерес, что применение индакатерола уменьшает не только частоту обострений ХОБЛ, но и симптомы ХОБЛ, связанные с качеством жизни пациентов по сравнению с плацебо. Индакатерол показал хорошую переносимость больными ХОБЛ различной степени тяжести, в том числе и тяжелого течения [11, 145].

На основании результатов 15-и рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих эффективность индакатерола (ДДБА) в дозе 150 мкг и 300 мкг и комбинации фиксированных доз (ДДБА/ИГКС) формотерола/будесонида в дозе 9/160 мкг и 9/320 мкг, салметерола/флутиказона в дозе 50/500 мкг и 50/250 мкг при терапии ХОБЛ: на 12-й неделе лечения индакатерол в дозе 150 мкг приводил к более существенному повышению ОФВ₁ (на 0,09 - 0,11 л) от исходного уровня в сравнении с формотеролом/будесонидом, а также его эффект был сопоставим с эффектом салметерола/флутиказона (повышение на 0,02 - 0,03 л). Аналогичные данные были получены при лечении индакатеролом 300 мкг в течение 3-х месяцев и индакатеролом 150 мкг или 300 мкг в течение 6 мес.

Эффективность индакатерола 150 мкг в отношении повышения качества жизни на 6-м месяце терапии была сопоставима с эффективностью формотерола/будесонида (обе дозировки) и салметерола/флутиказона (С/Ф) 50/500 мкг (-2,16 балла). Обобщение результатов этих исследований позволило прийти к выводу, что по влиянию на функцию дыхания и качество жизни монотерапия индакатеролом является как минимум столь же эффективной, как и комбинированная терапия формотеролом/будесонидом (9/320 и 9/160 мкг), и аналогична комбинированной терапией салметеролом/флутиказоном (50/250 и 50/500 мкг) [90].

Таким образом, применение индакатерола в качестве монотерапии представляется оправданным как по клиническим, так и по экономическим соображениям.

В реальной клинической практике терапия, содержащая ИГКС, назначается в качестве базисного лечения избыточно. По данным исследования, которое проводилось в 5 странах Европы и в США (3813 больных ХОБЛ), было выявлено, что ИГКС применяли более чем у 80% пациентов групп А и В, т.е. у больных, которым они не были показаны [200]. Результаты наблюдательного исследования, проведенного в Канаде, свидетельствуют о том, что ИГКС назначались более 30% пациентов группы А и более 60% пациентов группы В [165]. Тройная терапия (ИГКС/ДДБА/ДДАХП), по данным реальной клинической практики, в Великобритании назначалась более 30% больных групп А и В, а по результатам канадского наблюдательного исследования – 27% больных группы А и 42% больных группы В [72, 165].

Выполненное недавно в реальной клинической практике исследование, включавшее 1111 больных ХОБЛ в 23 городах России, показало иную картину. Фенотип с частыми обострениями имели 51% пациентов, из которых лишь менее половины (44,7%) получали комбинацию ИГКС/ДДБА или ИГКС/ДДБА/ДДАХ [63]. Вероятными причинами неадекватного применения этих препаратов были особенности системы льготного

лекарственного обеспечения больных ХОБЛ и недостаточная компетентность лечащих врачей.

В отличие от бронхиальной астмы, эффективность ИГКС при ХОБЛ дискутабельна, в связи с продемонстрированной в исследованиях *in vitro* резистентностью воспаления к действию ГКС в условиях оксидативного стресса [115]. Тем не менее по результатам клинических исследований, в которых оценивались образцы индуцированной мокроты и биоптаты стенок бронхов, доказано снижение воспалительной реакции. В частности, при воздействии ИГКС уменьшалась выраженность лимфоцитарного воспаления, преобладающего на поздних стадиях ХОБЛ. С другой стороны, лимфоциты играют роль в адаптивном иммунитете и влияние ИГКС на их активность может сказаться в повышенном риске инфекций [115].

Патофизиологической основой при молекулярных взаимодействиях между глюкокортикостероидными рецепторами (ГР) и β 2-адренорецепторами является взаимное усиление фармакологического эффекта ИГКС и ДДБА. ДДБА повышают активность ИГКС, увеличивая транспорт активированных ГР в ядро клетки и последующее их взаимодействие с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), в т. ч. в легочных макрофагах пациентов с ХОБЛ и нейтрофилах, подвергнутых воздействию табачного дыма. С другой стороны, при воздействии ИГКС повышается синтез и снижается дегградация β 2-адренорецепторов, тем самым увеличивается их плотность на клеточной мембране.

Наиболее интересным представляется исследование *FLAME*, в котором в течение 52 нед. больные ХОБЛ с ОФВ₁ 25–60%, имеющие 1 и более обострений в год, принимали индакатерол/гликопиррониум (И/Г) или С/Ф. Было показано, что частота обострений в первой группе на 11% ниже, чем во второй. Бронхолитические препараты в большей степени, чем ИГКС/ДДБА, увеличивали время до первого обострения любой тяжести [206]. Полученные результаты явились одним из обоснований для отнесения бронхолитиков

длительного действия или их комбинаций к препаратам первого ряда при лечении ХОБЛ [105].

Тем не менее, и это исследование не дает окончательного ответа на вопрос о месте ИГКС в лечении ХОБЛ. В группе получавших комбинацию ДДБА/ДДАХ частота обострений в среднем составляла 3,59 в год, что обосновывает необходимость назначения им тройной терапии (ИГКС/ДДБА/ДДАХ). Частота тяжелых обострений в исследуемых группах была сопоставимой. Различия между группами уменьшились у больных, имеющих 2 и более обострений ХОБЛ в предшествующий год [206].

Отмену ИГКС можно осуществлять двумя путями – одномоментно или со ступенчатым снижением дозы. У большинства пациентов, которым ИГКС не показаны, т.е. с нечастыми обострениями или с частыми инфекционными обострениями (особенно с повторными пневмониями в анамнезе, с бронхоэктазами, с колонизацией бронхиального дерева синегнойной палочкой), возможно одномоментное прекращение терапии ИГКС с обязательным переводом на комбинацию ДДБА/ДДАХ. Ступенчатую отмену ИГКС рекомендуют, если больному были назначены высокие дозы ИГКС и он получал их в течение длительного времени. Экспертами *IPCRG* (*International Primary Care Respiratory Group* – Международная респираторная группа врачей общей практики) предложено сначала уменьшать дозу (при помощи назначения в отдельных ингаляторах низкой дозы ИГКС и ДДБА/ДДАХП), а через 4 нед, при стабильном течении ХОБЛ, прием ИГКС можно полностью отменить, продолжив лечение комбинацией ДДБА/ДДАХП [8, 125].

В наблюдательном исследовании *DACCORD* (регистр больных ХОБЛ в Германии) при анализе эффективности базисной терапии ХОБЛ через 2 года оказалось, что отмена ИГКС у больных ХОБЛ на фоне двойной бронходилатации фиксированной комбинацией И/Г (Ультибро Бризхалер) не только не увеличивала, но даже снижала частоту ежегодных обострений. При этом уменьшение частоты обострений наблюдалось даже у больных, у

которых исходно имелось ≥ 2 обострений ХОБЛ за предшествующий началу наблюдения год [201].

Наибольший интерес представляет две группы пациентов, часть из которых возобновила прием ИГКС. Первая группа из 467 пациентов, которые до включения в исследование *DACCORD* были переведены с комбинаций ДДБА/ИГКС на терапию индакатеролом/гликопирронием, и по которым были в полном объеме собраны данные наблюдения за 1 год, 396 (84,8%) продолжали получать лишь только комбинацию И/Г на протяжении 1 года последующего наблюдения. Режим, содержащий ИГКС, был возобновлен у 48 пациентов, лишь у 7 из которых терапия ИГКС была возобновлена после документированного обострения. Вторая группа из 271 пациента, которые до включения в исследование *DACCORD* были переведены с тройной терапии на терапию И/Г. 191 (70,5%) продолжали получать лишь только комбинацию И/Г на протяжении 1 года последующего наблюдения. Режим, содержащий ИГКС, был возобновлён у 61 пациента, лишь у 18 из которых терапия ИГКС была продолжена после документированного обострения.

Высокая распространенность коморбидной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологии диктует необходимость проведения исследований о влиянии лекарственных средств на кардиальный статус пациента.

При выборе бронхолитических препаратов для лечения коморбидных больных необходимо учитывать их возможное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Бесспорными лидерами по отсутствию воздействия на сердце среди базисных лекарственных средств для лечения ХОБЛ являются м-холинолитики. Применение тиотропия бромида у больных ХОБЛ с кардиальной патологией не сопровождается возникновением аритмий, нарушений гемодинамики и изменением вегетативного статуса пациента [23, 209].

Однако, пациенты часто предпочитают β_2 -агонисты, обладающие быстрым наступлением лечебного эффекта. Индакатерол является

единственным β_2 -агонистом супердлительного действия, представленным на нашем рынке. С целью изучения кардиобезопасности данного препарата были проанализированы базы клинических исследований с другими бронхолитиками (формотеролом, салметеролом, тиотропиумом) с длительностью применения не менее 6 мес. наряду с плацебо. Нежелательные явления были проанализированы в целом, а также согласно критериям *APTC* (*Anti Platelet Trialists' Collaboration*) и с учетом исходных сердечно-сосудистых факторов риска. Части пациентов было проведено холтеровское мониторирование.

В сравнении с плацебо бронхолитики не увеличивали риск сердечных и цереброваскулярных нежелательных явлений, относительный риск не имел достоверных различий между группами лечения. Во всех группах терапии большинство сердечных и цереброваскулярных нежелательных явлений встречались у больных с предрасполагающими кардиоваскулярными факторами риска. Риск событий (например, инфаркта миокарда, инсульта, смерти, связанной с сердечно-сосудистой патологией) не возрастал при применении бронхолитиков в сравнении с плацебо. Частота заметного увеличения интервала $QTc > 60$ мс была низкой при всех типах активного лечения. Так при холтеровском мониторировании не было обнаружено клинически значимого влияния индакатерола или тиотропия в сравнении с плацебо на развитие аритмии. Частота смертей, скорректированная по типам воздействия, была ниже при активной терапии в сравнении с плацебо, и имелась тенденция к снижению риска смерти при применении индакатерола (относительный риск 0,30, $p = 0,054$). В целом профиль безопасности в отношении сердечных и цереброваскулярных нежелательных явлений был сходным при терапии индакатеролом и плацебо и сопоставим с таковым при использовании других бронхолитиков длительного действия, что позволяет считать индакатерол пригодным для длительной терапии ХОБЛ [214].

Особую ценность представляют исследования максимально приближенные к ведению пациентов врачами первичного звена, т.е. исследования в реальной практике.

Самые последние опубликованные данные по сердечно-сосудистой безопасности Спиолто Респимат можно почерпнуть из опубликованного исследования *DYNAGITO* [78]. В данное рандомизированное, многоцентровое, плацебо-контролируемое исследование, направленное на изучение влияния Тиотропия и Олодатерола на среднетяжелые и тяжелые обострения ХОБЛ по сравнению с Тиотропием Респимат в течение 1 года вошло 7882 пациента с высоким риском обострений.

Критериями исключения в данное исследования были жизнеугрожающая аритмия и инфаркт миокарда в предшествующие 6 месяцев.

По результатам анализа безопасности в группах, профиль сердечно-сосудистой безопасности Тиотропия по сравнению с Тиотропием и Олодатеролом оказались сопоставимыми у пациентов с ранее диагностированной сердечно-сосудистой патологией. Так, серьезные сердечно-сосудистые нежелательные явления достоверно составили в группе Тиотропий/олодатерол - 2.0 %, а в группе Тиотропий - 2.2%.

Таким образом, лечение коморбидного пациента с ХОБЛ и кардиологической патологией всегда представляет серьезную проблему и требует индивидуального подхода к ведению каждого такого пациента.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование для выработки рекомендаций по ведению курящих пациентов с коморбидной патологией выполнялось в два этапа.

Первый этап в рамках государственной программы по формированию здорового образа жизни и антисмокинговой программы в Калининском районе Санкт-Петербурга было обследовано 108 женщин и мужчин работоспособного возраста от 20 до 60 лет, имеющих средний социально-экономический статус, в том числе 41 мужчина (средний возраст $43,5 \pm 1,8$ лет) и 67 женщин ($45,9 \pm 1,1$ лет). Исследование проводилось с апреля по сентябрь 2013 года в государственных учреждениях Калининского района Санкт-Петербурга.

Все включенные в исследование лица были опрошены с помощью специально разработанных анкет, включающих:

- вес, рост;
- возраст начала курения, количество выкуриваемых сигарет за сутки, длительность курения;
- тест Фагерстрема (диагностика никотиновой зависимости);
- тест по оценке степени мотивации к отказу от курения;
- данные о количестве попыток и максимальный срок отказа от курения;
- наличие респираторных симптомов (кашель, мокрота, одышка);
- опросник по выявлению симптомов аллергии.

Всем обследуемым проводилась спирометрия (спирометр для скрининга *MicroPlus*) и определение *СО* (*ppm*) в выдыхаемом воздухе (смокелайзер *MicroCO*). Для оценки бронхообструктивного синдрома по данным спирометра *MicroPlus* был использован интегральный показатель, включающий $ОФВ_1$, индекс Тиффно, а также форму кривой «поток-объем», имеющей провал.

Полученные данные были обработаны с помощью пакета *SPSS Statistics Version 20* (2011 г.): профессиональный статистический анализ данных [29].

Всем обследованным была проведена 15 минутная мотивационная беседа к отказу от курения.

Второй этап исследований проводился в период 2013 г. – 2016 г. на базе кабинета по отказу от табакокурения ГБУЗ ГП № 54 в реальной амбулаторной практике. Проводилось скрининговое обследование пациентов с ХОБЛ II – IV степенью обструкции с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, в исследование был включен 130 амбулаторных пациентов согласно критериям включения/исключения, из которых 41 пациент закончил исследование согласно протоколу.

Критерия включения:

- мужчины и женщины старше 40 лет;
- индекса курящего человека более 10 пачко/лет;
- степень никотиновой зависимости более 4-х баллов;
- ХОБЛ II – IV степени тяжести по спирометрическим показателям;
- фенотип ХОБЛ с частыми обострениями;
- отсутствие отягощенного аллергологического анамнеза;
- отсутствие отягощенной наследственности по аллергологической патологии;
- отсутствие тревоги и депрессии (по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (*HADS*));
- наличие сердечно-сосудистой патологии (АГ I-III стадии, ИБС);
- подписанное информированное согласие.

Критерия исключения:

- наличие БА;
- перенесенный острый инфаркт миокарда менее 6 месяцев;
- тромбоэмболия легочной артерии менее 6 месяцев;
- острое нарушение мозгового кровообращения менее 6 месяцев;
- значимые нарушения функции почек и печени;

- декомпенсированный сахарный диабет I и II типов;
- отсутствие обострения в течение 4-х недель.

Скрининг пациентов представлен на следующем рисунке 1.

Все больные, включенные во второй этап исследования, были обследованы согласно протоколу. Методы исследования включали:

1. Клиническое обследование.
2. Анкетирование пациентов для определения статуса курения, никотиновой зависимости и мотивации к отказу от курения по разработанным опросникам.
3. Оценку состояния здоровья (САТ-тест).
4. Анкетирование с целью определения уровня тревоги и депрессии.
5. Лабораторное исследование:
 - клинический анализ крови;
 - холестерин;
 - С-реактивный белок (СРБ) (количественным методом).
6. Спирографическое исследование (“*Spirovit SP-1*” SHILLER):
 - определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ),
 - объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) после бронхолитического теста с 400 мкг сальбутамола,
 - индекс ТИФФНО.

Все обследованные больные наблюдались в кабинете по отказу от табакокурения ГБУЗ ГП № 54. Включение в исследование осуществлялось только после подписания информированного согласия. Ход исследования был одобрен Этическим Комитетом при ГБОУ ВПО СПб ГМУ им. И. Павлова Минздравсоцразвития России.

Пациенты были разделены на 3 группы согласно той терапии, которую они получали в реальной клинической практике. Были выделены группы пациентов, получавших разные ДДБА: индакатерол и формотерол в сочетании с тиотропиум бромидом.



Рисунок 1. Скрининг пациентов с ХОБЛ.

Схема исследования приведена в таблице 1.

Таблица 1. Схема исследования

Процедуры	1- й визит (1 - 5 дней)	2- й визит (через 3 месяца)	3- й визит (через 9 месяцев)
Соответствие критериям включения	+		
Физикальный осмотр	+	+	+
Статус курения	+		
Степень никотиновой зависимости	+		
Мотивация к отказу от курения	+		
Оценка состояния здоровья (САТ-тест)	+	+	+
Определение уровня депрессии и тревоги	+		
ФВД с бронхолитической пробой	+	+	+
Лабораторное исследование:			
клинический анализ крови	+		+
СРБ		+	
холестерин	+		

В группу сравнения вошли пациенты мужчины и женщины трудоспособного возраста, продолжающие курить и имеющие ХОБЛ средней степени обструкции.

В сравнительное проспективное исследование был включен 41 амбулаторный пациент с ХОБЛ средней, тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести в возрасте $57,1 \pm 8,2$ с длительностью заболевания - в среднем $9,2 \pm 4,2$ года. Документирование ХОБЛ и оценка ее степени тяжести осуществлялась на основании критериев программы *GOLD* 2014 г.

Клинико-функциональная характеристика групп представлена в таблицах 2-5. В таблицах величинами M обозначено математическое ожидание (среднее), а через σ – среднее квадратическое отклонение.

Как видно из таблицы 3 у всех пациентов выявлена никотиновая зависимость больше 5 баллов ($5,9 \pm 0,8$), что требует медикаментозной коррекции при отказе от табакокурения. Первоначальная мотивация к отказу от табакокурения позволила отобрать этих пациентов на антисмокинговые программы.

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Признак	Группа в целом ($M \pm \sigma$)	Отказ от курения ($M \pm \sigma$)		Без отказа ($M \pm \sigma$)	$p(t)$ I - II	$p(t)$ I - III	$p(t)$ II - III
		Группа I индакате- рола	Группа II формоте- рола	Группа III сравнения			
Пол, м (%) / ж (%)	27(66%) / 14(34%)	15(79%) / 4 (21%)	7(58%) / 5 (42%)	5(50%) / 5 (50%)	-	-	-
Возраст, лет	57,1 ± 8,2	61,2 ± 8,4	52,7 ± 5,9	54,5 ± 6,7	0,003 (- 3,277)	0,029 (- 2,338)	0,530 (0,641)
Длитель- ность забо- левания, лет	9,2 ± 4,2	11,0 ± 4,5	7,6 ± 3,6	7,8 ± 3,1	0,027 (2,338)	0,032 (2,271)	0,880 (0,153)
ИМТ, кг/м ²	27,1 ± 3,9	27,2 ± 4,3	26,2 ± 3,3	27,8 ± 3,8	0,487 (0,705)	0,697 (- 0,395)	0,314 (- 1,035)
САД, мм рт.ст.	162,1 ± 10,0	161,5 ± 10,0	162,5 ± 10,5	163,0 ± 10,3	0,809 (0,244)	0,722 (0,360)	0,912 (0,112)
ДАД, мм рт.ст.	96,3 ± 15,0	98,4 ± 6,6	97,9 ± 5,8	90,5 ± 28,7	0,826 (0,222)	0,256 (1,162)	0,391 (0,877)

Таблица 3. Статус курения

Признак в баллах	Группа в целом ($M \pm \sigma$)	Отказ от курения ($M \pm \sigma$)		Без отказа ($M \pm \sigma$)	$p(t)$ I - II	$p(t)$ I - III	$p(t)$ II - III
		Группа I индакатерола	Группа II формоте- рола	Группа III сравнения			
Количество выкуриваемых сигарет в день	18,4 ± 5,0	19,6 ± 3,9	17,0 ± 7,2	17,3 ± 3,4	0,263 (1,164)	0,206 (1,305)	0,737 (-0,34)
Индекс курения, пачка-лет	34,8 ± 11,2	41,0 ± 10,7	25,9 ± 8,0	33,6 ± 8,0	0,0001 (4,44)	0,049 (2,080)	0,038 (-2,23)
Никотиновая зависимость, баллы	5,9 ± 0,8	5,8 ± 0,6	5,75 ± 0,9	6,1 ± 0,7	0,788 (0,27)	0,403 (-0,85)	0,347 (-0,96)
Мотивация к отказу от курения, баллы (первоначальная)	6,1 ± 0,8	6,3 ± 0,5	6,5 ± 0,6	5,1 ± 0,7	0,780 (0,44)	0,0001 (4,52)	0,0001 (4,64)

Таблица 4. САТ тест

Признак	Группа в целом ($M \pm \sigma$)	Отказ от курения ($M \pm \sigma$)		Без отказа ($M \pm \sigma$)	$p(t)$ I - II	$p(t)$ I - III	$p(t)$ II - III
		Группа I индакатерола	Группа II формоте- рола	Группа III сравнения			
САТ, баллы	19,3 ± 6,8	23,5 ± 6,0	22,3 ± 4,5	20,8 ± 2,2			

Таблица 5. Лабораторные и инструментальные данные

Признак	Группа в целом ($M \pm \sigma$)	Отказ от курения ($M \pm \sigma$)		Без отказа ($M \pm \sigma$)	$p(t)$ I – II	$p(t)$ I - III	$p(t)$ II - III
		Группа I индакате- рола	Группа II формоте- рола	Группа III сравнения			
Эозино- филы %	$3,0 \pm 1,3$	$2,9 \pm 1,8$	$2,7 \pm 1,2$	$3,2 \pm 1,6$	-	-	-
Эозинофи- лы кл/мкл	$197,6 \pm$ $115,3$	$204,2 \pm$ $138,1$	$181,8 \pm$ $91,9$	$204,0 \pm$ $101,0$	0,592 (0,543)	0,995 (0,006)	0,596 (0,538)
Холестерин, ммоль/л	$6,4 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,6$	$6,5 \pm 0,6$	0,229 (1,229)	0,607 (0,521)	0,587 (0,553)
ФЖЕЛ %	$76,7 \pm$ $10,6$	$70,1 \pm 10,7$	$85,0 \pm 6,3$	$79,6 \pm 5,6$	0,001 (3,829)	0,0001 (4,355)	0,333 (0,994)
ФЖЕЛ л	$2,9 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,8$	$3,4 \pm 0,9$	$2,8 \pm 0,6$	0,001 (3,724)	0,015 (2,625)	0,215 (1,2)
ОФВ ₁ %	$54,8 \pm$ $12,7$	$46,4 \pm 14,2$	$62,8 \pm 4,7$	$61,2 \pm 2,8$	0,001 (3,829)	0,0001 (4,355)	0,333 (0,994)
ОФВ ₁ л	$1,7 \pm 0,6$	$1,3 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,5$	0,001 (3,724)	0,015 (2,625)	0,215 (1,280)

Все пациенты, несмотря на прием ИГКС и длительно действующих бронхолитиков, дополнительно пользовались короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА), что свидетельствовало о нестабильном состоянии обследуемых.

В группу индакатерола вошли пациенты, которые значительно отличались по более старшему возрасту, большей длительностью течения ХОБЛ и более высокому индексу курения, более низкими показателями функции внешнего дыхания, что существенно отразилось на объеме используемой кортикостероидной терапии и большей частотой приема КДБА (см. таблицу 6).

Оценка коморбидной патологии у обследованных больных представлена в таблице 7.

Как видно из таблицы, в группе индакатерола отмечался высокий процент сердечно-сосудистых осложнений: 21,1% против 8,3% и 0% в группах формотерола и сравнения.

Таблица 6. Терапия ХОБЛ

Признак	Группа в целом (M±σ)	Отказ от курения (M±σ)		Без отказа (M±σ)	p (t) I – II	p (t) I - III	p (t) II - III
		Группа I индакатерола	Группа II формотерола	Группа III сравнения			
ИГКС по будесониду, мкг	643,9±333,2	821,0±88,1	466,6 ± 155,6	520,0 ± 193,2	0,002 (-3,5)	0,010 (-2,9)	0,491 (0,7)
Тиотропиум, мкг	9,2 ± 9,1	10,4 ± 9,1	9,0 ± 9,4	7,2 ± 9,2	0,679 (-0,41)	0,377 (-0,89)	0,658 (-0,44)
ДДБА, мкг	18,1 ± 7,6	17,0 ± 9,2	18,0 ± 6,2	20,4 ± 5,7	0,736 (0,340)	0,243 (1,196)	0,363 (0,932)
КДБА, дозы	2,8 ± 1,7	3,4 ± 2,0	2,2 ± 1,1	2,4 ± 1,5	0,038 (-2,18)	0,046 (-2,09)	0,395 (0,697)

Таблица 7. Сопутствующая патология у больных ХОБЛ

Группы	АГ		ССО	ИБС СН I-II	СД II	Риск ССО	
	I	II-III	ИМ			III	IV
Группа в целом	31,7%	68,3%	12,2%	19,5%	29,3%	60,9%	39,1%
Группа I	31,6%	68,4%	21,1%	21,1%	31,6%	52,6%	47,4%
Группа II	25%	75%	8,3%	16,7%	33,3%	66,7%	33,3%
Группа III	40%	60%	0	20%	20%	70%	30%

После включения больных в исследование проводилась коррекция плановой терапии ХОБЛ и АГ, согласно стандартным рекомендациям по ведению данных заболеваний.

Группа I формотерола и группа сравнения проходили обучение в школе по отказу от табакокурения (2 занятия, каждое занятие один раз в неделю, длительность 1,5 – 2 часа).

Группа II индакатерола проходила обучение в школе, а пациенты с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести проходили обучение индивидуально (3-4 беседы-консультации длительностью приблизительно 30 мин. с участием подготовленной медсестры).

2.2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач нами было предпринято открытое сравнительное наблюдательное исследование в параллельных группах.

Дизайн исследования включал в себя 3 периода наблюдения и может быть представлен схемой.

1. Вводный период составил 2-4 недели и характеризуется определением следующих показателей:

- оценкой респираторного и кардиального статуса;
- проведением продолжительной беседы, направленной на усиление мотивации отказа от табакокурения; методология такой помощи содержит 5 шагов и в специализированной литературе называется *5R*. Длительность 30-40 минут.

2. Второй период длился 3 месяца, за который осуществлялись:

- установление партнерских отношений;
- обучение пациентов (групповое в школе по отказу от табакокурения или индивидуальное в форме консультации-занятия) с целью минимизации влияния факторов риска: гиподинамии, нерационального питания и табакокурения;

- стабилизация респираторного статуса пациента (назначение тройной терапии: ДДБА + ДДАХ + ИГКС);

- стабилизация гемодинамических показателей пациента (коррекция антигипертензивной терапии, соблюдение режима приема препаратов).

3. Третий период продолжался 6 месяцев, в течение которого выполнялись:

- отказ от табакокурения с использованием варениклина на фоне адекватной физической активности и рационального питания;

- минимизация терапии ХОБЛ.

При оптимизации фармакотерапии ХОБЛ применялись рекомендации *GOLD* 2014. Отмена ИГКС проводилась в 2-х режимах в зависимости от получаемой пациентом дозы ИГКС и/или наличия побочных эффектов действия ИГКС.

В рамках проводимого исследования режимы снижения ИГКС были следующие:

- 1) быстрая отмена (7-10 дней);
- 2) снижение ИГКС на 50% через 4-6 недель.

Наблюдения пациентов осуществлялись на 12-15 визитах и включали в себя:

- 1) консультации-обследования – 3 визита;
- 2) консультации по договоренности с пациентом (контроль терапии) 6 – 8 визитов;
- 3) консультации по телефону 3-4 раза.

2.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.3.1. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАТУСА КУРЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Стаж курения определялся количеством лет курения и количеством выкуриваемых в день сигарет и затем проводился расчет индекса курящего человека (ИКЧ) по следующей формуле:

$$\text{ИКЧ} = (\text{число сигарет, выкуриваемых в день}) * \text{количество лет курения} / 20.$$

Оценка степени никотиновой зависимости проводилась с помощью теста Фагерстрема, приведенной в таблице 8.

Степень выраженности никотиновой зависимости определялась по рассчитываемому коэффициенту следующим образом:

- значениям коэффициентов 0-2 соответствует очень слабая зависимость;
- значениям 3-4 - слабая зависимость;
- значению 5 - средняя зависимость;
- значениям 6-7 - высокая зависимость;
- значениям 8-10 - очень высокая зависимость.

Оценка степени мотивации к отказу от курения была проведена с помощью простых двух вопросов (см. таблицу 9).

Таблица 8. Тест Фагерстрема.

Вопрос	Ответ	Очки
1. Как скоро, после того как Вы проснулись, Вы выкуриваете первую сигарету?	В течение первых 5 минут	3
	В течение 6-30 минут	2
	В течение 30-60 минут	1
	Через 1 час	0
2. Сложно ли для Вас воздержаться от курения в местах, где курение запрещено?	Да	1
	Нет	0
3. От какой сигареты Вы не можете легко отказаться?	Первая сигарета утром	1
	Все остальные	0
4. Сколько сигарет Вы выкуриваете в день?	10 или меньше	0
	11-20	1
	21-30	2
	31 и более	3
5. Вы курите более часто в первые часы утром, после того как проснетесь, или в течение остального дня?	Да	1
	Нет	0
6. Курите ли Вы, если сильно больны и вынуждены находиться в кровати целый день?	Да	1
	Нет	0

Таблица 9. Оценка степени мотивации к отказу от курения.

Вопрос	Ответы - баллы
1. Бросили бы вы курить, если бы это было легко?	Определенно нет - 0 Вероятнее всего нет - 1 Возможно да - 2 Вероятнее всего да - 3 Определенно да - 4
2. Как сильно вы хотите бросить курить?	Не хочу вообще - 0 Слабое желание - 1 В средней степени - 2 Сильное желание - 3 Однозначно хочу бросить курить - 4

Сумма баллов по отдельным вопросам определяла степень мотивации пациента к отказу от курения. Чем больше была сумма баллов, тем сильнее считалась мотивация у пациента бросить курить (максимальное значение

суммы баллов составляла 8 баллов, минимальное — 0 баллов). При этом сумма баллов:

1) больше 6 баллов означала высокую мотивацию пациента к отказу от курения и ему можно предложить длительную лечебную программу с целью полного отказа от курения;

2) от 4 до 6 баллов означала слабую мотивацию и пациенту нужно было проводить дальнейшие беседы по усилению и поддержанию мотивации к отказу от табака.

3) ниже 3 баллов означала отсутствие мотивации и пациенту нужно назначить повторный визит для проведения короткой беседы.

Необходимо учитывать, что даже среди пациентов с высокой мотивацией к отказу от курения успешный отказ от курения в течение года не может быть 100%, что объясняется тем фактом, что у многих пациентов при табакокурении наблюдалась никотиновая зависимость высокой степени, преодоление которой потребовало нескольких курсов лечения.

2.3.2. ПОКАЗАТЕЛИ СТАТУСА ЗДОРОВЬЯ БОЛЬНЫХ ХОБЛ ПО ДАННЫМ *CAT*-ТЕСТА

Оценка клинической симптоматики выполнялась с использованием *CAT*-теста согласно руководству специалистов здравоохранения «*CAT*-тест для оценки ХОБЛ» и рекомендациям *GOLD*. *CAT*-тест является наиболее интегральным показателем, позволяющим оценить влияние симптомов на статус здоровья пациента.

CAT-тест применялся в соответствии с его дизайном, приведенном на рисунок 2.

Для оценки *CAT*-теста использовались рекомендации руководству специалистов здравоохранения «*CAT*-тест для оценки ХОБЛ». Критерии оценки приведены в таблице 10.

Таблица 10. Критерии оценки CAT-теста.

Баллы CAT	Степень влияния	Общая клиническая картина	Возможные подходы к ведению
>30	Очень высокое	Состояние пациента не позволяет ему ежедневно заниматься тем, чем он хочет. Никогда нет хороших дней. Принять ванну или душ становится проблемой, это занимает много времени. Пациенты не могут выйти из дома за покупками и выполнять работу по дому. Часто неспособны отойти далеко от кровати или кресла. Чувствуют себя инвалидами	У пациента есть значительные резервы для улучшения состояния. В дополнение к рекомендациям по ведению больных для низкого и среднего влияния болезни необходимы: <ul style="list-style-type: none"> • Консультация специалиста (если Вы - врач первичного звена) • Дополнительная лекарственная терапия • Лёгочная реабилитация • Пересмотр подходов к минимизации обострений
>20	Высокое	ХОБЛ ограничивает активность пациентов. Одышка отмечается при прогулках вокруг дома, в процессе мытья или одевания. Одышка может возникать при разговоре. Кашель вызывает утомление. Симптомы заболевания нарушают сон практически каждую ночь. Пациенты чувствуют, что нагрузка небезопасна для них и всё делают крайне осторожно. Пациенты испытывают страх и панику и не чувствуют, что контролируют проблемы со здоровьем.	У пациента есть значительные резервы для улучшения состояния. В дополнение к рекомендациям по ведению больных для низкого и среднего влияния болезни необходимы: <ul style="list-style-type: none"> • Консультация специалиста (если Вы - врач первичного звена) • Дополнительная лекарственная терапия • Лёгочная реабилитация • Пересмотр подходов к минимизации обострений

Продолжение таблицы 10

Баллы <i>SAT</i>	Степень влияния	Общая клиническая картина	Возможные подходы к ведению
10-20	Среднее	<p>Для пациента ХОБЛ является одной из важных проблем. У пациента немного хороших дней на неделе. В большинстве дней есть кашель и мокрота. В год бывает одно-два обострения. В большинстве дней есть одышка. Обычно пробуждение сопровождается чувством сжатия в грудной клетке и свистящим дыханием. Одышка нарастает, и по лестнице возможно подняться только очень медленно. Пациенты могут выполнять работу по дому медленно или с перерывами на отдых.</p>	<p>Способ улучшения состояния -оптимизация подходов к ведению пациента:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оценка и пересмотр текущей терапии • Лёгочная реабилитация • Стремление к минимизации обострений • Пересмотр дополнительных раздражающих факторов - Курит ли по-прежнему пациент?
<10	Низкое	<p>Большинство дней можно охарактеризовать как хорошие, однако ХОБЛ накладывает ограничения или делает невозможным один-два вида активности из тех, которыми пациент хотел бы заниматься. Кашель появляется лишь в течение нескольких дней в течение недели. Одышка возникает лишь при занятиях спортом, играх или переносе тяжестей. При подъёмах в гору или беге требуются остановки для отдыха или снижение темпа движения. Пациенты легко утомляются.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ограничение курения • Ежегодная вакцинация против сезонного гриппа • Снижение экспозиции факторов риска обострений • Терапия на основе клинического обследования

		БАЛЛЫ					
Я никогда не кашляю	0 1 2 3 4 5	Я постоянно кашляю					
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0 1 2 3 4 5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)					
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0 1 2 3 4 5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке					
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0 1 2 3 4 5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка					
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0 1 2 3 4 5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена					
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома					
Я сплю очень хорошо	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо					
У меня много энергии	0 1 2 3 4 5	У меня совсем нет энергии					

Рисунок 2 - Дизайн CAT-теста.

2.3.3. ОПРОСНИК МОРИСКИ-ГРИНА.

Низкая приверженность к лечению является одной из главных причин уменьшения выраженности терапевтического эффекта, более частому развитию осложнений основного заболевания, приводящего к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение. Вопросы оценки и прогнозирования приверженности к лечению у конкретного больного, наряду с поиском наиболее эффективных методов ее повышения приобретают особую актуальность в реальной клинической практике.

Оценка приверженности больных терапии проводилась по опроснику Мориски-Грина, который достаточно прост и содержит 4 вопроса по поводу приема препаратов [25]:

1) забывали ли Вы когда-либо принять препараты? (забывал – 0, не забывал – 1);

2) относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?
(да – 0, нет – 1);

3) не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? (пропускаю – 0, не пропускаю – 1);

4) если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием? (пропускаю – 0, не пропускаю – 1).

Пациент должен самостоятельно ответить на вопросы, выбирая один ответ из двух вариантов. При обработке подсчитывается суммарный балл. Комплаентными считаются больные, набравшие 4 балла.

2.3.4. ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Функция внешнего дыхания оценивалась по результатам спирометрии, проводимой в положении пациента сидя, на аппарате “Spirovit SP-1” SHILLER производства Швейцария. Форсированные экспираторные маневры и требования к их воспроизводимости осуществлялись в соответствии со стандартами американского торокального и европейского респираторного обществ (ATS – American Thoracic Society, ERS – European Respiratory Society, 2005). Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) использовался лучший тест из трех технически приемлемых и воспроизводимых измерений: продолжительность экспираторного потока, фиксируемого по кривой «объем-время» не менее 6 секунд, а разница между показателями $ОФВ_1$ не более 150 мл. За «лучший тест» принимался тот, в ходе которого регистрировалась наибольшая величина $ОФВ_1$. Анализировались следующие параметры: $ОФВ_1$, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Показатели регистрировались в абсолютных величинах (размерность [л]) и в процентном отношении к должным значениям. Показатели спирометрии оценивались до и через 20 минут после бронходилатационного теста. В качестве бронходилататора использовался сальбутамол в дозе 400 мкг.

2.3.5 ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ УГАРНОГО ГАЗА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ

Определение концентрации угарного газа в выдыхаемом воздухе производилось с помощью микроанализатора *CO-MicroCO (Micro Medical)* с определением карбоксигемоглобина.

Определение концентрации угарного газа в выдыхаемом воздухе пациента проводилось на 1-м этапе исследования.

2.4. ШКОЛА ДЛЯ БОЛЬНЫХ ХОБЛ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АГ ПО ОТКАЗУ ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ

Обучение пациентов проводилось в рамках самостоятельно разработанной программы школы для больных с ХОБЛ с сопутствующей АГ.

Школа состояла из 2-х занятий длительностью - 2 часа, проводимых с интервалом в одну неделю.

Количество пациентов в группах зависело от стадии ХОБЛ и составляли от 4 до 8 пациентов.

Обучение в школе проводилось силами следующего персонала:

- врач-специалист - пульмонолог;
- медсестра пульмонологического кабинета.

Схема занятий может быть представлена следующим образом:

- 1) вводная часть занятия была направлена на определение проблемы, оценку уровня информированности слушателей о проблеме и потребности в информации – беседа в течение 10 мин.
- 2) теоретическая часть школы представляла лекцию в течение 50 мин.
- 3) отдых обучающихся в течение 5 мин.
- 4) демонстрация и выполнение практических навыков в течение 35 мин.;
- 5) заключительная часть занятий состояла из беседы с пациентами в течение 20 мин. и представляла собой ответы на вопросы участников.

План занятия № 1

«Табакокурение, влияние на здоровье. Никотиновая зависимость».

Цель занятия: показать влияние курения на формирование заболеваний, изучить статус курения у конкретного больного (слушателя школы), усилить мотивацию к отказу от табакокурения.

Вводная часть занятия.

Определение информированности слушателей по обсуждаемой проблеме.

Теоретическая часть - лекция 50 мин.

В течение лекции были освещены следующие вопросы.

Основные факторы, определяющие здоровье. Действие компонентов табачного дыма. Влияние курения на здоровье. Стадии курения. Курительное поведение. Оценка типа курительного поведения. Причины закуривания и курения. Оценка степени никотиновой зависимости (тест Фагерстрема). Оценка степени мотивации к отказу от курения. Определение СО в выдыхаемом воздухе с помощью смокилайзера. Определение возраста легких с помощью виталографа. Современные методы лечения табакокурения. Отказ от курения: чего можно опасаться? Чего я достигну, если брошу курить?

Демонстрация и выполнение практических навыков включала в себя: определение статуса курения у конкретного слушателя (определение никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема, оценка степени мотивации бросить курить, оценка мотивации к курению).

После чего проводилось заполнение таблицы – баланс решений.

Пациента обучались правилам измерения АД, ЧСС, пиковая скорость выдоха (ПСВ).

Заключительная часть представляла из себя ответы на вопросы пациентов и завершалась домашним заданием. Пациенты оценивали суточную интенсивность и стереотип курения табака с анализом триггеров, приводящих к курению.

План занятия № 2

«Отказ от табакокурения. Роль адекватной физической нагрузки и рационального питания».

Цель занятия: дать рекомендации по преодолению никотиновой зависимости с учетом коморбидной патологии.

Вводная часть занятия.

Определение информированности слушателей по обсуждаемой проблеме.

Теоретическая часть - лекция 50 мин.

В течение лекции были освещены следующие вопросы.

Симптомы отмены. Эффективные методы лечения. Этапы «новой жизни». Медикаментозное лечение табакокурения. Никотинзаместительная терапия. Варениклин: механизм действия, рекомендации, дозировка. Правила психологической самоподготовки к отказу от курения. Что дает отказ от курения. Пример установки. Приемы преодоления внезапно возникающего желания закурить после отказа от курения. Рациональное питание. Дозированная физическая нагрузка.

Демонстрация и выполнение практических навыков включала в себя: измерение объем талии (ОТ), расчет индекс массы тела (ИМТ), определение контрольной частота сердечных сокращений (ЧСС) для выполнения физической нагрузки, релаксирующая гимнастика (снятие стресса), основные компоненты пищи (жиры, белки, углеводы, витамины, минералы, вода), калорийность пищи, понятие порции.

Заключительная часть представляла из себя ответы на вопросы пациентов и завершалась домашним заданием, состоявшим из соблюдения пациентами принципов рационального питания, ежедневной релаксирующей гимнастики, быстрой ходьбы длительностью 30 минут (ЧСС в пределах от 100 до 130 ударов в минуту).

2.5. ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ЗАНЯТИЯ-КОНСУЛЬТАЦИИ

4 занятия длительностью 30-40 минут с обязательным участием обученной медсестры.

Теоретическая часть соответствовала теоретическим данным школы по отказу от табакокурению, но являлась строго пациент-ориентированной информацией.

2.6 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ МАТЕРИАЛА ИССЛЕДОВАНИЙ

Статистическая обработка материала выполнялась на ПЭВМ с использованием стандартных пакетов прикладного профессионального статистического анализа данных (*SPSS 19*) [29]. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы p (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики [27, 29].

Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и средней ошибки среднего значения m .

Для оценки межгрупповых различий применялись: при сравнении двух групп – t -критерий Стьюдента. Для сравнения парных (сопряженных) выборок (наблюдение за больными в динамике) использовали парный t -критерий Стьюдента.

Также использовались методы однофакторного дисперсионного анализа, линейного корреляционного анализа – критерии Пирсона (r) и Спирмена (r_s) - и множественного линейного регрессионного анализа.

Актуальность факторного анализа (ФА) определяется возможностью выделения тех переменных, которые оказывают доминирующее влияние на отказ от табакокурения и минимизацию проводимой терапии (ИГКС, бронходилататоры в группе индакатерола и формотерола). С другой стороны

факторный анализ позволяет определить маркеры продолжения курения (неуспешность антисмокинговой программы в группе сравнения формотерола).

В один фактор объединяли переменные, сильно коррелирующие между собой. С целью нахождения комплексных факторов, которые более полно объясняли наблюдаемые связи между имеющимися в наличии переменными.

При применении факторного анализа мы использовали следующие критерии:

- критерий адекватности Кайзера-Мейера-Олкина оценивает адекватность факторной модели набору переменных, составляющим корреляционную матрицу (т.е. стоит ли делать факторный анализ с этими данными);

- критерий сферичности Бартлета, определяющий значение p уровня меньше 0.05, указывающий на то, что данные вполне приемлемы для проведения факторного анализа.

Актуальность факторного анализа в данном исследовании определялась возможностью выделения именно тех переменных, которые оказывали доминирующее влияние на отказ от табакокурения. С другой стороны факторный анализ позволил определить маркеры продолжения курения.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КУРИТЕЛЬНОГО СТАТУСА ПО ДАННЫМ АКЦИИ «КУРИШЬ - ПРОВЕРЬ СЕБЯ»

На первом этапе при проведении скрининга курящих респондентов наше исследование показало, что возраст начала курения у женщин оказался в среднем равным $21,7 \pm 0,7$ года, у мужчин – $18,9 \pm 0,8$ года ($p=0,01$).

Как видно из рисунка 3, распределение обследованных женщин по возрасту имело максимум в области 40–45 лет, у обследованных мужчин наблюдали два пика в возрастах 30–35 и 55–60 лет.

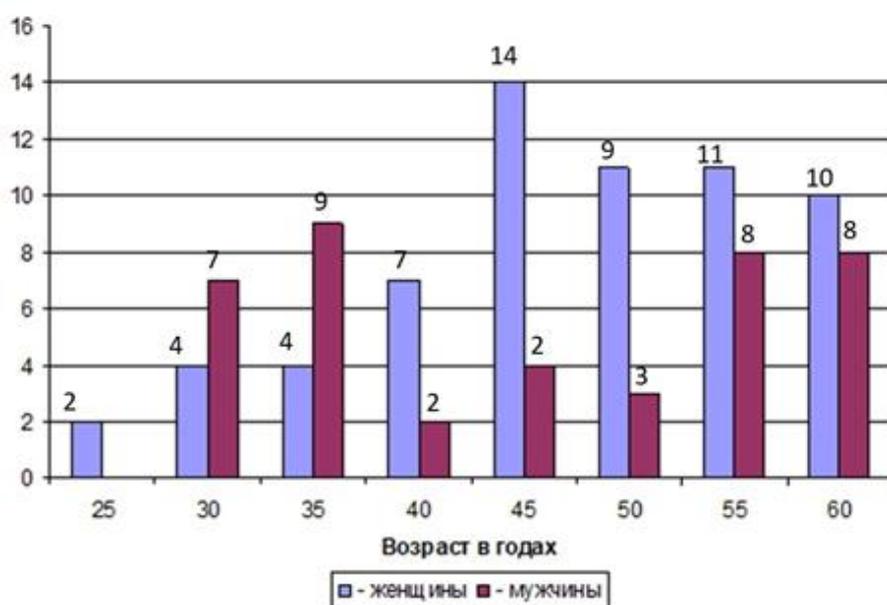


Рисунок 3 - Распределение мужчин и женщин по возрасту

Учитывая, что число женщин, участвовавших в обследовании, приблизительно в 1,5 раза превышало число мужчин, то курящих мужчин в возрасте от 30 до 35 лет в среднем было в 2–2,5 раза больше, чем женщин, и, соответственно, число женщин в возрасте от 40 до 45 превышало число мужчин в 2 раза. Число обследованных женщин и мужчин в возрасте от 50 до 60 лет оказалось приблизительно одинаковым.

Индекс массы тела (ИМТ) женщин был равен $26,1 \pm 0,7$ и достоверно не отличался от ИМТ мужчин – $26,8 \pm 0,6$ ($p > 0,05$). Длительность курения у женщин и мужчин различалась незначительно ($23,0 \pm 1,1$ и $24,4 \pm 1,8$ года соответственно, $p > 0,05$). Количество сигарет, выкуриваемых в день, у

мужчин было достоверно больше, чем у женщин ($20,7 \pm 1,5$; $14,0 \pm 1,0$ соответственно, $p < 0,001$).

Индекс курения, выраженный в пачко/лет, у женщин в среднем составил $16,6 \pm 1,5$ и у мужчин – $25,2 \pm 2,3$ ($p = 0,002$). Степень никотиновой зависимости у женщин оказалась равной в среднем $4,6 \pm 0,2$, у мужчин – $5,6 \pm 0,3$ ($p = 0,01$).

Содержание *СО* (*ppm*) в выдыхаемом воздухе у женщин оказалось ниже, чем у мужчин, и составило $12,6 \pm 0,7$ и $19,9 \pm 1,4$ *ppm* соответственно ($p = 0,001$). Количество попыток отказа от курения у женщин было равно $1,8 \pm 0,3$, а у мужчин – $2,1 \pm 0,2$ попытки ($p = 0,36$). Длительность отказа от курения в месяцах у женщин в среднем составила $9,4 \pm 1,3$ и у мужчин – $6,0 \pm 1,4$ ($p = 0,10$).

Мотивация к отказу от курения у женщин и у мужчин была практически одинакова ($4,5 \pm 0,3$ и $4,5 \pm 0,2$ соответственно).

Респираторные жалобы были выявлены у 26 обследованных мужчин (63 %) и 34 женщин (51 %).

Бронхообструктивный синдром по данным функции внешнего дыхания (ФВД) был выявлен у 23 мужчин (56 %) и 27 женщин (40 %), т. е. в исследуемой группе 56 % мужчин и 40 % женщин имели обструктивные нарушения функции внешнего дыхания, что с учетом наличия у них основного фактора риска (табакокурение) позволяло диагностировать ХОБЛ.

Результаты корреляционного анализа полученных данных приведены в таблице 11.

Как видно из данных таблице 11, наличие респираторных симптомов у респондентов было достоверно взаимосвязано с числом выкуриваемых сигарет ($r = 0,43$, $p < 0,01$), длительностью курения ($r = 0,46$, $p < 0,01$) и степенью никотиновой зависимости ($r = 0,43$, $p < 0,01$).

Достоверные взаимосвязи между длительностью курения и респираторными жалобами имели место и у женщин, и у мужчин, однако у

женщин связь была более сильной ($r=0,53$, $p<0,01$ и $r=0,37$, $p<0,05$ соответственно).

Таблица 11. Результаты корреляционного анализа между признаками, указанными в анкете, с респираторными симптомами и интегральным показателем данных ФВД

Первый признак	Второй признак	Значение корреляция r			Уровень вероятности p		
		Вся группа	Женщины	Мужчины	Вся группа	Женщины	Мужчины
Число сигарет	Респираторные жалобы	0,426	0,430	0,388	<0,01	<0,01	<0,05
Степень никотиновой зависимости, баллы		0,429	0,498	0,260	<0,01	<0,01	>0,05
Длительность курения, лет		0,461	0,534	0,368	<0,01	<0,01	<0,05
ИМТ, кг/м ²		0,203	0,291	-0,027	<0,05	<0,05	>0,05
Индекс курения, пачко/лет	Интегральный показатель бронхообструктивного синдрома	0,484	0,522	0,372	<0,01	<0,01	>0,05
Степень никотиновой зависимость, баллы		0,295	0,399	0,027	<0,01	<0,01	>0,05
Длительность курения, лет		0,520	0,600	0,424	<0,01	<0,01	<0,01
ИМТ, кг/м ²		0,178	0,285	-0,089	>0,05	<0,05	>0,05

Степень никотиновой зависимости и респираторные симптомы были взаимосвязаны между собой только у женщин ($r=0,50$, $p<0,01$), у мужчин достоверной связи получено не было.

Исследования показали, что длительность курения и индекс курения (пачко/лет) были достоверно взаимосвязаны с нарушениями ФВД. Эта взаимозависимость наблюдалась как в группе в целом, так и у женщин и у мужчин. Однако степень никотиновой зависимости и ИМТ были взаимосвязаны с изменениями ФВД преимущественно у женщин (с достоверностью $p<0,01$), у мужчин эта связь была менее выражена.

Характеристика параметров, с которыми были взаимосвязаны количество попыток и длительность отказа от курения табака, приведена в таблице 12. Как видно из данных таблицы 12, длительность отказа от курения

имеет достоверную обратную корреляцию у женщин, у мужчин эта корреляция недостоверна. Полученные данные свидетельствуют о сложности прекращения курения у женщин.

Таблица 12. Корреляция между признаками, указанными в анкете, с длительностью отказа и количеством попыток отказа от курения

Первый признак	Второй признак	Значение корреляция r			Уровень вероятности p		
		Вся группа	Женщины	Мужчины	Вся группа	Женщины	Мужчины
Степень никотиновой зависимости, баллы	Длительность отказа от курения в месяцах	-0,254	-0,279	-0,180	<0,01	<0,05	>0,05
Мотивация к отказу от курения, баллы		0,237	0,210	0,268	<0,01	>0,05	>0,05
Количество попыток отказа от курения		0,168	0,272	0,019	>0,05	<0,01	>0,05
Мотивация к отказу от курения, баллы	Количество попыток отказа от курения	0,345	0,377	0,316	<0,05	<0,05	<0,01
Индекс курения, пачко/лет		0,345	0,377	0,316	<0,01	<0,01	<0,05

На рисунке 4 показана диаграмма рассеивания с линией регрессии мотивации к отказу от курения от количества попыток отказа от курения (по результатам регрессионного анализа). Как видно из рисунка 4 б), в), эта зависимость выражена более явно у женщин.

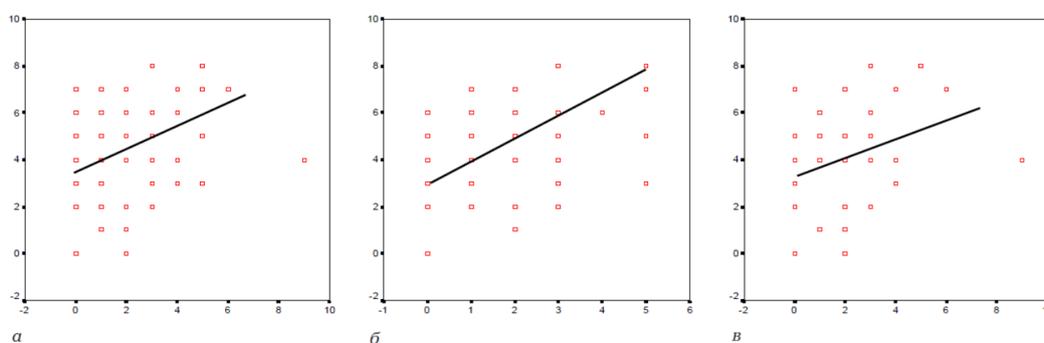


Рисунок 4 - Диаграмма рассеивания с линией регрессии мотивации в баллах от длительности отказа от курения в месяцах:
а – группа в целом; б – женщины; в – мужчины

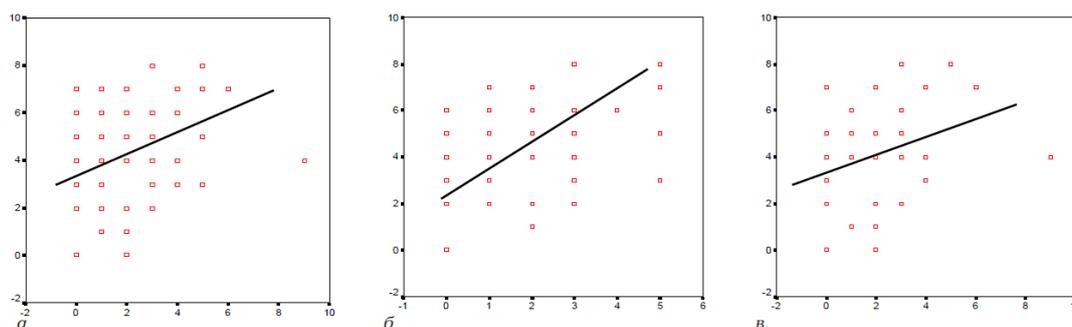


Рисунок 5 - Диаграмма рассеивания с линией регрессии мотивации к отказу от курения и попыток отказа от курения

На рисунке 5 показана диаграмма рассеивания с линией регрессии мотивации к отказу от курения и попыток отказа от курения. Из рисунка 4 видно, что эта зависимость выражена более явно у женщин.

Изучение аллергологического анамнеза показало, что аллергический ринит был выявлен у 20 женщин (30 %), у 9 мужчин (22 %), что могло усугублять гиперреактивность бронхов. В нашем исследовании не было выявлено корреляционных связей между аллергическим ринитом и показателями статуса курения как у женщин, так и у мужчин.

Для лечения табачной зависимости необходимо определить степень никотиновой зависимости, а также степень мотивации к отказу от курения [6]. На рисунок 6 приведены данные по оценке мотивации к отказу от курения всех обследованных лиц. Как видно из рисунок 5, 20 женщин (30 %) и 9 мужчин (22 %) имели сумму баллов больше 6, т. е. высокую мотивацию к отказу от курения, и им было показано проведение длительной лечебной программы с целью полного отказа от курения. У 31 женщины (46 %) и 20 мужчин (49 %) сумма баллов была от 4 до 6, что означало слабую мотивацию и необходимость проведения дальнейших бесед по усилению и поддержанию мотивации к отказу от курения. У остальных обследованных лиц было выявлено отсутствие мотивации к отказу от курения табака.

Оценка степени никотиновой зависимости у обследованных пациентов показана на рисунке 7.

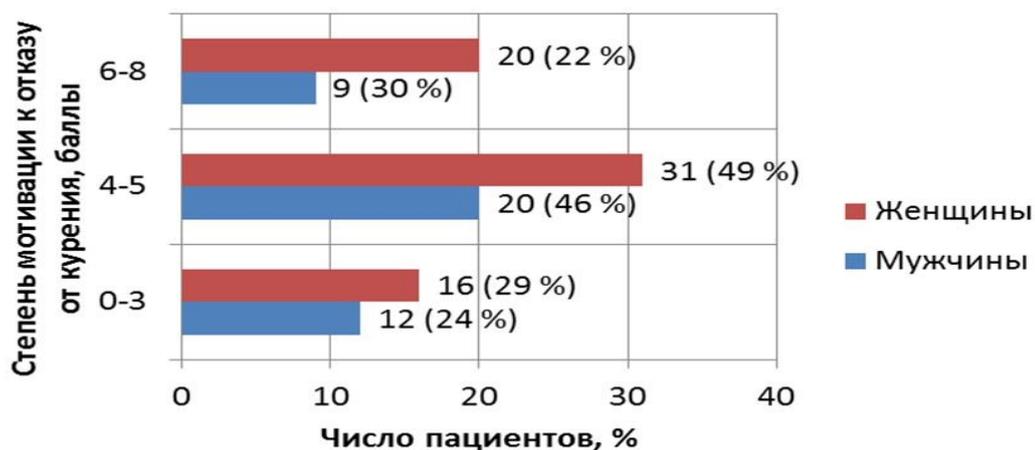


Рисунок 6 - Оценка мотивации бросить курить у пациентов группы по отказу от курения

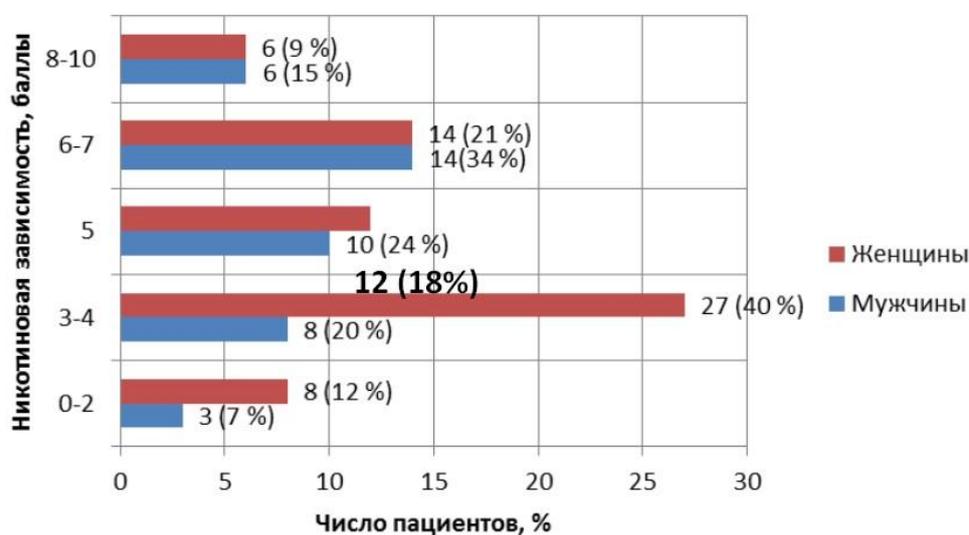


Рисунок 7 - Оценка степени никотиновой зависимости у обследованных пациентов

Как видно из рисунка 7, пациенты, имевшие зависимость, бóльшую или равную 5 баллам, нуждались в назначении фармакологических препаратов **12 (18%)** (никотинзаместительная терапия или лечение варениклином).

3.2 КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемых групп соответствует критериям включения и исключения и представлены в таблице 13.

Как видно из таблицы в исследовании преобладали мужчины-27(66%); в группе I индакатерола – 15 (79%); в группе II формотерола – 7 (58)% и только в группе III сравнения количество мужчин и женщин было одинаковое.

Возраст пациентов колебался в группе I индакатерола от 47 до 75 лет и в среднем составлял $61,2 \pm 8,4$ лет, в группе II формотерола – от 41 до 61 года и в среднем составлял $52,7 \pm 5,9$ лет, в группе III сравнения – от 43 до 62 лет и в среднем составлял $54,5 \pm 6,7$ лет. Необходимо отметить, что пациенты в группе I индакатерола были старше по возрасту, чем в группах II и III (см. таблицу 13).

Длительность заболевания была достоверно выше в группе I индакатерола по сравнению с пациентами II и III группы и составляла в среднем соответственно $11,0 \pm 4,5$, $7,6 \pm 3,6$ и $7,8 \pm 3,1$ лет.

Индекс массы тела (ИМТ) в исследуемых группах не имел достоверных различий, однако в группе I у 6 (31,5%) больных был ≥ 30 кг/м². В группе II повышенный вес был у 2 (16,6%) пациентов. В группе III сравнения ожирение имели 4 (40%) пациентов.

При анализе возраста начала курения выявлено более раннее достоверное различие начала курения в III группе по сравнению с группой II. При этом возраст начала курения в группе I колебался от 14 до 30 лет, в группе II – от 16 до 30 лет, в III группе – от 13 до 22 лет.

Количество выкуриваемых сигарет во всех исследуемых группах составляло приблизительно 20 сигарет в день.

Индекс курения человека был достоверно выше в группе I индакатерола.

Никотиновая зависимость у всех пациентов была ≥ 5 баллам, что говорило о необходимости медикаментозной поддержки в период отказа от табакокурения.

Таблица 13. Клинико-демографическая характеристика пациентов.

Признак	Группа в целом ($M \pm \sigma$)	Группа I индакатерола (отказ от курения) ($M \pm \sigma$)	Группа II Формотерола (отказ от курения) ($M \pm \sigma$)	Группа III сравнения (без отказа) ($M \pm \sigma$)	$p(t)$ I-II	$p(t)$ I-III	$p(t)$ II-III
Пол, м (%) / ж (%)	27(66%) / 14(34%)	15(79%) / 4 (21%)	7(58%) / 5 (42%)	5(50%) / 5 (50%)	-	-	-
Возраст, лет	57,1 ± 8,2	61,2 ± 8,4	52,7 ± 5,9	54,5 ± 6,7	0,003 (-3,277)	0,029 (-2,338)	0,530 (0,641)
Длительность заболевания, лет	9,2 ± 4,2	11,0 ± 4,5	7,6 ± 3,6	7,8 ± 3,1	0,027 (2,338)	0,032 (2,271)	0,880 (0,153)
ИМТ, кг/м ²	27,1 ± 3,9	27,2 ± 4,3	26,2 ± 3,3	27,8 ± 3,8	0,487 (0,705)	0,697 (-0,395)	0,314 (-1,035)
АД сист, мм рт.ст.	162,1 ± 10,0	161,5 ± 10,0	162,5 ± 10,5	163,0 ± 10,3	0,809 (0,244)	0,360 (0,722)	0,112 (0,912)
АД диаст, мм рт.ст.	96,3 ± 15,0	98,4 ± 6,6	97,9 ± 5,8	90,5 ± 28,7	0,826 (0,222)	0,256 (1,162)	0,877 (0,391)
Статус курения							
Возраст начала курения, лет	19,0 ± 4,4	19,2 ± 4,6	20,6 ± 4,2	16,6 ± 3,3	0,380 (-0,895)	0,092 (1,757)	0,021 (2,508)
Количество выкуриваемых сигарет в день	18,4 ± 5,0	19,6 ± 3,9	17,0 ± 7,2	17,3 ± 3,4	0,263 (1,164)	0,206 (1,305)	0,737 (-0,341)
Индекс курения (пачка-лет)	34,8 ± 11,2	41,0 ± 10,7	25,9 ± 8,0	33,6 ± 8,0	0,0001 (4,442)	0,049 (2,080)	0,038 (-2,230)
Никотиновая зависимость	5,9 ± 0,8	5,8 ± 0,6	5,75 ± 0,9	6,1 ± 0,7	0,272 (0,788)	0,403 (-0,855)	0,347 (-0,963)

Продолжение таблицы 13

Мотивация к отказу от курения (первоначальная)	6,1 ± 0,8	6,3 ± 0,5	6,5 ± 0,6	5,1 ± 0,7	0,444 (0,780)	0,0001 (4,522)	0,0001 (4,647)
Признак	Группа в целом (M±σ)	Группа I индакатерола (отказ от курения) (M±σ)	Группа II формотерола (отказ от курения) (M±σ)	Группа III сравнения (без отказа от курения) (M±σ)	p (t) I-II	p (t) I-III	p (t) II-III
Статус здоровья по данным САТ теста							
САТ	19,3 ± 6,8	23,5 ± 6,0	22,3 ± 4,5	20,8 ± 2,2	0,283 (1,100)	0,093 (1,743)	0,369 (0,918)
Лабораторные и инструментальные данные							
Лейкоциты 10 ⁹ /л	6,6 ± 1,3	6,9 ± 1,4	6,3 ± 0,9	6,6 ± 1,5	0,6739 (0,42)	0,601 (0,529)	0,673 (0,429)
Эозинофилы %	3,0 ± 1,3	2,9 ± 1,8	2,7 ± 1,2	3,2 ± 1,6	0,716 (0,367)	0,711 (0,376)	0,476 (0,727)
Эозинофилы кл/мкл	197,6 ± 115,3	204,2 ± 138,1	181,8 ± 91,9	204,0 ± 101,0	0,592 (0,543)	0,995 (0,006)	0,596 (0,538)
Холестерин	6,4 ± 0,6	6,3 ± 0,5	6,6 ± 0,6	6,5 ± 0,6	0,229 (1,229)	0,607 (0,521)	0,587 (0,553)
ФЖЕЛ %	76,7 ± 10,6	70,1 ± 10,7	85,0 ± 6,3	79,6 ± 5,6	0,001 (3,829)	0,0001 (4,355)	0,3330,994 ()
ФЖЕЛ л	2,9 ± 0,8	2,6 ± 0,8	3,4 ± 0,9	2,8 ± 0,6	0,001 (3,724)	0,015 (2,625)	0,215 (1,2)
ОФВ ₁ %	54,8 ± 12,7	46,4 ± 14,2	62,8 ± 4,7	61,2 ± 2,8	0,001 (3,829)	0,0001 (4,355)	0,333 (0,994)
ОФВ ₁ л	54,8 ± 12,7	46,4 ± 14,2	62,8 ± 4,7	61,2 ± 2,8	0,001 (3,724)	0,015 (2,625)	0,215 (1,280)

Как видно из таблицы 13 пациенты в группе I и II первоначально имели высокую степень мотивации $6,3 \pm 0,5$ и $6,5 \pm 0,6$ в отличие от группы III сравнения со средней степенью мотивации $5,1 \pm 0,7$, что потребовало дополнительных мотивационных бесед с пациентами третьей группы.

По данным *SAT* теста (см. таблицу 13) практически все пациенты в начале исследования имели высокую степень влияния ХОБЛ на состояние здоровья (*SAT* > 20 баллов), что означало высокую вероятность обострения и требовало назначения дополнительной лекарственной терапии и легочной реабилитации.

Средние значения лейкоцитов, эозинофилов (в % и кл/мкл) в анализах крови во всех исследуемых группах находились в пределах нормы, причем у 4-х (10%) пациентов количество эозинофилов было больше 300 кл/мкл.

Все пациенты имели нарушение липидного обмена - гиперхолестеринемию: средние значения составляли $6,4 \pm 0,6$ по группе в целом. Приблизительно схожие показатели наблюдались в каждой из групп.

Исходные показатели ФВД в группе I индакатерола были достоверно ниже, чем в группах II и III.

Коморбидность больных ХОБЛ проиллюстрирована в таблице 7.

3.3. ИЗМЕНЕНИЕ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ В ПЕРИОД ОТКАЗА ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ

3.3.1 ИЗМЕНЕНИЕ ДОЗЫ ИГКС И БРОНХОЛИТИКОВ В ПЕРИОД ОТКАЗА ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ

Нами проводилась оценка возможности терапии “*step down*” у больных ХОБЛ с сопутствующей кардиальной патологией (см. таблицу 11) в период отказа от табакокурения. Все пациенты в начале исследования, учитывая частоту документированных среднетяжелых и тяжелых обострений, а также показателя *SAT*-теста более 10 баллов, были отнесены в группу D

(классификация *GOLD* 2013, 2015, с изменениями, внесенными *GOLD* 2017 [105]).

Как видно из главы 2 группа II формотерола с отказом от табакокурения ($n = 12$) и группа III сравнения ($n = 10$) без отказа от табакокурения были сопоставимы по клинико-демографическим показателям, статусу курения, первоначальной дозе ИГКС и бронхолитиков длительного действия (формотерола и тиотропия бромидом) и у всех пациентов этих двух групп в начале исследования была верифицирована по данным спирометрии среднетяжелая обструкция (*GOLD* II).

Группа I индакатерола с отказом от табакокурения ($n = 19$) была представлена пациентами более старшей возрастной категории. По данным ФВД в эту группу входили пациенты со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степенью обструкции (*GOLD* II-IV) с высокой первоначальной дозой ИГКС и более длительным анамнезом курения и течения заболевания.

Данные клинико-демографических характеристик пациентов и статуса курения приведены в таблицах № 14 и № 15.

Схема лечения всех групп пациентов исходно и в динамике представлена далее на рисунках 7-9.

огласно дизайну исследования подготовительный период с целью стабилизации респираторного статуса пациентов длился 3 месяца. Для удобства оценки изменения терапии, рекомендованные для лечения препараты принимались пациентами отдельно. Больным было рекомендовано проводить ежедневный мониторинг ПСВ, АД и пульса.

Необходимым условием уменьшения дозы и отмены ИГКС являлось отсутствие отрицательной динамики в состоянии пациента (наличие и характер кашля, мокроты, обструктивного синдрома, одышки).

Режимы снижения и отмены ИГКС зависели от выраженности обструктивного синдрома, клинической симптоматики и их исходной дозы [126]:

Таблица 14. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Признак	Группа в целом N=41 (M±σ)	Группа ин- дакатерола (отказ от курения) (M±σ)	Группа фор- мотерола (отказ от курения) (M±σ)	Группа сравнения (без отказа) (M±σ)	t (p) I - II	t (p) I - III	t (p) II - III
Пол, м (%)/ж(%)	27(66%)/ 14(34%)	15(79%) / 4 (21%)	7(58%) / 5 (42%)	5(50%) / 5 (50%)	-	-	-
Возраст, лет	57,1 ± 8,2	61,2 ± 8,4	52,7 ± 5,9	54,5 ± 6,7	-3,277 (0,003)	-2,338 (0,029)	0,641 (0,530)
Длитель- ность забо- левания, лет	9,2 ± 4,2	11,0 ± 4,5	7,6 ± 3,6	7,8 ± 3,1	2,338 (0,027)	2,271 (0,032)	0,153 (0,880)
ИМТ, кг/м ²	27,1 ± 3,9	27,2 ± 4,3	26,2 ± 3,3	27,8 ± 3,8	0,705 (0,487)	-0,395 (0,697)	-1,035 (0,314)
АД сист, мм рт.ст.	162,1±10 ,0	161,5±10, 0	162,5±10,5	163,0± 10,3	0,244 (0,809)	0,360 (0,722)	0,112 (0,912)
АД диаст, мм рт.ст.	96,3±15, 0	98,4±6,6	97,9±5,8	90,5± 28,7	0,222 (0,826)	1,162 (0,256)	0,877 (0,391)

Таблица 15. Статус курения

Признак в баллах	Группа в целом (M±σ)	Группа ин- дакатерола (отказ от курения) (M±σ)	Группа фор- моте- рола (отказ от курения) (M±σ)	Группа сравнения (без отказа) (M±σ)	t (p) I - II	t (p) I - III	t (p) II - III
Количес- тво выку- риваемых сигарет в день	18,4 ± 5,0	19,6 ± 3,9	17,0 ± 7,2	17,3 ± 3,4	1,164 (0,263)	1,305 (0,206)	-0,341 (0,737)
Индекс курения (пачка-лет)	34,8 ± 11,2	41,0 ± 10,7	25,9 ± 8,0	33,6 ± 8,0	4,442 (0,0001)	2,080 (0,049)	-2,230 (0,038)
Никоти- новая зависи- мость	5,9 ± 0,8	5,8 ± 0,6	5,75 ± 0,9	6,1 ± 0,7	0,272 (0,788)	-0,855 (0,403)	-0,963 (0,347)
Мотивация к отказу от курения (первоначальн.)	6,1 ± 0,8	6,3± 0,5	6,5 ± 0,6	5,1 ± 0,7	0,780 (0,444)	4,522 (0,001)	4,647 (0,001)

- 1) одномоментный и быстрый - в течение 7 - 10 дней ;
- 2) медленный - уменьшение дозы ИГКС в 2 раза в течение 4-6 недель.

Интенсивность амбулаторного наблюдения за весь период исследования (9 месяцев) составила: 3 обязательных приема-консультации и 6 – 8 дополнительных в зависимости от клинической необходимости и консультации по телефону 3-4 раза.

Лечение, которое получали пациенты *группы I* в период наблюдения отражено на рисунок 7.

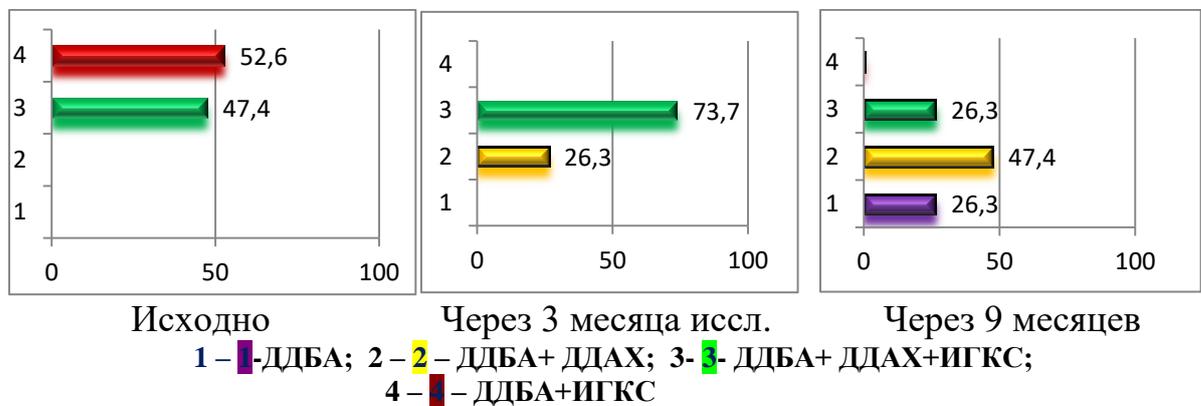


Рисунок 8 – Частота применявшихся препаратов в схемах лечения больных ХОБЛ в группе I индакатерола.

Как видно из рисунка 8 исходно все 19 пациентов группы индакатерола с отказом от табакокурения получали терапию ДДБА и ИГКС: будесонид в средней дозе $667,5 \pm 195,3$ мкг в сутки и формотерол $20,4 \pm 6,2$ мкг в сутки (16 пациентов) или флутиказон в дозе 1000 мкг в сутки и сальметерол в дозе 100 мкг в сутки (3 пациента).

9 пациентов дополнительно к этой комбинации принимали ДДАХ (тиотропиум бромид 18 мкг в сутки).

В начале подготовительного 3-х месячного периода все пациенты были переведены на тройную терапию (оставшимся 10 пациентам был добавлен тиотропиум бромид 18 мкг в сутки).

Доза индакатерола зависела от степени обструкции, так пациентам с тяжелой и крайне тяжелой степенью обструкции и имевшим постоянную

ежедневную потребность в КДБА (беродуал) \geq 4-м дозам был назначен индакатерол в дозе 300 мкг в сутки, а остальным пациентам – в дозе 150 мкг/сутки.

Пациенты были переведены на мометазон (асманекс) в эквивалентных дозах, учитывая преимущество однократного применения данного ИГКС в реальной клинической практике.

Динамическое наблюдение за больными показало, что:

- 5 пациентам из этой группы оказалось возможным отменить ИГКС в течение первой недели наблюдения ($ОФВ_1 > 50\%$) и была назначена двойная терапия: ДДБА сверхдлительного действия (индакатерол 150 мкг) и ДДАХ (тиотропиум бромид 18 мкг);

- 14 пациентов остались на тройной терапии: ДДБА, ДДАХ и ИГКС.

Через 6 месяцев к концу периода отказа от табакокурения оказалось возможным провести следующие изменения в базисной терапии ХОБЛ:

- у 9 пациентов были отменены ИГКС, они стали получать двойную терапию: ДДБА и ДДАХ (индакатерол 150 мкг и тиотропиум бромид 18 мкг в сутки);

- у 5 пациентов удалось перейти на монотерапию: ДДБА (индакатерол в дозе 150 мкг в сутки).

Для пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью обструкции ($ОФВ_1 < 50\%$) тройная терапия была сохранена, ее продолжали получать 5 пациентов.

При этом доза ИГКС у 2-х пациентов была снижена в 2 раза с 1600 мкг до 800 мкг по будесониду, а в 3-х случаях оставалась неизменной (800 мкг по будесониду), доза ДДБА осталась прежней у всех 5 пациентов (индакатерол 300 мкг в сутки).

Лечение, которое получали пациенты *группы II* в период наблюдения отражено на рисунке 9.

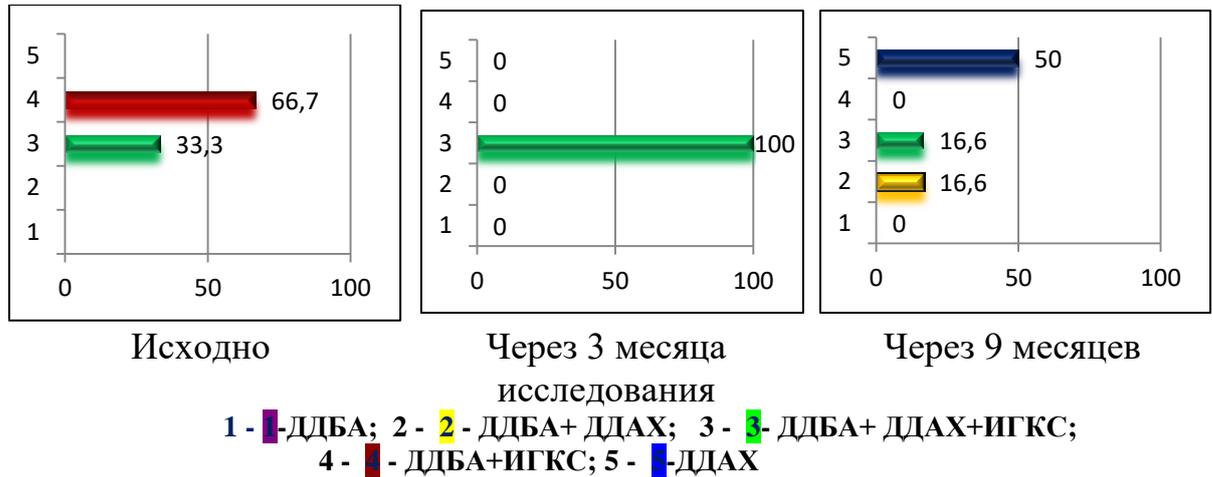


Рисунок 9 - Частота применявшихся схем лечения больных ХОБЛ в группе II формотерола.

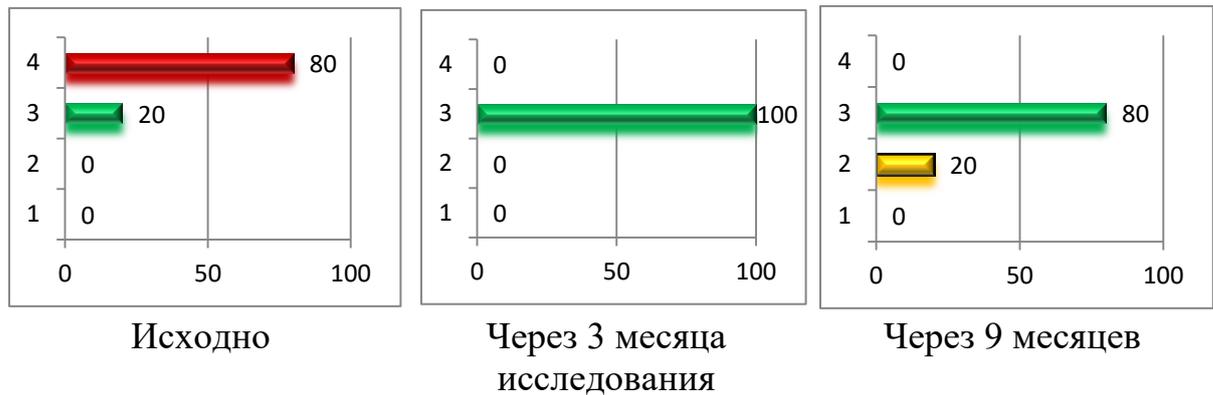
Первоначально пациенты группы II формотерола с отказом от табакокурения получали: ДДБА+ИГКС (будесонид в средней дозе $466,6 \pm 155,6$ мкг и формотерол в средней дозе $18,0 \pm 0,6$ мкг в сутки). Дополнительно 4 пациента принимали ДДАХ (тиотропиум бромид 18 мкг в сутки).

В подготовительный период всем пациентам была назначена тройная терапия ДДБА, ДДАХ и ИГКС. Дозы ИГКС и ДДБА остались прежними. Тиотропиум бромид был назначен в дозе 18 мкг в сутки.

В результате отсутствия влияния табачного дыма на состояние больных ХОБЛ и стабилизации респираторного статуса в конце 9 месячного периода оказалось возможным отменить ИГКС у 10 из 12 пациентов. При этом:

- у 2-х оставшихся пациентов на тройной терапии доза ИГКС была снижена в 2 раза и составила (200 и 400 мкг будесонида в сутки);
- у 2-х пациентов осталась двойная бронхолитическая терапия ДДБА и ДДАХ (формотерол 12 мкг в сутки и тиотропиум бромид 18 мкг);
- у 6 пациентов стал возможным переход на монотерапию ДДАХ (тиотропиум бромид 18 мкг);
- 2 пациента с $ОФВ_1 \geq 80\%$ перешли на ситуационный прием КДБА (беродуал).

Лечение, которое получали пациенты *группы III* в период наблюдения отражено на рисунке 10.



2 - 2 - ДДБА+ ДДАХ; 3 - 3 - ДДБА+ ДДАХ+ИГКС; 4 - 4 - ДДБА+ИГКС;

Рисунок 10 - Частота применявшихся схем лечения больных ХОБЛ в группе сравнения III без отказа от табакокурения.

В начале исследования в группе III сравнения без отказа от табакокурения все пациенты получали: ДДБА+ИГКС (будесонид в средней дозе $520,0 \pm 193,2$ мкг и формотерол в средней дозе $16,8 \pm 6,1$ мкг в сутки), из них тройная терапия была у 2-х пациентов, дополнительно получавших ДДАХ тиотропиум бромид 18 мкг в сутки.

В подготовительный период наблюдения пациентам была назначена тройная терапия (добавлен тиотропиум бромид 18 мкг), доза ДДБА (формотерол) у всех пациентов доведена до 24 мкг в сутки. Доза ИГКС осталась прежней.

Продолжение курения, снижение чувствительности к ИГКС, низкий комплайнс привели к худшим результатам уменьшения терапии у данной группы пациентов. Только 2 пациента в конце наблюдения через 9 месяцев смогли отменить ИГКС, 4 пациента снизили ее в 2 раза, что составило 200 мкг будесонида, 4 пациента остались на прежней дозе ИГКС.

Проанализированные выше изменения в схемах терапии пациентов разных клинических групп может быть интегрально проиллюстрирована в таблицах 16 и 15. В таблицах ИГКС $_i$, Тиотропиум $_i$, ДДБА $_i$ ($i = 1 \div 3$) характеризуют дозы в начале исследования ($i = 1$), через 3 месяца ($i = 2$) и через 9 месяцев от начала исследования ($i = 3$), а Δ ИГКС($i - j$),

Δ Тиотропиум($i - j$), Δ ДДБА($i - j$) ($i, j = 1 \div 3$) характеризуют разность доз, получаемых пациентами разных групп.

Важно отметить, что в группе I индакатерола используемая доза ИГКС была достоверно выше, чем в двух других группах, что говорит о тяжести течения ХОБЛ у этих больных.

Анализ полученных результатов показывает устойчивое и более быстрое достоверное снижение дозы ИГКС в группе I индакатерола (см. таблицу 17 и рисунок 11).

Согласно стандартам (*GOLD*, Клинически рекомендациям) маркером нестабильности и тяжести состояния больного ХОБЛ является использование препаратов скорой помощи КДБА (беродуал).

Ежедневная потребность КДБА в первой группе $3,94 \pm 2,06$ доз в сутки, во второй группе - $2,17 \pm 1,19$ доз в сутки, в третьей группе - $2,20 \pm 1,14$ доз в сутки. Через 3 месяца стабилизационного периода во II и III группах потребность в КДБА была ситуационной.

Достоверное снижение потребности в препаратах скорой помощи в группе I отражено в таблицах 18 - 20 и на рисунке 12.

3.3.2 ИЗМЕНЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ НА ФОНЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ТАБАКОКУРЕНИЯ

За последние полтора десятилетия был предложен ряд «новых» показателей, относящихся к факторам кардиоваскулярного риска.

Это повышенный уровень С-реактивного белка (определяемый количественными методами).

Таблица 16. Изменения в схемах терапии пациентов разных клинических групп.

Признак	Группа в целом ($M \pm \sigma$)	Группа I индакатерола (отказ от курения) ($M \pm \sigma$)	Группа II формотерола (отказ от курения) ($M \pm \sigma$)	Группа III сравнения (без отказа от курения) ($M \pm \text{СКО}$)	Различие между группами		
					$p(t)$ I-II	$p(t)$ I-III	$p(t)$ II-III
ИГКС1 мкг*)	643,9 ± 333,2	821,0 ± 88,1	466,6 ± 155,6	520,0 ± 193,2	0,002(-3,5)	0,010(-2,9)	0,491 (0,7)
ИГКС2 мкг*)	546,3 ± 355,0	610,5 ± 487,5	466,6 ± 155,6	520,0 ± 193,2	0,245 (-1,2)	0,484(-0,7)	0,491 (0,7)
ИГКС3 мкг*)	190,2 ± 289,6	231,5 ± 360,6	50,0 ± 124,3	280,0 ± 234,7	0,055 (-2,0)	0,436(0,7)	0,015 (2,8)
Тиотропиум1	6,5 ± 8,7	8,5 ± 9,2	6,0 ± 8,8	3,6 ± 7,5	0,454(-0,8)	0,160(-1,4)	0,508 (-0,7)
Тиотропиум2	18,0 ± 0,0	18,0 ± 0,0	18,0 ± 0,0	18,0 ± 0,0	-	-	-
Тиотропиум3	13,6 ± 7,8	12,3 ± 8,6	12,0 ± 8,8	18,0 ± 0,0	0,098 (-0,1)	0,010 (2,9)	0,039 (2,3)
ДДБА1 мкг	18,4 ± 9,2 формотерол	20,2 ± 5,7 формотерол	18,0 ± 6,2 формотерол	16,8 ± 6,1 формотерол	0,334(-0,9)	0,010 (2,8)	0,007 (3,0)
ДДБА2 мкг	-	189,5 ± 67,8 индакатерол	19,0 ± 6,2 формотерол	24,0 ± 0,0 формотерол	-	-	0,017 (2,8)
ДДБА3 индакатерол мкг	-	189,5 ± 67,8 индакатерол	6,0 ± 9,5 формотерол	24,0 ± 0,0 формотерол	-	-	0,005 (3,1)

Примечание. *) по будесониду.

Таблица 17. Динамика изменения в схемах терапии пациентов разных клинических групп.

Признак	Группы (II-I) ($M \pm \sigma$)	Группа (III - I) ($M \pm \sigma$)	Группа (III – II) ($M \pm \sigma$)	Динамика между группами		
				$p(t)$ I-II	$p(t)$ I-III	$p(t)$ II-III
Δ ИГКС(1-2)	189,4 \pm 336,4	66,6 \pm 155,6	44,4 \pm 240,4	0,008 (2,87)	0,206 (1,304)	0,248 (-1,21)
Δ ИГКС(1-3)	568,4 \pm 406,0	400,0 \pm 170,5	240,0 \pm 245,8	0,123 (1,596)	0,012 (2,70)	0,102 (1,74)
Δ ИГКС(2-3)	421,0 \pm 339,2	466,6 \pm 230,9	200,0 \pm 163,3	0,660 (-0,445)	0,025 (2,367)	0,005 (3,16)
Δ Тиотропи-ум (2-1)	7,5 \pm 9,1	12,0 \pm 8,9	14,4 \pm 7,6	0,454 -(0,761)	0,138 (2,14)	0,502 (0,68)
Δ Тиотропи-ум (3-1)	-1,8 \pm 13,3	6,0 \pm 11,7	14,4 \pm 7,6	0,610 (-0,52)	0,006 (-2,99)	0,057 (2,025)
Δ Тиотропи-ум (3-2)	5,6 \pm 8,5	-6,0 \pm 8,8	13,0 \pm 8,0	0,849 (-0,19)	0,005 (-3,24)	0,039 (-2,35)
Δ ДБА(3-2)	0,0 \pm 0,0	13,0 \pm 8,0	7,2 \pm 6,2	0,0001 (5,61)	0,005 (-3,67)	0,070 (1,91)

Таблица 18 Динамика снижения ИГКС в схемах терапии разных групп.

Признак Мкг/сутки	Группы I ($M \pm \sigma$)	Группа II ($M \pm \sigma$)	Группа III ($M \pm \sigma$)	Достоверность динамики между группами		
				I-II <i>p</i>	I-III <i>p</i>	II-III <i>p</i>
ИГКС(ч/3 мес) - ИГКС(исходно)	-210,5±278,6	0	0	0,01	0,01	-
ИГКС (ч/9 мес) - ИГКС (ч/3 мес)	-378,9±364,5	-416,6± 133,7	-240,5± 245,8	0,66	0,29	0,05

Таблица 19. Снижение КДБА в группе I с отказом от табакокурения.

Группа I	$M \pm \sigma$	<i>p</i> (<i>t</i>)
КДБА1 (исходно)	3,94±2,06	0,000 (8,322)
КДБА2(ч/3 мес)	1,57±2,06	0,004 (3,336)
КДБА3(ч/9 мес)	1,15±1,92	0,017 (2,625)

Таблица 20. Динамика снижения КДБА в группе I с отказом от табакокурения.

Группа I	$M \pm \sigma$	<i>p</i> (<i>t</i>)
КДБА1 - КДБА2	2,36±2,08	0,000 (4,946)
КДБА2 - КДБА3	0,425±0,83	0,042 (2,191)
КДБА1 - КДБА3	2,78±1,96	0,000 (6,203)

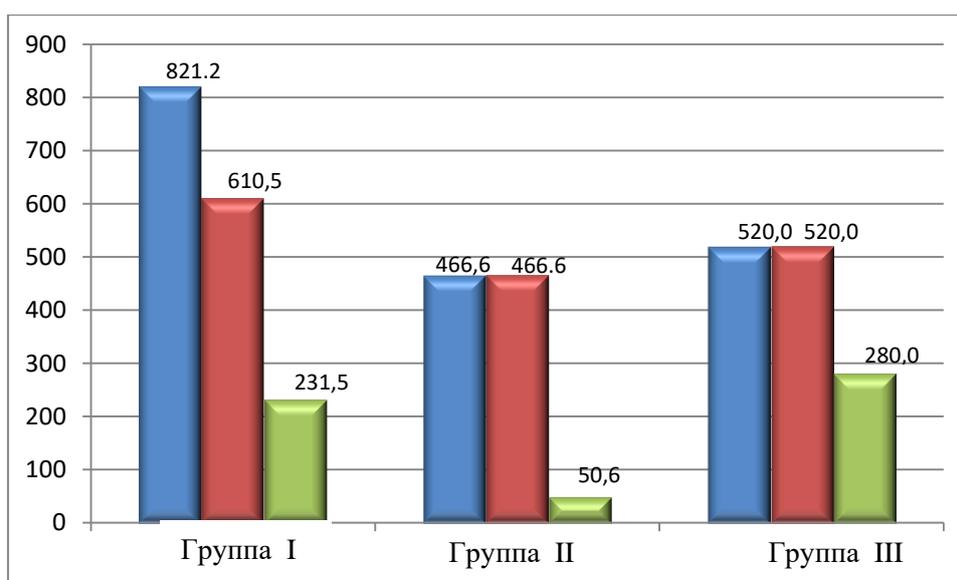


Рисунок 11 - Динамика приема кортикостероидов ИГКС в процессе исследования.

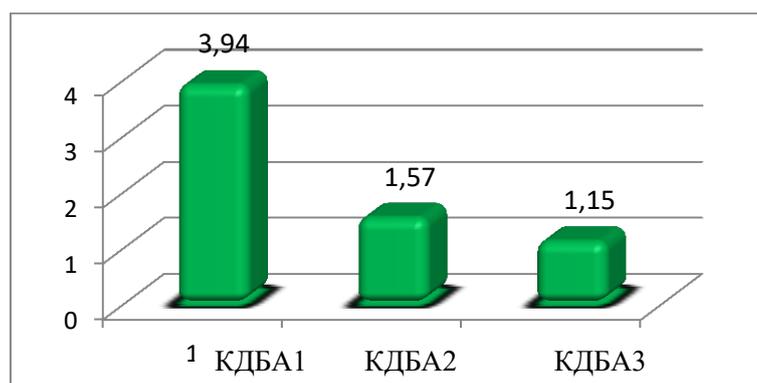


Рисунок 12 - Снижение потребности в препаратах скорой помощи в группе I индакатерола с отказом от табакокурения.

Установлено, что повышенная плазменная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая плазменная концентрация Хс-ЛПВП, курение, раннее начало ИБС в семейном анамнезе является мощным независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин) без клинических признаков ИБС. Кардиальная патология выявляется практически у 50% больных ХОБЛ. При наличии у пациента ХОБЛ повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2-3 раза.

Уровень СРБ у всех пациентов исследуемых групп был выше 3 мг/л (см. таблицу 21), что говорит о хронической эндотелиальной дисфункции, одной из основных причин которой является курение.

Таблица 21. Уровень СРБ.

Признак мг/л	Группа в целом ($M \pm \sigma$)	Отказ от курения ($M \pm \sigma$)		Без отказа ($M \pm \sigma$)	$p(t)$ I – II	$p(t)$ I - III	$p(t)$ II - III
		Группа I индакате- рола	Группа II формоте- рола	Группа III сравнения			
СРБ ч/3 мес.	$4,6 \pm 1,0$	$5,1 \pm 0,9$	$4,1 \pm 1,0$	$4,3 \pm 0,9$	0,044 (2,12)	0,044 (2,14)	0,600 (0,53)

Воспаление является одним из ключевых патофизиологических механизмов ХОБЛ и, соответственно, важной мишенью для фармакологического воздействия. Эозинофильный вариант воспаления существенно влияет на течение и прогноз больных ХОБЛ и требует применение ингаляционных глюкокортикостероидов. В нашем исследовании персистирующей эозинофилии крови у пациентов не наблюдалось (см. таблицу 22).

Таблица 22. Эозинофилия крови пациентов в исследовании.

Признак	Группа в целом (M±σ)	Отказ от курения (M±σ)		Без отказа (M±σ)	p (t) I – II	p (t) I - III	p (t) II - III
		Группа I индакатерола	Группа II формотерола	Группа III сравнения			
Эозинофилы (исходно) %	3,0 ± 1,3	2,9 ± 1,8	2,7 ± 1,2	3,2 ± 1,6	-	-	-
Эозинофилы (исходно) кл/мкл	197,6 ± 115,3	204,2 ± 138,1	181,8 ± 91,9	204,0 ± 101,0	0,592 (0,543)	0,995 (0,006)	0,596 (0,538)
Эозинофилы (ч/9 мес.) %	3,0±1,1	2,8±0,8	3,1±1,3	3,2±1,2	0,424 (0,811)	0,377 (0,898)	0,952 (0,060)
Эозинофилы (ч/9 мес.) кл/мкл	201,9± 82,5	190,1±76,1	210,4±94,4	214,1± 84,7	0,659 (0,515)	0,444 (0,776)	0,925 (0,095)

3.4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ НА ФОНЕ ОТКАЗА ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ

3.4.1. ИЗМЕНЕНИЕ СТАТУСА ЗДОРОВЬЯ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ В ПРОЦЕССЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для анализа статуса здоровья (влияние ХОБЛ на состояние здоровья пациента) был использован *CAT*-тест (*COPD Assessment Test*), имеющий значительную корреляцию с хорошо известным вопросником госпиталя Святого Георгия. Это простой метод оценки состояния здоровья пациента в рутинной практике, отражающий степень взаимодействия врача и пациента и служащий для оптимизации проводимой терапии ХОБЛ и прогноза течения заболевания у конкретного больного.

Полученные данные по анализу статуса здоровья в исследованных группах и внутри групп приведены в таблицах 22 и 23.

По данным *SAT*-теста пациенты всех исследуемых групп в начале исследования имели высокую степень влияния ХОБЛ на состояние здоровья (*SAT*-теста > 20 баллов), что означало высокую вероятность обострения и требовало назначения дополнительной лекарственной терапии и легочной реабилитации (см. рисунок 13).

После периода стабилизации состояния и установления партнерских отношений между пациентом и врачом (через 3 месяца от начала включения в исследование) во всех трех группах имелась положительная достоверная динамика.

В первой группе индакатерола после отказа от табакокурения через 9 месяцев от начала исследования наблюдалась достоверная положительная динамика, но сохранялось высокое и среднее влияние болезни на состояние пациента, что требовало постоянного мониторинга состояния больного с целью профилактики обострений ХОБЛ.

В конце исследования после периода отказа от табакокурения (через 9 месяцев) только вторая группа пациентов ХОБЛ среднетяжелого течения, принимавшая формотерол, имела низкий показатель *SAT*-теста, поэтому проводилась терапия минимальными дозами препаратов, назначенная на основе клинического обследования, и прогноз заболевания был благоприятный.

В группе сравнения III без отказа от табакокурения достоверной различия между показателями *SAT*-теста через 3 месяца и через 9 месяцев в конце исследования не наблюдалось, сохранялась средняя степень влияния заболевания на состояние пациента и средняя вероятность развития обострения.

Баллы *SAT*-теста и динамика его изменения в процессе исследования приведены в таблице 23 и на рисунке 13.

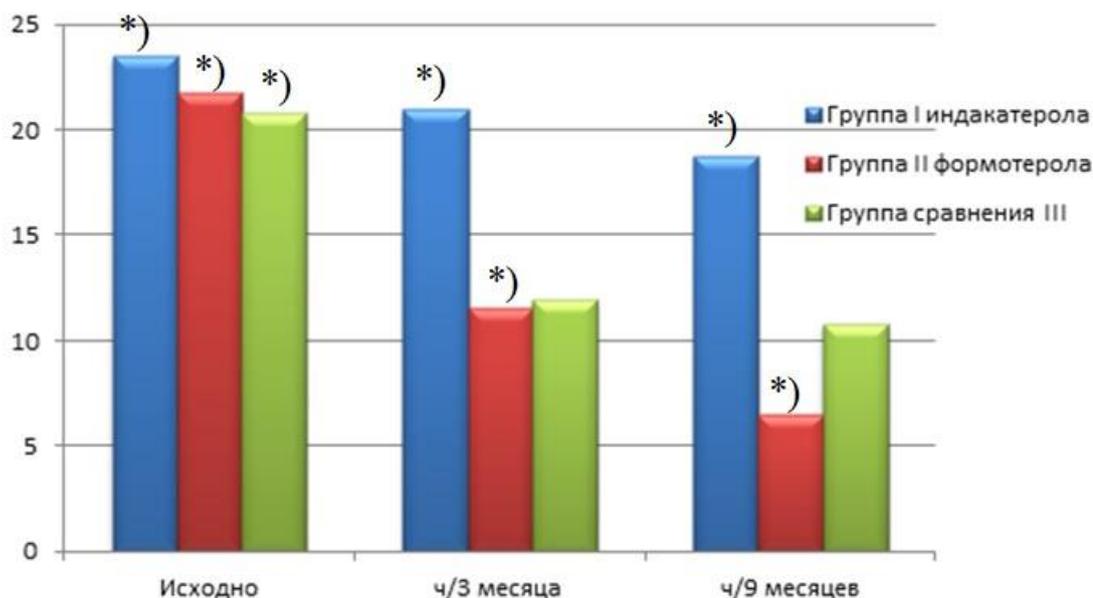


Рисунок 13 - Диаграмма баллов SAT-теста в процессе исследования.
*) достоверное различие внутри группы.

3.4.2. ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕСПИРАТОРНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ХОБЛ

При оценке функциональных нарушений системы органов дыхания в исследуемых группах нами анализировались следующие функциональные показатели ФВД: ОФВ₁ и ФЖЕЛ (процент от должного значения и абсолютное значение в литрах).

Исследование показателей функции внешнего дыхания ФВД (ОФВ₁ и ФЖЕЛ) в динамике выявило существенные различия между анализируемыми группами (см. таблицу 25).

Как видно их таблицы 25 показатели ФВД в группе I индакатерола исходно были достоверно ниже, чем в II и III группах пациентов, получавших формотерол, что отражает большую тяжесть течения ХОБЛ у пациентов группы I.

Исходно показатели ФВД по ОФВ₁ и ФЖЕЛ₁ у пациентов с отказом от табакокурения группы II и группой сравнения III без отказа от табакокурения в начале исследования были сопоставимы ($p > 0,05$, таблицу 23).

Таблица 23. Динамика *SAT*-теста в период отказа от табакокурения.

<i>SAT</i> -тест	Группа в целом ($M+\sigma$)	Группа I индакатерола (отказ от курения) ($M+\sigma$)	Группа II формотерола (отказ от курения) ($M+\sigma$)	Группа III сравнения (без отказа от курения) ($M+\sigma$)	I - II t -критерий		I - III t -критерий		II - III t -критерий	
					p	t	p	t	p	t
Исходно (баллы)	22,31±4,50	23,47±5,95	21,75±2,70	20,80±2,14	0,283	1,096	0,184	1,363	0,379	0,899
Ч/3 месяца (баллы)	16,00±6,63	21,00±6,54	11,50±2,71	11,90±1,59	0,001	4,756	0,001	4,298	0,686	-0,410
Ч/9 месяцев (баллы)	13,24±7,22	18,78±6,84	6,50±1,93	10,80±1,31	0,001	6,036	0,001	3,626	0,001	-5,970

Таблица 24. Динамика *SAT*-теста в период отказа от табакокурения внутри групп.

<i>SAT</i> -тест	Исходно - Ч/3 месяца			Ч/3 месяца - Ч/9 месяцев		
	$M+\sigma$	p	t	$M+\sigma$	p	t
Группа I (баллы)	2,47±1,42	0,0001	7,548	2,21±1,65	0,0001	5,831
Группа II (баллы)	10,25±1,71	0,0001	20,737	5,00±1,81	0,0001	9,574
Группа III (баллы)	8,90±2,07	0,0001	13,537	1,10±1,66	0,07	2,091

Таблица 25. Показатели ФВД больных ХОБЛ в разных группах в период отказа от табакокурения с оценкой разницы между группами.

Признак	Группы в целом ($M \pm \sigma$)	Группа I индакатерола (отказ от курения) ($M \pm \sigma$)	Группа II формотерола (отказ от курения) ($M \pm \sigma$)	Группа III сравнения (без отказа от курения) ($M \pm \sigma$)	I-II <i>t</i> -критерий		I - III <i>t</i> -критерий		II - III <i>t</i> -критерий	
					<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>
ОФВ ₁ /1_л	1,67±0,62	1,32±0,55	2,10±0,58	1,82±0,45	0,001	-3,767	0,021	-2,461	0,226	1,250
ОФВ ₁ /1_%	54,82±12,75	46,41±14,27	62,83±4,78	61,20 ±2,82	0,001	-3,829	0,003	-3,215	0,354	0,949
ФЖЕЛ_1_л	2,92±0,87	2,65±0,86	3,40±0,90	2,87±0,63	0,027	-2,322	0,489	-0,701	0,133	1,568
ФЖЕЛ_1_%	76,78±10,65	70,10±10,74	85,00±6,33	79,60±5,62	0,001	-4,332	0,015	-2,597	0,049	2,093
ОФВ ₁ /2_л	1,97±0,69	1,62±0,65	2,38±0,61	2,15±0,55	0,003	-3,183	0,039	-2,171	0,384	0,889
ОФВ ₁ /2_%	63,90±14,07	53,94±14,28	73,08±7,47	71,80±3,67	0,001	-4,267	0,001	-3,854	0,627	0,494
ФЖЕЛ2_л	3,14±0,92	2,80±0,87	3,61±0,93	3,22±0,80	0,021	-2,443	0,222	-1,251	0,308	1,046
ФЖЕЛ2_%	82,63±11,91	74,42±10,84	91,16±9,45	88,0±3,88	0,001	-4,392	0,001	-3,805	0,335	0,988
ОФВ ₁ /3_л	1,98±0,70	1,66±0,68	2,44±0,62	2,04±0,51	0,003	-3,206	0,138	-1,531	0,120	1,623
ОФВ ₁ /3_%	64,90±14,05	56,31±15,29	75,50±7,15	68,50±5,27	0,001	-4,055	0,022	-2,426	0,019	2,563
ФЖЕЛ3_л	3,19±0,94	2,97±1,01	3,63±0,90	3,09±0,73	0,074	-1,851	0,734	-0,344	0,145	1,516
ФЖЕЛ3_%	84,02±12,00	78,00±12,49	92,08±9,31	85,80±7,43	0,002	-3,352	0,045	-2,104	0,101	1,722

Через 3 месяца после периода оптимизации лечения и стабилизации функционального состояния пациентов ХОБЛ и через 9 месяцев от начала наблюдения после периода отказа от табакокурения в I и II группах сохранялся достоверный прирост относительно показателя ОФВ₁, выраженного в процентах должной величины, причем показатель ОФВ₁ через 9 месяцев после отказа от табакокурения вырос во II группе, а в III группе без отказа от табакокурения этот показатель практически не изменился (см. рисунок 14).

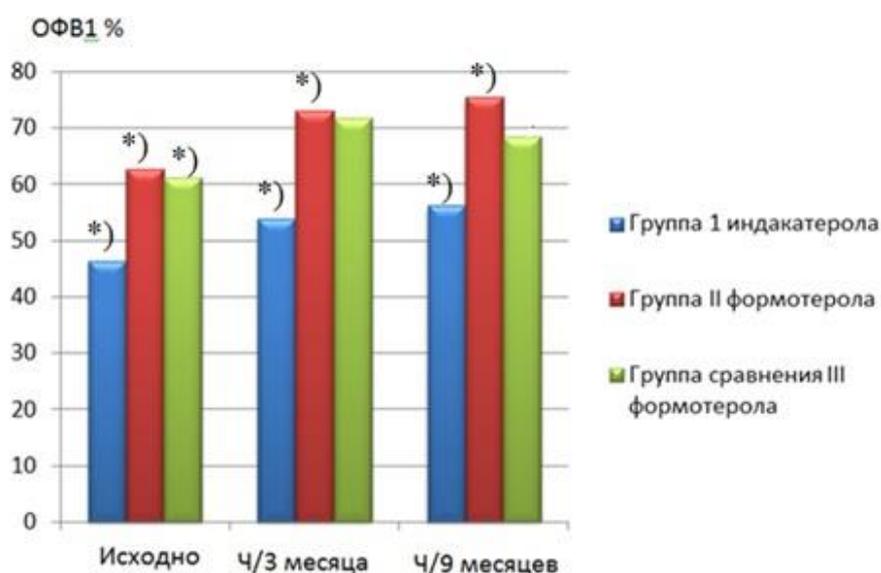


Рисунок 14 - Динамика ОФВ₁ в процентах.

*) достоверное различие внутри группы

Полученные данные иллюстрируют положительное влияние отказа от табакокурения и назначения адекватной терапии на показатели функции внешнего дыхания, что отражено в данных таблицы 26, показывающих переход некоторых пациентов в более легкую степень тяжести обструкции по спирометрической классификации *GOLD*.

Информация о динамике изменений ОФВ₁ у пациентов внутри исследуемых групп приведена таблице 27 и рисунке 13.

Таблица 26. Динамика степени тяжести по спирометрической классификации *GOLD*.

Группы	Группа индакатерола (отказ от курения) (чел.)			Группа формотерола (отказ от курения) (чел.)		Группа формотерола (без отказа от курения) (чел.)	
	<i>GOLDII</i>	<i>GOLDIII</i>	<i>GOLDIV</i>	<i>GOLDI</i>	<i>GOLDII</i>	<i>GOLDI</i>	<i>GOLDII</i>
В начале исследования	9	8	2	0	12	0	10
Через 3 месяца	14	3	2	2	10	0	10
Через 9 месяцев	14	3	2	3	9	0	10

Таблица 27. Динамика изменения $ОФВ_1$ внутри исследуемых групп.

Группы \ $ОФВ_1$	Ч/3 месяца - Исходно			Ч/9 месяца - Ч/3 месяцев		
	$M \pm \sigma$	p	t	$M \pm \sigma$	p	t
Группа I	7,52±4,99	0,0001	6,571	2,36±2,49	0,001	4,131
Группа II	10,25±6,55	0,0001	5,419	2,41±1,56	0,0001	5,352
Группа III	10,60±2,54	0,0001	13,159	-3,30±6,03	0,118	-1,728

3.4.3. ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ В ПРОЦЕССЕ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ

Одна из основных целей отказа от табакокурения на фоне адекватной базисной терапии является снижение риска обострений, что входит в стратегию вторичной профилактики прогрессирования ХОБЛ и определяет прогноз заболевания.

В работе учитывались только документированные среднетяжелые и тяжелые обострения согласно *GOLD 2017* [105]), а также госпитализации пациентов.

В группе I индакатерола до исследования было 7 пациентов с обострениями, потребовавшими их госпитализаций. У всех пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, наблюдали тяжелое и крайне тяжелое течения заболевания. Обострения характеризовались

дестабилизацией респираторного и сердечно-сосудистого статуса. Через 9 месяцев наблюдения в исследовании количество обострений, потребовавших госпитализаций, уменьшилось более, чем в 2 раза до 3-х пациентов с госпитализацией по поводу обострения ХОБЛ.

В группе II формотерола с отказом от табакокурения исходно было 2 пациента с обострением ХОБЛ, потребовавших госпитализации в стационар, в группе сравнения III формотерола без отказа от табакокурения исходно было 3 пациента, которым была необходима госпитализация в связи с обострением ХОБЛ. В течение периода исследования в обеих группах тяжелых обострений с необходимостью госпитализации не наблюдалось.

Среднее значение амбулаторных документированных обострений в исследуемых группах представлено в таблице 28 и на рисунке 15.

Анализ динамики среднетяжелых обострений показал отсутствие значимых различий между исследуемыми группами.

Динамика среднетяжелых обострений с момента взятия под наблюдения и за период динамического наблюдения внутри групп приведена в таблицах 29.

Таблица 28. Динамика среднетяжелых обострений в исследуемых группах с оценкой разницы между ними.

Признак	Группа в целом $M \pm \sigma$	Группа I (индакатерола) (отказ от курения) $(M \pm \sigma)$	Группа II Формотерола (отказ от курения) $(M \pm \sigma)$	Группа III сравнения (без отказа от курения) $(M \pm \sigma)$	$p(t)$ I - II	$p(t)$ I - III	$p(t)$ II - III
Обострения исходно	1,97±0,52	2,05±0,52	1,91±0,51	1,90±0,56	0,485 (0,708)	0,475 (0,725)	0,943 (0,072)
Обострения через 9 месяцев	0,31±0,47	0,42± 0,50	0,16±0,38	0,30± 0,48	0,150 (0,127)	0,540 (0,621)	0,481 (-0,71)

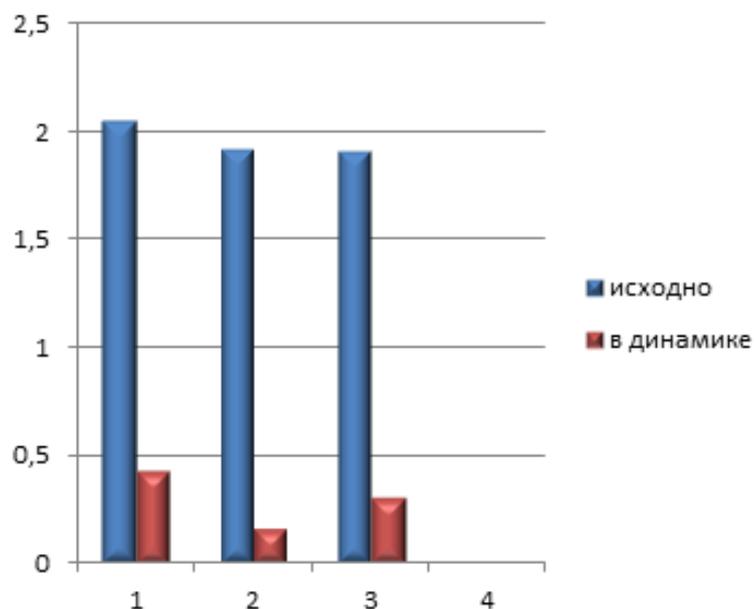


Рисунок 15 - Динамика среднетяжелых обострений в исследуемых группах.

Таблица 29. Динамика обострений в период отказа от табакокурения внутри групп.

Обострения	Исходно - Ч/9 месяцев		
	$M \pm \sigma$	p	t
Группа I индакатерола	1,63±0,59	0,00001	11,907
Группа II формотерола	1,75±0,62	0,0001	9,753
Группа III сравнения формотерола	1,60±0,69	0,0001	7,236

Представленные данные в таблице 29 свидетельствуют о достоверном уменьшении количества обострений более, чем в 1,5 раза во всех исследуемых группах. Отметим, что наибольшее положительная динамика выявлена в группах I и II с отказом от табакокурения.

3.5. ИЗМЕНЕНИЕ АД ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Изучение коморбидной артериальной гипертензии (АГ), как самостоятельного широко распространенного модифицируемого фактора, влияющего на величину сердечно-сосудистых событий и усугубляющего течение ХОБЛ, показало, что в начале подготовительного 3-х месячного

периода пациентам всех групп была продолжена комбинированная терапия, в форме фиксированных комбинаций, согласно общепринятым рекомендациям по лечению АГ [7] для стабилизации кардиологического статуса (см. таблицу 30).

Таблица 30. Применяемые антигипертензивные препараты у больных ХОБЛ в группах наблюдения.

Группы препаратов	Группа I		Группа II		Группа III	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
ИАПФ + диуретик	6	31,6	5	41,6	6	60,0
ИАПФ + АК	3	15,8	2	16,7	2	20,0
БРА + диуретик	4	21,1	2	16,7	1	10,0
БРА + АК	2	10,5	2	16,7	1	10,0
БАБ + АК	4	21,1	1	8,3	0	0,0

Динамика АД у пациентов различных клинических групп приведена на диаграммах (рисунках 16, 17) и в таблице 31.

Анализ приведенных в таблице 31 данных показывает значимые достоверные положительные изменения АД во всех группах наблюдения в сторону достижения целевых значений на фоне неизменной антигипертензивной терапии, а также достоверные различия в группах I и II с отказом от табакокурения по сравнению с группой III без отказа от табакокурения.

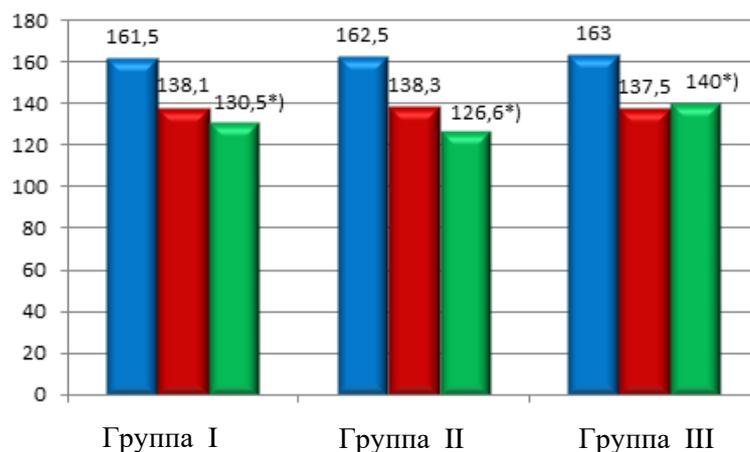


Рисунок 16 - Динамика изменения САД в процессе исследования

*) – достоверные различия между группами.

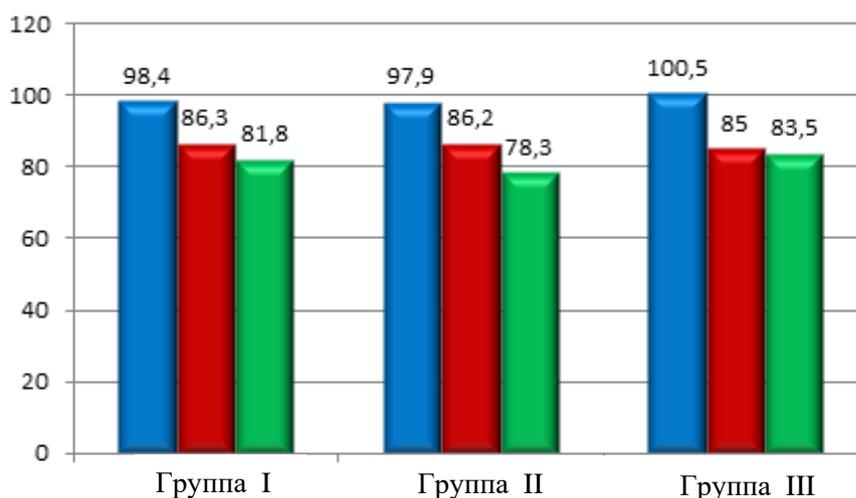


Рисунок 17 - Динамика изменения ДД в процессе исследования.

Необходимо отметить, что динамика изменения АД, приведенная в таблице 32, показывает, что в группе III нет достоверного положительного эффекта лечения в шестимесячный период отказа от табакокурения по сравнению с группами I и II с отказом от табакокурения (цветом обозначены вероятности достоверных различий в процессе лечения).

Важнейшим условием адекватной антигипертензивной терапии является оптимальный контроль АД, т.е. достижение его целевого уровня менее 140/90 мм рт.ст. В процессе наблюдения у подавляющего большинства пациентов были достигнуты целевые значения АД за исключением группы III, поскольку пациенты III группы отличались низкой приверженностью к назначенной терапии и продолжением пагубного влияния табакокурения (см. таблицу 33).

3.6. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХОБЛ

Одним из возможных маркеров, негативно влияющих на отказ от табакокурения и определяющих объем необходимой терапии (достижение минимальных доз, используемых препаратов) является недостаточная комплаентность пациентов, связанная с их низкой приверженностью к лечению. Динамика теста Мориски-Грина, отражающая приверженность терапии ХОБЛ в исследуемых группах больных, представлена в таблице 34.

Таблица 31. Динамика АД в группах в процессе наблюдения.

Признак	Группа в целом ($M \pm \sigma$)	Группа I индакатерола (отказ от курения) ($M \pm \sigma$)	Группа II формотерола (отказ от курения) ($M \pm \sigma$)	Группа III сравнения (без отказа от курения) ($M \pm \sigma$)	Различия между группами					
					I-II		I-III		II-III	
					<i>p</i>	<i>t</i> -критерий	<i>p</i>	<i>t</i> -критерий	<i>p</i>	<i>t</i> -критерий
САД (исходно)	162,19±10,00	161,57±10,00	162,50±10,55	163,00±10,32	0,809	-0,244	0,726	-0,356	0,912	-0,112
ДАД (исходно)	98,78±6,20	98,42±6,67	97,91±5,82	100,50±5,98	0,831	0,215	0,403	-0,854	0,318	-1,023
САД (ч/3 мес)	138,04±9,07	138,15±9,31	138,33±9,37	137,50±9,20	0,960	-0,051	0,857	0,182	0,836	0,209
ДАД (ч/3 мес)	85,97±4,77	86,31±4,02	86,25±5,69	85,00±5,270	0,970	0,038	0,501	0,690	0,599	0,534
САД(ч/9 мес)	131,70±9,97	130,52±9,11	126,66±6,51	140,00±10,54	0,213	1,273	0,028	-2,408	0,002	-3,636
ДАД (ч/9 мес)	81,21±7,72	81,84±6,50	78,33±7,17	83,50±10,01	0,170	1,407	0,644	-0,474	0,175	-1,40

Таблица 32. Динамика изменения АД в группах в процессе исследования.

Группы	АД сист. (Ч/3 месяца - Исходно) / АД диаст. (Ч/3 месяца - Исходно)			АД сист. (Ч/9 месяца - Ч/3 месяцев) / АД диаст. (Ч/9 месяца - Ч/3 месяцев)		
	<i>M</i> ± <i>σ</i>	<i>p</i>	<i>t</i> -критерий	<i>M</i> ± <i>σ</i>	<i>p</i>	<i>t</i> -критерий
Группа I	23,42±10,93 / 12,10±8,04	0,0001 / 0,0001	9,335 / 6,557	7,63±9,18 / 4,47±4,04	0,002 / 0,0004	3,622 / 4,819
Группа II	24,16±9,00 / 11,66±6,15	0,0002 / 0,0001	9,298 / 6,567	11,66±5,77 / 7,91±7,82	0,0003 / 0,005	7,000 / 3,506
Группа III	25,50±12,79 / 15,50±5,98	0,0002 / 0,0001	6,304 / 5,355	-2,50±7,16 / 1,50±6,68	0,299 / 0,496	-1,103 / 8,188

Таблица 33. Количество пациентов, у которых были достигнуты целевые значения АД на разных сроках наблюдения (в %).

Группы препаратов	Группа I	Группа II	Группа III
Исходно	0	0	0
Через 3 месяца	47,8	41,6	50
Через 9 месяцев	68,4	83,3	50

Таблица 34. Динамика теста Мориски-Грина на приверженность терапии ХОБЛ.

Признак	I группа индакатерола (отказ от курения) (<i>M</i> ± <i>σ</i>)	II группа формотерола (отказ от курения) (<i>M</i> ± <i>σ</i>)	III группа сравнения (без отказа) (<i>M</i> ± <i>σ</i>)	<i>p</i> (<i>t</i>) I - II	<i>p</i> (<i>t</i>) I - III	<i>p</i> (<i>t</i>) II - III
Баллы (начало исследования)	3,15±0,76	2,25±0,62	2,30±0,67	0,002 (3,449)	0,021 (2,450)	0,858 (-0,181)
Баллы (через 9 месяцев)	3,84± 0,37	3,83± 0,42	3,20± 0,79	0,951 (0,063)	0,034 (2,234)	0,037 (2,454)

Как видно из таблицы 34, группа I (индакатерола) исходно имела большую приверженность к рекомендованной терапии, что подтверждает высокую комплаентность у тяжелых больных ХОБЛ, повышающаяся в процессе исследования. Полностью комплаентными (т.е. имевшие 4 балла) в этой группе в начале исследования были 37% (7) пациентов, через 9 месяцев – уже 80% (15) пациентов.

В группе II (формотерола) в начале исследования полностью комплаентных пациентов не было, но через 9 месяцев после отказа от табакокурения этот показатель равнялся 83% (10) пациентов.

Третья группа сравнения (пациенты без отказа от табакокурения) исходно имела низкую приверженность к проводимой терапии аналогичную второй группе. Через 9 месяцев в конце исследования показатель теста Мориски-Грина, показывающая приверженность к терапии ХОБЛ вырос, но имел достоверное отличие от групп с отказом от табакокурения. Полное терапевтическое сотрудничество наблюдалось только у 40% (4) пациентов, что практически в 2 раза меньше, чем у обеих предыдущих групп.

Плохое посещение школы (групповая форма обучения, адаптированная для данной категории больных) пациентами группы сравнения свидетельствует о их низкой приверженности к обучению по сравнению с другими группами пациентов (см. таблицу 35).

Таблица 35. Посещение школы.

Фактор	I группа абс. (%)	II группа абс. (%)	III группа абс. (%)
Посещение школы	14 (74)	12 (100)	6 (60)*
Индивидуальные занятия	5 (26)	-	

*) – посещение занятий школы нерегулярное.

Индивидуальные занятия в группе I (индакатерола) предпочли пациенты с III и IV степенями тяжести ХОБЛ по спирометрической классификации *GOLD*, что обусловлено трудностью общения этой категории пациентов из-за тяжести состояния.

Дополнительную информацию по группам можно получить при исследовании отдельных аспектов социально-психологического статуса исследуемых групп по данным опроса. Результаты опроса пациентов представлены в таблице 36.

Таблица 36. Опрос пациентов.

Фактор	I группа абс. (%)	II группа абс. (%)	III группа абс. (%)
Пассивное курение членов семьи	3 (16)	2 (17)	7 (70)
Нестабильное трудоустройство	3 (16)	3 (25)	5 (50)

Из всех вопросов анкеты наиболее значимыми оказались 2 параметра: пассивное курение и нестабильное трудоустройство.

Пассивное курение в семье – это с одной стороны постоянный провоцирующий фактор, а с другой стороны – отсутствие поддержки членов семьи. В группе сравнения, т.е. у пациентов без отказа от табакокурения % пассивного курения оказался равным 70%, что в 4 раза больше, чем у пациентов с отказом от табакокурения.

Нестабильное трудоустройство (неудовлетворенность рабочим графиком, условиями труда, заработной платой и т.д.) является постоянным фактором стресса, который отмечается у половины пациентов из группы сравнения.

Приведенные факты свидетельствуют о необходимости консультативной помощи клинического психолога и/или психотерапевта пациентам ХОБЛ с низкой приверженностью терапии и обучению, особенно в период отказа от табакокурения.

3.7. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА. ПРЕДИКТОРЫ ПО УСПЕШНОМУ ОТКАЗУ ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ

При проведении ФА нами были выбраны критерии, описание которых было приведено в главе «Материалы и методы», со следующими уточнениями:

- критерий Кайзера-Мейера-Олкин характеризует степень применение факторного анализа к данной выборке, с удовлетворительной адекватностью при значении большем 0.6;

- сферичности Бартлета, со значением p уровня меньше 0.05, указывающее на приемлемость данных для проведения факторного анализа.

В *группе I (группа индакатерола)*, включавшей 19 пациентов, которые значимо отличались от других групп по возрасту, тяжести ХОБЛ, наличию коморбидной патологии, применяемой для лечения дозой ИГКС, по результатам ФА было выявлено три основных фактора.

Значения меры адекватности и критерий Бартлетта, определяющие возможность применения методов ФА к данной выборке, приведены в таблице 37. Из таблицы 37 видно, что величина критерия Кайзера-Мейера-Олкина показывает приемлемую адекватность выборки для факторного анализа со значением большим 0,5, а критерий Бартлетта ($p < 0,05$).

Таблица 37. Мера адекватности и критерий Бартлетта

Мера выборочной адекватности Кайзера-Мейера-Олкин		0,7
Критерий сферичности Бартлетта	χ^2 (хи-квадрат)	167,925
	Значение p	0,0001

Собственные значения корреляционной матрицы, позволяющие выделить три основных фактора, приведены в таблице 38, а их графическое представление в зависимости от номера компоненты - на рисунке 18.

На основе ФА выделены компоненты, входящие в соответствующие факторы, которые приведены в таблице 39.

I фактор обозначен нами, как влияние ХОБЛ на состояние здоровья пациентов, так как наиболее значимыми параметрами оказались: *SAT1*, *SAT2* и *SAT3*, определяющие статус здоровья в исследуемой I группе, принимавшей индакатерол.

II фактор был определен, как фактор обеспечивающий сознательный подход к участию в антисмокинговой программе, так как в данном случае наиболее значимыми переменными оказались: возраст больного и длительность заболевания.

Таблица 38. Собственные значения корреляционной матрицы.

Компонента	Собственные значения	
	Итого	% Дисперсии
1	3,948	43,869
2	2,733	30,367
3	1,337	14,860
4	0,464	5,155
5	0,280	3,112
6	0,107	1,192
7	0,087	0,963
8	0,030	0,331
9	0,014	0,152

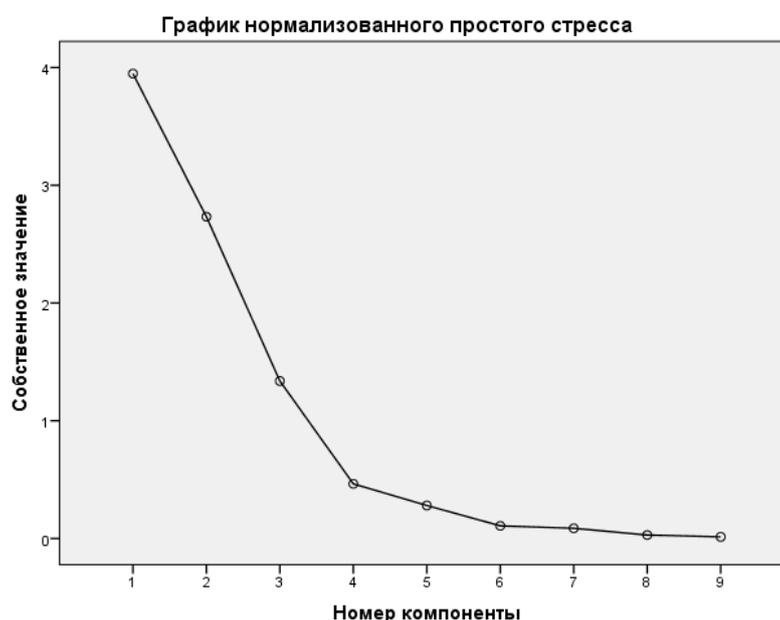


Рисунок 18 - Собственные значения корреляционной матрицы в зависимости от номера компоненты.

III фактор – это фактор гормональной нагрузки при лечении ИГКС в период исследования, что объясняло наиболее эффективную динамику уменьшения дозы ИГКС в данной группе пациентов. Наиболее значимыми

параметрами в этом факторе оказались дозы ИГКС исходно (ИГКС1), через 3 месяца (ИГКС2) и через 9 месяцев наблюдения (ИГКС3).

Таблица 39. Матрица компонент

	Компонента		
	1	2	3
Возраст		0,951	
ИКЧ Пачко лет	0,157	0,862	-0,147
Длит забол лет		0,945	
SAT1	0,953		0,216
SAT2	0,965		0,213
SAT3	0,977		0,145
ИГКС1 мкг	0,483	0,156	0,725
ИГКС2 мкг	0,134		0,958
ИГКС3 мкг	0,148	-0,215	0,842

Группировка компонент, показывающая их взаимную корреляцию в соответствующих факторах, представлена на рисунке 19.

График компонент в повернутом пространстве

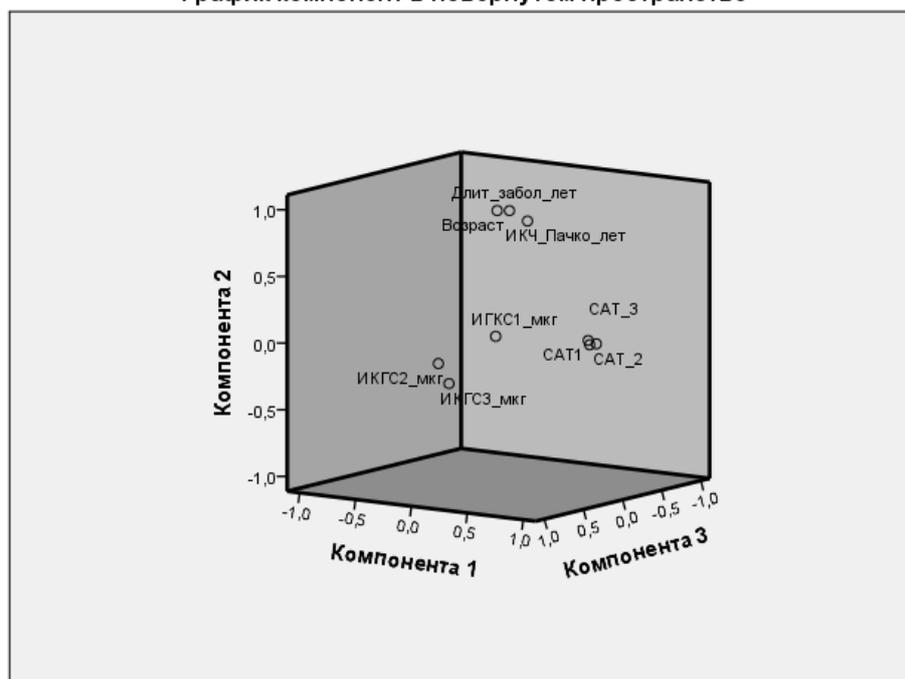


Рисунок 19 - Группировка компонент.

Группа II (группа формотерола) включала 12 пациентов трудоспособного возраста со среднетяжелой ХОБЛ.

В результате проведенного факторного анализа было выявлено три фактора, которые значимо отличались друг от друга.

Значения меры адекватности и критерий Бартлетта, определяющие возможность применения к данной выборке методов факторного анализа, приведены в таблице 40.

Таблица 40. Мера адекватности и критерий Бартлетта

Мера выборочной адекватности Кайзера-Мейера-Олкина.		0,7
Критерий сферичности Бартлетта	χ^2 (хи-квадрат)	43,596
	Значение p	0,003

Матрица корреляций компонент (приведена в таблице 41), для которой в таблице 42 рассчитаны ее собственные значения, позволяющие выделить три основных фактора.

Их графическое представление в зависимости от номера компоненты представлено на рисунке 20.

Таблица 41. Матрица корреляций компонент

	Возраст	ИКЧ_пачко/лет	Длит. забол. лет	SAT1	SAT2	SAT3	ИГКС1 мкг
Возраст		0,248	0,000	0,030	0,054	0,020	0,250
ИКЧ_пачко/лет	0,248		0,163	0,176	0,270	0,342	0,400
Длит. забол. лет	0,000	0,163		0,073	0,050	0,018	0,218
SAT1	0,030	0,176	0,073		0,001	0,016	0,170
SAT2	0,054	0,270	0,050	0,001		0,003	0,209
SAT3	0,020	0,342	0,018	0,016	0,003		0,123
ИГКС1 мкг	0,250	0,400	0,218	0,170	0,209	0,123	

В результате проведенного ФА определены наиболее значимыми 3 фактора (см. таблицу 43):

Таблица 42. Собственные значения корреляционной матрицы

Компонента	Начальные собственные значения	
	Итого	% Дисперсии
1	3,664	52,347
2	1,479	21,132
3	0,891	12,729
4	0,419	5,986
5	0,367	5,239
6	0,144	2,055
7	0,036	0,512

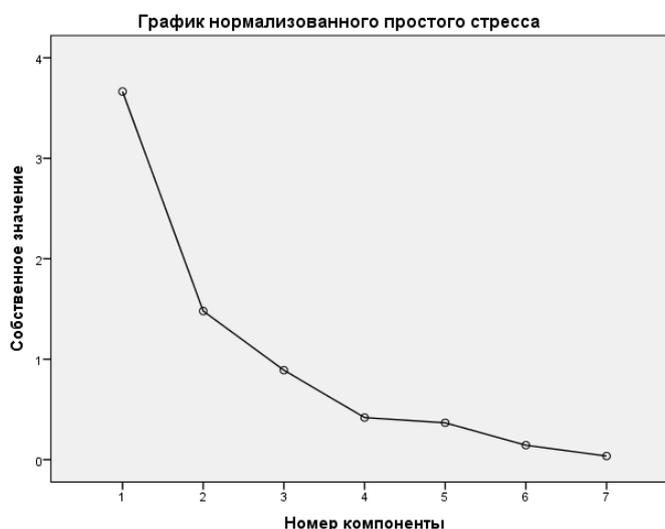


Рисунок 20 - Собственные значения корреляционной матрицы в зависимости от номера компоненты.

I фактор, аналогичный таковому в первой группе индактерола, - это влияние респираторного статуса на состояние здоровья пациентов, так как наиболее значимыми параметрами здесь, также как и группе индактерола, оказались результаты как и в первой группе: *CAT1*, *CAT2* и *CAT3*.

II фактор был нами определен, как фактор осознанного участия в антисмокинговой программе, так как в данном случае наиболее значимыми переменными оказались: возраст больного и длительность заболевания, аналогичные результатам в группе индактерола.

III фактор – это фактор гормональной нагрузки только в начале исследования, что позволило объяснить медленную динамику снижения ИГКС в данной группе. Наиболее значимыми параметрами в этом факторе оказались исходные дозы ИГКС (ИГКС1).

Таблица 43. Матрица компонент для определения значимых факторов

	Компонента		
	1	2	3
Возраст	0,579	0,755	
ИКЧ_пачко/лет	0,463	-0,769	-0,167
Длит_забол/лет	0,514	0,815	
SAT1	0,892		0,126
SAT2	0,890		0,110
SAT3	0,805	0,250	0,224
ИГКС1_мкг	0,202		0,965

Группировка компонент, показывающая их взаимную корреляцию в соответствующих факторах, представлена на рисунке 21.



Рисунок 21 - Группировка компонент.

Особый интерес представляет группа III (группа сравнения формотерола), включавшая 10 пациентов трудоспособного возраста со среднетяжелой ХОБЛ без отказа от табакокурения.

Значения меры адекватности и критерий Бартлетта, определяющие возможность применения к данной выборке методов факторного анализа, приведены в таблице 44.

Таблица 44. Мера адекватности и критерий Бартлетта

Мера выборочной адекватности Кайзера-Мейера-Олкина.		0,7
Критерий сферичности Бартлетта	χ^2 (хи-квадрат)	26,053
	Значение p	0,037

Собственные значения корреляционной матрицы, позволяющие выделить три основных фактора, приведены в таблице 45, а их графическое представление в зависимости от номера компоненты - на рисунке 22.

Таблица 45. Собственные значения корреляционной матрицы третьей группы.

Компонента	Начальные собственные значения	
	Итого	Дисперсии %
1	3,142	52,362
2	1,347	22,454
3	0,803	13,378
4	0,486	8,097
5	0,171	2,842
6	0,052	0,866

Результаты ФА также позволили нам выделить 3 наиболее значимых фактора (см.таблицу 46):

I фактор – это фактор влияния заболевания на состояние пациента в начале исследования, что обеспечило его согласие на участие в антисмокинговой программе; наиболее значимыми параметрами в этом факторе оказались: возраст больного, длительность заболевания и САТ1;

параметры данной группы существенно отличались от параметров первого фактора в группах I и II успешно отказавшихся от табакокурения;

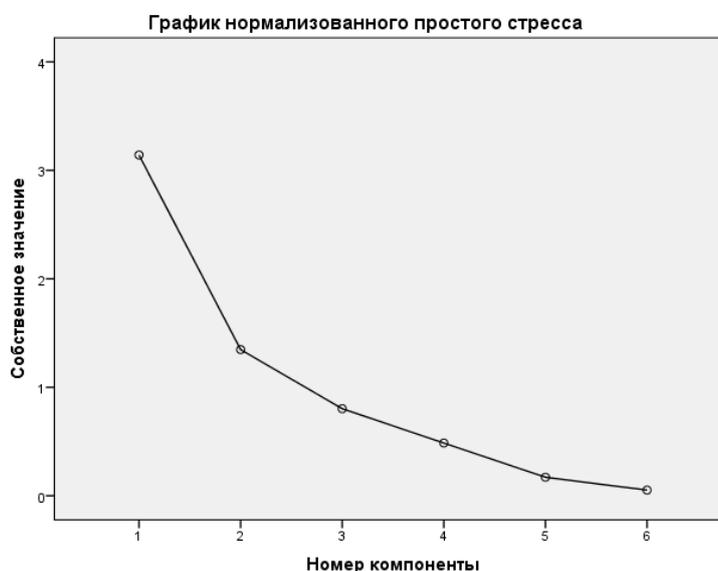


Рисунок 22 - Собственные значения корреляционной матрицы в зависимости от номера компоненты для третьей группы.

II фактор был определен нами, как фактор характеризующий курительный статус пациента, в него вошел индекс курящего человека (ИКЧ).

III фактор – это фактор гормональной нагрузки в начале наблюдения, так как наиболее значимым параметром оказалась: первоначальная доза ИГКС (ИГКС1).

Группировка компонент, показывающая их взаимную корреляцию в соответствующих факторах, представлена на рисунок 23.

Таблица 46. Матрица компонент

	Компонента		
	1	2	3
Возраст	0,892	0,180	0,299
ИКЧ пачко/лет		0,972	
Начало курения	0,677	-0,499	0,380
Длит. забол. лет	0,891	0,189	0,307
SAT1	0,832	-0,127	-0,122

ИГКС1, мкг	0,150		0,942
------------	-------	--	-------



Рисунок 23 - Группировка компонент, показывающая их взаимную корреляцию в соответствующих факторах.

При сравнении факторов пациентов, успешно отказавшихся от табакокурения, от пациентов, продолжающих табакокурение, целесообразно обратить внимание на отсутствие влияния результатов вопросников *SAT* (*SAT2* и *SAT3*), а также интенсивности и дозы ингаляционной гормональной терапии в динамике (ИГКС2, ИГКС3) у пациентов группы сравнения III, что может быть связано с утратой решения продолжать участие в антисмокинговой программе.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с тенденцией увеличения распространения курения в нашей стране, особенно среди женщин, вопросы своевременной диагностики и коррекции ХОБЛ становятся все более актуальными. Внедрение анкетирования, профилактических осмотров, диспансерного наблюдения с выполнением скринингового исследования ФВД у лиц, не имеющих документированного хронического неинфекционного заболевания, но имеющих высокий риск его развития [24, 31], позволит улучшить раннюю диагностику ХОБЛ и своевременно начать базисную терапию этого заболевания. Внедрение комплекса мер по борьбе с табакокурением должно привести к снижению распространенности потребления табака и заболеваний, связанных с табакокурением [43].

Результаты проведенного исследования на первом этапе выявили существенные гендерные различия в курительном статусе пациентов.

Возраст начала курения оказался достоверно выше у женщин, однако другие исследуемые показатели – длительность курения, количество выкуриваемых сигарет, индекс курения – были достоверно выше у мужчин, что соответствует данным мировой литературы.

Статистический анализ данных анкет с выявлением показателей вероятностной связи обеспечил возможность оценить уровень корреляции между интересующими нас признаками. Выявлена более сильная связь между длительностью курения, степенью никотиновой зависимости и развитием бронхообструктивного синдрома у женщин. Особый интерес вызывает взаимосвязь степени никотиновой зависимости и индекса массы тела от показателей функции внешнего дыхания, которая была более выражена у женщин. Данные факты позволяют говорить о более пагубном влиянии табакокурения на женский организм, чем на мужской.

По данным С. И. Овчаренко [32], женщины больше подвержены развитию ХОБЛ вследствие увеличения у них осаждения токсичных веществ

в легочной ткани, ухудшения клиренса и усиления ответной реакции на токсичные вещества.

При приблизительной идентичности мотивации к отказу от курения у мужчин и женщин количество попыток к отказу от курения табака и длительность отказа от табакокурения у женщин оказались более выраженными, хотя и недостоверно.

В результате проведенного исследования было показано, что только 22% (9) мужчин и 30% (20) женщин, имеющих высокую мотивацию, могут быть направлены в районный кабинет по отказу от табакокурения для проведения длительной лечебной программы. Остальным необходимо пройти обследование в центрах здоровья и получить консультацию врача первичного звена для бесед по усилению и удержанию мотивации по отказу от табакокурения [37].

По нашим данным, 32 женщины (48%) и 30 мужчин (74%), имевших зависимость, бóльшую или равную 5 баллам, нуждались в назначении фармакологических препаратов (никотинзаместительная терапия или лечение варениклином). В остальных случаях, при лечении слабой никотиновой зависимости, возможно было ограничиться поведенческой терапией. Всем курильщикам с респираторными симптомами и нарушениями ФВД была показана базисная терапия согласно клиническим рекомендациям *GOLD* 2016 и клиническим рекомендациям Российского респираторного общества [104, 51] для профилактики обострения заболевания в период отказа от курения табака (М-холинолитики и/или β 2-агонисты длительного действия).

Высокий процент выявления респираторной симптоматики среди обследованных лиц позволяет предполагать, что в районе крупного промышленного города имеются дополнительные факторы риска, к которым могут быть отнесены промышленные вредности, загрязнение воздуха автотранспортом и высокий процент аллергического ринита в обследованной нами популяции. [3]. Таким образом, результаты проведенного исследования выявили особенности курительного статуса, мотивации к отказу от

табакокурения и взаимосвязанной с этими показателями выраженности респираторной симптоматики у лиц разного пола, что важно с позиций внедрения программ здорового образа жизни и работы антитабачных кабинетов в реальной амбулаторной практике.

В настоящее время очевидно, что у больных с развернутой клинической картиной ХОБЛ в высоком проценте случаев встречаются коморбидные заболевания, которые негативно влияют на прогноз ХОБЛ и увеличивают риск смерти [2, 33, 102]. ХОБЛ также влияет на течение коморбидной патологии, усугубляя ее течение.

В наших исследованиях I группа пациентов, которые в комплексной терапии получали индакатерол и смогли отказаться от табакокурения, была представлена пациентами более старшего возраста, с более длительным течением заболевания и более высоким индексом курящего человека (ИКЧ), эти пациенты имели значимую обструкцию и более выраженную кардиальную патологию. Поэтому, хотя у больных всех исследуемых групп наблюдения имел место высокий и крайне высокий риск ССО, в I группе ССО встречались чаще и составляли 31,6% от всех обследованных лиц, включённых в данную группу, по сравнению с II – 16,6% и III – 10,0%, соответственно.

Уровень СРБ у всех пациентов, находившихся под наблюдением в исследуемых группах, был выше 3 мг/л (среднее значение составило $4,6 \pm 1,0$ мг/л). Это может быть расценено как свидетельство наличия системного воспаления у этих больных, которое может являться одной из возможных причин развития ССО.

Аналогичные результаты были получены в эпидемиологическом исследовании *DACCORD* [201], проводимом в реальной клинической практике. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у пациентов с ХОБЛ, включенных в данное исследование, встречались от 50% до 64% от числа, включенных в группу пациентов, а сахарный диабет (СД) – от 18% до 20% в разных группах наблюдения, соответственно.

Обращает на себя внимание высокий процент распространения СД в нашем исследовании у пациентов во всех исследуемых группах (в I группе – 36,8%, во II группе – 16,7%, в III группе – 20,0% от числа, включенных в группу лиц, соответственно). Взаимосвязь увеличения частоты встречаемости СД у больных ХОБЛ была показана Suissa с соавторами [182]. В их работе обращалось особое внимание на то, что пациенты с ХОБЛ в комплексной терапии получали ГКС, включая ингаляционные ГКС, именно поэтому мы сосредоточились на возможности уменьшения дозы ИГКС или их полной отмены в процессе нашего динамического наблюдения за пациентами во всех обследуемых группах.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы и лидирующей причиной кардиоваскулярных осложнений [133]. У каждого четвертого-пятого пациента АГ сочетается с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [207], что ассоциируется с 2–3-кратным возрастанием риска сердечно-сосудистых осложнений [95], которое пропорционально степени повышения АД [193].

Все пациенты, участвовавшие в нашем исследовании, имели гиперхолестеринемию ($6,4 \pm 0,6$ ммоль/л), АГ, в основном, 2 – 3 степени. Средние значения АД у пациентов всех обследуемых групп составляли $162 \pm 10 / 99 \pm 6$ мм рт.ст. У пациентов I группы АГ 2 – 3 степени наблюдалась – 68,4% случаях, II группы – 75,0%, III группы – 60,0%, от числа обследованных в группах лиц, соответственно.

Полученные нами результаты подтвердили исследования последних лет о высокой частоте встречаемости АГ и других ССЗ при ХОБЛ. По данным *Global Health Observatory* и *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases, WHO* у пациентов с ХОБЛ в 2 - 3 раза выше риск развития ССЗ и в 1,6 раза выше выше риск развития АГ [107, 210].

Таким образом, больной ХОБЛ – это мультиморбидный больной, поэтому терапия этих пациентов должна быть персонализирована, чтобы обеспечивать индивидуальный подход к ведению каждого пациента для

исключения полипрогмазии и назначения минимально эффективных доз препаратов [8].

В нашем исследовании проводилась оценка возможности терапии “*step down*” (деэскалации) у больных ХОБЛ с сопутствующей кардиальной патологией в период отказа от табакокурения.

Все пациенты в начале исследования, учитывая частоту документированных среднетяжелых и тяжелых обострений, а также показателя *CAT*-теста более 10 баллов, были отнесены в группу *D* (классификация *GOLD* 2013, 2015, с изменениями, внесенными *GOLD* 2017), поэтому им была назначена тройная терапия (ДДБА, ДДАХ, ИГКС) для стабилизации респираторного статуса в течение 3-х месяцев. Длительность вводного периода соответствовала и периоду в работах других авторов [8].

С целью установления партнерских отношений между врачом и пациентом в трех месячный период стабилизации респираторного и кардиального статуса проводилось обучение пациентов с элементами самоведения: у больных со среднетяжелой обструкцией – групповое обучение в школе (в среднем до 6 человек в группе), у больных с тяжелой и крайне тяжелой обструкцией – индивидуальное обучение в виде консультаций пациентов.

По данным ряда авторов [9, 49, 50], обучение способствует приверженности лечению, усилению мотивации к модификации образа жизни: отказу от табакокурения, адекватной физической нагрузке, рациональному питанию.

Исследования *Juusela M, Pallasaho P.* и др. показывают, что курение – достоверный фактор риска развития гиперреактивности бронхов с доза-эффект-зависимостью. Тяжесть бронхиальной гиперреактивности нарастает с увеличением интенсивности курения, выраженной в показателе «пачка/лет» [46, 113], а отказ от табакокурения, направленный на коррекцию основных звеньев патогенеза ХОБЛ, является основным модифицирующим фактором направленным на профилактику прогрессирования заболевания [106].

Сахарова Г.М. и др. показали, что при отказе от табакокурения в первую неделю происходит усиление бронхообструктивного синдрома, это может являться одной из причин возобновления курения, что диктует назначение адекватной бронхолитической терапии [6, 42].

Отмена ИГКС проходила в период отказа от табакокурения. Скорость и метод отмены ИГКС зависел от выраженности обструктивного синдрома, клинической симптоматики, исходной дозы ИГКС. Мы использовали одномоментный или быстрый способ отмены ИГКС в течение 7 - 10 дней у пациентов с легким течением заболевания и медленный способ отмены - уменьшение дозы ИГКС в 2 раза в течение 4-6 недель - у более тяжелых пациентов. Некоторые алгоритмы отмены, например предложенный в [8, 126], рекомендуют помимо частоты обострений учитывать наличие или отсутствие сочетания БА и ХОБЛ, уровень эозинофилии периферической крови от 300 до 400 клеток/мкл [150, 170, 203], и выраженность обструктивных нарушений [1, 144]. Отметим, что по данным нашего исследования ни у одного из наших пациентов не наблюдалось персистирующей эозинофилии периферической крови ≥ 300 клеток/мкл.

Особый интерес представляет I группа из 19 пациентов (более старшего возраста, с более длительным течением заболевания и высоким индексом курящего человека (ИКЧ), имевших среднюю, тяжелую и крайне тяжелую степень обструкции и более значимую кардиальную патологию), которым в комплексной базисной терапии ХОБЛ а качестве ДДБА был назначен индакатерол. Индакатерол – единственный представитель β_2 -агонистов сверх длительного действия (24 часа), который можно применять как монопрепарат. Место монотерапии в лечении ХОБЛ неоднократно пересматривалось в *GOLD* 2017, 2018 гг. [105]. Однако в *GOLD* 2019 это место уточнено и расширено и определено как стартовая терапия в группах A, B и C [106].

Обобщение многочисленных результатов исследований по индакатеролу позволило прийти к выводу, что по влиянию на функцию дыхания и качество жизни монотерапия этим бронхолитиком является как минимум столь же эффективной, как и комбинированная терапия формотерол/будесонид (9/320 и 9/160 мкг), и сопоставима с комбинированной терапией салмотерол/флутиказон (50/250 и 50/500 мкг). Влияние индакатерола на одышку сопоставимо с аналогичным эффектом салмотерол/флутиказон [90]. Таким образом, применение индакатерола представляется оправданным как по клиническим, так и по экономическим соображениям (с учетом сопоставления цены препаратов по данным реестра стоимости препаратов).

Важно отметить, что в группе I индакатерола изначально используемая доза ИГКС была достоверно выше, чем в двух других группах, что было обусловлено изначально более тяжелым течением ХОБЛ у этих больных. Однако, анализ полученных результатов показывает устойчивое и быстрое достоверное снижение дозы ИГКС у этой группы пациентов (см. таблицу 18). Так, в I группе через 9 месяцев у 14 (73,7%) пациентов удалось отменить ИГКС.

Необходимым условием уменьшения дозы и отмены ИГКС являлось отсутствие отрицательной динамики в состоянии пациента (наличие и характер кашля, мокроты, обструктивного синдрома, одышки).

Оценка клинического статуса пациентов, проводимая с использованием ежедневного мониторинга АД, *PS* и ПСВ, не выявила отрицательной динамики состояния пациентов на изменение объема базисной терапии.

К концу периода отказа от табакокурения в I группе индакатерола оказалось возможным провести следующие изменения в базисной терапии ХОБЛ: у 9 пациентов были отменены ИГКС, они стали получать двойную терапию: ДДБА и ДДАХ (индакатерол 150 мкг/сутки и тиотропия бромид 18 мкг/сутки); 5 пациентов удалось перевести на монотерапию: ДДБА (индакатерол в дозе 150 мкг/сутки). 5 пациентов с тяжелой и крайне тяжелой

степенью обструкции ($ОФВ_1 < 50\%$) тройная терапия была сохранена. При этом доза ИГКС у 2-х пациентов была снижена в 2 раза с 1600 мкг до 800 мкг по будесониду, а в 3-х случаях оставалась неизменной (800 мкг по будесониду), доза ДДБА осталась прежней у всех 5 пациентов (индакатерол 300 мкг в сутки).

Группа II формотерола с отказом от табакокурения и группа III сравнения без отказа от табакокурения были сопоставимы по клинико-демографическим показателям, статусу курения, первоначальной дозе ИГКС и бронхолитиков длительного действия (формотерол в дозе 12-24 мкг/сутки и тиотропия бромид в дозе 18 мкг/сутки) и у всех пациентов этих двух групп в начале исследования была верифицирована по данным спирометрии среднетяжелая обструкция (*GOLD II*).

Во II группе в результате отсутствия влияния табачного дыма на состояние больных ХОБЛ и стабилизации респираторного статуса в конце 9 месячного периода оказалось возможным отменить ИГКС у 10 из 12 пациентов (83,3%). При этом у 2-х оставшихся пациентов на тройной терапии доза ИГКС была снижена до минимально необходимой и составила (200 и 400 мкг будесонида в сутки); у 2-х пациентов осталась двойная бронхолитическая терапия ДДБА и ДДАХ (формотерол 12 мкг в сутки и тиотропиум бромид 18 мкг); у 6 пациентов стал возможным переход на монотерапию ДДАХ (тиотропиум бромид 18 мкг), а 2 пациента с $ОФВ_1 \geq 80\%$ перешли на ситуационный прием КДБА (беродуал).

Анализ динамики уменьшения объема базисной терапии во II группе пациентов с ХОБЛ трудоспособного возраста со среднетяжелой степенью обструкции показывает возможность достижения стабилизации респираторного статуса при минимально необходимом объеме базисной терапии у больных на ранних стадиях ХОБЛ при обязательном условии изменения образа жизни (отказ от табакокурения, адекватная физическая нагрузка, рациональное питание).

В группе III сравнения без отказа от табакокурения в подготовительный период наблюдения пациентам была назначена тройная терапия (добавлен тиотропиум бромид 18 мкг), доза ДДБА (формотерол) у всех пациентов доведена до 24 мкг в сутки. Исходная доза ИГКС не изменялась.

Продолжение курения, снижение чувствительности к ИГКС [68], низкий комплайнс привели к худшим результатам уменьшения терапии у данной группы пациентов.

Только 2 пациента (20%) в конце наблюдения через 9 месяцев смогли отменить ИГКС, 4 пациента снизили ее в 2-4 раза, что составило 200 мкг будесонида, 4 пациента остались на прежней дозе ИГКС. Все пациенты получали двойную бронходилатацию.

Согласно клиническим рекомендациям 2018 г. и *GOLD* 2011-2019 симптоматика ХОБЛ оценивается, в том числе по *SAT*-тесту, который лежит в основе современного алгоритма ведения пациента с ХОБЛ, при этом особый интерес представляют полученные нами данные об увеличении балльной оценки по *SAT*-тесту у пациентов при наличии коморбидной сердечно-сосудистой патологии (клиническим значимым является изменение *SAT*-теста на 2 балла [38]). В начале исследования пациенты всех исследуемых групп имели высокую степень влияния ХОБЛ на состояние здоровья (*SAT*-тест около 20 баллов), что означало высокую вероятность обострения и требовало назначения дополнительной лекарственной терапии и легочной реабилитации.

После периода стабилизации клинического статуса пациентов во всех трех группах имелась положительная существенная достоверная динамика выраженности клинических симптомов согласно *SAT*-тесту (см. таблицы 23 и 24).

В первой группе индакатерола с отказом от табакокурения пациенты имели среднюю, тяжелую, крайне тяжелую степень обструкции и более значимую кардиальную патологию, вследствие этого динамика снижения

баллов по *SAT*-тесту была достоверно более медленная (снижение в среднем около 5 баллов) и через 9 месяцев сохранялось высокое и среднее влияние болезни на состояние пациента, что требовало постоянного мониторинга состояния больного с целью профилактики обострений ХОБЛ.

Наиболее значительная динамика (снижение в среднем около 15 баллов) наблюдалась у пациентов среднетяжелого течения, трудоспособного возраста во второй группе формотерола с отказом от табакокурения. Пациенты этой группы в конце исследования имели самый низкий показатель *SAT*-теста, поэтому появилась возможность проводить терапию больных минимальными дозами препаратов, назначенную на основе клинического обследования, и прогноз заболевания расценивали как благоприятным.

В группе сравнения III формотерола без отказа от табакокурения достоверного различия между показателями *SAT*-теста через 3 месяца и через 9 месяцев в конце исследования не наблюдалось, сохранялась средняя степень влияния заболевания на состояние пациента и средняя вероятность развития обострения, что свидетельствовало о нестабильности респираторного и кардиального статуса у этих больных.

Таким образом, по полученным данным *SAT*-теста мы подтвердили положительное влияние отказа от табакокурения на течение ХОБЛ.

Исследование показателей функции внешнего дыхания ФВД ($ОФВ_1$ и ФЖЕЛ) в динамике выявило существенные различия между анализируемыми группами (см. таблицу 25).

Как видно из таблицы 25 показатели ФВД в группе I индакатерола исходно были достоверно ниже, чем в II и III группах пациентов, получавших формотерол, что отражает большую тяжесть течения ХОБЛ у пациентов группы I.

Через 3 месяца после периода оптимизации лечения и стабилизации функционального состояния пациентов ХОБЛ и через 9 месяцев от начала наблюдения после периода отказа от табакокурения в I и II группах

сохранялся достоверный прирост относительно показателя $ОФВ_1$, выраженного в процентах должной величины, причем показатель $ОФВ_1$ через 9 месяцев после отказа от табакокурения вырос во II группе, а в III группе без отказа от табакокурения этот показатель практически не изменился.

Результаты нашего исследования иллюстрируют положительное влияние отказа от табакокурения и назначения адекватной терапии на показатели функции внешнего дыхания, что отражено в данных таблицы 26, показывающих переход некоторых пациентов в более легкую степень тяжести обструкции по спирометрической классификации *GOLD*. Так в группе I индакатерола с отказом от табакокурения 5 пациентов с тяжелой степенью обструкции перешли в подгруппу со среднетяжелой степенью обструкции ($ОФВ_1 \geq 50\%$). В группе II формотерола с отказом от табакокурения в конце периода исследования у 3-х пациентов стала наблюдаться легкая степень обструкции ($ОФВ_1 \geq 80\%$).

Данные, представленные в работе [4, 102], свидетельствуют, что повышение уровня $ОФВ_1$ улучшает клинические результаты лечения ХОБЛ.

Согласно стандартам [52, 105] маркером нестабильности и тяжести состояния больного ХОБЛ является использование препаратов скорой помощи КДБА (беродуал).

Исходно ежедневная потребность КДБА в группе I среднее значение составляло 3,9 доз в сутки, а в группах II и III - 2,1 и 2,2 доз в сутки, соответственно. Через 9 месяцев стабилизационного периода в группе I потребность КДБА в среднем составила 1.1 доз в сутки, а в группах II и III уже через 3 месяца потребность в КДБА была ситуационной.

Одна из основных целей отказа от табакокурения на фоне адекватной базисной терапии является снижение риска обострений, что входит в стратегию вторичной профилактики прогрессирования ХОБЛ и определяет прогноз заболевания.

В работе учитывались только документированные среднетяжелые и тяжелые обострения согласно *GOLD* 2017, а также госпитализации пациентов.

В группе I индакатерола до исследования было 7 пациентов с обострениями, потребовавшими их госпитализации. У всех пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, наблюдали тяжелое и крайне тяжелое течения заболевания. Обострения характеризовались дестабилизацией респираторного и сердечно-сосудистого статуса. Через 9 месяцев наблюдения в исследовании количество обострений, потребовавших госпитализаций, уменьшилось более, чем в 2 раза до 3-х пациентов с госпитализацией по поводу обострения ХОБЛ.

В группе II формотерола с отказом от табакокурения исходно было 2 пациента с обострением ХОБЛ, потребовавших госпитализации в стационар, в группе сравнения III формотерола без отказа от табакокурения исходно было 3 пациента, которым была необходима госпитализация в связи с обострением ХОБЛ. В течение периода исследования в обеих группах тяжелых обострений с необходимостью госпитализации не наблюдалось.

Анализ динамики среднетяжелых обострений показал отсутствие значимых различий между исследуемыми группами.

Изучение коморбидной артериальной гипертензии (АГ), как самостоятельного широко распространенного модифицируемого фактора, влияющего на величину сердечно-сосудистых событий и усугубляющего течение ХОБЛ, показало, что в начале подготовительного 3-х месячного периода пациентам всех групп была продолжена комбинированная терапия, в форме фиксированных комбинаций, согласно общепринятым рекомендациям по лечению АГ [7, 14, 30].

Анализ приведенных в таблицах 31 и 32 данных показывает значимые достоверные положительные изменения АД во всех группах наблюдения в сторону достижения целевых значений на фоне неизменной антигипертензивной терапии, а также достоверные различия в группах I и II с

отказом от табакокурения по сравнению с группой III без отказа от табакокурения в 6-месячный период отказа от табакокурения.

Важнейшим условием адекватной антигипертензивной терапии является оптимальный контроль АД, т.е. достижение его целевого уровня менее 140/90 мм рт.ст. [7]. В процессе наблюдения у подавляющего большинства пациентов были достигнуты целевые значения АД за исключением группы III, поскольку пациенты III группы отличались низкой приверженностью к назначенной терапии и продолжением пагубного влияния табакокурения. Количество пациентов, у которых были достигнуты целевые значения АД в конце наблюдения, в группе I составляли 68.4%, в группе II - 83.3%, в группе III – 50%.

Решение вопросов недостаточной приверженности к терапии является одной из актуальных проблем современной медицины и общества, и в основном ассоциируется с длительной терапией хронических заболеваний. Низкая приверженность к лечению является одной из главных причин уменьшения выраженности терапевтического эффекта, существенного повышения вероятности развития осложнений основного заболевания, приводящего к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение. [18, 105, 212].

Группа I (индакатерола) исходно имела большую приверженность рекомендованной терапии (средний балл $3,15 \pm 0,76$), что подтверждает рост комплаентности у тяжелых симптомных больных. Полностью комплаентными (т.е. имевшие 4 балла) в этой группе в начале исследования были 37% (7) пациентов, через 9 месяцев – уже 80% (15) пациентов (средний балл $3,84 \pm 0,37$).

В группе II (формотерола) в начале исследования полностью комплаентных пациентов не было, при этом средний балл составлял $2,25 \pm 0,62$, но через 9 месяцев после отказа от табакокурения этот показатель равнялся 83% (10) пациентов (средний балл $3,83 \pm 0,42$).

Третья группа сравнения (пациенты без отказа от табакокурения) исходно имела низкую приверженность к проводимой терапии аналогичную второй группе (средний балл $2,30 \pm 0,67$). Через 9 месяцев в конце исследования показатель теста Мориски-Грина на приверженность терапии ХОБЛ вырос, но имел достоверное отличие от групп с отказом от табакокурения (средний балл $3,20 \pm 0,79$). Полное терапевтическое сотрудничество наблюдалось только у 40% (4) пациента, что практически в 2 раза меньше, чем у предыдущих групп.

Социально-психологический статус исследуемых групп показал, что необходимо актуализировать проблему пассивного курения в семье, так в группе сравнения таких пациентов было 70% , а в группах с отказом от табакокурения почти в 4 раза меньше.

Нестабильное трудоустройство (неудовлетворенность рабочим графиком, условиями труда, заработной платой и т.д.) является постоянным фактором стресса, который отмечается у половины пациентов из группы сравнения.

Приведенные факты свидетельствуют о необходимости консультативной помощи клинического психолога и/или психотерапевта пациентам ХОБЛ с низкой приверженностью терапии и обучению, особенно в период отказа от табакокурения [16, 44].

Проведенный нами факторный анализ позволил определить маркеры отказа и продолжения курения [29].

В группе I (группа индакатерола) было выявлено три основных фактора. I фактор обозначен нами, как влияние ХОБЛ на состояние здоровья пациентов, так как наиболее значимыми параметрами оказались тесты: исходно (*SAT1*), через 3 месяца (*SAT2*) и через 9 месяцев наблюдения (*SAT3*), определяющие статус здоровья в исследуемой I группе, принимавшей индакатерол. II фактор был определен, как фактор обеспечивающий сознательный подход к участию в антисмокинговой

программе, так как в данном случае наиболее значимыми переменными оказались: возраст больного и длительность заболевания. III фактор – это фактор гормональной нагрузки при лечении ИГКС в период исследования, что объясняло наиболее эффективную динамику уменьшения дозы ИГКС в данной группе пациентов. Наиболее значимыми параметрами в этом факторе оказались дозы ИГКС исходно (ИГКС1), через 3 месяца (ИГКС2) и через 9 месяцев наблюдения (ИГКС3).

В группе II (группа формотерола) было выявлено три фактора, которые значимо отличались друг от друга. I фактор, аналогичный таковому в первой группе индакатерола, - это влияние респираторного статуса на состояние здоровья пациентов, так как наиболее значимыми параметрами здесь, также как и группе индакатерола, оказались результаты как и в первой группе тесты: исходно (*SAT1*), через 3 месяца (*SAT2*) и через 9 месяцев наблюдения (*SAT3*). II фактор был нами определен, как фактор осознанного участия в антисмокинговой программе, так как в данном случае наиболее значимыми переменными оказались: возраст больного и длительность заболевания, аналогичные результатам в группе индакатерола. III фактор – это фактор гормональной нагрузки только в начале исследования, что позволило объяснить медленную динамику снижения ИГКС в данной группе. Наиболее значимыми параметрами в этом факторе оказались исходные дозы ИГКС (ИГКС1).

Особый интерес представляет группа III (группа сравнения формотерола), включавшая 10 пациентов трудоспособного возраста со среднетяжелой ХОБЛ без отказа от табакокурения. Результаты ФА также позволили нам выделить 3 наиболее значимых фактора. I фактор – это фактор влияния заболевания на состояние пациента в начале исследования, что обеспечило его согласие на участие в антисмокинговой программе; наиболее значимыми параметрами в этом факторе оказались: возраст больного, длительность заболевания и *SAT1*-тест; параметры данной группы существенно отличались от параметров первого фактора в группах I и II

успешно отказавшихся от табакокурения. II фактор был определен нами, как фактор характеризующий курительный статус пациента, в него вошел индекс курящего человека (ИКЧ). III фактор – это фактор гормональной нагрузки в начале наблюдения, так как наиболее значимым параметром оказалась: первоначальная доза ИГКС (ИГКС1).

При сравнении факторов пациентов, успешно отказавшихся от табакокурения, от пациентов, продолжающих табакокурение, целесообразно обратить внимание на отсутствие влияния результатов опросников *SAT*-теста (*SAT2*-теста и *SAT3*-теста), а также интенсивности и дозы ингаляционной гормональной терапии в динамике (ИГКС2, ИГКС3) у пациентов группы сравнения III, что может быть связано с утратой решения продолжать участие в антисмокинговой программе.

Таким образом, полученные нами в работе данные выявили не только значимость отказа от табакокурения на благоприятное течение заболевания и возможность уменьшения базисной терапии у коморбидного пациента в реальной клинической практике, но и позволили выявить факторы препятствующие отказу от табакокурения и наметить пути их преодоления.

ВЫВОДЫ

1. Наличие респираторных симптомов и обструктивных нарушений функции внешнего дыхания документированные по результатам проведенного исследования более чем у 50% курящих лиц, обследованных на рабочем месте, с отсутствием анамнеза респираторной патологии указывают на значительную гиподиагностику ХОБЛ в реальной клинической практике.

2. Пациенты с ХОБЛ имеют гендерные особенности влияния курения на развитие заболевания, проявляющееся более выраженной взаимозависимостью между длительностью курения, степенью никотиновой зависимости и развитием бронхообструктивного синдрома у женщин.

3. Положительная динамика САТ-теста, уменьшение числа обострений взаимосвязана с базисной терапией больных ХОБЛ в период отказа от табакокурения, что подтверждает эффективность проводимого нами лечения заболевания в течение наблюдения и свидетельствует об улучшении прогноза ХОБЛ.

4. Показана возможность снижения дозы ИГКС или их полной отмены у пациентов с ХОБЛ при адекватной базисной терапии бронходилататорами длительного действия на фоне отказа от табакокурения в реальной клинической практике.

5. При условии отказа от табакокурения и соблюдения рекомендаций по здоровому образу жизни у отдельных больных со среднетяжелой степенью обструкции существует возможность перевода пациентов на базисную терапию одним бронходилататором длительного действия.

6. Анализ динамики АД пациентов с коморбидной ХОБЛ, получавших тройную терапию в стабилизационный 3-х месячный период, показывает значимые достоверные положительные изменения АД без изменения объема антигипертензивной терапии. Дальнейшее улучшение симптоматики АД сохраняется только в группах отказа от табакокурения.

7. Предикторами успешного отказа от табакокурения являются: возраст больного и длительность заболевания ХОБЛ – осознанное отношение к своему здоровью; отсутствие пассивного курения в семье; стабильное трудоустройство; мотивация к улучшению статуса здоровья (по данным САТ-теста); начальная высокая мотивация к отказу от табакокурения и отмене ИГКС; приверженность пациента к обучению и здоровому образу жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

I. Клинические рекомендации по отказу от табакокурения больных ХОБЛ с сопутствующей АГ.

Согласно общепринятым национальным рекомендациям по лечению больных ХОБЛ с коморбидной АГ в период отказа от табакокурения [7, 44, 51] предусматривается:

- 1) определение курительного статуса у пациентов с ХОБЛ,
- 2) выявление риска обострений,
- 3) определение фенотипа ХОБЛ,
- 4) стратификация факторов риска АГ у пациентов с ХОБЛ (степень АГ, поражение органов-мишеней, ассоциированные клинически значимые состояния),
- 5) назначение медикаментозной терапии (варениклин, никотин заместительная терапия (НЗТ)) при никотиновой зависимости более или равной 5 баллам [42].

Эти рекомендации должны быть дополнены результатами нашей работы, которые важны для реальной амбулаторной практики:

1. Стабилизация функционального статуса (клиническая симптоматика и показатели ФВД) в 3-х месячный период на фоне коррекции терапии ХОБЛ и АГ для успешного отказа от курения табака.
2. Ежедневное мониторирование ПСВ, АД и *PS* для контроля эффективности и переносимости проводимой терапии.
3. Обучение больных ХОБЛ с коморбидной АГ элементам самоконтроля в зависимости от тяжести обструктивных нарушений: у пациентов со среднетяжелой степенью обструкции – групповые занятия в школе, у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью обструкции – индивидуальные занятия в виде беседы-консультации.

4. Поэтапное снижение или полная отмена ИГКС, минимизация бронхолитической терапии в период отказа от табакокурения (возможность терапии *step down*).

5. Необходимость консультации психолога или психотерапевта на этапе отказа от табакокурения.

II. Таким образом, рекомендованный нами алгоритм ведения больных ХОБЛ в сочетании с АГ включает в себя:

1. Определение курительного статуса у пациентов с ХОБЛ с оценкой ИКЧ, степени мотивации к отказу от курения и тест Фагерстрема.

2. Выявление риска обострений ХОБЛ.

3. Определение фенотипа ХОБЛ.

4. Стратификацию факторов риска АГ у пациентов с ХОБЛ, а именно: степени АГ, поражения органов-мишеней, определение ассоциированных клинически значимых состояний).

5. Назначение медикаментозной терапии (варениклин, НЗТ) при никотиновой зависимости более или равной 5 баллам.

6. Терапия больных ХОБЛ и коморбидной АГ на основании пульмонологических [52] и кардиологических [7] стандартов ведения этих пациентов.

7. Стабилизацию функционального статуса в 3-х месячный период на фоне коррекции терапии ХОБЛ и АГ для успешного отказа от курения табака.

8. Ежедневное мониторирование ПСВ, АД и *PS* для контроля эффективности и переносимости проводимой терапии.

9. Обучение больных ХОБЛ с коморбидной АГ элементам самоконтроля в зависимости от тяжести обструктивных нарушений: у пациентов со среднетяжелой степенью обструкции – групповые занятия в школе, у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью обструкции – индивидуальные занятия в виде беседы-консультации.

10. Поэтапное снижение или полная отмена ИГКС, минимизация бронхолитической терапии в период отказа от табакокурения (возможность терапии *step down*).

11. Необходимость консультации психолога или психотерапевта на этапе отказа от табакокурения.

Предложенный нами алгоритм позволит повысить эффективность отказа от табакокурения и стабилизировать состояние пациента с ХОБЛ минимальными дозами базисной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АГ	– артериальная гипертензия
АК	– антогонисты кальция
БАБ	– β -адреноблокаторы
БРА	– блокаторы ангиотензиновых рецепторов
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ГР	– глюкокортикостероидный рецептор
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДДАХ	– длительного действия антихолинолитики
ДДБА	– длительного действия β_2 агонисты
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИГКС	– ингаляционные глюкокортикостероиды
ИКЧ	– индекс курящего человека
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ИС	– инсульт
КДБА	– короткодействующие β_2 агонисты
КЖ	– качество жизни
М	– математическое ожидание
НЗТ	– никотинзаместительная терапия
НИЗ	– неинфекционные заболевания
ОФВ ₁	– объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПСВ	– пиковая скорость выдоха
РКИ	– рандомизированные клинические исследования
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет

СКО	– среднее квадратическое отклонение
СН	– стенокардия
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ССС	– сердечно-сосудистая система
ФА	– факторный анализ
ФВД	– функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	– форсированной жизненной емкости легких
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЧСС	– частота сердечных сокращений
<i>CAT</i>	– оценочный тест состояния здоровья пациентов с ХОБЛ
<i>GOLD</i>	– глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких
<i>ppm</i>	– единица измерения концентрации монооксида углерода в выдыхаемом воздухе

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких/ С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, В.В. Архипов и др. //Пульмонология.- 2019.- Том 29, № 3.- С.269-291.
2. Авдеев, С.Н. ХОБЛ и сердечнососудистые заболевания: механизмы ассоциации/ С.Н. Авдеев, Г.Е.Баймаканова // Пульмонология.- 2008.- № 1.- С. 5-13.
3. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: карманное рук-во для практик. врачей. – М.: Атмосфера, 2010. – 159 с.
4. Айсанов, З.Р. Бронхиальная обструкция и гипервоздушность легких при хронической обструктивной болезни легких/ З.Р.Айсанов, Е.Н.Калманова // Практическая пульмонология. – 2018. - № 1. - С. 98-106.
5. Айсанов, З.Р. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений/ З.Р.Айсанов, С.Н.Авдеев, В.В.Архипов и др. // Пульмонология. – 2017.- № 27 (1).- С.13–20.
6. Антонов, Н. С. Гиперреактивность бронхов курящего человека: пособие для врачей / Н. С.Антонов, М. Г.Сахарова, С. А.Андреева / – М.: УП Принт, 2006. –С. 32.
7. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации.- МЗ РФ.- 2016.-С.131.
8. Белевский, А.С. Безопасная отмена ингаляционной глюкокортикостероидной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких/ А.С.Белевский, З.Р.Айсанов // Практическая пульмонология.- 2018.- № 1.- С. 98-106.
9. Белевский, А.С. Организация и проведение обучения больных хронической обструктивной болезнью легких: Методические рекомендации. — М.: Издательство «Атмосфера», 2003. — С.56.

10. Брюн, Е.А. Медицинская помощь в отказе от курения. Методические рекомендации Департамента здравоохранения г. Москвы./ Е.А.Брюн, О.Ж.Бузык, О.Т.Кутушев, В.И.Лыков // – 2012. – С.22.
11. Визель, А.А. Индакатерол – новый бронхолитик с 24-часовым действием при ХОБЛ/ А.А.Визель // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2011.- № 4. - С.65-71.
12. Гамбарян, М.Г. Изучение эпидемиологических особенностей хронических респираторных заболеваний в зависимости от региона проживания в России/ М.Г.Гамбарян, А.М.Калинина, С.А.Шальнова и др. // Профилактическая медицина. – 2015. - № 18(1).- С.14-20.
13. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация. - Страновой отчет. - 2009. – С.179.
14. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких. Рекомендации РМО по АГ и РРО.- 2013.-С. 31.
15. Емельянов, А.В. Ингаляционные глюкокортикоиды при хронической обструктивной болезни легких: каково их место в лечении этого заболевания?/ А.В. Емельянов // РМЖ. – 2017. - №3. – С.227-231.
16. Еричев, А.Н. Психологические навыки в лечении пациентов, страдающих зависимостью от никотина. Учебное пособие. / А.Н. Еричев, А.Г. Софронов // - СПб., СЗМУ им. Мечникова. – 2011.- С.32.
17. Задионченко, В.С. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких/ В.С. Задионченко, В.В. Ли, Т.В. Адашева и др. // Медицинский совет, 2012, № 10, С. 10-17.
18. Зайцев, А.А. Проблема комплаентности пациентов с респираторными инфекциями/ А.А. Зайцев, А.И. Синопальников //Медицинский совет.- 2019.-№ 15.- С.63-69
19. Зыков, К.А. Подходы к лекарственной терапии больных ХОБЛ стабильного течения: предлагаемый алгоритм лечения / К.А.Зыков, С.И.Овчаренко // Медицинский совет.- 2015.- № 17.- С. 78-85.

20. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных/ Н.А.Кароли, А.П.Ребров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2017.- №13(4).- С.513-518.
21. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких.- 2018.- С.89.
22. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака. Методические рекомендации № 2002/154. - М. – 2003. – С.48.
23. Краснова, Ю.Н. Безопасность тиотропиум бромида у больных ХОБЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца / Ю.Н.Краснова, Е.А.Петухова, А.А.Дзизинский // Пульмонология.- 2006.- № 1.- С. 94–96.
24. Кузубова, Н. Влияние табакокурения на риск формирования болезней органов дыхания / Н. Кузубова, Е. Киселева, О. Титова, Л. Ковалева // Врач. – 2012. – № 5. – С. 86–88.
25. Лукина, Ю.В. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками/ Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.- 2016.- № 12(1).- С.63-65.
26. Международная классификация болезней. /10-й пересмотр (МКБ-10).- 1999.- С.710.
27. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ.- М. – Изд. дом ГЭОТАР-МЕД.- 2003.-С.144.
28. Надеждин, А.В. Зависимость от никотина: диагностика и лечение/ А.В.Надеждин, Е.Ю.Тетенова // Медицина. – 2016. - № 3. - С.164-189.
29. Наследов, А.Д. SSPS 19: профессиональный статистический анализ данных. – СПб.- Питер, 2011. – С.400.

30. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. – 2016. – РМО по АГ. – С.37.
31. Овчаренко, С.И. Особенности хронической обструктивной болезни легких у женщин / С.И.Овчаренко, В.А.Капустина // CONSILIUM MEDICUM. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 5-13.
32. Овчаренко, С. Проблема ХОБЛ у женщин/ С.Овчаренко, В.Капустина // Врач. – 2010. – № 10. – С. 14–18.
33. Овчаренко, С.И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим?/ С.И.Овчаренко // РМЖ.- 2018.- № 10 (I).- С. 36–39.
34. Овчаренко, С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия (обзор литературы)/ С.И.Овчаренко, З.Н.Нерсесян // Consilium Medicum.- 2012.- № 11.- С. 51-55.
35. Овчаренко, С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: эффективность и безопасность применения индапамида пролонгированного действия (Арифон® ретард)/ С.И.Овчаренко, З.Н.Нерсесян, Т.Е.Морозова // Системные гипертензии.- 2014.- №2.- С.54-58.
36. Палеев, Н.Р. Существует ли «пульмогенная гипертензия»?/ Н.Р.Палеев, Н.А.Распопина, С.И.Федорова и др. // Кардиология.- 2002.- № 6.- С.51–53.
37. Респираторная медицина. Т. 1 / Под ред. ак. А. Г. Чучалина: в 3-х т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С.636.
38. Руководство для специалистов здравоохранения. САТ- тест для оценки ХОБЛ. – 2010.- С.10.
39. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.,ГЭОТАР-Медиа. – 2007. - С.398.
40. Сайт «Федеральной службы государственной статистики // www.gks.ru.

41. Сайт «Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» // http://rosпотребнадзор.ru/press_center/press/2134.
42. Сахарова, Г.М. Оказание помощи по отказу от табака в терапевтической практике. / Г.М.Сахарова, Н.С.Антонов - М.:УП Принт.- 2010. - С.58.
43. Сахарова, Г. М. Противодействие табачной эпидемии – сохранение здоровья людей/ Г.М.Сахарова, Н.С.Антонов // Профилактикт. мед. – 2010. – № 13 (6). – С. 3–7.
44. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. Клинические рекомендации. - 2018. - С.39.
45. Суховская, О.А. Практический алгоритм по отказу от курения табака // Практическая пульмонология, 2018, № 2 , С. 30 -33.
46. Трофименко, И.Н. Бронхиальная гиперреактивность как фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезни легких / И.Н.Трофименко, Б.А.Черняк // Пульмонология.- 2011.- № 4.- С.49-53
47. Федотов, П.А. Сердечная недостаточность у пациентов, имеющих ХОБЛ: возможность применения бета-аденоблокаторов. Диссертация к-та мед. наук: / Петр Алексеевич Федоров. – СПб. – 2009. - С.156.
48. Федотов, П.А. Течение ХОБЛ в сочетании с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения с применением небиволола/ П.А.Федотов, М.Ю.Ситникова, Н.Л.Шапорова, В.Н.Марченко // Пульмонология.- 2011.- № 5.- С.53-56.
49. Фролова, Е.В. Артериальная гипертензия/ Е.В.Фролова // Российский семейный врач. - 2016. - Т. 20. - №2. - С. 6-18.
50. Фролова, Е.В. Обучение пациента — современная медицинская технология амбулаторной практики.— СПб., 2006.— 140 с.
51. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. - Российское респираторное общество. 2016.- С.69.

52. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. - Российское респираторное общество. 2018.- С.89.
53. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания/ А.Г.Чучалин // Терапевтический архив.- 2013.- № 8.- С. 43 -48.
54. Чучалин, А. Г. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких/ А.Г.Чучалин, С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов и др. // Пульмонология.- 2014.- № 3.- С.15-54.
55. Чучалин, А.Г. Гиперреактивность бронхов у курящих людей и ее коррекция с помощью форадила во время отказа от курения // А.Г.Чучалин, Н.С.Антонов, Г.М.Сахарова, С.А.Андреева //Пульмонология.- 2006. - № 5. - С.49-55.
56. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // А.Г.Чучалин, З.Р.Айсанов, С.Н.Авдеев и др. // РМЖ – 2014. -№ 5. - С.15-36.
57. 2013-2020, Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases, WHO. - <http://www.who.int/global-coordinationmechanism/publications/global-action-planncds-eng.pdf>.
58. Ambrose, J.A. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. An update/ J.A.Ambrose, R.S.Barua // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. - Vol.43. – С.1731–1737.
59. Andreas, S. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial / S. Andreas, C. Herrmann-Lingen, T. Raupach, L. Luthje // European Respiratory Journal. -2006. -Vol. 27.- № 5.- P. 972–979.
60. Anthonisen, N.R. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV 1. The Lung Health Study / N.R.Anthonisen, J.E.Connett, J.P.Kiley et al // Journal of the American Medical Association (JAMA). – 1994. - Vol. 272. – P.1497-1505.

61. Anthonisen, N.R.. Lung Health St. Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study/ N.R.Anthonisen, J.E.Connett, P.L.Enright, J.Manfreda // *Am. J. Respir Crit. Care Med.* 2002, V. 166, P. 333—339.
62. Anthonisen, N.R. The Effects of a Smoking Cessation Intervention on 14.5-Year Mortality. A Randomized Clinical Trial / N.R.Anthonisen, M.A.Skeans, R.A.Wise et al.// *Ann. Intern. Med.* – 2005. - Vol.142. - P.233-239.
63. Arkhipov, V. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial / V.Arkhipov, D.Arkhipova, M.Miravittles et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* -2017.- V. 12.- P.3255-3262..
64. Background and Recommendations of The New Zealand Guidelines for Helping People to Stop Smoking. - Ministry of Health NZ. – 2014. - 38p.
65. Bafadhel, M. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their Biomarkers / M.Bafadhel, S.McKenna, S.Terry et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011.- V.184.- P. 662–671.
66. Bai, J.W. Smoking cesstion affects the natural history of COPD/ J.W.Bai, X.X.Chen, S.Liu et al. // *Int. J. Chon. Obstruct. Pulmon Dis.*- 2017.- Vol. 12.- P.3323-3328.
67. Bang, L.E. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives/ L.E.Bang, L.Buttenschon, K.S.Kristensen, T.L.Svedsen // *Circulation.* – 1994 - Vol. 90(1) – C.248–253.
68. Barnes, P.J. Inhaled corticosteroids/ P.J.Barnes // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2010. – V.3(3)._P.514-540.
69. Barnes, P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J.Barnes, B.R.Celli // *Eur. Respir. J.*- 2009.- Vol. 33. № 5.- P. 1165–1185.
70. Beaty, T.H. Effects of pulmonary function on mortality/ T.H.Beaty, C.A.Newill, B.H.Cohen et al // *Journal Chronic Disease.*- 1985.- V.38.- P. 703–710.

71. Bestall, J.C. Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease/ J.C.Bestall, E.A.Paul, R.Garod et al.// *Thorax*.- 1999.- V.54.- P. 581-586.
72. Brusselle, G. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. International/ G.Brusselle, D.Price, K.Gruffydd-Jones et al.// *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*.- 2015.- V.10.- P.2207-2217.
73. Bize, R. Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation (Review). The Cochrane Collaboration/ R.Bize, B.Burnand, Y.Mueller et al.// - Published by John Wiley & Sons, Ltd. – 2012. - 43p.
74. Borril, Z.L. Measuring bronchodilation in COPD clinical trials/ Z.L.Borril, C.M.Houghton, A.A.Woodcock // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. - Vol. 59.- P.379-384.
75. Bourdin, A. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities / A.Bourdin, P.R.Burgel, P.Chanez, G.Garcia // *Eur. Respir. J.* -2009.-Vol. 18. N.114.- P. 198–212.
76. Buist, A.S. Worldwide burden of COPD in high- and lowincome countries. Part I. The Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Initiative/ A.S.Buist, W.M.Vollmer, M.A.McBurnie // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2008 - Vol.12. – P.703-708.
77. Bulber, F.R. Double-blind comparison of the cardioselective b-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS) / F.R.Bulber, G.Berdlund, O.K.Anderson // *J. Cardiovascular Pharmacology*.- 1986.- V 8, C(Suppl. 11).- P.122-127.
78. Calverley, P.M. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel- group, active-controlled trial/ P.M.A.Calverley, A.R.Anzueto, K.Carter, et al. // *The Lancet Respiratory medicine*.- 2018.- V.6(5).- P. 337-344.

79. Calverley, P.M. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease / P.M.Calverley, P.S.Burge, S.Spencer et al. // *Thorax*.- 2003.- V. 58.- P. 659-564.
80. Causes of death statistics, Data from September 2012. - http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Causes_of_death_statistics.
81. Cazzola, M. Pharmacology and therapeutics of bronchodilation/ M.Cazzola, C.M.Page, L.Calzetta, M.G.Matera // *Pharmacol. Rev.* – 2012. - Vol. 64. – P.450-504.
82. Cazzola, M. New development in the combination treatment of COPD: focus on unmeclidinium / vilanterol/ M.Cazzola, A.Segreti, M.G.Matera // *Drug. Des. Devel. Ther.*- 2013.- V.7.- P. 1201-1208.
83. Cedillo, S. Budgetary Impact Analysis of Reimbursement Varenicline for the Smoking-Cessation Treatment in Patients with Cardiovascular Diseases, Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Type-2 Diabetes Mellitus A National Health System Perspective / S.Cedillo, A.Sicras-Mainar, C.A.JimOnez-Ruiz, et al. // *Eur. Addict. Res.* – 2017. - Vol.23(1). - P.7-18.
84. Celli, B.R. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. / B.R.Celli, P.J.Barnes // *Eur. RespirJ.* -2007.- V.29.- P.1224–1238.
85. Celli, B.R. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study/ B.R.Celli, N.E.Thomas, J.A.Anderson et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2008.- V.178.- P.332–338.
86. Chandra, D. Airflow Limitation and Endothelial Dysfunction. Unrelated and Independent Predictors of Atherosclerosis/ D.Chandra, A.Gupta, P.J.Jr.Stollo, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016.- V. 194(1).- P.38-47.
87. Chetta, A. The COPD Assessment Test in the Evaluation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations/ A.Chetta, D.Olivieri // *Expert Rev. Resp. Med.* - 2012.- V.6(4).- P. 373-375.

88. Christenhusz, L.C. Costeffectiveness of an intensive smoking cessation intervention for COPD outpatients/ L.C.Christenhusz, R.Prenger, M.E.Pieterse et al. // *Nicotine Tob. Res.* – 2012. - Vol.14(6). – P.657–663.
89. Crisafulli, E.. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities/ E.Crisafulli, P.Gorgone, B.Vagaggini et al. // *Eur. Respir. J.* – 2010.- V.36.- P.1042—1048.
90. Cope, S. Comparative efficacy of indacaterol 150µg and 300µg versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease—a network meta-analysis / S.Cope, G.Capkun-Niggli, R.Gale et al.// *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*- 2011.-V.6/- P. 329-344.
91. Cote, C.G.. Impact of COPD exacerbations on patient centered outcomes/ C.G.Cote, L.J.Dordelly, B.R.Celli // *Chest.*- 2007.- V.131.- P.696–704.
92. Dandona, P. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade / P. Dandona, S. Dhindsa, H. Ghanim, A. Chaudhuri // *J. Hum. Hypertens.* 2007. - Vol. 21.- № 1. - P. 20–27.
93. De Cesaris, R.. Cardiovascular effects of cigarette smoking/ De Cesaris R., Raniery G., Filliti V. et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1987. - Vol. 24(2). – P.173–178.
94. Di Stefano, A. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers/ A.Di Stefano, A.Capelli, M.Lusuardi et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. - Vol.158. – P.1277-1285.
95. Duckworth, W. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes/ W.Duckworth, C.Abraira, T.Moritz et al. // *N. Engl J. Med.* - 2009. - V. 360. - P.129–139.
96. Eisenberg, M.J. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome/ M.J.Eisenberg, S.B.Windle, N.Roy // *Circulation* - 2016. -Vol. 133. № 1. - P. 21–30.

97. Ezzati, M. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality / M.Ezzati, J.Henley, M.Thun, A.Lopez // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112. № 4. - P. 489–497.
98. Ferguson, G.T. Efficacy of tiotropium + olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis/ G.T.Ferguson, M.Flezar, S.Korn et al. // *Adv. Ther.* – 2015. - Vol.32.- P.523–536.
99. Fischer, B.M.. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease–antiprotease imbalance, and inflammation/ B.M.Fischer, E.Pavlisko, J.A.Voynow // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2011. - Vol.6. – P.413-421.
100. Fletcher, C.. The natural history of chronic airflow obstruction/ C.Fletcher, R.Peto, C.Tinker // *BMJ*. – 1977. - Vol.1. – P.1645-1648.
101. Foulds, J. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs*. / J.Foulds, M.Burke, J.M.Williams, D.M.Ziedonis // *CA. Cancer. J. Clin.* – 2004. – V. 9(1). - P. 39-53.
102. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Pocket Guide to COPD Diagnosis.- Prevention, 2011.- 32p.*
103. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, And Prevention. – Revised 2014. – 93p.*
104. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, And Prevention. – Revised 2016. –111p.*
105. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. / *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.- Updated, 2017. – 145p.*
106. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (GOLD). - Revised 2019.- 139p.*
107. Global Health Observatory (GHO).-, http://www.who.int/gho/countries/rus /country_profiles/en/index.html /

108. Godtfredsen, N.S. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study/ N.S.Godtfredsen, J.Vestbo, M.Osler, E.Prescott // *Thorax*. – 2002. - Vol.57 (11). – P.967–972.
109. Raupach, T. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm/ T.Raupach, K.Schäfer, S.Konstantinides, S.Andreas // *Eur. Heart. J.* – 2006. - Vol.27(4). – P.386–92.
110. Jiménez-Ruiz, C.A. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD/ C.A.Jiménez-Ruiz, F.Masa, M.Miravittles et al // *Chest*. – 2001. - Vol.119(5). – P.1365–1370.
111. Jones, P. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CATTM) scores. BMC/ P.Jones, M.Tabberer, W.-H.Chen // *Pul. Med.*- 2011.- V.11(1)/- P. 42-49.
112. Jones, P.W. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification/ P.W.Jones, L.Adamek, G.Nadeau, N.Banik // *Eur. Respir. J.*- 2013.- V. 42.- P. 647-654.
113. Juusela, M. Dose-dependent association of smoking and bronchial hyperresponsiveness/ M.Juusela, P.Pallasaho, E.Ronmark et al. // *European Respiratory Journal*.- 2013.- Dec, 42(6).- P. 1503-1512.
114. Hardaker, K.M. Ventilation heterogeneity is associated with airway responsiveness in asthma but not COPD/ K.M.Hardaker, S.R.Downie, J.A.Kermode et al. // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2013. - Vol.189. – P.106-111.
115. Hattotuwa, K.L. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a doubleblind, placebo controlled biopsy study / K.L.Hattotuwa, M.J.Gizycki, T.W.Ansari et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2002.- V. 165.- P. 1592–1596.
116. Henning, B. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism/ B.Henning, J.N.Diana, M.Toborek, C.J.McClain // *J. Am. Coll. Nutr.*- 1994.- V.13.- P. 224—231.

117. Hersh, C.P. Predictors of survival in severe, early onset COPD/ C.P.Hersh, D.L.DeMeo, E.Al-Ansari et al. // *Chest.* – 2004. - Vol.126(5).- P.1443–1451.
118. Hughes, J.R. New treatments for smoking cessation/ J.R.Hughes // *CA Cancer J. Clin.* – 2000. - Vol.50(3). – P.143-151.
119. Hung, L. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patient with coronary disease taking aspirin/ L.Hung, L.Lacoste, G.Letchacovski // *Circulation.* – 1995. - Vol.92. – P.2432–2436.
120. Hughes, J.R. Antidepressants for smoking cessation/ J.R.Hughes, L.F.Stead, J.Hartmann-Boyce // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2014. - Vol.1. – P.31-51.
121. Hurst, J.R. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease/ J.R.Hurst, G.C.Donaldson, J.K.Quint et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009.- V.179.- P. 369–374.
122. Hurst, J.R. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* - 2010.- V. 363.- P. 1128–1138.
123. Kanner, R.E.. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study/ R.E.Kanner, J.E.Connett, D.E.Williams, A.S.Buist // *Am. J. Med.* – 1999. - Vol.106. – P.406-410.
124. Kanner, R.E. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study/ R.E.Kanner, J.E.Connett, D.E.Williams, A.S.Buist // *Am. J. Med.* – 1999. - Vol.106 (4). – P.410–416.
125. Kaplan, A.G. Desktop helper: a guidance tool on appropriateness of inhaled corticosteroid (ICS) therapy and ICS withdrawal in patients with COPD/

A.G.Kaplan, M.R.Rodriguez, I.Tsiligianni, D.Price // *Respirology*.- 2017.- V.22(S3).-P.242-249.

126. Kaplan, A.G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice/ A.G.Kaplan // *Int. J. COPD*. – 2015.- V.10 (1).- P. 2535-2548.

127. Kon, S.S. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis/ S.S.Kon, J.L.Canavan, S.E.Jones et al. // *Lancet Respir. Med*.- 2014. - V. 2(3.- P. 195-203.

128. Kotz, D. Cardiovascular and neuropsychiatric safety of varenicline and bupropion compared with nicotine replacement therapy for smoking cessation: study protocol of a retrospective cohort study using the QResearch general practice database/ D.Kotz, C.Simpson, W.Viechtbauer et al. // *BMJ Open*. - 2014. - Vol. 4. № 8. - P. 005281.

129. Laustiola, K.E. Enhanced activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic cigarette smokers: a study of monozygotic twin pairs discordant for smoking/ K.E.Laustiola, R.Lassila, A.K.Nurmi // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1988. - Vol.44 (4).- P.426–30.

130. Leone, A. Does Smoking Act as a Friend or Enemy of Blood Pressure? Let Release Pandora’s Box/ A.Leone // *Cardiology Research and Practice*. – 2011. - Vol.1. - P.1–7.

131. Lewis, K.F. Smoking cessation. - Oxford University Press. – 2012. - 152p.

132. Li, Y.-F. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma/ Y.-F.Li, B.Langholz, M.T.Salam, F.D.Gilliland // *Chest*. – 2005. - Vol. 127(4) – P.1232-1241.

133. Lim, S.S. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study/ S.S.Lim, T.Vos, A. D.Flaxman et al. // *Lancet*. - 2010. - V. 380. - P.2224–2260.

134. Lopez-Campos, J.L. Global burden of COPD/ J.L.Lopez-Campos, W.Tan, J.B.Soriano // *Respirology*. – 2016. - Vol.21. – P.14-23.
135. Lopez, A.D. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002–2030/ A.D.Lopez, C.D.Mathers // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* – 2006. - Vol.100. – P.481-499.
136. Lundback, B. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies/ B.Lundback, A.Lindberg, M.Lindstrom et al.// *Respir. Med.* – 2003. - Vol.97. – P.115-122.
137. Lundback, B. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?// B.Lundback, A.Lindberg, M.Lindstrom et al.// Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir. Med.*, 2003, 97: 115-122.
138. Mannino, D.M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends/ D.M.Mannino, A.S. Buist // *Lancet*. – 2007. - Vol.370. - P.765-773.
139. Mannino, D.M. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD/ D.M.Mannino, D.Thorn, A.Swensen, F.Holguin // *Eur. Respir. J.* – 2008.- V. 32(4).- P.962—969.
140. Makris, D. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and exsmokers/ D.Makris, J.Moschandreas, A.Damianaki et al // *Respir. Med.* – 2007. - Vol.101 (6). – P.1305–1312.
141. Marcon, A. Can an airway challenge test predict respiratory diseases? A population-based international study/ A.Marcon, I.Cerveri, M.Wjst et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. - Vol.133. – P.104-110.
142. Marsh, S. Smoking and COPD: what really are the risks?/ S.Marsh, S.Aldington, P.Shirtcliffe et al.// *Eur. Respir. J.* – 2006. - Vol.28. – P.883-886.
143. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results // *BMJ*.- 1985.- V.291.- P.97-104.
144. Miravittles, M. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease/ M.Miravittles, B.G.Cosío et al.// *Respiratory Research*.- 2017.- V.18(1).- P.198 - 208.

145. Moen, M.D. Indacaterol In Chronic Obstructive Pulmonary Disease/ M.D.Moen // *Drugs*.- 2010.- V. 70. № 17.- P. 2269-2280.
146. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results// *Br. Med. J.*- 1992.- V.304.- P.405-412.
147. Murray, R.P. Effect of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function/ R.P.Murray, N.R.Anthonissen, J.E.Connett et al. // *J. Clin. Epid.* – 1998. - Vol.51. – P.1317-1326.
148. Nussbaumer-Ochsner, Y. Systemic manifestations of COPD / Y.Nussbaumer-Ochsner, K.F. Rabe // *Chest*.- 2011.- Vol. 139. № 1. - P. 165–173.
149. Papi, A. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbation/ A.Papi, C.M.Bellettato, F.Braccioni et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006.- V.173.- P. 1114–1121.
150. Pascoe, S. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials / S.Pascoe, N.Locantore, M.T.Dransfield et al.// *The Lancet. Respiratory Medicine*.- 2015.- V.3(6).- P.435-442.
151. Perera, W.R. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation/ W.R.Perera, J.R.Hurst, T.M.Wilkinson et al. // *Eur. Respir. J.*- 2007.- V.29.- P. 527–534.
152. Perera, P.N. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality/ P.N.Perera, E.P.Armstrong, D.L.Sherrill, G.H.Skrepnek // *COPD* 2012; V. 9 (2), pp. 131–41.
153. Piepoli, M.F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for

Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)/ M.F.Piepoli, A.W.Hoes, S.Agewall // *Eur. Heart J.* – 2016. - Vol.37(29).- P.351-356.

154. Postma, D.S. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease/ D.S.Postma, A.Bush, M.Van den Berge // *Lancet.* – 2015. - Vol.385. – P.899-909.

155. Prochaska, J.J. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis/ P J.J.rochaska, J.F.Hilton // *BMJ.* - 2012. - Vol. 344. - P.2856.

156. Qaseem, A. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society/ Q A.aseem, T.J.Wilt, S.E.Weinberger // *Ann. Intern. Med.* – 2011. - Vol.155 (3). – P.179–191.

157. Quint, J.K. Predictive accuracy of patient reported exacerbation frequency in COPD. / J.K.Quint, G.C.Donaldson, J.R.Hurst et al. // *Eur. Respir. J.* – 2011.- V.37.- P. 501–507.

158. Rahman, M.M. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms/ M.M.Rahman, I.Laher // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2007.- Vol.5 (4). – P.276–292.

159. Raupach, T. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm/ T.Raupach, K.Schäfer, S.Konstantinides, S.Andreas // *Eur. Heart. J.* – 2006. - Vol.27(4). – P.386–392.

160. Renard, D. Characterization of the bronchodilatory dose response to indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease using model-based approaches / D.Renard, M.Looby, B.Kramer et al. // *Respir. Res.*- 2011.- V.12.- P. 54-60.

161. Rennard, S.I. COPD: the dangerous underestimate of 15%/ S.I.Rennard, J.Vestbo // *Lancet.* – 2006. - Vol.367. – P.1216-1219.

162. Rennard, S. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison/ S.Rennard, T.Bantje, S.Centanni et al. // *Respir. Med.*- 2008.- V.102.- P. 1033-1044.

163. Repine, J.E. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease/ J.E.Repine, A.Bast, I.Lankhorst // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997.- V.156.- P. 341—357.

164. Saetta, M. Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease/ M.Saetta // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. - Vol.160. – P.17-20.

165. Safka, K.A. GOLD stage and treatment in COPD: a 500 patient point prevalence study/ K.A.Safka, J.Wald, H.Wang, L.McIvor, A.McIvor // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases.*- 2017.- V.-4(1).- P.45-55.

166. Scanlon, P.D. Smoking cessation and lung function in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study/ P.D.Scanlon, J.E.Connett, L.A.Waller // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. - Vol.161(2). – P.381–390.

167. Seemungal, T.A. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease/ T.A.Seemungal, G.C.Donaldson, E.A.Paul et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998.- V.157.- P. 1418–1422.

168. Seemungal, T. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease/ T.Seemungal, R.Harper Owen, A.Bhowmik et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2001.- V.164.- P. 1618–1623.

169. Sethi, S. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease/ S.Sethi, N.Evans, B.J.Grant et al // *N. Engl. J. Med.*- 2002.- V.347.- P. 465–471.

170. Siddiqui, S.H. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease/ S.H.Siddiqui, A.Guasconi, J.Vestbo et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*- 2015.- V.192(4).- P.523-525.

171. Sidney, S. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program/ S.Sidney, M.Sorel, C.P.Quesenberry et. al. // *Chest.*- 2005.- V.128 (4).- P. 2068–2075.
172. Sin, D.D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality/ D.D. Sin // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 8–11.
173. Spencer, S. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis/ S.Spencer, P.W.Jones // *Thorax.* - 2003.-V. 58.- P. 589–593.
174. Stead, L.F. Physician advice for smoking cessation (Review)/ L.F.Stead, D.Buitrago, N.Preciado et al.// *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue. – 2013.- Vol.5. - 75 p.
175. Stead, L.F. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation (Review)/ L.F.Stead, P.Koilpillai, T.R.Fanshawe, T.Lancaster // *Cochrane Database of Systematic Reviews* - Issue 2016.- Vol.3. - 120 p.
176. Silagy, C. Nicotine replacement therapy for smoking cessation/ C.Silagy, T.Lancaster, L.Stead // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2002. - Vol. 4. – 146p.
177. Silagy, C. Physician advice for smoking cessation/ C.Silagy, L.F.Stead // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2001. - Vol. 2. - 165p.
178. Singh, D. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of acridinium bromide administered twice a day in COPD patients / D.Singh, H.Magnussen, A.Kirsten et al. // *Pulm. Pharmacol. Ther.*- 2012.- V. 25.- P. 248-253.
179. Stoller, J.K. A review of α 1-antitrypsin deficiency/ J.K.Stoller, L.S.Aboussouan // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. - Vol.185(3). – P.246-259.

180. Strassmann, R. Smoking cessation interventions in COPD: a network metaanalysis of randomised trials/ R.Strassmann, B.Bausch, A.Spaar et al. // *Eur. Respir. J.* – 2009.- Vol.34(3).- P.634–640.
181. Stratelis, G. The impact of repeated spirometry and smoking cessation advice on smokers with mild COPD. Scandinavian/ G.Stratelis, S.Mölstad, P.Jakobsson, O.Zetterström // *J. Primary Health Care.* – 2006.- Vol.24.- P.133-139.
182. Suissa, S. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression/ Suissa S., Kezouh A., Emst P. // *Am. J. Med.* - 2010. – V.123.- P.1001-1006
183. Suissa, K. Efficacy and safety of smoking cessation interventions in patients with cardiovascular disease: a network metaanalysis of randomized controlled trials // K.Suissa, J.Larivière, M.J.Eisenberg et al. // *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes.* – 2017.- Jan;10(1). – P.254-263.
184. Svanstrom, H. Use varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study/ H.Svanstrom, B.Pasternak, A.Hviid // *BMJ.* - 2012. -Vol. 345. -P.71-76.
185. Szabo, E. Chemoprevention of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines/ E.Szabo, J.T.Mao, S.Lam // *Chest.* – 2013.- Vol.143 (5).- P.40S–60.
186. Tashkin, D.P. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation/ D.P.Tashkin, M.D.Altose, E.R.Bleecker // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992.- Vol.145.- P.301-310.
187. Tashkin, D. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double blind, placebo controlled, randomised trial/ D.Tashkin, R.Kanner, W.Bailey et al. // *Lancet.* -2001.- Vol.357(9268).- P.1571–1575.

188. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. - U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service. – 2008.- 276 p.

189. Toba, H. Calcium channel blockers reduce angiotensin II-induced superoxide generation and inhibit lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression in endothelial cells // H. Toba, T. Shimizu, S. Miki, R. Inoue // *Hypertens. Res.* 2006. Vol. 29. N 2. P. 105–116.

190. Tockman, M.S. Rapid decline in FEV1: a new risk factor for coronary heart disease mortality/ M.S.Tockman, J.D.Pearson, J.L.Fleg et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*- 1995.- V.151.- P. 390–398.

191. Toda, N. Nitric oxide-mediated blood flow regulation as affected by smoking and nicotine/ N.Toda, H.Toda // *Eur. J. Pharmacol.* -2010.- Vol.649 (1–3).- P.1–13.

192. Tønnesen, P. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy/ P.Tønnesen, L.Carrozzi, K.O.Fagerström et al. // *Eur. Respir. J.* -2007.- Vol.29 (2).- P.390–417.

193. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight Blood Pressure Control and Risk of Macrovascular and Microvascular complications in Type 2 Diabetes: UKPDS 38 // *BMJ.* - 1998. - V.317. - P.703–713.

194. U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: What It Means to You. - Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.- 2010.- 78p.

195. Van Den Berge, M. PC(20) adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC(20) methacholine/ M.Van Den Berge, R.J.Meijer, H.A.M.Kerstjens, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001.- Vol.163.- P.1546-1550.

196. Van den Berge, M. Corticosteroidinduced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway

inflammation than improvement in the PC20 of methacholine/ M.Van den Berge, H.A.M.Kerstjens, R.J.Meijer // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001.- Vol.164.- P.1127-1132.

197. Van den Berge, M. Clinical and inflammatory determinants of bronchial hyperresponsiveness in COPD/ M.Van den Berge, J.M.Vonk, M.Gosman // *Eur. Respir. J.* -2012.- Vol.40.- P.1098-1105.

198. Van der Meer, R.M. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease/ R.M.Van der Meer, E.J.Wagena, R.W.Ostelo // *Cochrane Database Syst. Rev.* -2003.- Vol. 2.- P. 92-99.

199. Van Schayck, C.P. Smoking and COPD: will they ever vanish into smoke? (Editorial)/ C.P.Van Schayck, J.Kaper // *Primary Care. Respir. J.* – 2006.- Vol.15.- P.81-83.

200. Vestbo, J. Understanding the GOLD 2011 strategy as applied to a real-world COPD population/ J.Vestbo, C.Vogelmeier, M.Small, V.Higgins // *Respiratory Medicine.*- 2014.- V.108(5.- P.729-736.

201. Vogelmeier, C. “Real-life” inhaled corticosteroid withdrawal in COPD: a subgroup analysis of DACCORD / C.Vogelmeier, H.Worth, R.Buhl et al. // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.*- 2017.- V.12.- P.487-494.

202. Wagena, E.J. The efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people who are at risk for or have chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, placebo-controlled trial/ E.J.Wagena, P.Knipschild, M.J.H.Huibers et al. // *Arch. Int. Med.* – 2005.- Vol.165.- P.2286-2292.

203. Watz, H. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial / H.Watz, K.Tetzlaff, E.F.Wouters et al. // *The Lancet. Respiratory Medicine.*- 2016.- V.4(5).- P.390-398.

204. West, R. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority/ R.West, A.McNeill, M.Raw // *Thorax.* - 2000.- Vol. 55. - № 12. - P. 987–999.

205. Wedzicha, J.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention/ J.A.Wedzicha, T.A.Seemungal // *Lancet*.- 2007.- V.370.- P. 786–796.
206. Wedzicha, J.A. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD / J.A.Wedzicha, D.Banerji, K.R.Chapman // *N. Engl. J. Med.*- 2016.- Vol. 374.- P. 2222–2234.
207. Weycker, D. Excess risk of diabetes in persons with hypertension/ D.Weycker, G.A.Nichols, M.O’Keeffe-Rosetti et al. // *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2009. Vol. 23. P.330–336.
208. Wilkinson, T.M. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD/ T.M.Wilkinson, J.R.Hurst, W.R.Perera et al. // *Chest*.- 2006.- V.129.- P. 317–324.
209. Wise, R.A. TIOSPIR Investigators. Tiotropium respimat inhaler and the risk of death in COPD/ R.A.Wise, A.Anzuetto, D.Cotton et al.// *The New England Journal of Medicine*.- 2013.- V. 369(16).- P.1491–1501.
210. WHO European Strategy for Smoking Cessation Policy Revision. - 2004.- 45p.
211. Wong, J. A perioperative smoking cessation intervention with varenicline, counseling, and fax referral to a telephone quitline versus a brief intervention: a randomized controlled trial // J.Wong, A.Abrishami, S.Riazi et al.// *Anesthesia and Analgesia*.- 2017.- Aug;125(2). – P.571-579.
212. World Health Organisation. Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva. - 2003. – 192p.
213. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Available. - http://www.who.int/gho/countries/rus/country_profiles/en/.
214. Worth, H. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD / H.Worth, K.F.Chung, J.M.Felser, H.Hu, P.Rueegg // *Respiratory Medicine*.- 2011.- Vol. 105.- P. 571-579.

215. Xu, X. Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment/ X.Xu, D.W.Dockery, J.H.Ware et al.// Am. Rev. Respir. Dis.- 1992.- Vol.146.- P.1345-1348.

216. Zielinszky, J. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening/ J.Zielinszky, M.Bednarek // Chest.- 2001.- Vol.119.- P.731-736.

217. Ambrose, J.A. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. An update/ J.A.Ambrose, R.S.Barua // J Am Coll Cardiol.- 2004.- 43.- P. 1731–1737.