

На правах рукописи

Перельман Наталья Львовна

**РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В
ФОРМИРОВАНИИ ОСОБЕННОСТЕЙ СВЯЗАННОГО СО
ЗДОРОВЬЕМ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ**

3.1.29. Пульмонология (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Благовещенск – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Колосов Виктор Павлович**

Официальные оппоненты:

Гельцер Борис Израйльевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Школа медицины, заместитель директора по научной работе

Игнатова Галина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой терапии

Трофименко Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии

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

Защита состоится 21 декабря 2022 года в 9 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.062.02 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (Благовещенск, ул. Калинина, 22) и на сайте <https://cfpd.ru/>

Автореферат разослан “ _____ ” _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Приходько Анна Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей (GINA, 2021). Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике (Бронхиальная астма: клинические рекомендации, 2021). Важными детерминантами возникновения, течения и исходов БА могут быть наследственные факторы, влияние окружающей среды, в том числе климата на территории проживания, действие аллергенов, поллютантов различного происхождения, а также такие факторы как курение, избыточный вес, гендерная принадлежность, психоэмоциональные особенности личности, социально-экономические условия проживания и ряд других.

Несмотря на значительные достижения в области изучения причин развития, разработку новых методов диагностики и лечения, БА остается серьезной проблемой здравоохранения, наносящей значительный социальный и экономический ущерб (GINA, 2021). Наряду с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), БА занимает лидирующие позиции в структуре хронических заболеваний дыхательных путей. По имеющимся оценкам, во всем мире в настоящее время БА страдает свыше 350 млн. человек (E. Forno et al., 2022). В 2015 году астма составила 26,2 миллиона DALY, на ее долю пришлось 1,1% от общего глобального бремени болезней (GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators, 2017).

По мере достижения существенных успехов в лечении БА при повсеместном внедрении базисной контролирующей терапии ингаляционными глюкокортикостероидами, на первый план стала выходить проблема связанного со здоровьем качества жизни (КЖ) больных БА. Всемирная организация здравоохранения определяет КЖ как восприятие людьми своей жизненной позиции в контексте систем культуры и ценностей, в которых они живут, а также в отношении их целей, ожиданий, стандартов и проблем. Это широкая концепция, на которую сложным образом влияют физическое здоровье, психологическое состояние, личные убеждения, социальные отношения и их связь с характерными особенностями окружающей среды. Исследование КЖ служит в настоящее время принятым в международной практике чувствительным, высокоинформативным и экономичным инструментом оценки состояния здоровья, влияния заболевания на жизнь пациента, индивидуальной реакции на болезнь (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, 2004; В.П. Колосов и соавт., 2011; K. Haraldstad et al., 2019). Оно занимает все большее место в реальной клинической практике, позволяя существенно упрочить взаимодействие с пациентом, моделировать течение болезни и во многом прогнозировать ее исходы (О.А. Суховская и соавт., 2003; Н.Л. Перельман, 2009; М.А. Puhon et al., 2008).

БА приводит к стойким ограничениям физических, психических и соци-

альных аспектов жизни человека, которые при определенных условиях могут оказаться важнее для больного, чем симптомы заболевания (Н.Ю. Сенкевич, А.С. Белевский, 2000). Учитывая приоритеты современной медицины, помимо стремления к исчезновению клинических симптомов болезни и улучшению функциональных показателей, конечной целью лечения следует считать повышение КЖ больного (Н.Ю. Сенкевич, А.С. Белевский, 2000).

Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, так как персонализированная медицина на основании отбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов БА) предусматривает использование ряда диагностических тестов и при подтверждении предполагаемого фенотипа – таргетную терапию и персоналифицированные методы профилактики. Оценка КЖ пациентов с астмой в отношении соматических симптомов и социально-демографических переменных позволит лучше понять сложную ситуацию со здоровьем пациентов на различных стадиях заболевания и адаптировать терапию к индивидуальным потребностям. Вместе с тем, до сих пор всесторонне не изучено влияние широкого круга экзо- и эндогенных факторов, определяющих клинико-физиологические особенности течения БА, на КЖ у больных с различными фенотипами болезни, не определены возможности прогнозирования контроля течения болезни на основе параметров КЖ пациентов и прогнозирования динамики самого КЖ.

В Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA, 2021) выделены две важные составляющие – контроль симптомов и оценка факторов риска неблагоприятных исходов. Выявление психосоциальных и клинико-физиологических детерминант КЖ, ассоциированных с фенотипическими особенностями течения БА, создает основу разработки алгоритмов прогнозирования контроля над заболеванием и коррекции таргетной терапии на основе персоналифицированной оценки КЖ.

Цель исследования. Изучить влияние причинно-значимых экзогенных и эндогенных факторов на формирование связанного со здоровьем качества жизни больных бронхиальной астмой и определить наследственные, клинико-функциональные, психоэмоциональные и социальные предикторы, позволяющие прогнозировать качество жизни и уровень контроля над болезнью.

Задачи исследования.

1. Выявить комплекс наследственных, климатических, социальных, структурно-функциональных, клинических и психологических факторов, влияющих на общие и специфические параметры КЖ больных БА.

2. Определить роль фенотипа БА с гиперреактивностью дыхательных путей (ГДП) на физические стимулы в формировании уровня КЖ больных БА и его сезонных различий.

3. Изучить влияние генетических вариантов и клеточно-воспалительного паттерна на общее и специфическое КЖ больных БА.

4. Определить роль избыточной массы тела и ожирения больных БА, фиксированной обструкции дыхательных путей, табакокурения и коморбидной патологии в формировании общего и специфического КЖ.

5. Определить гендерно-специфические и социально обусловленные раз-

личия в КЖ больных БА.

6. Изучить краткосрочную и долговременную динамику КЖ у больных БА и установить предиктивный потенциал параметров КЖ при различных видах базисной терапии.

7. На основании установленных закономерностей разработать формализованные модели и способы прогнозирования КЖ и его динамики, а также неконтролируемого течения БА в зависимости от влияния комплекса эндо- и экзогенных факторов с использованием параметров КЖ и клинико-функциональных показателей.

Решение поставленных задач осуществлялось на базе консультативно-диагностического и пульмонологического отделений клиники федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Научная новизна исследования

Новизна исследования заключается в анализе и оценке влияния комплекса наследственных, климатических, социальных, структурно-функциональных, клинических и психологических факторов на общее и специфическое КЖ больных БА, что позволяет обосновать дифференцированный подход к выбору тактики лечения и поддержанию высокого контроля над заболеванием. Впервые получены данные о роли различных видов ГДП на физические стимулы (холодовой, осмотической, физическая нагрузка) в формировании особенностей КЖ больных БА, их влиянии на контроль над заболеванием, показана их взаимосвязь с наследственными, психоэмоциональными и социальными факторами. Впервые показана сезонная динамика КЖ больных БА с осмотической и флюктуирующей холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, проанализирована многолетняя динамика КЖ жизни в зависимости от наличия холодовой гиперреактивности дыхательных путей, тревожно-депрессивных состояний и кооперативности пациентов. Получены новые данные о влиянии курения, гендерной принадлежности, избыточного веса и ожирения больных БА, коморбидной патологии и фиксированного ограничения воздушного потока на общее и специфическое КЖ.

Проведен анализ эффективности лечения БА различными вариантами базисной терапии по критериям оценки общего и специфического КЖ, обеспечивший определение тактики выбора контролирующей терапии в зависимости от фенотипа заболевания.

Существенная новизна исследования заключается в разработке прогностических моделей многофакторной оценки состояния больного БА, включающих социально-демографические, клинические, инструментальные данные и показатели КЖ. Разработаны способы прогнозирования динамики КЖ в зависимости от фенотипа БА.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основе методологии системного анализа постулирована необходимость выделения эндогенных и экзогенных факторов формирования КЖ больных БА, проведена их систематизация. Определена гетерогенность изменений КЖ больных БА в зависимости от фенотипа заболевания и доминирующих эндо- и экзо-

генных факторов. Обоснованы критерии оценки многолетней динамики КЖ больных БА, необходимые для оптимизации их биосоциальной адаптации. Определена роль оценки КЖ в выборе терапевтических подходов к базисной терапии БА. Доказана высокая прогностическая значимость параметров КЖ в определении риска неконтролируемого течения БА. Предложены способы прогнозирования уровня КЖ больных БА на основе использования комплекса предикторов, включающих степень нарушения вентиляционной функции легких, степень холодовой и осмотической ГДП. С использованием регрессионного и дискриминантного анализа разработаны способы прогнозирования КЖ, неконтролируемого течения БА и эффективности лечения БА при различных фенотипах болезни.

Внедрения в практику

Результаты исследования внедрены и применяются на клинической базе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Связанное со здоровьем КЖ больных БА характеризуется многообразием изменений, структура и уровень которых определяется влиянием комплекса экзогенных и эндогенных факторов, в том числе экологических, наследственных, структурно-функциональных, клинических, психологических и социальных.

2. Гиперреактивность дыхательных путей на температурный и осмотический стимулы является важным фактором формирования клинически значимых особенностей КЖ больных БА, в первую очередь, его сезонных изменений.

3. Наследственные детерминанты в виде однонуклеотидных полиморфизмов гена *TRPM8* предопределяют особенности КЖ больных БА с холодовой ГДП. Клеточный профиль бронхиального воспаления, ответственный за формирование клинического фенотипа БА, существенно отражается на связанном со здоровьем КЖ. Увеличение нейтрофильного компонента воспаления у больных БА ухудшает самооценку специфического КЖ и снижает контроль за заболеванием.

4. Избыточный вес, ожирение и коморбидные состояния ухудшают физическое и социальное функционирование больных БА. Табакокурение и фиксированное ограничение воздушного потока являются значимыми факторами снижения уровня КЖ во всех сферах жизнедеятельности больных БА. Прекращение табакокурения содействует улучшению КЖ и стабилизации психоэмоционального состояния пациентов.

5. Гендерные особенности связанного со здоровьем КЖ больных БА характеризуются более низким его уровнем, ассоциированным с неблагоприятным психоэмоциональным состоянием у женщин, что оказывает влияние на достижение контроля над заболеванием.

6. Условия проживания в сельской или городской местности создают социально обусловленные различия в КЖ больных БА, которые проявляются более низким уровнем эмоциональной стабильности, влияющим на формирование физического дискомфорта жителей сельской местности.

7. Долговременная динамика КЖ больных БА, систематически получаю-

щих комбинированную базисную терапию, характеризуется улучшением специфического КЖ, которое зависит от кооперативности пациентов, стабилизации психоэмоционального состояния и способствует повышению контроля над заболеванием.

8. Разработанные математические модели позволяют с высокой степенью вероятности прогнозировать уровень качества жизни больных БА и его отдельные составляющие, контроль над заболеванием, эффективность различных видов базисной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность исследования определяется критериями включения и исключения пациентов, репрезентативностью выборок, наличием групп сравнения, использованием адекватных поставленным задачам современных методов исследования, корректной статистической обработкой полученных данных.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных международных конгрессах Европейского респираторного общества (Amsterdam, 2011; Vienna, 2012; Barcelona, 2013; Munich, 2014; Amsterdam, 2015; London, 2016; Milan, 2017; Paris, 2018; Madrid, 2019; Virtual, 2020), международных конференциях Американского торакального общества (San Diego, 2018; Dallas, 2019; Philadelphia, 2020; Virtual, 2021; San Francisco, 2022), конгрессах Азиатско-Тихоокеанского респираторного общества (Sydney, 2017; Taiwan, 2018; Hanoi, 2019), 24 Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2014), Съездах врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2015, 2017, 2019, 2021), Международной конференции «Системный анализ в медицине» (Благовещенск, 2014, 2016, 2018, 2019, 2021).

Публикации результатов исследования. По материалам диссертационного исследования опубликовано 44 печатных работ, из них 34 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК, зарегистрированы 2 базы данных, 1 программа для ЭВМ.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно разработан протокол исследования, специальный вопросник для выявления уровня кооперативности, проведены отбор, собеседование и осмотр пациентов. Доля участия автора в сборе материала – 90%, в анализе и обобщении полученных данных – 100%.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 269 страницах машинописного текста; состоит из введения, 6 глав, включающих собственные результаты исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа содержит 57 таблиц и 13 рисунков. Список литературы включает 344 источников: 96 отечественных и 248 иностранных.

ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В зависимости от решения поставленных задач дизайн работы предусматривал проведение открытых поперечных наблюдательных исследований «случай-контроль» для оценки влияния отдельных эндогенных и экзогенных факторов на КЖ; проспективные наблюдательные исследования для оценки сезонной динамики КЖ и эффективности различных видов базисной терапии; ретроспек-

тивное наблюдательное исследование годовой и многолетней динамики КЖ. Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2008) и одобрены Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

В исследовании участвовали больные БА, посещавшие клинику ДНЦ ФПД за период с 2011 по 2021 гг. Отбор больных для исследования проводился с учетом клинических данных и результатов предварительных исследований функциональных расстройств в соответствии с рекомендациями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA, 2011-2021).

Выборка больных для клинического исследования формировалась в соответствии со следующими критериями включения и исключения.

Критерии включения.

- взрослые (>18 лет) больные БА легкой и средней степени тяжести, обоего пола;
- диагноз БА >6 мес.;
- поддерживающая терапия без изменений за последний месяц;
- отсутствие госпитализации за последний месяц;
- наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения.

- тяжелое течение БА;
- обострение БА или сопутствующей хронической соматической патологии;
- декомпенсированная соматическая патология;
- злокачественное заболевание на этапе паллиативного лечения;
- признаки тяжелой психической патологии: органическое психическое расстройство, эндогенные психозы, психические и поведенческие нарушения вследствие применения психоактивных веществ, умственная отсталость;
- пациенты, находившиеся на лечении у психолога или психотерапевта;
- невозможность заполнить анкеты пациентов;
- отсутствие информированного согласия пациента.

В связи с поставленными задачами были обследованы 406 больных БА, в том числе 195 больных БА легкой степени тяжести (средний возраст $29,5 \pm 1,9$ лет), 211 больных БА средней степени тяжести (средний возраст $41,2 \pm 1,8$ лет). Медиана возраста пациентов в общей выборке больных БА составила $32,0 [27,0; 42,0]$ лет. Среди обследованных больных преобладали лица женского пола: 257 (63%) женщин и 149 (37%) мужчин. Достоверных отличий по возрасту среди мужчин и женщин, принявших участие в обследовании, не отмечалось.

254 (63%) больных имели смешанную форму БА, 72 (18%) – аллергическую, у 80 (20%) больных выявлена неаллергическая форма. На момент начала исследования неконтролируемое течение БА (менее 20 баллов АСТ) выявлено у 82% больных, частично контролируемое (21-24 баллов АСТ) – у 18%.

У 53% пациентов дебют болезни совпадал с различными психотравмирующими ситуациями. По данным изучения наследственного анамнеза, 39% об-

следованных сообщили о наличии близких родственников, страдавших БА, хроническими заболеваниями дыхательной системы и/или аллергическими заболеваниями. На момент обследования 105 пациентов (29%) курили. В группе активно курящих ИК варьировал от 1,2 до 35 пачек-лет, в среднем $12,9 \pm 1,9$ пачек-лет. 54 больных (15%) курили в прошлом.

По данным анамнеза и результатов комплексного обследования установлено, что 44,6% пациентов имели сопутствующие заболевания. Из 181 больных БА с наличием коморбидных состояний у 115 было выявлено одно, а у 65 – два и более сопутствующих заболеваний. При исследовании социального статуса больных выяснено, что обследованный контингент составили 5% рабочих различных специальностей, 87% служащих, 4% студентов и 4% неработающих.

Все пациенты получали базисную терапию, основанную на ступенчатом подходе (GINA, 2011-2021).

Диагностику заболевания проводили на основании комплексного обследования, включавшего функциональные, аллергологические, эндоскопические, рентгенологические методы. Для решения поставленных задач дополнительно использовали генетические, морфологические, биохимические методы исследования и анкетирование с применением специализированных вопросников.

Измерение индекса массы тела (ИМТ) проводили по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2$. За избыточную массу тела принимали ИМТ от 25-30 кг/м^2 , ожирение - ИМТ от 30,1 кг/м^2 и выше.

Степень одышки оценивали по шкале modified Medical Research Council (mMRC). Оценку интенсивности табакокурения проводили путем расчета индекса курения (ИК) по формуле: $\text{ИК (пачек-лет)} = \text{количество выкуриваемых сигарет в сутки, деленное на 20 и умноженное на стаж курения}$.

Вентиляционную функцию легких оценивали методом спирометрии на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария) по стандартной методике с оценкой бронходилатационного ответа на ингаляцию сальбутамола.

Холодовую ГДП выявляли путем проведения 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным воздухом, гипоосмотическую и гиперосмотическую ГДП – с помощью 3-минутной ингаляции дистиллированной воды и гипертонического раствора хлорида натрия, соответственно. Постнагрузочный бронхоспазм выявляли путем проведения 6-минутного нагрузочного теста на тредмиле.

Однонуклеотидные полиморфизмы rs11562975 rs10166942 гена *TRPM8* были генотипированы методом ЛАТЕ-ПЦР. Исследование микропрепаратов индуцированной мокроты проводили при помощи светооптической иммерсионной микроскопии с подсчетом не менее 400 клеток в 100 полях зрения, в центральных и периферических частях мазка.

Для изучения КЖ исследуемых групп применялись русифицированные валидизированные версии общего вопросника SF-36 и специализированного вопросника AQLQ. Наличие и степень выраженности тревожно-депрессивных расстройств оценивали с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Для выявления уровня кооперативности использовали оригинальную анкету, состоящую из 21 утверждения, на которые пациент отвечал утверди-

тельно или отрицательно. Контроль БА оценивали при помощи теста АСТ (Asthma Control Test).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью экспертной системы «Автоматизированная пульмонологическая клиника» (Н.В. Ульянычев, 1993) с использованием дисперсионного, регрессионного, корреляционного, дискриминантного анализа и расчета отношения шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основой построения дизайна настоящей работы стала методология системного анализа. Выбор объекта исследования в виде связанного со здоровьем КЖ больных БА определил необходимость создания эвристической модели влияния на КЖ совокупности эндогенных и экзогенных факторов, которая в общем виде представлена нами на схеме (рис. 1).

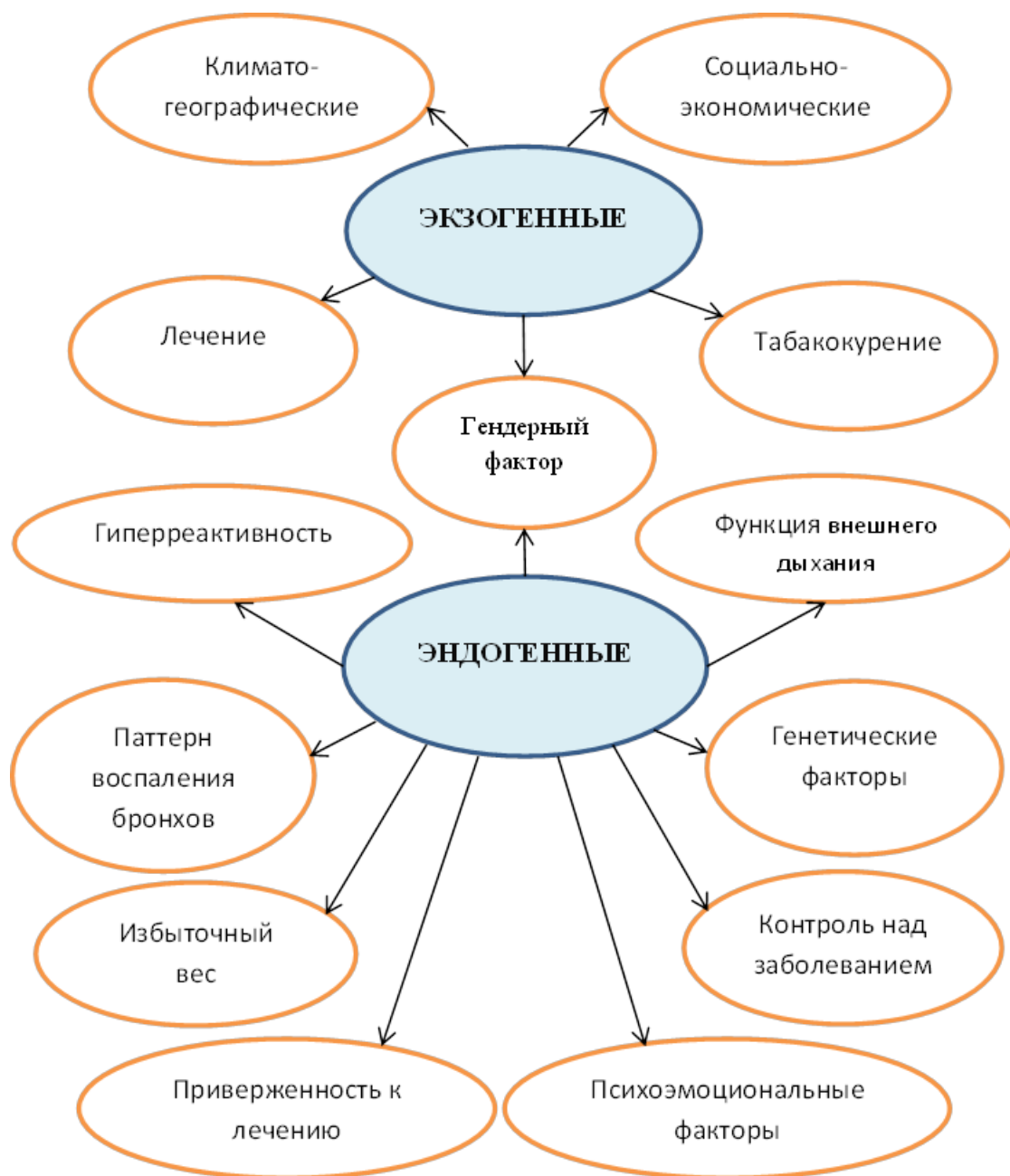


Рисунок 1 – Факторы, влияющие на формирование КЖ больных БА

Влияние эндогенных факторов на качество жизни больных бронхиальной астмой

Качество жизни и гиперреактивность дыхательных путей

При факторной оценке особенностей КЖ больных БА учитывалось, что важнейшим звеном патогенеза и наиболее ярким проявлением клинической картины БА является ГДП, которая в большинстве случаев имеет воспалительный генез и генетическую детерминацию.

Нами впервые изучена зависимость КЖ больных БА от конкретных видов ГДП на физические стимулы, включая реакцию на холодовой, гипо- и гиперосмотический триггеры, а также на физическую нагрузку - постнагрузочный бронхоспазм, в возникновении которого существенную роль играет комбинация холодового и гиперосмотического стимулов.

Для исследования КЖ у больных БА с гипоосмотической ГДП опрошены 176 пациентов в возрасте от 18 до 62 лет. По результатам бронхопровокационной пробы с ИДВ в первую группу включены 78 пациентов с гипоосмотической ГДП (28 мужчин, 50 женщин), во вторую – 98 пациентов без гипоосмотической ГДП (36 мужчин и 62 женщин).

При проведении сравнительного анализа общего КЖ констатированы статистически высоко достоверные различия по доменам физического и психосоциального компонентов здоровья (табл. 1).

Таблица 1 - Показатели качества жизни по вопроснику SF-36

Показатель	1 группа n=78	2 группа n=98
ФА	58,8±2,4	74,9±2,3 p<0,001
РФ	50,7±4,4	74,5±3,4 p<0,001
Б	60,1±3,6	81,8±2,7 p<0,001
ОЗ	40,2±2,8	59,1±2,3 p<0,001
ЖС	49,1±2,7	67,4±1,8 p<0,001
СА	64,0±2,6	78,5±2,3 p<0,001
РЭ	54,9±4,8	81,0±2,8 p<0,001
ПЗ	59,6±2,9	72,7±2,1 p<0,001

Пациенты с гипоосмотической ГДП были значительно ограничены состоянием своего здоровья при выполнении повседневной физической нагрузки, в ролевом функционировании, испытывали достоверно больше болевых ощущений, имели низкий уровень жизнеспособности, эмоциональное состояние существенно ограничивало их активность. Отмечено негативное влияние ГДП на

психосоциальную сторону КЖ пациентов, а низкую оценку уровня жизнеспособности можно рассматривать как фактор риска развития психоэмоциональных нарушений. Это подтверждается достоверно более низкой субъективной оценкой больными своего психического здоровья, то есть степени спокойствия, уверенности и эмоциональной бодрости. В этой группе выявлены тесные взаимоотношения между ролевым влиянием эмоциональной сферы (РЭ) на КЖ и уровнем тревоги ($r=-0,42$; $p<0,01$) и депрессии ($r=-0,56$; $p<0,001$).

Влияние гипоосмотической ГДП на снижение КЖ подтверждалось статистически достоверной корреляцией между падением пиковой скорости выдоха в ответ на ингаляцию дистиллированной воды и доменом ЖС ($r=-0,29$; $p<0,05$), а также между падением ОФВ₁/ФЖЕЛ после бронхопровокации с гипоосмотическим стимулом и доменами ФА ($r=-0,31$ $p<0,05$) и РФ ($r=-0,28$ $p<0,05$). Найденная корреляция между доменом ОЗ и падением ОФВ₁ в ответ на гипоосмолярную бронхопровокацию ($r=-0,3$; $p<0,01$) также указывает на очевидное влияние степени гипоосмотической ГДП на восприятие общего состояния здоровья больных БА.

Сравнение показателей специфического КЖ при помощи вопросника AQLQ выявило различия по домену «Окружающая среда». Больные с наличием гипоосмотической ГДП чаще напрямую связывали ухудшение самочувствия с колебаниями метеоусловий: изменением влажности, туманом, колебанием среднесуточных температур и, в меньшей степени, с пылью или появлением резких запахов. По данным вопросника, вынужденный отказ от выхода из помещения по вышеуказанным причинам влечет за собой сужение линейки повседневной деятельности и в значительной степени накладывает физические ограничения на её выполнение. Это подтверждает выявленное нами достоверное, но менее значимое различие по шкале «Общей активности» (табл. 2).

Нами не обнаружено достоверных различий по шкалам симптомов и эмоций. У большинства респондентов частота симптомов характеризовалась непродолжительностью или редким эпизодом, проявление симптоматики лишь незначительно или минимально ограничивало выбор вида повседневной деятельности и не сокращало количества времени, затрачиваемого на работу.

Таблица 2 - Показатели качества жизни по вопроснику AQLQ

Показатель	1 группа n=78	2 группа n=98
Активность	3,7±0,1	6,1±1,0 $p<0,05$
Симптомы	4,0±0,1	6,5±1,2 $p>0,05$
Эмоции	4,1±0,2	6,5±1,1 $p>0,05$
Окружающая среда	3,4±0,2	5,9±0,6 $p<0,001$
Общее КЖ	4,0±0,1	5,9±0,6 $p<0,05$

Эмоциональная озабоченность астмой характеризовалась как «редкий эпизод», но при этом общий показатель КЖ был достоверно ниже у больных с наличием гипоосмотической ГДП ($4,1 \pm 0,1$ и $5,9 \pm 0,6$ баллов, $p < 0,05$). В общей совокупности обследованных функциональная составляющая психического здоровья (ПЗ) по результатам корреляционного анализа напрямую зависела от уровня тревожности ($r = -0,4$; $p < 0,01$). В группе больных с гипоосмотической ГДП показатель депрессии по шкале HADS был достоверно выше, чем во 2-й группе ($7,33 \pm 0,6$ и $3,89 \pm 0,4$ баллов, соответственно, $p < 0,001$), что в значительной степени определяло нарастание роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности: коэффициент корреляции между шкалой депрессии по HADS и доменом РЭ по SF-36 был достоверно высоким ($r = -0,56$; $p < 0,001$).

Следует заключить, что в условиях континентального климата КЖ у больных БА существенно ухудшается при наличии гипоосмотической ГДП, что наглядно демонстрирует негативное влияние неблагоприятных погодных условий на составляющие компоненты жизнедеятельности больных БА.

Для исследования особенностей КЖ больных БА с гиперосмотической ГДП обследованы 76 пациентов с лёгким и среднетяжелым течением болезни, проживавших на территории Амурской области. По результатам бронхопровокационной пробы с ингаляцией гипертонического раствора хлорида натрия сформированы две группы. В первую группу включены 34 пациента (13 мужчин, 21 женщин) с диагностированной гиперосмотической ГДП, во вторую 42 пациента (15 мужчин, 27 женщин) с ее отсутствием.

Сравнительный анализ общего КЖ выявил статистически достоверное различие, характеризующее физический компонент здоровья (домен ФА вопросника SF-36): $67,3 \pm 2,4$ баллов у больных 1 группы и $77,1 \pm 2,4$ баллов у больных 2 группы ($p = 0,0290$). Пациенты с гиперосмотической ГДП отмечали существенные ограничения в выполнении интенсивных и длительных физических нагрузок: бег, прогулка более 1,5 км и занятия спортом вынуждали уменьшать объём физической активности, либо требовали дополнительных усилий.

Негативное влияние гиперреактивности на физическую составляющую общего КЖ подтверждалось наличием достоверной корреляции между падением $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ и доменом ФА ($r = 0,35$, $p < 0,05$). По остальным доменам вопросника SF-36 достоверных различий не было обнаружено. Несмотря на отсутствие достоверно значимых различий в группах по психосоциальному блоку вопросов, корреляционный анализ продемонстрировал прямое влияние эмоциональных проблем (домен РЭ) на физическую сторону КЖ в группе с гиперосмотической ГДП: ФА ($r = 0,40$, $p < 0,05$) и РФ ($r = 0,47$, $p < 0,01$). Состояние здоровья респондентами отмечалось как «хорошее», они часто пребывали в уверенности и эмоциональной бодрости. Но при этом 48% из них вынуждены были сокращать количество времени, затрачиваемого на повседневную работу, и делали меньше, чем это было необходимо.

Сравнение показателей специфического КЖ при помощи вопросника AQLQ выявило достоверное негативное влияние болезни на психоэмоциональную сферу пациентов с гиперосмотической ГДП: $4,1 \pm 0,2$ баллов по сравнению с $4,9 \pm 0,2$ баллов во 2 группе ($p = 0,042$) по шкале «Эмоции». Эмоциональная

озабоченность астмой чаще оценивалась ими как «умеренная» или «незначительная», реже – как «сильная». Лишь 2% респондентов охарактеризовали проявление болезни как «редкий эпизод». Отрицательное влияние эмоциональной экспрессии на субъективную оценку жизненного тонуса подтверждалась наличием достоверной корреляции между шкалой «Депрессия» по HADS и доменом ЖС по SF-36 ($r=-0,46$, $p<0,05$). Тесная коррелятивная связь, отражающая модулирующую роль эмоциональных нарушений в формировании пониженной физической активности больных с гиперосмотической ГДП, зарегистрирована между доменом ФА вопросника SF-36 и уровнем тревоги ($r=-0,47$, $p<0,01$) и депрессии ($r=-0,52$, $p<0,01$).

Достоверно худший контроль над заболеванием выявлен в группе больных с гиперосмотической ГДП по сравнению со 2 группой ($14,8\pm 0,9$ и $17,3\pm 0,7$ баллов, соответственно, $p<0,05$). Выявленные корреляции по шкалам «Симптомы» и «Эмоции» вопросника AQLQ с показателями АСТ ($r=0,54$, $p<0,001$ и $r=0,58$, $p<0,001$, соответственно) свидетельствуют о серьёзном влиянии сопутствующей психической дисфункции на качество контроля над заболеванием.

Обнаруженная тесная корреляционная связь уровня контроля над БА с доменами «Симптомы» и «Эмоции» вопросника AQLQ у больных с гиперосмотической ГДП позволила предложить регрессионную модель, обеспечивающую высокую степень точности прогноза достижения контроля болезни по параметрам специфического КЖ:

$$\text{АСТ} = 5,0 + 0,81 \times \text{Симптомы} + 1,5 \times \text{Эмоции}$$

где АСТ – уровень контроля астмы по вопроснику Asthma Control Test (в баллах), Симптомы и Эмоции – соответствующие домены вопросника AQLQ (в баллах).

Таким образом, наличие гиперосмотической ГДП у больных БА, в первую очередь, накладывает ограничения на физический компонент общего КЖ, сужая линейку физической активности. Низкая самооценка физического состояния напрямую зависит от функции внешнего дыхания и усугубляется интервенцией эмоциональных проблем. Нестабильное психоэмоциональное состояние в альянсе с ГДП обуславливают низкий контроль над заболеванием.

Для исследования КЖ у больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей на физическую нагрузку были сформированы две группы больных. В первую включены 41 пациент (15 мужчин и 26 женщин) с постнагрузочным бронхоспазмом, во вторую – 68 (22 мужчин и 46 женщин) пациентов, не имевших патологической реакции дыхательных путей на физическую нагрузку.

Анализ общего КЖ по вопроснику SF-36 показал, что наличие постнагрузочного бронхоспазма накладывает очевидные ограничения на объём привычных физических нагрузок, усиливая негативное влияние физических проблем (РФ) на течение повседневной деятельности. Среднее значение КЖ по данному домену было достоверно ниже в 1 группе, по сравнению со 2-й: $50,8\pm 6,2$ и $65,9\pm 4,5$ баллов, соответственно ($p=0,0488$). В этой же группе на вопрос о физической боли «слабое» или «очень слабое» её присутствие отметили 86% опрошенных. В группе без ГДП на физическую нагрузку таковых оказалось 22%. Негативное влияние данного вида ГДП на физическую составляющую

общего КЖ подтверждалось наличием достоверной корреляции между изменением ОФВ₁ на 10 минуте восстановительного периода после нагрузки и доменом боли ($r=0,43$; $p<0,01$). Несмотря на то, что боль как клинический симптом для БА нехарактерна, в повседневной жизни эпизоды острого бронхоспазма в ответ на физическую нагрузку, особенно в условиях низких температур и изменённой влажности воздуха, сопровождаемые хрипами, одышкой и приступообразным кашлем, вербализуются больными в сводное понятие «боль» - смысловой аналог удушья. Как критерий КЖ, боль отражает, главным образом, эмоциональные переживания, наличие и негативное влияние которых подтверждает корреляция между доменами РЭ и РФ ($r=0,55$; $p<0,001$).

При сравнении показателей специфического КЖ по вопроснику AQLQ показаны достоверные различия по всем доменам, за исключением домена «Активность» (табл. 3).

Таблица 3 - Показатели КЖ по вопроснику AQLQ ($M\pm m$, в баллах)

Показатель	1 группа n=41	2 группа n=68
Активность	4,0±0,2	4,7±0,1 p=0,5807
Симптомы	3,7±0,2	4,6±0,2 p=0,0048
Эмоции	3,8±0,2	4,9±0,5 p=0,0013
Окружающая среда	3,7±0,2	4,4±0,5 p=0,0293
Общее КЖ	4,0±0,1	4,8±0,1 p=0,0002

По домену «Симптомы» КЖ в этой группе было достоверно хуже, а корреляционный анализ указал на взаимосвязь между данным доменом и работоспособностью ($r=0,23$; $p<0,05$). Оценка эмоциональной озабоченности астмой находилась на «умеренном» и «сильном» уровне. При этом уровень шкалы эмоций оказался прямо пропорциональным ОФВ₁ на 10 минуте восстановительного периода после нагрузки ($r=0,27$; $p<0,01$).

Бронхоконстрикция при интенсивных физических нагрузках провоцируется гипервентиляцией, приводящей к высушиванию дыхательных путей, и, как следствие, гиперосмолярности, а также к охлаждению бронхиальной стенки. Выявлены групповые различия по частоте холодовой ГДП в зависимости от реакции на физическую нагрузку: в 1 группе – у 32 из 41 больных (78%), во 2 группе – у 19 из 68 (28%) ($\chi^2=23,82$; $p<0,001$). Полученные результаты указывают на сочетанное воздействие нескольких триггеров, усиливающих физический дискомфорт пребывания в болезни и выводящих окружающую среду в разряд наиболее значимых негативных факторов.

Определена прямая зависимость от уровня тревожности эмоциональной составляющей психического здоровья по шкалам РЭ ($r=-0,36$, $p<0,01$) и «Эмоции» ($r=-0,25$, $p<0,01$) в группе больных с ГДП на физическую нагрузку.

При ГДП на физическую нагрузку выявлен достоверно худший контроль над заболеванием ($12,9 \pm 0,6$ по сравнению с $17,6 \pm 0,6$ баллов АСТ во 2 группе, $p=0,0001$). В равной степени низкое качество контроля над заболеванием негативно влияло на психоэмоциональный (РЭ) и физический (ФА) компоненты общего КЖ: $r=0,25$ ($p<0,01$) и $r=0,35$ ($p<0,001$), соответственно. Выявлены корреляции с показателями АСТ по всем шкалам специфического вопросника AQLQ: «Эмоции» ($r=0,36$, $p<0,01$), «Окружающая среда» ($r=0,23$, $p<0,05$) «Симптомы» ($r=0,35$, $p<0,01$) «Общее КЖ» ($r=0,48$, $p<0,001$).

В результате сравнительной характеристики КЖ больных БА с ГДП на физические стимулы различной модальности статистические отличия получены по большинству шкал SF-36, и их наличие и значимость варьировали в зависимости от сопоставляемых видов ГДП (рис. 2).

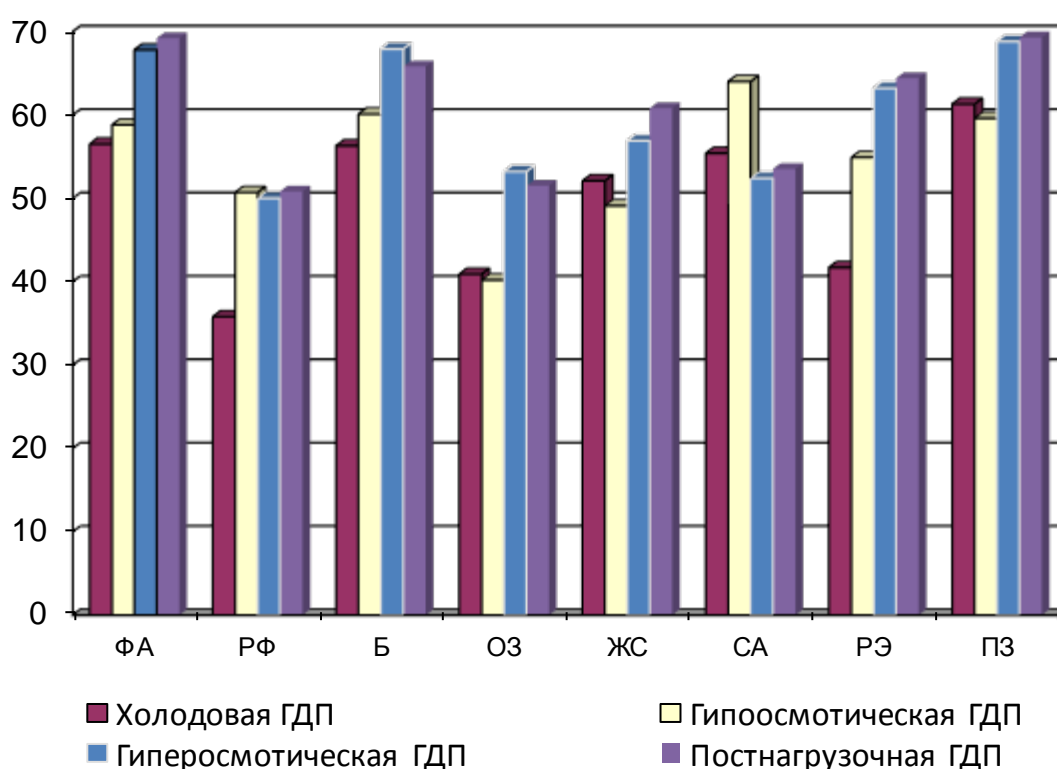


Рисунок 2 – Параметры общего КЖ по вопросу SF-36 у больных с различными типами ГДП на физические стимулы

Самые низкие показатели КЖ выявлены в группе больных с холодовой ГДП по доменам ФА, РФ, Б и РЭ. Наименьшие показатели ОЗ, ЖС и ПЗ обнаружены у респондентов с гипоосмотической ГДП. Большинство самых высоких показателей КЖ в сравниваемых группах установлено у больных с постнагрузочной ГДП по доменам ФА, РФ, ЖС, РЭ и ПЗ. Обнаружено исчезновение большинства взаимозависимостей показателей КЖ в группах респондентов с холодовой и гипоосмотической ГДП, которые декларировали, соответственно, низкую температуру и высокую влажность воздуха как основные метеофакторы, негативно влияющих на ухудшение их самочувствия. Очевидно, причина заключается в подавляющей роли данных факторов как ключевых триггеров изменений КЖ пациентов.

Полученная информация по сравнительной характеристике КЖ больных БА с различными типами ГДП может быть интегрирована в клиническую практику для дифференцированного подхода к формированию терапевтических стратегий ведения больных БА в зависимости от характера бронхоконстрикторной реакции на физические факторы окружающей среды.

Наследственные и воспалительные детерминанты качества жизни больных бронхиальной астмой

Для тестирования гипотезы о возможном опосредованном влиянии генетических вариантов на КЖ нами исследована роль двух ассоциированных с холодовой ГДП однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TRPM8*: rs11562975 и rs10166942. Проведено наблюдательное исследование 278 больных БА с наличием холодовой ГДП в возрасте от 21 до 62 лет. Выделены 2 группы больных. В 1 группу включены 112 человек, из которых подгруппу 1а составили 38 больных (23 мужчины и 15 женщин), имевших генотипы GC или CC по ОНП rs11562975 гена *TRPM8*, подгруппу 1b - 74 больных с генотипом GG по данному ОНП. Во 2 группу включены 166 человек, из которых подгруппу 2а составили 69 больных (29 мужчин и 40 женщин), имевших генотипы CT или CC по ОНП rs10166942 гена *TRPM8*, а подгруппу 2b – 97 человек с генотипом TT по данному ОНП.

Обнаружено, что наличие генотипов GC и CC по ОНП rs11562975, CT и CC по ОНП rs10166942 достоверно снижало КЖ по домену общего здоровья (ОЗ). Носительство генотипов CT и CC по ОНП rs10166942 оказывало влияние на специфическое КЖ по домену «Окружающая среда», ассоциированное с нарушением функции внешнего дыхания у больных БА с холодовой ГДП. Если рассматривать обнаруженные ассоциации данных генотипов указанных ОНП гена *TRPM8* с изменениями общего и специфического КЖ как модель генетической детерминации, следует признать высокую значимость эндогенного фактора наследственной предрасположенности к измененной реактивности дыхательных путей на физические стимулы окружающей среды в опосредованном влиянии на КЖ пациентов с БА.

Значимым эндогенным фактором формирования особенностей КЖ у больных БА оказался клеточный паттерн воспаления бронхов, который в значительной степени определяет фенотип БА, существенно влияет на течение заболевания и эффективность проводимой терапии. По данным корреляционного анализа, низкая толерантность респондентов к факторам окружающей среды имела обратную зависимость от содержания нейтрофилов в ИМ ($r=-0,41$, $p=0,0256$) и mMRC ($r=0,32$, $p=0,0273$). Увеличение нейтрофильного компонента воспаления у больных БА ухудшало самооценку специфического КЖ и снижало контроль над заболеванием.

Изменения связанного со здоровьем качества жизни больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела и ожирением

Опрошены и обследованы 196 больных БА (63 мужчин и 133 женщин) в возрасте от 18 до 63 лет, распределенных в 3 группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ = масса тела, кг / рост, м²). В первую группу включены больные с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², что соответствует норме, во вторую – с избы-

точной массой (ИМТ 25-30 кг/м²), и в третью – больные с ожирением (ИМТ 30,1 кг/м² и выше).

При сравнении показателей КЖ при помощи общего вопросника SF-36 в группе пациентов с избыточной массой тела установлено достоверное снижение показателей физической и социальной активности, так же, как и повышение субъективной оценки роли болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (табл. 4).

Таблица 4 – Показатели КЖ по вопроснику SF-36 (M±m, в баллах)

Показатель	Группа		
	нормальный вес	избыток веса	ожирение
ФА	73,3±2,5	62,2±2,6 p<0,001	59,5±3,3 p<0,001 p ₁ >0,05
РФ	53,9±4,7	44,7±4,7 p>0,05	45,2±5,7 p>0,05 p ₁ >0,05
Б	74,0±3,1	64,3±3,2 p<0,05	61,2±3,8 p<0,005 p ₁ >0,05
ОЗ	47,3±2,2	47,4±1,8 p>0,05	45,1±2,0 p>0,05 p ₁ >0,05
ЖС	60,4±2,2	55,6±2,3 p>0,05	51,8±3,1 p<0,05 p ₁ >0,05
СА	68,5±2,9	60,2±2,7 p<0,05	60,8±,8 p>0,05 p ₁ >0,05
РЭ	63,1±4,5	50,2±4,9 p>0,05	56,1±4,8 p>0,05 p ₁ >0,05
ПЗ	65,3±2,3	65,0±2,3 p>0,05	59,5±2,9 p>0,05 p ₁ >0,05

Примечание: p – уровень значимости различий с группой с нормальным весом, p₁ – с группой с избыточным весом.

У пациентов с ожирением выявлено достоверное ухудшение ЖС и значительное снижение самооценки по доменам физической и социальной активности. Достоверных различий в оценке общего КЖ между группами больных с избыточным весом и ожирением нами не обнаружено.

Использование вопросника AQLQ позволило точнее определить, на какие сферы жизни больных БА в большей степени влияло ожирение (табл. 5). В группе больных с ожирением наиболее уязвимой оказалась активность, объем ограничений которой варьировал от «умеренного» до «абсолютного», и значи-

тельно снижалась оценка КЖ по домену «Окружающая среда». Несмотря на то, что AQLQ не содержит специальных пунктов, позволяющих получить конкретный ответ о влиянии низких температур окружающей среды на самочувствие, пациенты отдельно отмечали именно этот фактор как основную причину дыхательного дискомфорта.

Таблица 5 – Показатели КЖ по вопроснику AQLQ ($M \pm m$, в баллах)

Показатель	Группа		
	нормальный вес	избыток веса	ожирение
Активность	4,2±0,1	4,8±1,0 p>0,05	3,7±0,1 p<0,05 p ₁ >0,05
Симптомы	4,3±,2	5,5±1,4 p>0,05	4,0±0,2 p>0,05 p ₁ >0,05
Эмоции	4,4±0,2	5,3±0,3 p>0,05	3,9±0,2 p>0,05 p ₁ >0,05
Окружающая среда	4,9±0,2	4,7±0,7 p>0,05	3,8±0,2 p<0,001 p ₁ >0,05
Общее КЖ	4,3±0,1	4,6±,7 p>0,05	3,9±0,2 p>0,05 p ₁ >0,05

При корреляционном анализе в группе больных с ожирением установлено достоверное негативное влияние ИМТ на домены ФА ($r=-0,37$, $p<0,01$), ЖС ($r=-0,33$, $p<0,05$), СА ($r=-0,36$, $p<0,01$) вопросника SF-36 и на субъективную оценку здоровья по домену «Окружающая среда» ($r=-0,29$, $p<0,05$) вопросника AQLQ.

В группах с нормальным весом и ожирением уровень депрессии по шкале HADS достоверно различался (5,5±0,46 и 7,2±0,52 баллов, соответственно, $p<0,05$). Несмотря на отсутствие различий по показателю тревоги в группах с избыточным весом и ожирением, он находился на клинически значимом уровне в обеих группах (8,73±0,74 и 10,49±0,69 баллов, соответственно, $p>0,05$). В общем массиве исследуемых пациентов выявлена достоверная положительная корреляция между уровнями тревоги и депрессии по шкале HADS и ИМТ ($r=0,16$, $p<0,05$ и $r=0,24$, $p<0,01$).

Результаты исследования показали, что ожирение достоверно снижает уровень общего и специфического КЖ больных БА, главным образом, в сферах физического и социального функционирования. Негативное влияние избыточной массы тела на связанное со здоровьем КЖ ассоциировано с нарастанием тревоги и депрессии.

Особенности качества жизни у больных с фиксированным ограничением воздушного потока

Необратимая обструкция дыхательных путей развивается либо при длительном неконтролируемом течении БА, либо при ее перекресте с ХОБЛ. С це-

лью изучения влияния данного эндогенного фактора на КЖ опрошены и обследованы 42 больных БА, которые были распределены в две группы: в 1 группу включены 20 больных БА с признаками фиксированной бронхиальной обструкции (постбронходилатационное отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$, в среднем $0,67 \pm 0,10$), во 2 группу - 22 больных БА с постбронходилатационным отношением $ОФВ_1/ФЖЕЛ > 0,70$, в среднем $0,80 \pm 0,10$ ($p=0,0001$).

По данным SF-36, только показатель социального функционирования (СА) не выявил достоверной разницы, по остальным доменам констатированы различия с достоверным ухудшением КЖ в 1 группе пациентов (рис. 3).

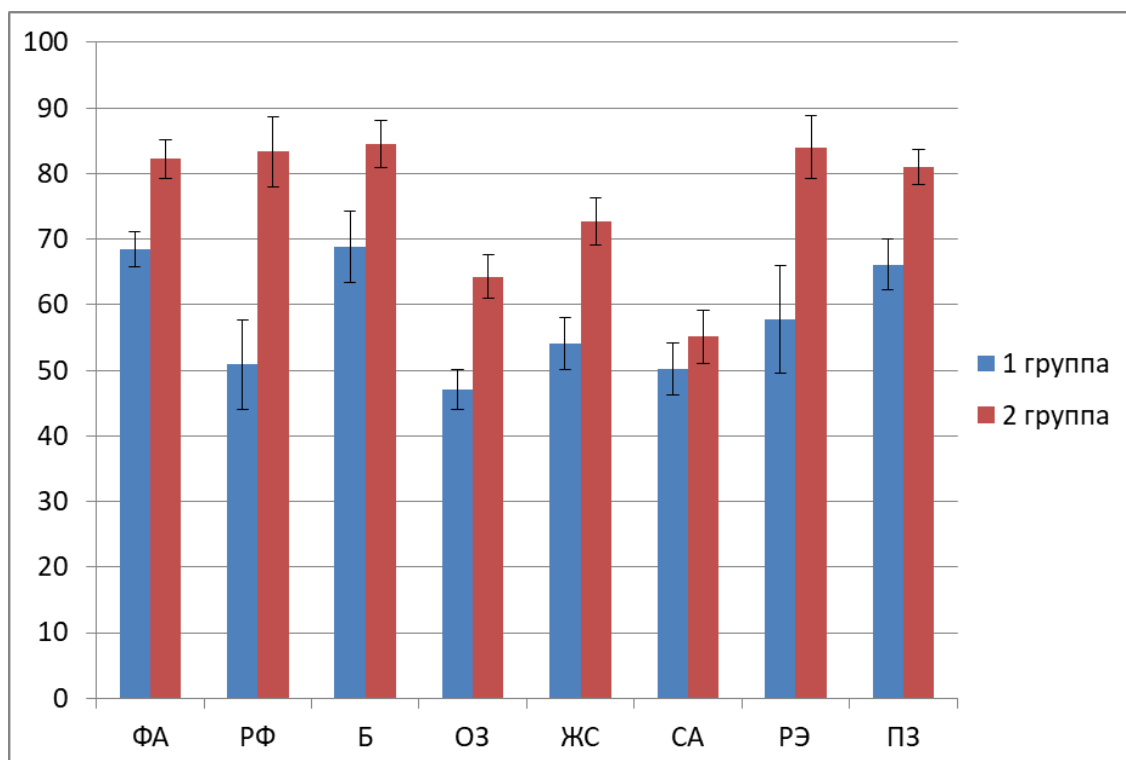


Рисунок 3 – Показатели общего КЖ больных БА, по данным вопросника SF-36, в зависимости от ограничения воздушного потока ($M \pm m$)

По данным корреляционного анализа, в 1 группе обнаружена прямая зависимость ФА от $ОФВ_1$ ($r=0,54$, $p=0,0179$). Здесь же найдены достоверные корреляции, указывающие на негативное влияние психологических проблем при самооценке жизнеспособности (ЖС и тревога: $r=-0,75$, $p=0,0003$; ЖС и депрессия: $r=-0,59$, $p=0,0094$) и общего здоровья (ОЗ и тревога: $r=-0,52$, $p=0,0267$). На состояние ментальной сферы (ПЗ) оказывала влияние степень одышки (mMRC): $r=0,67$ ($p=0,0017$).

Вопросник AQLQ выявил более низкое КЖ по всем доменам у пациентов 1 группы (рис. 4). Корреляционный анализ показал, что негативная самооценка эмоциональной сферы (домен «Эмоции») была ассоциирована со степенью нарушения проходимости мелких бронхов: с $МОС_{75}$ $r=0,58$ ($p=0,0089$) и с $МОС_{50}$ $r=0,55$ ($p=0,0139$). Снижение КЖ по шкале «Активность» коррелировало с падением $ОФВ_1$ в ответ на ИГХВ ($r=0,62$, $p=0,0240$), а уровень контроля над заболеванием влиял на самооценку «Общего КЖ» ($r=0,53$, $p=0,0109$). Уровень

специфического КЖ по ряду доменов вопросника AQLQ зависел от обратимого компонента нарушений бронхиальной проходимости. Так, выявлена прямая корреляция между доменом «Эмоции» и приростом ОФВ₁ в ответ на ингаляцию бронхолитика ($r=0,96$, $p=0,0374$), между доменом «Общее КЖ» и приростом ФЖЕЛ ($r=0,96$, $p=0,0439$), а также между обратимостью обструкции на уровне дистальных бронхов, верифицируемой по приросту МОС₅₀, и доменами «Эмоции» ($r=0,97$, $p=0,0272$) и «Окружающая среда» ($r=0,98$, $p=0,0180$).

Неконтролируемое течение астмы у больных 1 группы сочеталось с достоверно более выраженной психологической нестабильностью: уровень депрессии по шкале HADS составил $4,7 \pm 0,7$ баллов по сравнению с $1,9 \pm 0,6$ баллов во 2 группе ($p=0,0081$). Чувствительность к влиянию фиксированной обструкции со стороны ментальной сферы проявлялась достоверным снижением КЖ по доменам ЖС и ОЗ вопросника SF-36 и по шкалам «Эмоции» и «Общее КЖ» вопросника AQLQ, а также наличием корреляционных зависимостей: ПЗ от степени одышки, ЖС от уровней тревоги и депрессии, домена «Эмоции» – от проходимости дистальных бронхов.

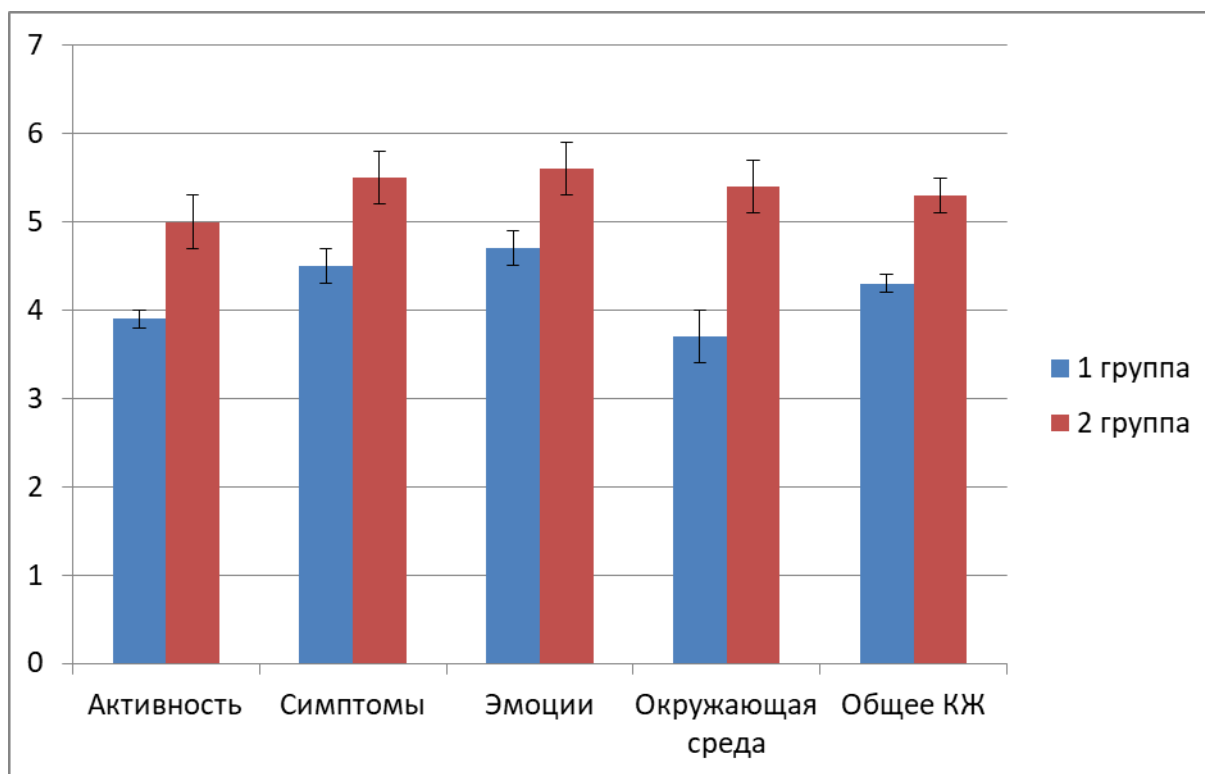


Рисунок 4 – Показатели связанного со здоровьем КЖ больных БА, по данным вопросника AQLQ, в зависимости от ограничения воздушного потока ($M \pm m$)

Таким образом, наличие признаков фиксированной обструкции дыхательных путей у больных БА снижает все компоненты общего и специфического КЖ, которое зависит от проходимости дистальных бронхов и опосредуется нарушениями в эмоциональной сфере. Измерение связанного со здоровьем КЖ обеспечивает полноценный индивидуальный мониторинг состояния пациента, является важным для оценки динамики заболевания и может служить инструментом выбора терапии для достижения контроля над заболеванием.

Влияние коморбидной патологии на качество жизни больных бронхиальной астмой

Обследованы и анкетированы 360 больных с легким и среднетяжелым течением БА в возрасте от 18 до 62 лет, распределенных в 2 группы: без сопутствующих заболеваний (n=193) и с наличием коморбидных состояний (n=167).

Частота встречаемости сопутствующей патологии у обследованных больных БА приведена в табл. 6.

Таблица 6 – Структура сопутствующей патологии

Нозологическая форма	Число больных	% к общему числу больных с ко- морбидностью
Атопические расстройства (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, атопическая экзема/дерматоз)	44	26,3
Хронический риносинусит	56	33,5
Полипы носа	8	4,7
Артериальная гипертензия	12	7,1
Ожирение/избыточный вес	40	24
Заболевания почек	21	12,5
Сахарный диабет	10	5,9
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	29	17,3
Заболевания костно-суставной системы	12	7,1
Эндемический зоб	26	15,5
Хронический холецистит	17	10,1
Язвенная болезнь	2	1,1
Ишемическая болезнь сердца	9	5,3
Хронический бронхит	13	7,7
ХОБЛ	4	2,4
Хроническое легочное сердце	2	1,1

Среди наиболее частых сопутствующих заболеваний следует отметить хронический риносинусит, атопические состояния, ожирение или избыточный вес, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, болезни гормональной системы. Из 167 больных БА с наличием сопутствующих заболеваний у 107 было выявлено одно, а у 60 – два и более коморбидных состояний.

Анализ общего КЖ по вопроснику SF-36 продемонстрировал единственное статистически достоверное различие по физическому компоненту здоровья (ФА): пациенты с сопутствующей патологией отмечали большие ограничения в выполнении интенсивных и длительных физических нагрузок, чем пациенты без коморбидных состояний: $70,2 \pm 1,6$ и $76,5 \pm 1,3$ баллов, соответственно ($p=0,0029$). При анализе специфического КЖ по вопроснику AQLQ достоверное различие установлено по домену «Активность», уровень которого был ниже в группе больных с коморбидностью: $4,13 \pm 0,09$ и $4,39 \pm 0,09$ баллов ($p=0,0391$).

Уровень контроля над заболеванием, по данным АСТ, был низким и достоверно не различался: $15,4 \pm 0,3$ и $15,0 \pm 0,4$ баллов, соответственно ($p=0,4647$).

Однако корреляционный анализ в первой группе продемонстрировал зависимость контроля от $ОФВ_1$ ($r=0,17$; $p<0,05$) и проходимости мелких бронхов: $МОС_{50}$ ($r=0,22$; $p<0,05$) и $МОС_{75}$ ($r=0,15$; $p<0,05$). В этой же группе установлены достоверные корреляции ряда доменов общего и специфического КЖ с функцией внешнего дыхания ($ОФВ_1$): ФА ($r=0,19$; $p<0,05$), «Активность» ($r=0,22$; $p<0,01$), «Симптомы» ($r=0,25$; $p<0,001$), «Окружающая среда» ($r=0,27$; $p<0,001$), «Общее КЖ» ($r=0,30$; $p<0,001$).

В группе с наличием коморбидных состояний из 95 возможных корреляционных связей шкал КЖ и АСТ с функциональными показателями не было выявлено ни одной. Это свидетельствовало о том, что присоединение сопутствующей патологии нивелирует влияние нарушений функции внешнего дыхания у больных БА на КЖ и контроль астмы.

Расчет отношения шансов (ОШ) показал, что наличие коморбидных состояний у больного БА увеличивает вероятность снижения КЖ по домену физической активности в 2,7 раза:

ОШ = 2,745 [95% доверительный интервал (ДИ): 1,474–5,112], стандартная ошибка (S) 0,317 ($p<0,05$).

При этом ОШ для одного коморбидного состояния равно 2,094 [95% ДИ: 1,029–4,260], $S=0,362$ ($p<0,05$), а для двух и более коморбидных состояний ОШ = 8,471 [95% ДИ: 4,157–17,258], $S=0,363$ ($p<0,05$). Это означает, что сочетание двух и более коморбидов повышает вероятность снижения КЖ по домену ФА как минимум в 4 раза по сравнению с одним сопутствующим заболеванием.

Пациенты с наличием сопутствующей патологии чаще отмечали состояние внутреннего напряжения, неопределенного беспокойства, неуверенности. Уровень тревоги прямо коррелировал со степенью одышки по mMRC ($r=0,25$; $p<0,01$). В то же время, исчезала зависимость от тревоги таких доменов КЖ как РФ, ОЗ и ЖС. Очевидно, характерная для БА тесная взаимосвязь эмоционального состояния и различных аспектов связанного со здоровьем КЖ нивелировалась присоединением коморбидных состояний.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Сезонные изменения качества жизни у больных с гиперреактивностью дыхательных путей на физические стимулы

Для больных БА с ГДП на физические стимулы окружающей среды последние служат одними из ключевых факторов, определяющих течение заболевания. Для определения роли климатогеографических факторов в формировании особенностей КЖ реализован хронобиологический подход, состоявший в динамическом наблюдении за больными в контрастные по температуре и влажности сезоны года. По признаку наличия или отсутствия гипоосмотической ГДП сформированы две группы. В первую вошли 35, во вторую 30 пациентов. С целью выявления особенностей в динамике КЖ анкетирование и обследование в обеих группах проводилось дважды: в душно-влажный (июль-август) и сухой (апрель, май, октябрь) сезоны года.

Анализ общего КЖ у больных с гипоосмотической ГДП выявил достоверные сезонные различия по всем доменам, за исключением шкалы «Боль» (табл.

7). Наибольшее снижение КЖ вызывали физические проблемы и ограничение социальной активности в душно-влажный сезон, во время которого 67% респондентов охарактеризовали свое здоровье как «плохое» и 33% как «посредственное». Даже средние физические нагрузки приводили к существенному сужению линейки повседневной деятельности. В душно-влажный период года у 46% респондентов происходило ограничение и низких физических нагрузок (наклон, приседание на корточки). Уменьшение социальной активности выражалось в вынужденном отказе проводить время с семьей или в коллективе.

Таблица 7 – Показатели общего КЖ больных БА в зависимости от наличия гипоосмотической ГДП ($M \pm m$, в баллах)

Показатель	Наличие осмотической ГДП		Отсутствие осмотической ГДП	
	сухой сезон	душно-влажный	сухой сезон	душно-влажный
ФА	81,1±5,2	56,9±5,2 p=0,019	78,3±4,0	77,6±5,9 p=0,913
РФ	85,8±5,1	62,8±5,7 p=0,007	73,1±8,0	77,6±5,1 p=0,597
Б	70,8±7,4	56,3±6,2 p=0,018	74,3±7,6	76,9±5,9 p=0,749
ОЗ	74,4±5,4	52,0±6,0 p=0,023	59,9±5,9	70,6±6,7 p=0,263
ЖС	67,8±6,4	48,8±6,1 p=0,049	71,6±4,0	68,3±4,6 p=0,650
СА	77,4±5,3	47,1±4,7 p=0,002	79,8±6,2	59,8±7,5 p=0,105
РЭ	72,5±3,7	56,7±5,1 p=0,021	79,9±8,2	63,8±6,0 p=0,083
ПЗ	68,4±4,1	56,1±4,0 p=0,023	75,4±5,4	56,5±3,2 p=0,026

В душно-влажную погоду пациенты с гипоосмотической ГДП чаще характеризовали интенсивность боли, отражающей в данном случае эмоциональные переживания по поводу дыхательного дискомфорта, от умеренной до очень сильной. Эти ощущения в альянсе с достоверно более низким уровнем ЖС служат фактором риска развития психоэмоциональных нарушений, что подтверждается низкой оценкой больными своего психического здоровья (домен ПЗ): степени спокойствия, уверенности и эмоциональной бодрости. Об этом же свидетельствует разница в уровнях тревоги ($5,24 \pm 0,7$ и $8,12 \pm 0,7$ баллов, $p=0,053$) и депрессии ($3,06 \pm 0,3$ и $4,0 \pm 0,3$ баллов, $p=0,016$) в группе больных с гипоосмотической ГДП в сухой и влажный сезоны года, соответственно.

Более чувствительным к влиянию неблагоприятных метеофакторов оказался вопросник AQLQ. У больных с ГДП широкий спектр повседневной деятельности значительно сужался от «умеренного» до «абсолютного». По домену «Окружающая среда» наибольшее ухудшение КЖ выявлено в группе с гипоосмотической ГДП: $4,8 \pm 0,4$ в сухой сезон и $2,9 \pm 0,3$ баллов в душно-влажный

($p=0,003$). По данным вопросника, душная погода и влажный воздух –наиболее значимые причины пребывания в помещении и плохого самочувствия.

В процессе исследования обнаружено исчезновение большинства взаимозависимостей показателей КЖ в группе респондентов с гипоосмотической ГДП в сезон высокой влажности: осталось только 7 из 33 (21%) коррелятивных зависимостей между доменами. Полностью нивелировалось влияние тревоги на самооценку КЖ. Причина заключается в подавляющей роли повышенной влажности как ключевого триггера в душно-влажный сезон года, доминирующего над другими факторами, способными определять уровень КЖ.

Аналогичный хронобиологический подход использован при оценке сезонной динамики КЖ у больных с флюктуирующей холодовой ГДП. В зимний и летний сезоны опрошены и обследованы 51/47 больных БА лёгкой и средней степени тяжести. Анализ общего КЖ по вопроснику SF-36 показал, что чувствительным к флюктуирующей ГДП оказался критерий ЖС, который зимой снижался до $55,1\pm 5,2$ по сравнению с $76,0\pm 4,0$ баллов летом ($p=0,0048$). Наличие холодовой ГДП формировало зимой ситуационно обусловленную тревожность, о чем свидетельствовало достоверное различие по шкале «Тревога» опросника HADS в контрастные сезоны ($7,94\pm 1,6$ и $3,6\pm 0,5$ баллов, $p=0,0319$). Корреляционный анализ показал влияние тревожных расстройств на ФА в зимний сезон ($r=-0,46$, $p<0,05$). В целом, шкалы социально-психологического компонента здоровья (ОЗ, РЭ, ПЗ) по вопроснику SF-36 имели более низкие показатели, чем физического.

Единственное близкое к значимому снижение КЖ по вопроснику AQLQ продемонстрировал домен «Окружающая среда» (зимой $3,7\pm 0,4$, летом $5,2\pm 0,4$ баллов; $p=0,0580$). Анализ анкет показал, что у 72% опрошенных в летний сезон наиболее значимыми факторами плохого самочувствия являлись посторонние запахи и загрязнённость воздуха. В зимний сезон года присоединялись погодные факторы, особенностями которых для Дальневосточного региона являются порывистые ветра и низкая температура. Домен «Окружающая среда» продемонстрировал корреляционную зависимость от уровня тревоги в зимний сезон года ($r=-0,43$, $p<0,05$), что позволяет говорить о негативном взаимовлиянии флюктуирующей холодовой ГДП и тревоги на специфическое КЖ.

Контроль над заболеванием в контрастные сезоны года имел достоверные различия ($14,84\pm 1,2$ баллов АСТ зимой и $20,05\pm 0,5$ летом; $p=0,0003$). В зимнее время отмечено существенное влияние тревожного состояния на уровень контроля ($r=-0,48$; $p<0,01$), что негативно отражалось на КЖ. Низкий контроль с высокой тревожностью зимой ухудшал как психоэмоциональный (РЭ), так и физический (ФА) компоненты общего КЖ ($r=0,56$, $p<0,01$ и $r=0,54$, $p<0,01$, соответственно), и выводил «Окружающую среду» ($r=0,60$, $p<0,001$), как причину снижения специфического КЖ, на доминирующие позиции.

Таким образом, наличие нестабильной холодовой ГДП у больных БА в зимний период ограничивает жизнеспособность и физическую активность, и определяет факторы окружающей среды как главные триггеры ухудшения самочувствия и появления тревожности. В альянсе с тревогой флюктуирующая холодовая ГДП в холодный сезон препятствует достижению контроля над за-

болеванием. Плохой контроль над БА, в свою очередь, негативно влияет на физическую и психосоциальную стороны общего и связанного со здоровьем КЖ.

Влияние табакокурения на связанное со здоровьем качество жизни больных бронхиальной астмой

Важным экзогенным фактором, определяющим КЖ больных БА, следует признать табакокурение. Опрошены и обследованы 96 пациентов (65 женщин и 31 мужчин) легкой и средней степени тяжести, распределенных в 3 группы. В 1-ю включены некурящие, во 2-ю – бросившие курить (бывшие курильщики), в 3-ю – курящие (активные курильщики). Бывшими курильщиками считались пациенты, отказавшиеся от привычки курить менее чем 5 лет назад. В группе курящих ИК варьировал от 1,2 до 35 пачек-лет, в среднем $12,9 \pm 1,9$ пачек-лет.

При сравнении показателей КЖ по вопроснику SF-36 в группе курящих пациентов по сравнению с некурящими установлено достоверное снижение физической и социальной шкал, уменьшение субъективной оценки жизнеспособности, а роль субъективных болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности значительно повышалась (табл. 8).

Таблица 8 – Сравнительная характеристика общего КЖ, по данным SF-36

Показатели	Некурящие	Бросившие курить	Курящие
ФА	78,3±2,4	78,9±3,9 p>0,05	57,9±4,5 p<0,001; p ₁ <0,01
РФ	79,8±3,9	72,3±6,3 p>0,05	64,0±8,0 p>0,05; p ₁ >0,05
Б	82,8±3,5	73,1±6,1 p>0,05	61,4±7,6 p<0,001; p ₁ >0,05
ОЗ	56,8±2,7	57,7±4,7 p>0,05	38,7±2,6 p<0,001; p ₁ <0,01
ЖС	60,4±3,3	64,6±5,0 p>0,05	47,5±5,1 p<0,05; p ₁ <0,05
СА	73,2±3,4	75,3±5,3 p>0,05	56,7±6,1 p<0,05; p ₁ <0,05
РЭ	84,3±3,9	80,6±6,4 p>0,05	73,6±10,6 p>0,05; p ₁ >0,05
ПЗ	70,2±2,7	69,8±4,6 p>0,05	62,7±4,3 p>0,05; p ₁ >0,05

Примечание: здесь и далее p – достоверность различия показателей в сравнении с группой некурящих; p₁ – между группами курящих и бросивших курить.

У экс-курильщиков в сравнении с активно курящими больными БА прослеживался существенно более высокий уровень КЖ. Значительно выше была самооценка по доменам ФА и ОЗ, и, в меньшей степени, по ЖС и СА.

По всем доменам AQLQ, кроме домена «Окружающая среда», специфическое КЖ было достоверно выше у некурящих пациентов (табл. 9). В группе курящих наиболее уязвимой оказалась «Активность», объем ограничений которой варьировал от «умеренного» до «абсолютного», и «Общее КЖ», одной из

наиболее значимых причин снижения которого явилась озабоченность из-за возможного отсутствия лекарств для лечения БА.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика специфического КЖ, по данным AQLQ ($M \pm m$, в баллах)

Показатели	Некурящие	Бросившие курить	Курящие
Активность	4,8±0,2	4,8±0,2 p>0,05	3,8±0,3 p<0,01; p ₁ <0,05
Симптомы	4,7±0,2	4,6±0,3 p>0,05	3,9±0,3 p<0,05; p ₁ >0,05
Эмоции	4,9±0,2	4,7±0,3 p>0,05	3,8±0,5 p<0,05; p ₁ >0,05
Окружающая среда	4,8±0,2	5,1±0,3 p>0,05	4,0±0,4 p>0,05; p ₁ >0,05
Общее КЖ	4,8±0,1	4,7±0,2 p>0,05	3,8±0,3 p<0,01; p ₁ <0,05

При сравнительном анализе специфического КЖ у никогда не куривших лиц и бывших курильщиков не обнаружено статистически значимых различий. При этом по сравнению с курящими самооценка статуса здоровья у бывших курильщиков была достоверно выше по доменам «Активность» и «Общее КЖ». У курящих уровень тревоги по сравнению с некурящими был значительно выше (9,8±1,1 и 5,7±0,4 баллов, соответственно, p<0,05). Выявлена достоверная отрицательная корреляция между уровнем тревоги и доменами РФ (r=-0,59, p<0,05), и Б (r=-0,55, p<0,05) вопросника SF-36, а также всеми доменами AQLQ. Уровень депрессии у курящих также коррелировал с доменами ФА (r=-0,46, p<0,05) и ЖС (r=-0,50, p<0,05) вопросника SF-36 и всеми доменами AQLQ.

Контроль над заболеванием у некурящих пациентов оказался достоверно выше, чем у активных курильщиков (16,8±0,8 и 12,4±1,0 баллов АСТ, соответственно, p<0,05), а у экс-курильщиков приближался к показателям никогда не куривших (15,3±1,2 баллов, p>0,05). Уровень контроля по АСТ в группе курящих пациентов прямо коррелировал с МОС₇₅ (r=0,46, p<0,05) и обратно зависел от уровня тревоги (r=-0,52, p<0,05) и депрессии (r=-0,51, p<0,05).

Активные курильщики имели больше проблем с ночным кашлем, часто приводящим к пробуждению, отмечали ощущение нехватки воздуха. У них отмечено в два раза большее количество годовых обострений БА, а низкий средний балл по домену «Симптомы» вопросника AQLQ доказывает, что активное курение напрямую связано с ухудшением симптоматики и снижением КЖ.

Полученные результаты свидетельствуют, что у активно курящих пациентов с БА в равной мере снижаются физический и психосоциальный компоненты самооценки здоровья. Среди доменов физического здоровья наиболее уязвимыми оказались физическая активность и восприятие боли, вербализующей ряд негативных переживаний, связанных с ощущением нехватки воздуха, ночным кашлем и т.п. Низкий средний балл по домену «Симптомы» вопросника AQLQ подтвердил прямое влияние активного курения на ухудшение симптоматики и

снижение КЖ. Весьма важными представляются данные об уменьшении тревожно-депрессивной симптоматики и улучшении психоэмоционального фона при прекращении табакокурения пациентами с БА.

Гендерные различия в качестве жизни больных бронхиальной астмой

В качестве экзогенного фактора формирования КЖ выделены гендерные различия в аспекте их зависимости от социальных ролей мужчин и женщин. Опрошены и обследованы 352 больных легкой и среднетяжелой БА. В 1 группу включены 205 женщин от 18 до 64 лет, во 2 группу – 147 мужчин от 19 до 68 лет. Количество курильщиков и индекс курения были достоверно большими в группе мужчин, что сопровождалось более низкими значениями ОФВ₁/ФЖЕЛ. Остальные спирометрические показатели в группах не различались. Несмотря на достоверную разницу по весу, показатели индекса массы тела в группах мужчин (ИМТ 26,5 кг/м²) и женщин (ИМТ 25,7 кг/м²) не отличались.

Гендерно-специфический анализ КЖ показал, что у женщин по вопроснику SF-36 психологический профиль здоровья был хуже, чем у мужчин. По шкалам ЖС (58,3±1,5 и 67,8±4,8 баллов; p=0,0323), РЭ (62,8±2,3 и 72,7±2,6 баллов; p=0,0056) и ПЗ (65,7±1,2 и 69,8±1,4 баллов; p=0,0272) зафиксировано достоверное снижение КЖ (рис. 5). Корреляционный анализ обозначил негативное влияние СА на достижение контроля астмы у женщин (r=0,18; p=0,0107).

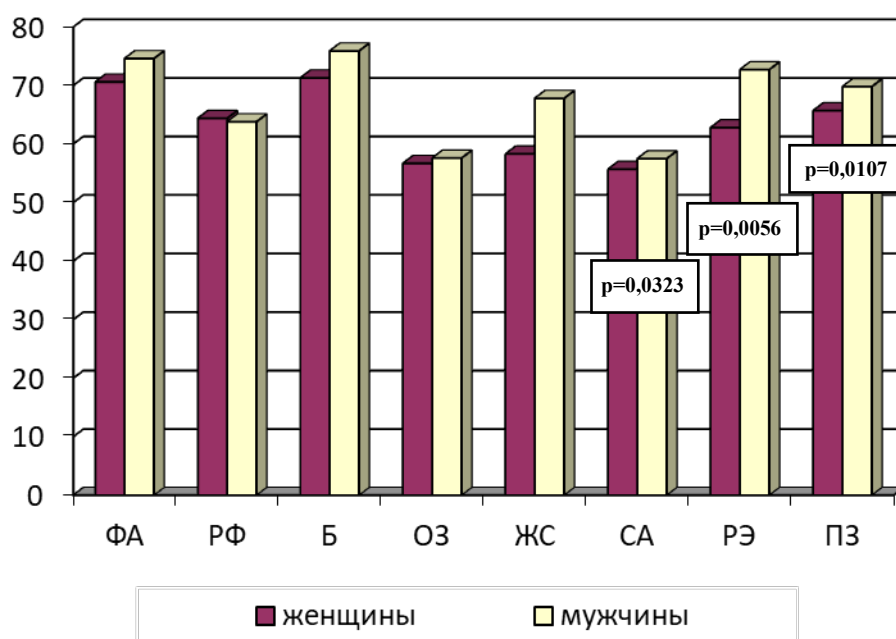


Рисунок 5 – Показатели связанного со здоровьем КЖ больных БА, по данным вопросника SF-36, в зависимости от пола

Сравнительный анализ КЖ по вопроснику AQLQ не выявил гендерных различий, но корреляционный анализ показал отрицательную взаимосвязь одышки с доменами «Эмоции» (r=0,44; p=0,0001) и «Симптомы» (r=-0,32; p=0,0001) у женщин и сильное влияние уровня контроля над заболеванием на «Общее КЖ» (r=0,4; p=0,0001) у мужчин.

Психологические особенности реагирования на болезнь у женщин были выражены сильнее, чем у мужчин, о чем свидетельствовали более высокие уровни тревоги (7,9±0,3 и 6,7±0,3 баллов; p=0,0049) и депрессии (5,5±0,2 и

4,7±0,3 баллов; $p=0,0310$). Женщины декларировали более тяжелую одышку, несмотря на одинаковый уровень $ОФВ_1$ по сравнению с мужчинами, что связано с более негативной самооценкой своего состояния. Субъективное восприятие одышки по шкале mMRC у них зависело от степени выраженности тревоги ($r=0,20$; $p=0,0030$) и депрессии ($r=0,30$; $p=0,0001$), а также от внешних причин, о чём свидетельствовала достоверная отрицательная корреляция с доменом «Окружающая среда» ($r=-0,32$; $p=0,0001$) по вопроснику AQLQ.

У мужчин восприятие одышки зависело от степени ограничения физического функционирования (ФА) ($r=-0,20$; $p=0,0029$). Поэтому, согласно вопроснику, они чаще, чем женщины прибегали к стратегии избегания физических нагрузок, игнорируя стратегию достижения контроля над заболеванием. Об этом свидетельствует наличие у них прямой взаимосвязи АСТ с ФА ($r=0,30$; $p=0,0003$). Таким образом, в группе мужчин первоочередное влияние на формирование КЖ оказывают проблемы физического функционирования.

Выявлены значимые различия во взаимосвязях контроля астмы с параметрами КЖ. У мужчин АСТ, помимо взаимосвязи с ФА, зависел от бронхиальной проходимости: $ОФВ_1$ ($r=0,23$; $p=0,0059$) и $МОС_{50}$ ($r=0,29$; $p=0,0003$). У женщин отсутствовала зависимость контроля астмы от функции дыхания, но отмечена более широкая зависимость, от физических и психосоциальных параметров КЖ: ФА ($r=0,37$; $p=0,0001$), РФ ($r=0,32$; $p=0,0018$), ЖС ($r=0,20$; $p=0,0049$), СА ($r=0,18$; $p=0,0107$), ПЗ ($r=0,22$; $p=0,0017$). Полученные данные позволили количественно оценить взаимовлияние контроля над астмой и физических и психосоциальных шкал КЖ у женщин, в то время как у мужчин уровень контроля оказывал сильное влияние лишь на ФА (SF-36) и «Общее КЖ» (AQLQ). Гендерно-специфические особенности КЖ больных БА следует учитывать для повышения точности оценки динамики и результатов лечения.

Особенности формирования качества жизни и достижения контроля астмы у больных, проживающих в городской и сельской местности

В качестве модели влияния социального окружения на связанное со здоровьем КЖ больных БА нами было избрано проживание в сельской и городской местностях, аккумулирующее целый ряд факторов, таких как доступность медицинской помощи, уровень образования и культуры, распространенность вредных привычек, комфортность бытовых условий и др.

Опрошены и обследованы 351 больных лёгкой и среднетяжелой БА в возрасте от 18 до 68 лет. Из них 222 городских (1 группа) и 129 сельских жителей (2 группа). Большое количество баллов по шкалам вопросника SF-36 у городских жителей соответствовало более высокому уровню КЖ. Однако достоверная разница выявлена только по шкале эмоциональных проблем (РЭ), которая была ниже у сельских жителей по сравнению с городскими ($59,3±3,1$ и $70,4±2,3$ баллов, соответственно, $p=0,0042$). В этой группе корреляционный анализ продемонстрировал влияние эмоциональной экспрессии (РЭ) на самооценку физического статуса КЖ: ФА ($r=0,35$; $p=0,0001$) и РФ ($r=0,45$; $p<0,0001$). У городских резидентов эмоциональная составляющая общего КЖ влияла на оценку не только физического, но и психосоциального благополучия, о чём свидетельствовали корреляции РЭ с ЖС ($r=0,29$; $p<0,0001$) и ОЗ ($r=0,19$; $p=0,0086$).

Обе группы продемонстрировали низкую социальную активность: СА у горожан $56,3 \pm 0,4$ баллов; у селян $56,6 \pm 1,8$ баллов. В группе сельских жителей социальное функционирование коррелировало только с доменом общего здоровья ($r=0,21$; $p=0,0228$). Городские пациенты, напротив, продемонстрировали тесную корреляционную связь СА как с физическим (ФА) ($r=0,20$; $p=0,0048$), так и с психическим компонентами КЖ: ПЗ ($r=0,23$; $p=0,0032$), ЖС ($r=0,27$; $p=0,0002$), а также с глубиной эмоциональных нарушений: тревогой ($r=-0,17$; $p=0,0158$) и депрессией ($r=-0,18$; $p=0,0210$).

Сравнительный анализ КЖ по вопроснику AQLQ не выявил достоверных различий. Однако в группе городских жителей уровень ограничения активности коррелировал со всеми доменами опросника SF-36 и показателями психологических особенностей реагирования на болезнь: тревогой ($r=-0,4$; $p=0,0001$) и депрессией ($r=-0,48$; $p=0,0001$). У сельских жителей не выявлено взаимосвязей домена «Активность» ни с одним из доменов общего и специфического КЖ. На рис. 6 приведены статистически достоверные корреляции показателей КЖ с уровнем контроля астмы (АСТ) и индексом курения.

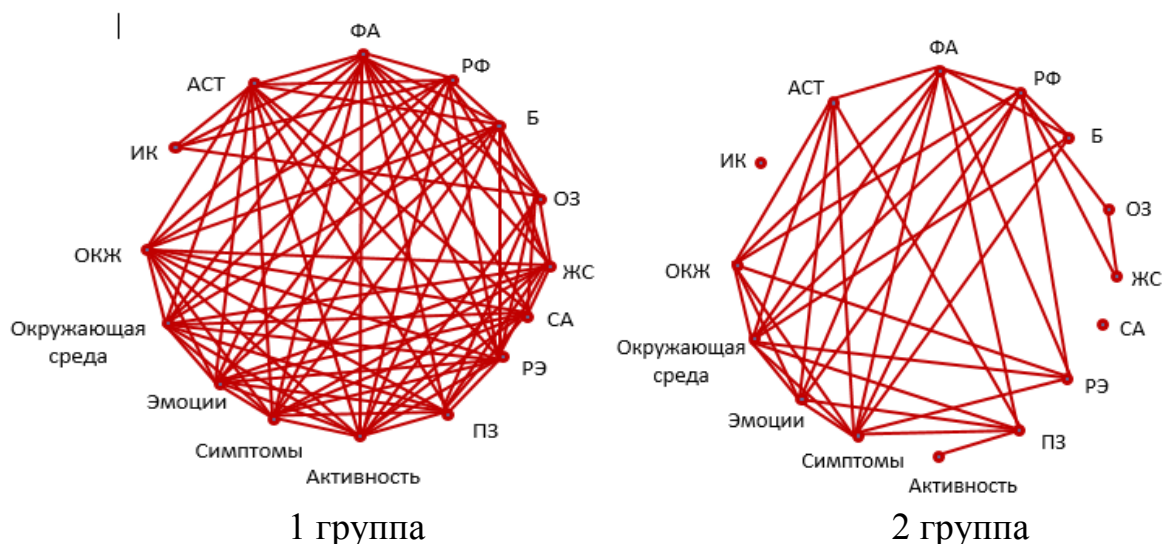


Рисунок 6 – Корреляционные взаимосвязи доменов КЖ по вопросам SF-36 и AQLQ, индекса курения и контроля астмы в когорте городских (1 группа) и сельских жителей (2 группа)

У больных БА, проживавших в городе, общее количество взаимосвязей исследуемой совокупности параметров КЖ было существенно выше, чем у жителей сельской местности (84 и 38, соответственно). Исчезновение взаимосвязей отдельных доменов КЖ у сельских жителей можно расценить как разобщение физической, психологической и социальной сторон жизни, что негативно отражается на уровне КЖ при БА.

Количество городских жителей с клинически значимым уровнем тревожности оказалось меньшим (25,2%) по сравнению с сельскими жителями (34,8%; $\chi^2=34,08$; $p<0,001$). Корреляционный анализ обнаружил в когорте городских жителей с БА наличие достоверных отрицательных зависимостей всех шкал SF-36 и AQLQ от уровня тревоги и депрессии, за исключением домена ОЗ. В когорте сельских жителей корреляционные связи тревоги с доменами РФ, ЖС,

СА, «Активность» исчезали.

Участие одышки (по шкале mMRC) в формировании специфического КЖ отмечено по всем доменам AQLQ у городских резидентов: «Активность» ($r=-0,32$; $p<0,0001$), «Симптомы» ($r=-0,22$; $p=0,0027$), «Эмоции» ($r=-0,30$; $p=0,0027$), «Окружающая среда» ($r=-0,32$; $p<0,0001$), «Общее КЖ» ($r=-0,29$; $p=0,0001$), а также по 5 из 8 доменов вопросника SF-36 (ФА, РФ, Б, РЭ, ПЗ). У сельских жителей выявлены аналогичные зависимости с доменами «Симптомы» ($r=-0,43$; $p<0,0001$), «Эмоции» ($r=-0,30$; $p=0,0013$), «Окружающая среда» ($r=-0,32$; $p=0,0040$) и «Общее КЖ» ($r=-0,46$; $p<0,0001$), а также с 3 доменами SF-36 (ФА, ЖС, ПЗ).

Контроль астмы в обеих группах был низким (в городе $15,3\pm 0,3$ баллов АСТ; в сельской местности $14,8\pm 0,4$) и взаимосвязан с ПЗ (у городских жителей $r=0,23$; $p=0,0014$, у сельских жителей - $r=0,20$; $p=0,0347$) и ФА (у городских жителей $r=0,46$; $p=0,0001$, у сельских жителей - $r=0,25$; $p=0,0063$).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что социальные факторы вносят значительный вклад в формирование особенностей КЖ больных БА, проживающих в городской и сельской местности. Бремя болезни оказывало более существенное влияние на КЖ сельских резидентов. Наиболее важной причиной существующих различий следует считать более низкий уровень доступности медицинской помощи в сельских местностях РФ, который не дает возможности пациентам всесторонне оценить самочувствие, проанализировать существующие риски по его ухудшению. Показатели связанного со здоровьем КЖ различных социальных групп населения необходимо учитывать при построении лечебно-оздоровительных и профилактических программ.

Влияние базисной терапии бронхиальной астмы на качество жизни

К важнейшим экзогенным факторам формирования КЖ следует отнести успешную базисную терапию БА, направленную на достижение и поддержание контроля над заболеванием и уменьшение риска развития обострений. Среди причин недостаточной эффективности терапии БА выделяют уровень поражения дыхательных путей, в том числе вовлечение в патологический процесс бронхов среднего и мелкого диаметра, характерное для больных с холодовой и осмотической ГДП. Фиксированная комбинация, содержащая в составе экстрамелкодисперсный аэрозоль ингаляционного глюкокортикостероида (беклометазон) и длительно действующего β_2 -агониста (формотерол) (Фостер[®]) позволяет осуществлять терапевтическое воздействие наряду с крупными и средними бронхами и на уровне дистальных отделов дыхательных путей, что предоставляет дополнительные возможности в достижении контроля БА.

Нами изучено влияние применения экстрамелкодисперсного беклометазона/формотерола на общее и специфическое КЖ больных БА с холодовой и/или осмотической ГДП и достижение контроля над заболеванием. С этой целью опрошены и обследованы 68 больных БА лёгкой и средней степени тяжести в возрасте от 20 до 59 лет. Больные были рандомизированы в 2 группы: первая (37 пациентов) в течение 12 недель получала экстрамелкодисперсный беклометазон/формотерол, вторая (22 пациентов) – группа сравнения – комбинированный препарат будесонид/формотерол в дозах, соответствующих тяжести забо-

ления. Анкетирование осуществлялось дважды: перед началом приёма препарата и спустя 3 месяца после лечения.

По окончании наблюдения показатели общего КЖ в 1 группе достоверно увеличились по доменам ФА (с $83,2 \pm 2,6$ до $86,6 \pm 2,7$ баллов; $p=0,0470$) и ОЗ (с $54,5 \pm 2,2$ до $61,1 \pm 2,4$ баллов; $p=0,0134$). Показатели специфического КЖ существенно возросли по всем шкалам AQLQ: «Активность» (с $5,0 \pm 0,2$ до $5,9 \pm 1,1$ баллов; $p=0,0001$), «Симптомы» (с $5,1 \pm 0,2$ до $6,2 \pm 0,2$ баллов; $p=0,0001$), «Эмоции» (с $5,2 \pm 0,2$ до $6,3 \pm 0,1$ баллов; $p=0,0001$), «Окружающая среда» (с $4,9 \pm 0,2$ до $5,8 \pm 0,2$ баллов; $p=0,0002$), «Общее КЖ» (с $5,1 \pm 0,2$ до $6,0 \pm 0,1$ баллов; $p=0,0001$).

О негативном влиянии холодовой гиперреактивности дистальных бронхов на КЖ свидетельствовала корреляция степени падения MOC_{75} в ответ на холодную бронхопровокацию с доменами «Симптомы» ($r=0,38$; $p=0,0362$), «Общее КЖ» ($r=0,36$; $p=0,0484$), выявленная до начала лечения. После курса лечения экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом данные корреляционные зависимости исчезали, что свидетельствовало о положительном влиянии терапии на зависимость КЖ от холодовой ГДП по мере ее аттенуации.

Достижение полного контроля над астмой зарегистрировано у 29% пациентов, и в среднем по группе его уровень оказался достоверно выше исходного ($21,6 \pm 0,6$ и $17,9 \pm 0,9$ баллов АСТ, соответственно, $p=0,0025$).

Сравнительный анализ результатов в контрольной группе больных, получавших терапию будесонидом/формотеролом, не продемонстрировал достоверной динамики ни по одному из доменов вопросников. По окончании исследования контроль над астмой улучшился в среднем с $18,2 \pm 1,3$ до $20,3 \pm 1,0$ баллов АСТ ($p=0,0267$), но полного контроля достигли лишь 13% пациентов.

Проведенное исследование показало, что базисная терапия экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом достоверно улучшает специфическое КЖ, положительно влияет на динамику общего КЖ у больных с холодовой и/или осмотической ГДП, улучшает контроль над астмой и нивелирует влияние тревоги и депрессии на его достижение.

Значительное расширение возможностей базисной терапии БА у больных с холодовой ГДП в зимний период года во время максимального воздействия специфического триггера (холодного воздуха) удалось продемонстрировать при подключении к лечению антилейкотриенового препарата монтелукаста. В специфическом КЖ статистически высоко достоверное улучшение констатировано по доменам «Общая активность», «Симптомы» и «Эмоции». Несмотря на то, что по окончании исследования достижение полного контроля над астмой (25 баллов АСТ) зарегистрировано только у 3 пациентов, его средний уровень в результате лечения оказался достоверно выше исходного ($15,2 \pm 1,2$ и $20,2 \pm 0,8$ баллов АСТ, $p < 0,01$).

Согласно результатам тестирования, представленным в табл. 10, по окончании срока наблюдения показатели общего КЖ существенно увеличились по всем шкалам, кроме шкал психического здоровья (ПС) и роли эмоций (РЭ). В специфическом КЖ статистически высоко достоверное улучшение констатировано по доменам «Активность», «Симптомы» и «Эмоции» (табл. 11). После курса лечения монтелукастом исчезла корреляционная зависимость между

уровнем общего КЖ по шкале жизнеспособности (ЖС) и Δ ОФВ₁ и Δ МОС₅₀, отражающими степень выраженности холодовой ГДП, а также между шкалой «Симптомы» вопросника AQLQ и показателями проходимости дистальных бронхов (МОС₅₀ и МОС₇₅). По окончании исследования достижение полного контроля над астмой (25 баллов) зарегистрировано только у 3 пациентов, в то же время в среднем по группе его уровень оказался достоверно выше исходного ($15,2 \pm 1,2$ и $20,2 \pm 0,8$ баллов АСТ, $p < 0,01$).

Таблица 10 – Динамика общего КЖ при лечении монтелукастом

Показатели	Исходные	Через 3 мес.	p
ФА	$68,7 \pm 4,42$	$80,8 \pm 4,7$	$< 0,05$
РФ	$60,9 \pm 7,1$	$78,2 \pm 4,2$	$< 0,05$
Б	$70,2 \pm 5,3$	$88,1 \pm 3,6$	$< 0,01$
ОЗ	$49,3 \pm 3,4$	$59,8 \pm 3,6$	$< 0,01$
ЖС	$58,0 \pm 3,8$	$73,0 \pm 3,9$	$< 0,01$
СА	$71,4 \pm 4,1$	$84,1 \pm 3,4$	$< 0,01$
РЭ	$75,3 \pm 6,2$	$87,0 \pm 5,3$	$> 0,05$
ПЗ	$72,1 \pm 3,7$	$73,9 \pm 5,3$	$> 0,05$

Таблица 11 – Динамика специфического КЖ при лечении монтелукастом

Показатели	Исходные	Через 3 мес.	p
Активность	$4,3 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,2$	$< 0,01$
Симптомы	$4,4 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,2$	$< 0,01$
Эмоции	$4,4 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,3$	$< 0,01$
Окружающая среда	$4,5 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,3$	$> 0,05$
Общее КЖ	$4,5 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,3$	$> 0,05$

Таким образом, дополнение монтелукастом комбинированной базисной терапии БА в зимний период года достоверно улучшает общее и специфическое КЖ больных с холодовой ГДП, в большей степени ее физический компонент.

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Интегральную оценку влияния совокупности эндо- и экзогенных факторов на связанное со здоровьем КЖ больных БА и эффективность терапии заболевания можно получить, отслеживая динамику субъективного восприятия пациентом физических, психологических и социальных аспектов жизнедеятельности.

Годовая динамика связанного со здоровьем качества жизни

Для анализа влияния на годовую динамику КЖ таких факторов как кооперативность, наличие холодовой ГДП и тревожно-депрессивных расстройств были дважды с интервалом в 1 год были опрошены и обследованы 30 больных БА (22 женщины и 8 мужчин) легкой и средней тяжести, получавшие стандартную базисную терапию в соответствии с рекомендациями GINA (2011-2021).

При делении контингента больных на группы в зависимости от комплаенса обнаружено, что в группе с высокой кооперативностью отмечена тенденция к

повышению большинства показателей физического и психологического компонентов здоровья по обоим вопросникам, не достигавшая, однако, степени статистической достоверности. Не отмечено изменений уровня контроля над заболеванием: $15,8 \pm 1,6$ и $15,4 \pm 1,3$ баллов АСТ ($p > 0,05$). В группе больных с низкой кооперативностью исходные показатели общего и специфического КЖ были существенно ниже, чем у высококооперативных пациентов, что обеспечило возможность достоверного прироста уровня КЖ по домену СА общего вопросника SF-36 с $46,2 \pm 3,8$ до $56,5 \pm 5,7$ баллов ($p < 0,05$), а также по шкалам активности (с $3,1 \pm 0,2$ до $3,4 \pm 0,2$ баллов, $p < 0,05$) и симптомов (с $2,8 \pm 0,2$ до $3,7 \pm 0,3$ баллов, $p < 0,05$) вопросника AQLQ. Уровень контроля над заболеванием достоверно повысился с $10,8 \pm 1,4$ до $14,7 \pm 1,3$ баллов ($p < 0,01$).

Наличие холодовой ГДП у больных БА ограничивало положительный тренд в годовой динамике показателей КЖ. Не выявлено достоверного улучшения самооценки жизнедеятельности респондентов ни по одному из доменов SF-36, в то время как в специфическом КЖ больных с холодовой ГДП достоверно улучшилась субъективная оценка по домену «Общее КЖ» (с $3,5 \pm 0,4$ до $4,2 \pm 0,3$ баллов, $p < 0,05$). У пациентов с отсутствием холодовой ГДП через год наблюдения стабилизировалось эмоциональное состояние, положительная динамика в общем КЖ была достоверной по шкале эмоций (РЭ с $30,0 \pm 11,6$ до $65,7 \pm 11,0$ баллов, $p < 0,05$) и в специфическом КЖ – по шкале «Активность» (с $3,9 \pm 0,4$ до $4,4 \pm 0,4$, $p < 0,05$). Уровень контроля над заболеванием в этой группе больных достоверно увеличился (с $11,9 \pm 1,6$ до $14,3 \pm 1,2$ баллов, $p < 0,05$).

По данным психологического тестирования с использованием шкалы HADS, исследуемые пациенты были организованы в две группы: с наличием и отсутствием тревожно-депрессивных расстройств. В обеих группах отмечена положительная динамика в оценке сферы социальной активности (СА) по вопроснику SF-36: уменьшались проблемы эмоциональной и физической способности к общению с другими людьми. Применение специального вопросника AQLQ показало существенное улучшение годовой динамики общего КЖ (с $4,1 \pm 0,3$ до $4,8 \pm 0,3$ баллов, $p < 0,05$) в группе пациентов без тревоги и депрессии по сравнению с группой больных, имевших психологические проблемы.

С целью разработки способа прогнозирования КЖ все больные были разделены на две группы по данным годичной динамики КЖ: в первую вошли пациенты, у которых общее КЖ улучшилось, во вторую – у которых КЖ не изменилось или ухудшилось. В результате проведенного дискриминантного анализа определены предикторы улучшения КЖ в течение года у больных БА на фоне базисной терапии ингаляционными стероидами и их комбинацией с длительно действующими β_2 -агонистами. Дискриминантное уравнение имеет вид:

$$Д = 6,234 \times ОС + 2,274 \times Т,$$

где Д – дискриминантная функция, ОС – значение шкалы «Окружающая среда» по вопроснику SF-36, Т – уровень тревоги по вопроснику HADS.

Граничное значение дискриминантной функции составляет 45,97. При значении дискриминантной функции выше граничного прогнозируется улучшение КЖ в течение года с точностью 78%.

Многолетняя динамика связанного со здоровьем качества жизни больных бронхиальной астмой

Под динамическим наблюдением в течение 7,5-10 лет находились 32 больных лёгкой и среднетяжелой БА (21 женщин и 11 мужчин). Все больные получали стандартную базисную терапию, соответствующую рекомендациям GINA. 13 человек включены в группу с наличием холодовой ГДП, и у 19 пациентов ее не было выявлено. В основу оценки кооперативности пациентов была положена частота состоявшихся плановых визитов в клинику за всё время наблюдения. На этом основании сформированы 2 группы: с низкой кооперативностью - от 6 до 16 визитов включительно, с высокой кооперативностью - свыше 16 визитов.

За период наблюдения в общей группе обследованных пациентов произошло изменение степени тяжести БА. Так, частота легкого течения достоверно уменьшилась с 25 до 12 ($\chi^2=9,22$; $p<0,01$), а среднетяжёлого - возросла с 7 до 20 ($\chi^2=5,77$; $p<0,05$). Уровень контроля над заболеванием достоверно вырос с $13,2\pm 1,0$ до $19,7\pm 1,1$ баллов АСТ ($p=0,00003$). ОФВ₁ в среднем по группе достоверно не изменился к концу наблюдения ($90,1\pm 3,3$ и $89,5\pm 3,1\%$, $p=0,1653$).

Многолетняя динамика показателей КЖ, по данным вопросника SF-36, в общей группе пациентов продемонстрировала достоверное ухудшение лишь в домене социальной активности (СА) (с $69,8\pm 4,3$ до $49,0\pm 2,6$ баллов, $0,0002$), по остальным доменам достоверных различий в самооценке общего КЖ не было выявлено. При этом установлена отрицательная корреляция СА с величиной ОФВ₁ в процентах от должного ($r=-0,39$; $p=0,0391$), отсутствовавшая в начале наблюдения.

Специальный вопросник AQLQ обнаружил достоверную положительную динамику по шкалам «Активность», «Симптомы» и «Общее КЖ» (рис. 7). К концу наблюдения сформировалась зависимость всех доменов специфического КЖ от уровня контроля астмы: «Активности» ($r=0,45$; $p=0,0091$), «Симптомов» ($r=0,63$; $p=0,0001$), «Эмоций» ($r=0,42$; $p=0,0173$), «Окружающей среды» ($r=0,43$; $p=0,0129$), «Общего качества жизни» ($r=0,51$; $p=0,0026$). Из шкал вопросника SF-36 лишь ФА оказалась зависимой от уровня контроля болезни ($r=0,54$; $p=0,0015$).

Полученные результаты демонстрируют, что длительная адекватная фармакологическая коррекция астмы обеспечивает положительную самооценку пребывания в болезни и достоверно снижает уровни тревоги (с $8,9\pm 1,2$ до $5,7\pm 1,6$ баллов, $p=0,0325$) и депрессии (с $5,9\pm 0,8$ до $2,8\pm 0,5$ баллов, $p=0,0025$).

Поскольку уровень контроля астмы к концу наблюдения прямо коррелировал с числом визитов к врачу ($r=0,57$; $p=0,0007$), предпринята попытка проследить зависимость многолетней динамики КЖ от кооперативности больных БА. Для этого вся совокупность обследованных пациентов была разделена на 2 группы в зависимости от приверженности к плановым посещениям врача.

Изучение многолетней динамики в группе больных с высокой кооперативностью продемонстрировало существенную стабилизацию психологического здоровья, выразившуюся в снижении показателей тревоги (с $9,1\pm 1,2$ до $4,6\pm 0,9$ баллов, $p=0,0290$) и депрессии (с $5,9\pm 1,2$ до $2,3\pm 0,7$ баллов, $p=0,0272$). При оценке общего КЖ по большинству шкал вопросника SF-36, за исключением

СА, не было выявлено достоверной динамики. Различий в специфическом КЖ (вопросник AQLQ), по результатам многолетней динамики, также не обнаружено. При сравнительной оценке контроля над заболеванием отмечен его достоверный рост с $14,3 \pm 1,4$ до $21,6 \pm 0,6$ баллов АСТ ($p=0,0004$).

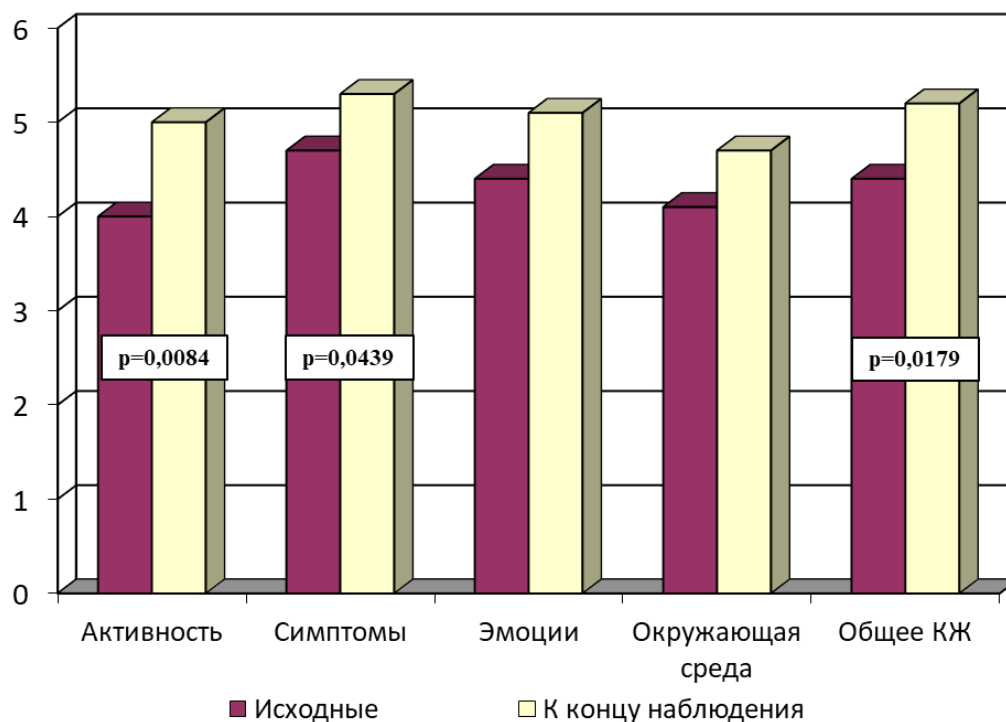


Рисунок 7 – Многолетняя динамика специфического качества жизни больных БА, по данным вопросника AQLQ.

Более выраженные изменения в динамике КЖ произошли в группе некооперативных пациентов. Длительная динамика специфического КЖ продемонстрировала ухудшение по шкалам «Активность» (с $5,3 \pm 0,3$ до $4,2 \pm 0,2$ баллов, $p=0,0330$) и «Эмоции» (с $5,1 \pm 0,4$ до $3,9 \pm 0,4$ баллов, $p=0,0334$). Показатель тревоги в этой группе в среднем сохранялся на субклинической ступени ($7,4 \pm 0,8$ и $8,2 \pm 1,8$ баллов, соответственно, $p=0,7112$). Уровень депрессии к окончанию наблюдения стал достоверно выше (с $2,2 \pm 0,5$ до $4,2 \pm 0,6$ баллов, $p=0,0354$). Уровень контроля над астмой в группе некооперативных больных снизился с $18,5 \pm 1,8$ до $12,2 \pm 1,1$ баллов АСТ ($p=0,0022$). Таким образом, низкая кооперативность снижает показатели специфического КЖ, препятствует контролю над заболеванием и формирует негативный эмоциональный фон.

С целью изучения влияния холодовой ГДП на КЖ при длительном пребывании в болезни, проведено сравнение групп больных с её наличием и отсутствием. В группе с наличием холодовой ГДП частота лёгкого течения достоверно уменьшилась с 11 до 2 ($\chi^2=9,85$; $p<0,01$), а среднетяжёлого достоверно возросла с 3 до 10 ($\chi^2=5,54$; $p<0,05$). У больных без холодовой ГДП достоверных динамических изменений по частоте распределения лёгкого ($\chi^2=0,42$; $p>0,05$) и среднетяжёлого течения БА ($\chi^2=0,42$; $p>0,05$) не выявлено.

В специфическом КЖ больных с холодовой ГДП изменилась субъективная оценка повседневной активности (с $4,0 \pm 0,2$ до $5,4 \pm 0,4$ баллов, $p=0,0183$). По данным AQLQ, степень её ограничения к окончанию наблюдения была мини-

мальной или вообще отсутствовала. У респондентов данной группы существенно стабилизировался эмоциональный фон: уровень депрессии снизился с $6,7 \pm 1,5$ до $2,3 \pm 0,4$ баллов ($p=0,04193$), уровень тревоги - с $10,6 \pm 2,0$ до $5,6 \pm 1,0$ баллов ($p=0,06475$). Это отразилось на уровне контроля над заболеванием, который достоверно вырос с $14,3 \pm 1,6$ до $20,7 \pm 1,3$ баллов АСТ ($p=0,00612$).

Наличие холодовой ГДП ставило в прямую зависимость достижение нового, более высокого уровня контроля над болезнью от кооперативности пациентов. Об этом свидетельствовала прямая корреляция числа баллов АСТ с количеством визитов к врачу за длительный период наблюдений ($r=0,58$, $p=0,0493$). При этом установлена обратная корреляция числа визитов с уровнем тревоги к концу наблюдения ($r=-0,60$, $p=0,0390$) и РЭ ($r=-0,77$, $p=0,0036$), отражавшая тесную взаимосвязь долговременных изменений эмоционального состояния пациентов с холодовой ГДП с их кооперативностью.

Полученные данные свидетельствуют, что многолетняя динамика КЖ существенно зависит от кооперативности пациентов и наличия холодовой ГДП. Длительная высокая приверженность больных БА к лечению, дисциплина и соблюдение врачебных рекомендаций стабилизируют психоэмоциональное состояние и обеспечивают многолетнее повышение контроля над заболеванием. Исследование показало, что вопросник AQLQ более чувствителен в оценке многолетних изменений КЖ по сравнению с вопросником SF-36.

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БА И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

Нами отобраны и проанализированы 15 наиболее значимых эндогенных и экзогенных факторов, формирующих КЖ больных БА. Анализ их разносторонних связей с отдельными сторонами КЖ свидетельствует о том, что наибольшее влияние оказывает ГДП различной модальности, а также такие эндогенные и экзогенные факторы как фиксированная обструкция, курение, терапия, избыточный вес, тревога и депрессия, кооперативность.

Следует учесть, что КЖ у больных БА - это системообразующий показатель, сформированный в результате воздействия комплекса эндогенных и экзогенных факторов и отражающий уровень функционирования пациента в различных сферах его жизнедеятельности. В связанном со здоровьем общем КЖ, оцениваемым по вопроснику SF-36, самое выраженное факторное влияние пришлось на физический компонент жизнедеятельности - 42% связей. Менее выражено воздействие на социальную сторону - 38% связей. Критерии КЖ, характеризующие ментальную сферу, оказались подверженными влиянию примерно 20% эндо- и экзогенных факторов. Ни по одному из доменов общего КЖ не прослеживалось связей с паттерном воспаления и наличием гиперосмотической ГДП.

Критерии болезнь-специфического КЖ, оцениваемого по специальному вопроснику AQLQ, в одинаковой степени отвечали на воздействие тех или иных факторов. При этом общее количество факторов, которые можно было оценить с использованием данного вопросника, было существенно меньшим, чем при использовании SF-36. Так, за рамками тестовых возможностей AQLQ оказались такие факторы как генетическая предрасположенность, гендерный

фактор, ГДП на физическую нагрузку и место постоянного проживания.

Использование методологии системного анализа позволило не только раскрыть механизмы зависимости КЖ от совокупности эндо- и экзогенных факторов, но и установить значительный предиктивный потенциал параметров связанного со здоровьем КЖ в прогнозировании контроля над БА и эффективности базисной терапии. Оценка контроля астмы основывается на субъективной информации, идущей от пациента, которая приближена к оценке связанного со здоровьем КЖ. Последнее представляет собой существенно более широкую концепцию, отражающую влияние на здоровье человека совокупности социальных, физических и психологических факторов.

Нами с использованием инструментов корреляционно-регрессионного и дискриминантного анализа разработан ряд прогностических моделей, позволяющих с достаточной для клинических целей точностью дифференцированно прогнозировать КЖ и отдельные его составляющие, дифференцированно прогнозировать контроль БА по параметрам общего и специфического КЖ во взаимосвязи с показателями вентиляционной функции легких, тревоги и депрессии в зависимости от места постоянного жительства (сельское или городское), табакокурения и других факторов. Продемонстрирована высокая результативность дискриминантных моделей, построенных по доменам общего и специального вопросников, в выявлении осмотической ГДП, что существенно расширяет диагностические возможности при отсутствии возможности применения бронхопровокационной пробы с ингаляцией дистиллированной воды.

Важное клиническое значение могут иметь разработанные математические модели, обеспечивающие прогноз эффективности того или иного вида базисной терапии на основе оценки параметров КЖ, а также прогноз улучшения КЖ больных БА в течение года при проведении стандартной базисной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Комплекс наследственных, климатических, социальных, структурно-функциональных, клинических и психологических факторов оказывает полимодальное влияние на общие и связанные со здоровьем параметры КЖ у больных БА. Измерение связанного со здоровьем КЖ обеспечивает полноценный индивидуальный мониторинг состояния пациента, является важным для оценки текущего состояния, динамики заболевания и может служить одним из критериев выбора персонифицированной терапии БА, способствующей повышению контроля над заболеванием.

2. Фенотип БА с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и осмотической стимулы характеризуется значимыми изменениями в связанном со здоровьем КЖ, степень выраженности которых зависит от модальности измененной реактивности и погодно-климатических различий в контрастные сезоны года. Наибольшее влияние на КЖ оказывает холодовая ГДП, характеризующаяся длительным действием сезонного триггера. ГДП на физическую нагрузку, ассоциированная с изменением температуры и осмолярности слизистой при гипервентиляции, сопровождается минимальными изменениями КЖ вследствие возможности произвольного регулирования длительности и интенсивности нагрузки.

3. Наследственные детерминанты в виде ОНП гена *TRPM8* формируют негативную оценку общего здоровья, снижают физическое функционирование, оказывают влияние на специфическое КЖ, ассоциированное с функцией внешнего дыхания у больных БА с холодовой ГДП. Увеличение нейтрофильного компонента воспаления у больных БА ухудшает самооценку специфического КЖ и снижает контроль за заболеванием.

4. Ожирение достоверно снижает уровень общего и специфического КЖ больных БА, главным образом, в сферах физического и социального функционирования. Негативное влияние избыточной массы тела на связанное со здоровьем КЖ ассоциировано с нарастанием тревоги и депрессии у больных БА.

5. Наличие признаков фиксированной обструкции дыхательных путей у больных БА снижает все компоненты общего и специфического КЖ. Альянс с курением и депрессией у таких больных препятствует достижению контроля над заболеванием. Табакокурение является самостоятельным экзогенным фактором снижения уровня общего и специфического КЖ больных БА в сферах физического, психического и социального функционирования. Негативное влияние табакокурения на КЖ больных БА зависит от проходимости дистальных бронхов и в значительной степени опосредуется нарушениями в эмоциональной сфере. Прекращение табакокурения сопровождается достоверным улучшением КЖ и стабилизацией психоэмоционального состояния больных БА.

6. У больных легкой и среднетяжелой БА имеются отчетливые гендерно-специфические особенности связанного со здоровьем КЖ. Больные женского пола характеризуются более низким уровнем общего КЖ и неблагоприятным психоэмоциональным фоном, влияющим как на контроль над заболеванием, так и на формирование общего КЖ. У мужчин первоочередное влияние на формирование КЖ оказывают проблемы физического функционирования.

7. У больных БА существуют социально обусловленные различия в КЖ, зависящие от условий проживания в сельской или городской местности. Бремя болезни оказывает более существенное негативное влияние на КЖ сельских жителей. Физический дискомфорт жители сельской местности подавляют необоснованным применением короткодействующих бронхолитиков. Сельские респонденты чаще демонстрируют эмоциональную нестабильность с преобладанием тревожности и ментальную индифферентность, о чем свидетельствовало отсутствие ряда корреляционных связей с доменами КЖ.

8. Годовая динамика КЖ у больных БА в условиях проведения поддерживающей базисной терапии ингаляционными стероидами и их комбинацией с длительно действующими β_2 -агонистами зависит от уровня кооперативности, наличия холодовой ГДП и тревожно-депрессивных расстройств. Наличие психоэмоциональных проблем в течение года поддерживает стабильно низкий уровень общего и специфического КЖ и препятствует достижению контроля над заболеванием.

9. Долговременная динамика контроля астмы и КЖ зависит от кооперативности пациентов и связана с изменениями в эмоциональной сфере. Длительная высокая приверженность больных БА к лечению, дисциплина и соблюдение врачебных рекомендаций стабилизируют психоэмоциональное состояние,

обеспечивают многолетнее повышение контроля над заболеванием и улучшение специфического КЖ. Общий тренд уменьшения социальной активности у длительно болеющих астмой является компенсаторным механизмом поддержания других видов активности и адекватной самооценки длительного пребывания в болезни. Наличие холодной ГДП приводит к более значительной потере социальных связей. Вопросник AQLQ более чувствителен в оценке многолетних изменений связанного со здоровьем КЖ по сравнению с вопросником SF-36.

10. С использованием методологии системного анализа разработаны математические модели, обеспечивающие прогнозирование КЖ больных БА и его динамики при проведении базисной терапии, контроля над заболеванием, эффективности различных видов базисной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для построения персонифицированных программ вторичной профилактики БА, выбора адекватной базисной терапии и прогнозирования контроля над заболеванием рекомендуется проводить оценку связанного со здоровьем КЖ с использованием вопросников SF-36 и AQLQ, а также эмоционального состояния пациента с помощью шкалы HADS.

2. Для улучшения КЖ больных БА рекомендуется коррекция модифицируемых эндогенных и экзогенных факторов, в том числе, снижение веса при ожирении, прекращение курения, подбор адекватной контролирующей терапии БА, устранение тревоги и депрессии, повышение кооперативности пациентов, ограничение контакта с триггерами бронхоконстрикции в соответствующие сезоны года в зависимости от вида гиперреактивности дыхательных путей.

3. Для прогнозирования параметра «Общее КЖ» (по вопроснику AQLQ) рекомендуется использовать следующее уравнение:

$$\text{Общее КЖ} = 3,9 = 0,082 \times \text{АСТ} + 0,095 \times \text{Тревога} + 0,0038 \times \Delta\text{ОФВ}_{1\text{дв}},$$

где Общее КЖ – домен вопросника AQLQ, АСТ – значение теста контроля над астмой, Тревога – значение по вопроснику HADS, $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{дв}}$ – падение ОФВ_1 (в % к исходному) в ответ на бронхопровокационную пробу ИДВ.

Влияние окружающей среды на ограничение жизнедеятельности больных БА рекомендуется прогнозировать с помощью следующей регрессионной модели:

$$\text{Окружающая среда} = 2,3 + 0,13 \times \text{АСТ} + 0,019 \times \Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}},$$

где Окружающая среда – соответствующий домен вопросника AQLQ, АСТ – значение теста контроля над астмой, $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}}$ – падение ОФВ_1 (в % к исходному) в ответ на бронхопровокационную пробу ИГХВ.

Влияние симптомов болезни на ограничение жизнедеятельности можно прогнозировать решением уравнения:

$$\text{Симптомы} = 2,4 + 0,12 \times \text{АСТ} - 0,0034 \times \Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}},$$

где Симптомы - соответствующий домен вопросника AQLQ, АСТ – значение теста контроля над астмой, $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}}$ – падение ОФВ_1 (в % к исходному) в ответ на бронхопровокационную пробу ИГХВ.

Физический аспект КЖ прогнозируется следующим уравнением:

$$\Phi A = 69 + 1,1 \times \text{ACT} - 1,7 \times \text{Тревога} + 0,026 \times \Delta \text{ОФВ}_{1\text{хв}},$$

где ΦA – соответствующий домен вопросника SF-36, ACT – значение теста контроля над астмой, Тревога – значение по вопроснику HADS, $\Delta \text{ОФВ}_{1\text{хв}}$ – падение ОФВ_1 (в % к исходному) в ответ на бронхопровокационную пробу ИГХВ.

4. Для прогнозирования уровня контроля БА (в виде значения ACT) рекомендуется использование регрессионного уравнения:

$$\text{ACT} = 3.22 + 0.61 \times \text{ОФВ}_1 + 0.033 \times \Phi A + 0.69 \times \text{Симптомы} + \\ + 0.22 \times \text{Эмоции} + 0.045 \times \text{Окружающая среда} + 0.8 \times \text{общее КЖ},$$

где ACT – уровень контроля над астмой по тесту ACT (в баллах), ОФВ_1 – объем форсированного выдоха за 1 сек. (в л/с), ΦA – домен физической активности по вопроснику SF-36, Симптомы, Эмоции, Окружающая среда и Общее КЖ – домены вопросника AQLQ (в баллах).

5. Для дифференцированного прогнозирования уровня контроля над астмой у жителей городской и сельской местности рекомендуется использование следующих регрессионных уравнений:

для городских жителей

$$\text{ACT} = 4,2 + 1,9 \times \text{общее КЖ} + 0,047 \times \Phi A - 0,12 \times \text{ИК}$$

для сельских жителей

$$\text{ACT} = 6,9 + 0,41 \times \text{общее КЖ} + 1,1 \times \text{С} + 0,41 \times \text{ОС}$$

6. Для прогнозирования уровня контроля над БА по параметрам специфического КЖ у больных с гиперосмотической ГДП рекомендуется использование регрессионного уравнения:

$$\text{ACT} = 5,0 + 0,81 \times \text{Симптомы} + 1,5 \times \text{Эмоции},$$

где ACT – уровень контроля астмы по вопроснику Asthma Control Test (в баллах), Симптомы и Эмоции – соответствующие домены вопросника AQLQ (в баллах). Регрессия значима с вероятностью 99,9%.

7. Для прогнозирования динамики КЖ в течение года у больных БА на фоне базисной терапии ингаляционными стероидами и их комбинацией с длительно действующими β_2 -агонистами рекомендуется использование дискриминантного уравнения:

$$D = 6.234 \times \text{ОС} + 2,274 \times T,$$

где D – дискриминантная функция, ОС – значение шкалы «Окружающая среда» по вопроснику SF-36, T – уровень тревоги по вопроснику HADS.

Граничное значение дискриминантной функции составляет 45,97. При значении дискриминантной функции выше граничного прогнозируется улучшение КЖ в течение года с точностью 78%.

8. Для прогнозирования эффективности базисной терапии БА экстрамелкодисперсным беклометазона дипропионатом/формотерола фумаратом рекомендуется использование дискриминантного уравнения:

$$D = -1,252 \times \text{Симптомы} + 1,398 \times \text{Эмоции} + 2,353 \times \text{Общее КЖ},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой равно -10,74.

При D больше -10,74 прогнозируется недостижение контроля над заболеванием у больных БА в течение 3 месяцев терапии. Вероятность ошибочной классификации при прогнозировании отсутствия контроля заболевания 15,0%.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

1. Perelman N.L., Perelman J.M., Kolosov V.P. Relationship between the quality of life and control achieving in asthmatics with cold airway hyperresponsiveness // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 38, Suppl. 55: P524. P.74s-74s.
2. Perelman N.L., Kolosov V.P. Influence of anxiety on the quality of life of people of bronchial asthma (BA) // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 40, suppl. 56: P506. P. 72s-73s.
3. Перельман Н.Л. Взаимосвязь качества жизни и кооперативности больных бронхиальной астмой // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2012. Вып. 45. С.19-23.
4. Perelman N.L., Kolosov V.P., Perelman J.M. One year dynamics of life quality depending on the adherence to therapy in patients with bronchial asthma // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 42, suppl. 57: P2131. P. 427s-427s.
5. Perelman N.L., Kolosov V.P. Five-year dynamics of general and specific quality of life in asthmatics with cold airway hyperresponsiveness (CAH) // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol.44, suppl.58: 4005.
6. Перельман Н.Л., Колосов В.П. Особенности годовой динамики связанного со здоровьем качества жизни у больных бронхиальной астмой // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2014. Вып. 52. С.23-28.
7. Перельман Н.Л. Влияние табакокурения на связанное со здоровьем качество жизни у больных бронхиальной астмой // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2014. Вып. 53. С.30-35.
8. Перельман Н.Л. Изменения связанного со здоровьем качества жизни у больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2015. Вып. 57. С.15-19.
9. Perelman N.L., Kolosov V.P., Perelman J.M., Naryshkina S.V. The influence of smoking on health related quality of life in asthmatics // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol. 46, suppl. 59: PA5026. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA5026
10. Перельман Н.Л. Качество жизни у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2016. Вып. 59. С.16-20.
11. Perelman N.L., Perelman J.M., Kolosov V.P., Naryshkina S.V. Quality of life in asthmatics with osmotic airway hyperresponsiveness (AHR) // *Eur. Respir. J.* 2016. Vol. 48, suppl. 60: PA3378. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA3378
12. Перельман Н.Л. Сезонные особенности качества жизни у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2016. Вып. 61. С. 25-30.
13. Перельман Н.Л. Особенности качества жизни у больных бронхиальной астмой с гиперосмотической гиперреактивностью дыхательных путей // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2017. Вып. 63. С. 21-26.
14. Перельман Н.Л., Нахамчен Л.Г. Особенности качества жизни у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на физическую нагрузку // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2017. Вып. 64.

C. 8-13.

15. Perelman J.M., Perelman N.L. Seasonal dynamics of the quality of life of asthmatics with osmotic airway hyperresponsiveness // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol. 50, suppl. 61: PA4771. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA4771

16. Perelman J., Perelman N. Features of the quality of life in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction // *Respirology*. 2017. Vol. 22, suppl. 3. P. 163-163. doi: 10.1111/resp.13207_209

17. Перельман Н.Л., Колосов В.П. Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой // *Пульмонология*. 2018. Т. 28, №6. С. 708–714. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-708-714

18. Perelman J.M., Perelman N.L. Features of long-term dynamics of health-related quality of life in patients with asthma // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018. Vol. 197: A4828. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A4828

19. Perelman N., Prikhodko A., Nakhmchen L. Dependence of quality of life on cellular patterns of inflammation in asthma patients // *Eur. Respir. J.* 2018. Vol. 52, suppl. 62: PA3959. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3959

20. Perelman N., Bezrukov N. The modelling of correlation between internal and external factors on self-assessment of environmental impact on health-related quality of life in patients with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. Vol. 199: A3027. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A3027

21. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Ушакова Е.В., Перельман Н.Л., Афанасьева Е.Ю., Кочегарова Е.Ю., Ошур Л.Ю. Сравнительная оценка противовоспалительной эффективности терапии бронхиальной астмы комбинированными ингаляционными препаратами у больных с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019. Вып. 72. С. 16-25. doi: 10.12737/article_5d09d558b64c42.24831131

22. Перельман Н.Л. История и методологические основания представлений о качестве жизни // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019. Вып. 72. С. 112-119. doi: 10.12737/article_5d0ad216a56793.64561711

23. Perelman N., Prikhodko A.G., Kochegarova E.Y., Oshur L.Y., Afanaseva E.Y. Influence of controller therapy with extrafine beclometasone/formoterol on the quality of life of asthma patients with cold and/or osmotic airway hyperresponsiveness // *Eur. Respir. J.* 2019. Vol. 54, suppl. 63: PA2544. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2544

24. Kochegarova E.Y., Prikhodko A.G., Perelman J.M., Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perelman N.L., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Changes in the cellular composition of induced sputum in patients with asthma-COPD overlap // *Eur. Respir. J.* 2019. Vol. 54, suppl. 63: PA2627. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2627

25. Perelman N.L., Kochegarova E.Yu., Perelman J.M. Health related quality of life in patients with asthma with fixed airflow limitation // *Respirology*. 2019. Vol. 24, №S2. P. 196-196. doi: 10.1111/resp.13700_312

26. Perelman N.L., Kolosov V.P. Gender determinants of health-related quality of life in asthma patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol. 201: A4766.

doi: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A4766

27. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Н.Л., Афанасьева Е.Ю., Кочегарова Е.Ю., Ошур Л.Ю., Перельман Ю.М. Возможности достижения контроля бронхиальной астмы при базисной терапии экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом: открытое наблюдательное проспективное исследование // Фарматека. 2020. №10. С. 80-87. doi: 10.18565/pharmateca.2020.10.80-87

28. Perelman N.L., Perelman J.M. Quality of life features in patients with asthma in urban and rural areas // Eur. Respir. J. 2020. Vol. 56, suppl. 64: 1297. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.1297

29. Перельман Н.Л. Сравнительная характеристика качества жизни больных бронхиальной астмой с различными типами гиперреактивности дыхательных путей на физические стимулы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 81. С. 55-61. doi: 10.36604/1998-5029-2021-81-55-61

30. Perelman N.L. Quality of life in asthma patients with various types of airway hyperresponsiveness to physical stimuli // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2021. Vol. 203: A1560. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A1560

31. Perelman J.M., Prikhodko A.G., Kochegarova E.Y., Oshur L.Y., Afanaseva E.Y., Perelman N.L. Effect of smoking on effectiveness of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate in patients with asthma with cold and osmotic airway hyperresponsiveness // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2021. Vol. 203: A1450. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A1450

32. Перельман Н.Л. Гендерно-специфический анализ формирования качества жизни у больных лёгкой и среднетяжелой бронхиальной астмой // Дальневосточный медицинский журнал. 2022. №2. С. 15-19.

33. Перельман Н.Л. Влияние коморбидной патологии на качество жизни больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 84. С. 8-14.

34. Perelman N.L. Single nucleotide polymorphisms of *TRPM8* gene as predictors of quality of life in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022. Vol. 205: A4330. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A4330

Публикации в других научных изданиях

1. Перельман Н.Л. Табакокурение и связанное со здоровьем качество жизни у больных бронхиальной астмой // XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса. М.: ДизайнПресс, 2014. С. 40-40.

2. Перельман Н.Л. Системный анализ связанного со здоровьем качества жизни у курящих больных бронхиальной астмой // Системный анализ в медицине (САМ 2014): Материалы VIII международной научной конференции. Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 2014. С. 254-259.

3. Перельман Н.Л. Влияние базисной терапии бронхиальной астмы с использованием монтелукаста на качество жизни больных с холодовой гиперре-

активностью дыхательных путей // Материалы VI Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с международным участием). Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 2015. С. 61-64.

4. Перельман Н.Л. Системный анализ качества жизни у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на осмотический стимул // Материалы X международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2016). Благовещенск, 2016. С. 105-107.

5. Перельман Н.Л. Сезонная динамика общего и специфического качества жизни у больных бронхиальной астмой с флюктуирующей холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Материалы VII съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. Благовещенск, 2017. С. 91-95.

6. Перельман Н.Л., Безруков Н.С. Системный анализ взаимосвязи контроля бронхиальной астмы и параметров связанного со здоровьем качества жизни // Материалы XII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2018). Благовещенск, 2018. С. 125-129. doi: 10.12737/conferencearticle_5bdaacdcb1e5b3.51413757

7. Перельман Н.Л., Приходько А.Г., Кочегарова Е.Ю., Ошур Л.Ю., Афанасьева Е.Ю. Влияние базисной терапии бронхиальной астмы экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом на качество жизни больных с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // Материалы VIII Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. Благовещенск, 2019. С. 45-49.

8. Перельман Н.Л. Прогнозирование эффективности базисной терапии бронхиальной астмы экстрамелкодисперсным беклометазона дипропионатом/формотерола фумаратом // Материалы XIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2019). Благовещенск, 2019. С. 126-129.

9. Перельман Н.Л. Прогнозирование контроля бронхиальной астмы в зависимости от условий проживания и качества жизни // Материалы XV международной научной конференции «Системный анализ в медицине», Благовещенск, 14–15 октября 2021 года. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2021. С. 77-80.

10. Перельман Н.Л. Качество жизни у больных бронхиальной астмой в зависимости от вида гиперреактивности дыхательных путей // Материалы IX Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2021. С. 113-117.

Объекты интеллектуальной собственности

1. Клинико-функциональные данные, показатели качества жизни и эмоционального статуса у больных бронхиальной астмой / Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2018620743 / Перельман Н.Л., Нахамчен Л.Г., Приходько А.Г.; правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания». – Заявка №2018620164, заявл. 09.02.2018 г., зарегистрировано в Реестре баз данных 23.05.2018.

2. Клинико-функциональные данные, показатели качества жизни и эмоци-

онального статуса у городских и сельских жителей больных бронхиальной астмой / Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621142 / Перельман Н.Л., Нахамчен Л.Г., Приходько А.Г.; правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания». - Заявка №2022620944, заявл. 05.05.2022 г., зарегистрировано в Реестре баз данных 19.05.2022.

3. Программа прогнозирования уровня контроля бронхиальной астмы по параметрам спирометрии форсированного выдоха, общего и специфического качества жизни / Перельман Н.Л., Безруков Н.С. – Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022660460. – Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 03.06.2022 г.

Список сокращений и обозначений

Б	- боль
БА	- бронхиальная астма
ГДП	- гиперреактивность дыхательных путей
ДНЦ ФПД	- Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
ЖС	- жизнеспособность
ИГХВ	- изокапническая гипервентиляция холодным воздухом
КЖ	- качество жизни
МОС ₅₀	- мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ
МОС ₇₅	- мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ
ОЗ	- общее здоровье
ОНП	- однонуклеотидный полиморфизм
ОФВ ₁	- объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПОС	- пиковая объемная скорость выдоха
ПСВ	- пиковая скорость выдоха по данным пикфлоуметрии
ПЗ	- психическое здоровье
РФ	- роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности
РЭ	- роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности
СА	- социальная активность
СОС ₂₅₋₇₅	- средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ
ФА	- физическая активность
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
АСТ	- тест по контролю над астмой
HADS	- Госпитальная шкала тревоги и депрессии
mMRC	- шкала оценки одышки