

На правах рукописи

Косяков Алексей Викторович

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Якушин Сергей Степанович**

Официальные оппоненты:

Трофимов Василий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой

Будневский Андрей Валериевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Песков О.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – актуальная проблема современного здравоохранения. Заболевание характеризуется частично необратимым ограничением потока воздуха в дыхательных путях, прогрессирующим с течением времени (Айсанов З.Р. и др., 2017; Singh D. et al., 2019).

В последние годы в оценке функционального статуса пациента с ХОБЛ помимо основных респираторных нарушений обращается внимание на системные эффекты заболевания (Мещерякова Н. Н. и др., 2015; Шамсутдинова Н.Г. и др., 2018). В частности, вследствие развития гипоксии, преобладания ацидоза на тканевом и системном уровнях, гиперкапнии на разных этапах заболевания может развиваться дисфункция скелетной мускулатуры, что приводит к уменьшению физической работоспособности и снижению толерантности к физической нагрузке (Barreiro E. Et al., 2018). Известно, что, например, определение толерантности к физической нагрузке с использованием 6-минутного шагового теста (6МШТ) имеет важное значение в оценке прогноза заболевания (Beatty A.L. et al., 2012), а проведение нагрузочных проб (тест с ходьбой) определяет более высокий риск летального исхода по показателям сатурации крови кислородом (Crisafulli E. et al., 2013).

При ХОБЛ одним из важных системных эффектов заболевания является нарушение функции нижних конечностей, что также приводит к снижению толерантности к физической нагрузке и качества жизни пациентов. В связи с этим большое значение приобретает оценка состояния периферической мускулатуры с использованием 6МШТ (Чикина С.Ю., 2015).

Наконец, к одному из методов оценки функционального статуса пациентов с ХОБЛ относят определение параметров variability ритма сердца (VSR), что отражает работу всех регуляторных систем организма, является способом анализа механизмов регуляции физиологических функций, нейрогуморальной сердечной регуляции, отражает соотношение между

активностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной регуляции (Баевский Р.М., 2004). При изучении вегетативного статуса пациентов с ХОБЛ, согласно принятым стандартам измерения и физиологической интерпретации (Malik. M. et al., 1996), было установлено наличие дисбаланса с преобладанием активности симпатической нервной системы, наиболее выраженное у лиц с проявлениями бронхиальной обструкции (Бубнова М.А. и др., 2020; Heindl S. et al., 2001).

В настоящее время в клинику начинает вводиться новая физиологическая терминология эргорефлекса, сущность которого заключается в передаче нервными окончаниями (эргорецепторами) афферентной импульсации от скелетной мускулатуры, поддержании определенного уровня легочной вентиляции, выброса крови из сердца в систолу и сосудистого тонуса на адекватном уровне. Роль эргорефлекса заключается в регулировании активности симпатического отдела ВНС, усилении легочной вентиляции, вазоконстрикции в неработающих мышцах конечностей, участии в перераспределении крови, насыщенной кислородом, к работающим скелетным мышцам (Costes F. et al., 2004; Sharma S. et al., 2012). У пациентов, страдающих хроническими формами заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гиперактивация эргорецепторов может быть стойким источником усиления влияния симпатической нервной системы (Costes F. et al., 2004; Li J. et al., 2004; Fisher JP., 2014).

Таким образом, механизмы эргорефлекса могут играть одну из ключевых ролей в развитии симптомов и механизмов компенсации функциональных нарушений у пациентов с ХОБЛ. Подобных комплексных работ в доступной литературе мы не встретили, а изучение функциональных нарушений в сопоставлении с оценкой вегетативного статуса и толерантности к физической нагрузке является актуальным и послужило основанием для нашей работы.

Цель исследования

Усовершенствование диагностики функциональных нарушений при ХОБЛ на основе нового комплексного клинично-инструментального подхода.

Задачи исследования

1. Оценка теста 6-минутной ходьбы и пульсоксиметрии во время всего тестирования и изучение возможных взаимоотношений с тяжестью ХОБЛ.
2. Изучить показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с ХОБЛ для оценки возможности использования вариабельности сердечного ритма при определении эргорефлекса.
3. Выполнение пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией в оценке эргорефлекса по данным вариабельности сердечного ритма у пациентов с ХОБЛ.
4. Определение взаимоотношений данных шкал и опросников и показателей спирометрии, 6-минутного шагового теста, вариабельности сердечного ритма у пациентов с ХОБЛ для уточнения новых возможностей в оценке функциональных нарушений.

Научная новизна

1. Впервые показана связь показателей ВСП у пациентов с ХОБЛ с данными 6МШТ и спирометрией, при этом с увеличением дистанции за время 6МШТ отмечено уменьшение напряжения регуляторных механизмов (по индексу ПАРС) у таких пациентов.
2. Изучен и предложен новый неинвазивный и информативный метод оценки эргорефлекса по показателям ВСП, который продемонстрировал гиперактивность эргорефлекса у пациентов с ХОБЛ.
3. Данные пульсоксиметрии, полученные за время всего нагрузочного тестирования, определяют снижение сатурации, не отмечаемое в состоянии покоя, позволяют пересмотреть функциональный статус пациентов с ХОБЛ.

Теоретическая значимость работы

Результаты исследования расширяют представления о характере субъективной симптоматики у больных ХОБЛ, роли эргорефлекса в регуляции адаптации респираторной и сердечно-сосудистой систем к физическим нагрузкам.

Полученные данные расширяют представление о вегетативном дисбалансе у больных ХОБЛ, взаимоотношении показателей спирометрии, ВСР и активности эргорефлекса с показателями 6МШТ у больных ХОБЛ.

Практическая значимость работы

1. Проведение пульсоксиметрии во время всего 6МШТ позволяет уточнять степень дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ.
2. Изучение эргорефлекса является ценным дополнением в оценке функционального статуса пациентов с ХОБЛ.
3. Гиперактивность эргорефлекса у пациентов с ХОБЛ соотносится с патологическим состоянием скелетной мускулатуры (проявление системных эффектов ХОБЛ), что может явиться поводом для более детального изучения состояния мышц нижних конечностей.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов исследования основывается на изучении и детальном анализе набранного материала, обработке полученных результатов с применением актуальных методов статистического анализа медицинских данных. Выводы и практические рекомендации базируются на результатах, полученных в ходе диссертационного исследования. В процессе работы проведен анализ достаточного объема отечественных и зарубежных источников литературы.

Положения, выносимые на защиту

1. Метод оценки эргорефлекса по показателям ВСР позволяет в клинической практике выявлять гиперактивность эргорефлекса у больных с ХОБЛ.
2. Результаты анализа ВСР у больных с ХОБЛ коррелируют с данными 6МШТ – чем выше напряжение регуляторных систем, тем короче дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой.
3. Изучение сатурации на протяжении всего 6МШТ позволяет точнее оценить компенсаторные возможности организма пациентов с ХОБЛ.

4. Комплексирование методов (ВСП, 6МШТ, спирометрии, данных шкал и опросников) позволяет точнее оценивать функциональное состояние пациентов с ХОБЛ.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в практику работы пульмонологического отделения и отделения функциональной диагностики Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», стационарного отделения № 1, стационарного отделения № 2 и поликлиники Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический госпиталь для ветеранов войн», стационарного отделения №1, стационарного отделения №5, стационарного отделения №7 Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер».

Апробация работы

Результаты проведенного исследования были доложены на научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической пульмонологии 2018» (Рязань, 2018); Международном форуме врачей общей практики / семейных врачей, V Всероссийском съезде врачей общей практики (семейных врачей) (Киров, 2018); Международном конгрессе Европейского респираторного общества (Франция, 2018); IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2018); XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2018); Научно-практической конференции «Хроническая обструктивная болезнь легких – актуальная проблема современной медицины»

(Рязань, 2018); Международном конгрессе Европейского респираторного общества (Испания, 2019); XIV Всероссийской с международным участием школы-конференции «Фундаментальные вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания» (Санкт-Петербург, 2019), межкафедральном совещании кафедр госпитальной терапии с курсом МСЭ, поликлинической терапии и профилактической медицины; факультетской терапии с курсом терапии ФДПО; фтизиатрии с курсом лучевой диагностики; пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ (Рязань, 2019).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложений. Список литературы содержит 220 источников, из них 71 – отечественный и 149 – зарубежных. Работа иллюстрирована 50 рисунками, 22 таблицами, 6 приложениями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обследовано 118 мужчин. В исследование включено 105 человек, из них 64 пациента – с ХОБЛ, 41 человек – добровольцы без заболеваний органов дыхания. Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с критериями GOLD 2016.

Исследование функции внешнего дыхания проводили согласно стандартам ATS/ERS (Chung K.F. et al., 2014) и рекомендациям РРО (Чучалин А.Г. и др., 2014) на оборудовании Spiropalm 6MWT (Cosmed, Италия).

6МШТ проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (Holland A.E. et al., 2014) с определением пройденной дистанции (м), уровня одышки до и по окончании теста (шкала Борга, баллы), мышечной

усталости до и по окончании теста (шкала Борга, баллы), уровня сатурации (исходного, минимального и по завершению теста, %).

Исследование вегетативного статуса проводилась при регистрации variability сердечного ритма по методике Р.М. Баевского (Баевский Р.М. и др., 2002), на оборудовании аппаратно-программного комплекса «Варикард» (ООО «Рамена», Россия).

Оценку активности эргорефлекса осуществляли методом регистрации изменений на кардиоинтервалограмме (КИГ) при проведении пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией на оборудовании аппаратно-программного комплекса «Варикард» (ООО «Рамена», Россия).

Критериями включения в исследование являлись: наличие датированного и собственноручно подписанного добровольного информированного согласия, мужской пол, возраст исследуемых старше 40 лет, установленный диагноз ХОБЛ согласно рекомендациями GOLD 2016, наличие обструкции дыхательных путей, подтвержденное при осмотре или в анамнезе методом спирометрии.

Критериями исключения выступали: наличие в анамнезе или диагностированная при осмотре и обследовании бронхиальная астма, заболевания сосудов нижних конечностей, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний (при их наличии), способных повлиять на результат настоящего исследования. Не включались пациенты, перенесшие инфекционные заболевания дыхательных путей в течение предшествующих 4 недель, вероятность соблюдения которыми достигнутых договоренностей или требований исследования низка.

Диагноз ХОБЛ верифицировался в соответствии с рекомендациями GOLD 2016. Критериями установления диагноза являлись: данные клинического и спирографического исследования. Классификационное отношение пациента с ХОБЛ к определенной категории ABCD проводилось с учетом обострений, данных, полученных при заполнении опросников mMRC и CAT.

С целью оценки выраженности одышки применялся модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета (mMRC). Для оценки одышки и мышечной усталости до проведения 6МШТ и по его завершению, непосредственно на фоне физической нагрузки (6МШТ) использовали шкалу Борга. Влияние ХОБЛ на самочувствие и повседневную жизнь пациента изучали при помощи COPD Assessment Test (CAT). Для определения состояний тревоги и депрессии применялась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS).

Статистически значимых различий между сравниваемыми пациентами с ХОБЛ и респондентами контрольной группы по возрасту и антропометрическим характеристикам не было (для всех сравниваемых показателей $p > 0,05$).

Все больные ХОБЛ имели значимый стаж курения. Среди них 17 пациентов (26,6%) являлись активными курильщиками на момент исследования, 47 пациентов (73,4%) бывшими курильщиками. Индекс курильщика у больных ХОБЛ составил 21,5[16,0;30,5] пачка/лет. В контрольной группе 12 человек (29,3%) являлись активными курильщиками на момент включения в исследование, 14 человек (34,1%) - бросили курить, 15 (36,6%) - не курили изначально. Индекс курильщика составил 5,6[5,0;7,5] пачка/лет. Таким образом, пациенты с ХОБЛ, включенные в исследование, в качестве основного фактора развития заболевания имели вредное воздействие табака.

Пациенты с ХОБЛ имели стаж заболевания в среднем 10,0[5,0;17,0] лет. Среднее количество обострений до 2 раз в год.

С наибольшей частотой в исследуемой когорте встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, а именно: ИБС, ГБ, а также миопия, дорсопатия позвоночника, ожирение. Частота коморбидности составила: 60% - у пациентов с ХОБЛ, 55% - у обследуемых контрольной группы, статистическая разница не определялась. Медикаментозная терапия проводилась, согласно стандартам и

установленному клиническому диагнозу, с учетом возможных противопоказаний и нежелательных реакций.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США) и Statistica 13 (StatSoft Inc., США).

Исследуемые показатели подвергались анализу на предмет соответствия нормальному распределению. С этой целью применялись критерий Колмогорова-Смирнова, при выборке более 50 (уровень статистической значимости $p > 0,2$); критерий Шапиро-Уилка, при выборке менее 50 (уровень статистической значимости $p > 0,05$).

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее значение (M) и стандартное квадратическое отклонение (SD): ($M \pm SD$).

Совокупности количественных показателей с распределением, отличающимся от нормального, описывались в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха $Me [Q25; Q75]$.

Равенство дисперсий оценивали с помощью критерия Левена. При $p > 0,05$ делали вывод о равенстве дисперсий распределения признака в группе.

При условии нормального распределения переменных внутри групп, равенстве дисперсий распределения признака в группах, использовали t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок при оценке различий между группами. Если дисперсии распределения признака в группах были неравны, то применяли модифицированный t-критерий Стьюдента.

Для сравнения показателей независимых групп, с распределением, отличающимся от нормального, применяли U-критерий Манна-Уитни.

Для сравнения показателей зависимых групп, с распределением, отличающимся от нормального, применяли парный критерий Вилкоксона.

При сравнении количественных данных трех и более связанных выборок, при условии соответствия переменных нормальному распределению,

независимости друг от друга наблюдений внутри сравниваемых групп и соблюдения условия сферичности (приблизительного равенства дисперсий разности между всеми возможными уровнями пар значений) использовали дисперсионный анализ повторных измерений «RM-ANOVA». При уровне статистической значимости ($p < 0,05$), проводили апостериорные сравнения с применением критерия Бонферрони.

При сравнении количественных данных трех и более связанных выборок, с ненормальным распределением сравниваемых вариационных рядов, использовали непараметрический аналог дисперсионного анализа повторных измерений – критерий Фридмана. При получении статистически значимых различий ($p < 0,05$) выполняли апостериорные сравнения с помощью парного критерия Вилкоксона.

Для сравнения трех и более несвязанных групп, при равенстве дисперсий и условии нормального распределения признака применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). В случае ненормального распределения признака и/или при неравенстве дисперсий признака в группах - метод Краскела-Уоллиса. При достижении статистически значимых различий ($p < 0,05$), проводили апостериорные сравнения групп. С целью сравнения исследуемых групп с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Для сравнения исследуемых групп, с распределением отличным от нормального, использовалось парное сравнение с применением критерия Манна-Уитни.

Корреляционный анализ между исследуемыми показателями проводили с применением критерия ранговой корреляции Спирмена (r) с визуальным контролем диаграмм рассеяния и исключением выбросов. Считали корреляцию слабой при $|r| \leq 0,25$; корреляцию умеренной при $0,25 < |r| < 0,75$; корреляцию сильной при $|r| \geq 0,75$ [52].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении 6МШТ получены данные, сравнительный анализ которых, представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Сравнительный анализ пациентов с ХОБЛ и группы контроля по данным теста с 6-минутной ходьбой

Показатель	Группа ХОБЛ (n=64)	Группа контроля (n=41)	p
Дистанция, м	427,3±164,8	701,9±134,9	<0,001
Совершенная работа за время 6МШТ, кг*м	35659,8±16655,5	61166,8±12571,9	<0,001
Исходная ЧСС, уд/мин	80,8±13,0	78,1±10,8	=0,28
ЧСС по завершению 6МШТ, уд/мин	95,6±14,1	100,2±16,0	=0,499
Максимальная ЧСС, уд/мин	101,0±12,5	105,6±13,3	=0,075
Одышка до 6МШТ, шкала Борга, баллы	2,0[1,5;3,0]	0[0;0,5]	<0,001
Одышка после 6МШТ, шкала Борга, баллы	6,0[4,0;7,0]	0,5[0;2,0]	<0,001
Мышечная усталость до 6МШТ, шкала Борга, баллы	0,50[0,5;2,0]	0[0;0]	<0,001
Мышечная усталость после 6МШТ, шкала Борга, баллы	3,0[2,0;4,0]	0[0;0,5]	<0,001
Исходный уровень SpO ₂ , %	94,0[92,0;96,0]	96,0[95,0;97,0]	<0,001
Уровень SpO ₂ после 6МШТ, %	92,5[90,0;95,0]	96,0[95,0;97,0]	<0,001
Минимальный SpO ₂ , %	91,5[87,0;94,0]	95,0[93,0;96,0]	<0,001
Одышка по шкале mMRC (до 6МШТ), баллы	3,0[2,0;4,0]	1,0[0;1,0]	<0,001
Кол-во пациентов со снижением SpO ₂ ≥ 4%	22	0	-

Кроме анализа пройденной дистанции анализировали ЧСС, показатели сатурации за время всего тестирования, одышку и мышечную усталость по данным шкал и опросников. По всем исследуемым показателям, кроме значений ЧСС получены статистически значимые различия между пациентами с ХОБЛ и контрольной группой (p<0,001).

У 22-х из 64-х пациентов с ХОБЛ (34,4%) во время проведения теста с ходьбой имелось статистически значимое снижение уровня сатурации (SpO₂) ≥

4% ($p < 0,01$), в то время как при исследовании SpO_2 в покое у этих пациентов, данных за снижение уровня сатурации получено не было. Распределение пациентов с ХОБЛ, по значению сатурации (стадии ДН) за время 6МШТ представлено на рисунке 1.

Таким образом, у 36 пациентов (56,3%) по уровню сатурации констатировалось увеличение степени ДН за время проведения нагрузочной пробы. 17 пациентов (26,6%) с нормальным уровнем сатурации в покое ($SpO_2 \geq 95\%$), во время 6МШТ имели снижение сатурации, соответствующее ДН I и ДН II ($SpO_2 < 95\%$).

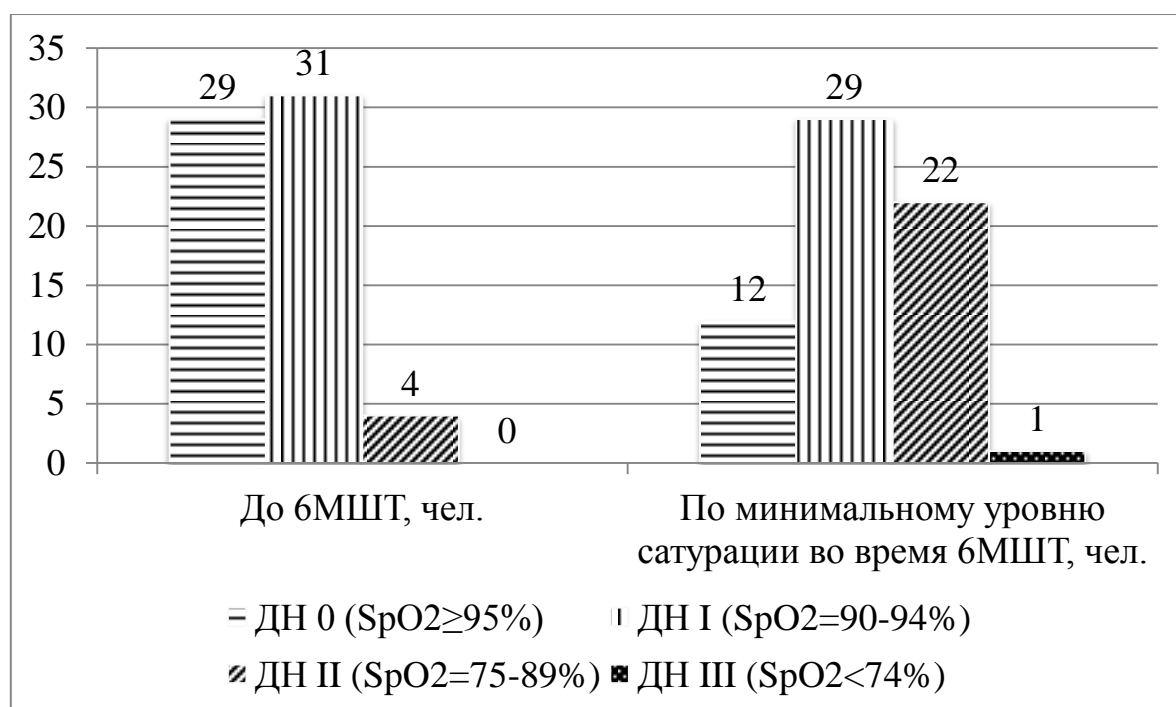


Рисунок 1 – Диаграмма распределения пациентов с ХОБЛ по стадиям ДН за время 6МШТ

Характеристика клинической симптоматики у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по данным шкал и опросников

Анализ результатов опросника mMRC по оценке выраженности одышки и влияния ее на физическую активность показал разницу, достигшую статистически значимого уровня между группой пациентов с ХОБЛ $3,0[2,0;4,0]$ и респондентами контрольной группы $1[0;1,0]$, ($p < 0,001$). При ранжировании пациентов с ХОБЛ по степени бронхиальной обструкции отмечен рост выраженности одышки по шкале mMRC от группы с легкими нарушениями

ФВД 1,0[1,0;1,0] к группам пациентов с тяжелыми нарушениями ФВД 3,0[3,0;4,0] и крайне тяжелыми нарушениями ФВД 4,0[3,0;4,0], результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Изменения результата опросника MRC в зависимости от степени бронхиальной обструкции у пациентов с ХОБЛ

ОФВ ₁	≥80%	50-79%	30-49%	<30%
mMRC, баллы	1,0[1,0;1,0]	3,0[2,0;3,0]	3,0[3,0;4,0]	4,0[3,0;4,0]

С усилением бронхиальной обструкции отмечался рост выраженности одышки по шкале mMRC (критерий Краскела-Уоллиса: $H(3, N=64) = 16,67$ $p=0,0008$).

Проанализированы результаты шкалы mMRC у пациентов с ХОБЛ в зависимости от пройденного расстояния за время 6МШТ. С ростом пройденной дистанции отмечается уменьшение набранных баллов по шкале опросника. Пройденной дистанции менее 300 м. соответствовало 3,0[3,0;4,0] баллов, дистанции 301-425 м. – 3,0[2,0;4,0] баллов, а максимально пройденной дистанции свыше 551 м. соответствовало 2,0[1,0;3,0] баллов.

Кроме того, уровень одышки был дважды оценен по шкале Борга: до теста с 6-минутной ходьбой и сразу по его завершению. Получено статистически значимое различие групп, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение пациентов с ХОБЛ и группы контроля по выраженности одышки до и после завершения 6МШТ (шкала Борга, баллы)

	Пациенты с ХОБЛ	Контрольная группа	p
Одышка до 6МШТ (шкала Борга, баллы)	2,0[1,5;3,0]	0[0;0,5]	<0,001
Одышка по завершению 6МШТ (шкала Борга, баллы)	6,0[4,0;7,0]	0,5[0;2,0]	<0,001

Выраженность одышки статистически значимо различалась в группах пациентов с ХОБЛ ранжированных по степени тяжести обструктивных нарушений ФВД. Наблюдался рост среднего балла одышки до 6МШТ по шкале Борга от пациентов с легкими нарушениями ФВД до крайне тяжелой степени

нарушений (критерий Краскела-Уоллиса: $H(3, N=64) = 17,33$ $p=0,0006$). Аналогичные изменения усиления одышки по шкале Борга (баллы) после БМШТ, были сильнее выражены у пациентов с более тяжелой степенью бронхиальной обструкции (критерий Краскела-Уоллиса: $H(3; N=64) = 16,08$ $p=0,001$).

Были подвергнуты изучению результаты госпитальной шкалы по оценке тревоги и депрессии (HADS). Уровень тревожности у больных ХОБЛ составил $4,5[2,0;8,0]$ усл. ед., у респондентов контрольной группы – $3,0[2,0;6,0]$ усл. ед. При этом разница в уровне тревожности не достигала статистически значимого уровня в исследуемых группах. По уровню депрессии в группе пациентов ХОБЛ получен результат в $5,0[3,0;8,0]$ усл. ед., что статистически значимо выше в сравнении с результатом респондентов контрольной группы $4,0[1,0;6,0]$ ($p=0,007$).

При анализе результатов оценочного теста САТ получена статистически значимая разница между пациентами с ХОБЛ $16,5[10,0;21,0]$ и респондентами контрольной группы $0[0;1,0]$ ($p<0,001$).

При сравнении результатов САТ-теста больных с ХОБЛ, поделенных на группы по тяжести бронхиальной обструкции, получена статистически значимая разница между сравниваемыми группами: критерий Краскела-Уоллиса: $H(3, N=64) = 15,62$ $p=0,0014$). С усилением бронхиальной обструкции наблюдался рост влияния ХОБЛ на жизнь пациентов – в группе с тяжелыми изменениями ФВД средний результат по опроснику САТ был статистически выше, чем в группе с легкой или средней тяжестью обструкции ($p<0,05$).

Результаты анализа variability сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких

По показателю активности регуляторных систем (индекс ПАРС $5,0[4,0;6,0]$), исследуемая группа находилась в состоянии выраженного напряжения регуляторных систем, которое трактуется активной мобилизацией механизмов защиты.

Выявлено статистически значимое снижение значения суммарного эффекта вегетативной регуляции (SDNN 30,0[19,0;55,0]) в группе исследуемых пациентов с ХОБЛ в сравнении с принятой нормой ($p < 0,05$).

Значение медианы показателя суммарной мощности спектра (TP 595,1[226,5;1796,9]) у больных ХОБЛ ниже нормы, что отражает усиление симпатического отдела ВНС.

Показатель (LF/HF 0,6[0,3;1,2]) отражает соотношение влияний симпатической и парасимпатической ВНС на ритм сердца. У больных ХОБЛ получено значение, достоверно ниже референсного значения, отражающее дисбаланс ВНС.

Индекс централизации (IC 1,2[0,5;2,5]) отражает степень централизации управления сердечным ритмом, преобладание центрального контура регуляции над автономным. В группе больных ХОБЛ индекс централизации достоверно ниже, принятых за норму значений.

Полученные результаты свидетельствуют о симпатикотонии у пациентов с ХОБЛ, могут быть рассмотрены для определения эргорефлекса, учитывая, что он проявляется дисбалансом ВНС с преобладанием симпатического компонента.

Проба с внешней периферической сосудистой окклюзией в оценке эргорефлекса

С целью изучения эргорефлекса у больных ХОБЛ оценивались показатели ВСР до пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией, во время и сразу по окончанию пробы. Результаты представлены в таблице 4.

При проведении пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией получены результаты, отражающие изменения показателей ВСР. Оценивались изменения между исходным фоном и по окончанию пробы, периодом проведения пробы и по ее окончанию, исходным фоном и периодом моделирования окклюзии.

Результаты пробы в группе контроля представлены в таблице 5.

Таблица 4 – Сравнительный анализ показателей ВСП у больных ХОБЛ при оценке эргорефлекса

Показатель	ХОБЛ (n=64)		
	Исходно	Во время пробы	По окончании пробы
ЧСС, уд/мин	72,8±11,0*	72,6±10,8**	71,6±10,5
ЧДД, в мин	15,6±4,4	15,8±4,6	15,9±4,4
Индекс ПАРС	5,0[4,0;6,0]	6,0[4,0;6,5]**	5,0[4,0;6,0]
RMSSD, мс	25,0[13,0;66,0]	27,0[12,0;57,0]	27,5[13,5;60,5]
SDNN, мс	30,0[19,0;55,0]	27,0[18,5;49,5]	33,0[23,0;52,5]
CV, %	3,5[2,3;5,7]	3,4[2,4;5,8]	4,0[2,9;5,8]
Mean, мс	842,6±125,1*	843,7±119,6**	854,5±121,2
Mo, мс	838,9±117,0*	843,4±117,2**	854,9±111,6
TP, мс ²	595,1[226,5;1796,9]	483,0[211,3;1828,6]	815,9[299,6;1739,3]
PHF, %	46,3[29,0;66,5]	51,3[29,9;68,6]	47,2[27,0;69,3]
PLF, %	27,7[16,8;39,7]	27,9[17,4;41,9]	28,8[16,9;39,7]
PVLF, %	20,0[7,8;31,0]	14,2[7,6;30,3]**	22,7[11,4;34,9]
LF/HF	0,6[0,3;1,2]	0,6[0,3;1,4]	0,7[0,3;1,2]
IC	1,2[0,5;2,5]	1,0[0,5;2,4]	1,1[0,4;2,7]

Примечания: * - $p < 0,05$ в сравнении исходных данных с периодом восстановления; ** - $p < 0,05$ в сравнении данных во время пробы и в период восстановления

Таблица 5 – Сравнительный анализ показателей ВСП у исследуемых группы контроля при оценке эргорефлекса

Показатель	Контрольная группа (n=41)		
	Исходно	Во время пробы	По окончании пробы
ЧСС, уд/мин	69,8±8,9*	70,5±9,2**	68,6±8,4
ЧДД, в мин	14,8±4,3	14,1[10,8;16,8]	14,4±4,2
Индекс ПАРС	4,0[4,0;6,0]*	5,0[3,0;6,0]**	4,0[3,0;5,0]
RMSSD, мс	14,0[10,0;25,0]	16,0[10,0;25,0]	14,0[11,0;22,0]
SDNN, мс	23,0[17,0;31,0]*^	27,0[17,0;37,0]	27,0[20,0;37,0]
CV, %	2,6[2,0;3,6]*^	3,1[2,2;4,3]	3,0[2,1;4,1]
Mean, мс	873,4±113,4*	866,4±116,6**	887,7±112,4
Mo, мс	873,7±116,6*	865,8±118,4**	890,2±113,7
TP, мс ²	344,4[185,8;825,2]*	451,1[243,2;940,9]	597,3[327,7;1051,2]
PHF, %	29,7[14,5;46,4]*	23,6[15,4;38,3]	24,1[17,2;31,2]
PLF, %	34,4[25,3;42,3]^	43,9[28,9;52,3]	35,9[29,0;44,2]
PVLF, %	27,9[19,8;47,6]	26,1[17,4;39,7]**	37,3[32,0;49,0]
LF/HF	1,4[0,6;2,8]	2,1[0,9;2,7]	1,7[1,0;2,8]
IC	2,4[1,2;5,9]*	3,2[1,6;5,5]	4,1[2,2;5,6]

Примечания: * - $p < 0,05$ в сравнении исходных данных с периодом восстановления; ** - $p < 0,05$ в сравнении данных во время пробы и в период восстановления, ^ - $p < 0,05$ в сравнении исходных данных с периодом во время проведения пробы

Таким образом, изучение эргорефлекса по показателям ВСР продемонстрировало статистически значимое уменьшение активности симпатического отдела ВНС в ответ на пробу с внешней периферической сосудистой окклюзией у респондентов контрольной группы ($p < 0,05$). Больные с ХОБЛ, по-видимому, из-за стойкой гиперактивности эргорефлекса имели менее значительные изменения показателей ВСР при моделировании внешней периферической сосудистой окклюзии и они не всегда достигали статистически значимого уровня ($p > 0,05$).

Корреляция показателей спирометрии, 6-минутного шагового теста, клинической симптоматики и вариабельности сердечного ритма у больных с хронической обструктивной болезнью легких и респондентов контрольной группы

При проведении корреляционного анализа показателей спирометрии и данных 6МШТ у больных ХОБЛ установлено наличие связи между ОФВ₁ (л) ($r=0,48$, $p < 0,001$), ФЖЕЛ (л) ($r=0,38$, $p=0,002$), индексом Тиффно (%) ($r=0,35$, $p=0,004$) и пройденной дистанцией за время 6МШТ (м); уровнем одышки по шкале Борга, до выполнения теста с ходьбой (баллы) и ОФВ₁ (л) ($r=-0,52$, $p < 0,001$), и ФЖЕЛ (л) ($r=-0,39$, $p=0,0016$), и индексом Тиффно (%) ($r=-0,44$, $p < 0,001$); исходным уровнем SpO₂ (%) и ОФВ₁ (л) ($r=0,53$, $p < 0,001$), и ФЖЕЛ (л) ($r=0,36$, $p=0,003$), и индексом Тиффно (%) ($r=0,45$, $p < 0,001$); минимальным уровнем SpO₂ (%) и ОФВ₁ (л) ($r=0,56$, $p < 0,01$), и ФЖЕЛ (л) ($r=0,25$, $p=0,048$), и индексом Тиффно (%) ($r=0,6$, $p < 0,001$).

При изучении корреляции между показателями спирометрии и данными 6МШТ у респондентов контрольной группы, обнаружена прямая корреляция умеренной силы ОФВ₁ (л) и ЧСС (уд/мин) по завершению теста с 6-минутной ходьбой ($r=0,365$, $p=0,018$), и максимальной ЧСС (уд/мин) ($r=0,397$, $p=0,009$).

При определении возможной корреляции между показателями спирометрии и данными ВСР у больных ХОБЛ, установлено: наличие обратной корреляции умеренной силы между ОФВ₁ (л) и индекс ПАРС (усл.ед) ($r=-0,28$, $p=0,025$), и PNF (%) ($r=-0,28$, $p=0,025$). Установлено наличие прямой связи

умеренной силы между $ОФВ_1$ (л) и PLF (%) ($r=0,27$, $p=0,03$), и (LF/HF) ($r=0,3$, $p=0,015$), и IC ($r=0,28$, $p=0,025$).

Анализ корреляционных связей между показателями спирометрии и данными ВСП у респондентов контрольной группы показал наличие прямой связи умеренной силы между $ОФВ_1$ (л) и SDNN (мс) ($r=0,32$, $p=0,044$), и CV (%) ($r=0,39$, $p=0,01$), а также с TP (мс²) ($r=0,32$, $p=0,04$).

Корреляционный анализ показателей 6МШТ и данных ВСП у пациентов с ХОБЛ продемонстрировал связь индекса ПАРС и дистанции 6МШТ ($r=-0,3$, $p=0,017$), и одышки (шкала Борга) по окончании 6МШТ ($r=0,295$, $p=0,017$), и мышечной усталости (шкала Борга) после 6МШТ ($r=0,37$, $p=0,003$), и исходного уровня SpO_2 ($r=-0,29$, $p=0,02$). Mean (мс) коррелировал с уровнем одышки (шкала Борга) до 6МШТ ($r=-0,37$, $p=0,0025$), и мышечной усталостью (шкала Борга) до 6МШТ ($r=-0,32$, $p=0,009$), и исходным уровнем SpO_2 ($r=0,34$, $p=0,006$). RHF (%) коррелировал с уровнем одышки до и после 6МШТ ($r=0,27$, $p=0,03$), и исходным уровнем SpO_2 ($r=-0,4$, $p=0,001$), и минимальным SpO_2 ($r=-0,34$, $p=0,006$). PLF (%) коррелировал с уровнем одышки (шкала Борга) после 6МШТ ($r=-0,28$, $p=0,024$). IC коррелировал с уровнем одышки (шкала Борга) до 6МШТ ($r=-0,27$, $p=0,03$) и уровнем одышки (шкала Борга) после 6МШТ ($r=-0,27$, $p=0,032$), а также исходным уровнем SpO_2 ($r=0,39$, $p=0,001$), минимальным уровнем SpO_2 ($r=0,34$, $p=0,006$), и уровнем SpO_2 после 6МШТ ($r=0,33$, $p=0,008$).

При анализе корреляции данных 6МШТ и ВСП у респондентов контрольной группы корреляция была обнаружена между Mean (мс) и исходной ЧСС ($r=-0,77$, $p<0,001$), ЧСС по завершению 6МШТ ($r=-0,49$, $p<0,001$), максимальной ЧСС ($r=-0,4$, $p=0,006$). Также корреляция была выявлена между Mo (мс) и исходной ЧСС ($r=-0,75$, $p<0,001$), и ЧСС по завершению 6МШТ ($r=-0,47$, $p=0,002$), и максимальной ЧСС ($r=-0,39$, $p=0,009$).

Проведенный корреляционный анализ свидетельствует о наличии корреляционных связей между показателями спирометрии, 6МШТ, ВСП и результатами опросников и шкал у больных с ХОБЛ, которые дополняют методику комплексной оценки функционального статуса и позволяют

пользовать показатели сатурации для более точной оценки функциональных нарушений и степени ДН, что имеет большое практическое значение при выборе тактики лечения и экспертизы трудоспособности.

ВЫВОДЫ

1. Данные 6-минутного шагового теста с оценкой пульсоксиметрии во время всего тестирования коррелируют с тяжестью ХОБЛ и лимитируются не только тяжестью бронхиальной обструкции, но и уровнем одышки и сатурации.

2. При проведении 6-минутного шагового теста с постоянной пульсоксиметрией у пациентов с ХОБЛ установлено снижение сатурации $\geq 4\%$ по сравнению с пульсоксиметрией в покое, что позволило пересмотреть функциональный статус пациентов и выявить более тяжелую степень ДН у 34,4 % больных.

3. Исследование вариабельности сердечного ритма у пациентов с ХОБЛ показало дисбаланс ВНС с наличием стойкой симпатикотонии, что может быть использовано для оценки эргорефлекса у таких пациентов.

4. У пациентов с ХОБЛ с различной степенью тяжести результаты 6-минутного шагового теста определяются гиперактивностью эргорефлекса и косвенно свидетельствуют о нарастании мышечной усталости при физической нагрузке.

5. Проба с внешней периферической сосудистой окклюзией у пациентов с ХОБЛ не приводила к уменьшению выраженной симпатикотонии (по показателям вариабельности сердечного ритма), что объясняется стойкой гиперактивацией эргорефлекса у таких пациентов.

6. Комплексирование методов параклинического исследования (данных шкал и опросников, спирометрии, 6-минутного шагового теста, вариабельности сердечного ритма) позволяет детальнее оценивать функциональный статус пациентов с ХОБЛ, что подтверждается установленной корреляционной зависимостью между показателями вариабельности сердечного ритма, данными 6-минутного шагового теста, спирометрии, результатами шкал и опросников.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пульсоксиметрическое мониторирование в течение 6-минутного шагового теста рекомендуется пациентам с ХОБЛ, что позволяет выявлять снижение сатурации, не отмечаемое в состоянии покоя у таких пациентов.
2. Проба с внешней периферической сосудистой окклюзией может быть использована для косвенной оценки системных эффектов ХОБЛ.
3. Комплексование результатов 6-минутного шагового теста, вариабельности сердечного ритма, спирометрии, пробы с окклюзией при оценке эргорефлекса рекомендуется в экспертной оценке функционального статуса пациентов с ХОБЛ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Косяков, А.В.** Эргорефлекс у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Косяков, В.Н. Абросимов. – Текст : непосредственный // Сборник тезисов XII Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2017. – С. 165-166.
2. Абросимов, В.Н. Возможности оценки эргорефлекса у больных ХОБЛ / В.Н. Абросимов, **А.В. Косяков**, И.Б. Пономарева. – Текст : непосредственный // Межрегиональный сборник научных трудов «Одышка и ассоциированные синдромы». - Рязань, 2018.- С. 79-82.
3. **Косяков, А.В.** Оценка функционального статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Косяков, В.Н. Абросимов. – Текст : непосредственный // Сборник тезисов XIII Национального конгресса терапевтов.- Москва, 2018.- С. 73.
4. **Косяков, А.В.** Оценка эргорефлекса у пациентов хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Косяков, В.Н. Абросимов, Н.Н. Перегудова. – Текст непосредственный // Сборник тезисов Международного форума врачей общей практики / семейных врачей, V Всероссийский съезд врачей общей практики (семейных врачей). - Киров, 2018. - С. 53-54.
5. Оценка эргорефлекса у пациентов с ХОБЛ / В.Н. Абросимов, **А.В. Косяков**, Н.Н. Перегудова, И.Б. Пономарева. – Текст : непосредственный // Материалы IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста.- Рязань, 2018.- С. 145-146.
6. Перегудова, Н.Н. О функциональном статусе больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.Н. Перегудова, **А.В. Косяков**. – Текст :

непосредственный // Сборник тезисов Международного форума врачей общей практики / семейных врачей, V Всероссийский съезд врачей общей практики (семейных врачей). - Киров, 2018. - С. 56-57.

7. Пономарева, И.Б. Десатурация, вызванная физическими нагрузками, в оценке функционального статуса пациентов с ХОБЛ / И.Б. Пономарева, **А.В. Косяков**, В.Н. Абросимов. – Текст : непосредственный // Сборник тезисов Международного форума врачей общей практики / семейных врачей, V Всероссийский съезд врачей общей практики (семейных врачей). - Киров, 2018. - С. 58.

8. Эргорефлекс и метод его оценки у больных ХОБЛ / **А.В. Косяков**, В.Н. Абросимов, И.Б. Пономарева, Л.А. Ляшкова. – Текст : непосредственный // Материалы IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста.- Рязань, 2018.- С. 82-84.

9. Ponomareva, I. Ergoreflex and the method of assessing the functional status in patients with COPD / I. Ponomareva, **A. Kosyakov**, V. Abrosimov. – Text : visual // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 52 (suppl 62). – PA5063. doi:10.1183/13993003.congress-2018.PA5063.

10. Ponomareva, I. Exercise-induced desaturation and the functional status of patients with COPD / I. Ponomareva, **A. Kosyakov**, V. Abrosimov. – Text : visual // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 52 (suppl 62). – PA4075. doi:10.1183/13993003.congress-2018.PA4075.

11. **Абросимов, В.Н.** Оценка функциональных показателей дыхательной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при проведении 6-минутного шагового теста / В.Н. Абросимов, Н.Н. Перегудова, **А.В. Косяков**. – Текст : непосредственный // **Наука молодых (Eruditio Juvenium)**.- 2019.- Т. 7, №3.- С. 323-331. doi:10.23888/НМЖ201973323-331

12. **Абросимов, В.Н.** Сравнительный анализ показателей кардиоинтервалографии, эргорефлекса и данных 6-минутного шагового теста у больных хронической обструктивной болезнью легких / В.Н. Абросимов, **А.В. Косяков**, М.Н. Дмитриева. – Текст : непосредственный // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**.- 2019.- Т. 27, №1.- С. 49-58. doi:10.23888/PAVLOVJ201927149-58

13. Десатурация, вызванная физической нагрузкой, у пациентов с ХОБЛ по данным 6 минутного шагового теста / И.Б. Пономарева, **А.В. Косяков**, Ж.К. Канатбекова, О.М. Урясьев. – Текст : непосредственный // Материалы XIV Всероссийской с международным участием школы-конференции.- Санкт-Петербург, 2019.- С. 192-195

14. **Косяков, А.В.** Проба с внешней периферической сосудистой окклюзией в оценке эргорефлекса у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Косяков, **В.Н. Абросимов**. – Текст : непосредственный // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.**- 2019.- Т. 27, №4.- С. 451-457. doi:10.23888/PAVLOVJ2019274451-457

15. Ponomareva, I. The comparative characteristic of indicators of cardiointervalogram, ergoreflex and 6-MWT in patients with COPD / I. Ponomareva, **В. Abrosimov**, **А. Kosyakov** [et al.]. – Text : visual // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54 (suppl 63). - PA2652. doi:10.1183/13993003.congress-2019.PA2652.

16. **Абросимов, В.Н.** Медико-социальная значимость функциональных нарушений при хронической обструктивной болезни легких / В.Н. Абросимов, **А.В. Косяков**, С.С. Якушин. – Текст : непосредственный // **Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.** – 2020. Т. 28, №2. – С. 286-291. doi:10.32687/0869-866X-2020-28-2-285-290

17. Новые подходы к оценке функционального статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / **В.Н. Абросимов**, **А.В. Косяков**, И.Б. Пономарева, Н.Н. Перегудова. – Текст : непосредственный // **Пульмонология.** – 2020. Т. 30, №1. – С. 53-60. doi:10.18093/0869-0189-2020-30-1-53-60

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВНС – вегетативная нервная система

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ГБ – гипертоническая болезнь

ДН – дыхательная недостаточность

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КИГ - кардиоинтервалография

6МШТ – 6-минутный шаговый тест

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

CAT - Оценочный тест ХОБЛ

GOLD –Глобальная инициатива по ХОБЛ

HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

mMRC –Modified British Medical Research Council Scale - шкала выраженности одышки

SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом