

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

**КОСЯКОВ
АЛЕКСЕЙ ВИКТОРОВИЧ**

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

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Якушин Сергей Степанович

Рязань – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких, актуальность изучения и роль системных эффектов в клинике заболевания.....	14
1.2. Оценка переносимости физических нагрузок с использованием 6-минутного шагового теста. Роль пульсоксиметрии при проведении нагрузочного тестирования.....	18
1.3. Исследование вариабельности сердечного ритма и оценка вегетативного статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.....	26
1.4. Понятие об эргорефлексе и возможности пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией в клинической практике.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Дизайн исследования.....	40
2.2. Клиническая характеристика пациентов.....	45
2.3. Методы исследования.....	49
2.3.1. Спирография.....	49
2.3.2. Тест с 6-минутной ходьбой.....	50
2.3.3. Кардиоинтервалометрия.....	51
2.3.4. Оценка эргорефлекса (проба с внешней периферической сосудистой окклюзией).....	57
2.3.5. Методы клинического шкалирования.....	59
2.4. Методы статистического анализа.....	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	63
3.1. Данные 6-минутного шагового теста и спирометрии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и лиц контрольной группы.....	63

3.1.1. Характеристика клинической симптоматики у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по данным шкал и опросников.....	72
3.2. Результаты анализа variability сердечного ритма у больных с хронической обструктивной болезнью легких.....	75
3.3. Проба с внешней периферической сосудистой окклюзией в оценке эргорефлекса.....	78
3.4. Корреляция показателей спирометрии, 6-минутного шагового теста, клинической симптоматики и variability сердечного ритма у больных с хронической обструктивной болезнью легких и респондентов контрольной группы.....	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	116
ВЫВОДЫ.....	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – актуальная проблема современного здравоохранения. Заболевание характеризуется частично необратимым ограничением потока воздуха в дыхательных путях, прогрессирующим с течением времени [43, 132].

Основными симптомами ХОБЛ являются одышка и мышечная усталость, снижение адаптационных резервов, уменьшение физической работоспособности, а в конечном итоге нарушение качества жизни пациентов, снижение трудоспособности [2, 133].

На более поздних стадиях ХОБЛ прогрессирует развитие дыхательной недостаточности, потребность в оксигенотерапии может достигать 80% у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ. Эти данные нашли отражение в исследовании В.Р. Celli et al. (2004) [208].

Кроме респираторных нарушений, имеет место дисфункция скелетной мускулатуры, являющаяся следствием развития гипоксии, преобладания ацидоза на тканевом и системном уровнях, гиперкапнии, что приводит к уменьшению физической работоспособности у пациентов с ХОБЛ. Ограничения выполнения физической нагрузки связаны не только с увеличением одышки, но и с мышечным утомлением в нижних конечностях, что является проявлением дисфункции скелетной мускулатуры. В исследовании Е. Barreiro et al. (2016) отражена связь повышения риска смертности и ухудшение прогноза ХОБЛ у больных со слабостью и атрофией четырехглавой мышцы нижних конечностей.

Несмотря на то, что при ХОБЛ дисфункция скелетных мышц может влиять как на дыхательную мускулатуру, так и на мышцы нижних конечностей, последние поражаются чаще и более серьезно. Авторы приходят к выводу о важности рутинной оценки мышечной дисфункции при ХОБЛ, как весьма распространенного системного проявления ХОБЛ [84].

Одним из методов оценки толерантности к физической нагрузке является шестиминутный шаговый тест (6МШТ). Метод применяют для оценки толерантности к физической нагрузке, определения эффективности проведенного лечения и прогноза при различных заболеваниях легких и сердца. 6МШТ имеет важное прогностическое значение: ряд исследований показало прямую корреляцию между пройденным расстоянием и риском смерти [176, 178, 191].

Однако 6-минутный шаговый тест не достаточно коррелирует с функциональными показателями дыхания и субъективными симптомами одышки и мышечной усталости в нижних конечностях [98].

Другой, не менее важной проблемой больных с ХОБЛ, является снижение концентрации кислорода в гемоглобине крови. Больные ХОБЛ со снижением сатурации во время теста с ходьбой, имеют более высокий риск летального исхода по сравнению с больными без изменения сатурации во время физических нагрузок [114, 174].

Определение снижения сатурации во время физических нагрузок у пациентов, не страдающих гипоксемией в покое, является важной диагностической информацией во время оценки функционального статуса пациентов [22, 127, 212]. Тем не менее, связь десатурации (снижение уровня кислорода в гемоглобине крови), вызванной физической нагрузкой, с антропометрическими и клиническими параметрами пациентов с ХОБЛ остается неясной [126]. Развитие гипоксемии ведет к снижению качества жизни, возникновению легочной гипертензии, увеличению риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф [102, 103].

При ХОБЛ актуальной проблемой являются системные эффекты заболевания и коморбидность. Среди системных эффектов одно из ведущих мест занимает нарушение функции нижних конечностей, приводящее к снижению толерантности к физической нагрузке и снижению качества жизни пациентов. В связи с этим большое значение для оценки 6-минутного шагового теста приобретает исследование состояния периферической мускулатуры [49].

Одним из методов оценки функционального статуса пациентов с ХОБЛ может служить определение параметров variability ритма сердца (ВСР). ВСР 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 [14].

Метод оценки ВСР основан на распознавании и интерпретации интервалов R-R во времени и математическом анализе динамических рядов кардиоинтервалограммы (КИГ) [47, 60]. При изучении ВСР применяют спектральный анализ и статистические показатели, которые позволяют оценить деятельность сердца, активность вегетативной и гуморальной систем [13, 23].

По данным литературы, имеются корреляционные связи между показателями ВРС и проходимость бронхиального дерева, что позволяет предположить существование общей нейровегетативной регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем [54].

При изучении вегетативного статуса пациентов с ХОБЛ согласно принятым стандартам измерения и физиологической интерпретации [202] нами было решено расширить оценку функционального статуса пациентов, прибегнув к изучению эргорефлекса и сопоставить полученные данные с показателями БМШТ.

Эргорефлекс у больных с ХОБЛ практически не изучен. Сущность явления заключается в передаче нервными окончаниями (эргорецепторами) афферентной импульсации от скелетной мускулатуры, поддержании определенного уровня легочной вентилиации, выброса крови из сердца в систолу и сосудистого тонуса на адекватном уровне. Определенную роль в регуляции дыхания и работы сердца играет метаболический рефлекс. Его роль заключается в регулировании активности симпатического отдела ВНС, усилении легочной вентилиации, вазоконстрикции в неработающих мышцах конечностей, участии в перераспределении крови, насыщенной кислородом, к работающим скелетным мышцам [27, 141, 195].

Первоначальная активация механизмов эргорефлекса может рассматриваться как полезный компенсаторный механизм. Влияние

симпатической вегетативной нервной системы играет ключевую роль в усиленной вентиляции, периферической вазоконстрикции, адекватной физиологической реакции организма для поддержания гомеостаза. Тем не менее, у людей страдающих хроническими формами заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гиперактивация эргорецепторов может быть стойким источником усиления влияния симпатической нервной системы [130, 141, 163].

Механизмы эргорефлекса могут играть одну из ключевых ролей в развитии симптомов и механизмов компенсации у пациентов с ХОБЛ, в связи с чем его изучение в сопоставлении с данными спирометрии, 6МШТ, а также результатами шкал и опросников является актуальным и послужило основанием для нашей работы.

Степень разработанности темы

С целью исследования толерантности к физической нагрузке в различных сферах медицины применяются методики нагрузочных проб. Известным примером является тест с 6-минутной ходьбой [78,113]. Расширить диагностический потенциал стандартного 6МШТ позволяет определение снижения сатурации во время физических нагрузок [22,127,212].

V. Andrianopoulos et al. (2014) изучал снижение сатурации, вызванной физической нагрузкой, у больных ХОБЛ с нормоксемией в покое. Снижение сатурации связывали с повышенным риском смертности при ХОБЛ [80].

Согласно данным S.J. Singh et al. (2014), снижение сатурации проявляется при более тяжелой клинике заболевания, более выраженным уровне одышки при физической нагрузке, снижением физической активности у пациентов с ХОБЛ, а также дисфункцией скелетной мускулатуры [78].

Системные эффекты ХОБЛ, в частности дисфункция скелетной мускулатуры в настоящее время широко изучаются [49,83]. Несмотря на это, данных литературы недостаточно или они противоречивы. Кроме того, значительную роль в клинике ХОБЛ занимает прогрессирующая вегетативная дисфункция. В этой связи представляет интерес гиперактивность эргорефлекса у

пациентов с ХОБЛ. По данным литературы эргорефлекс изучался у больных с ХСН, была отмечена роль афферентной импульсации с эгорецепторов расположенных в скелетной мускулатуре на клинику заболевания [108].

Пациенты с ХОБЛ, как и больные с ХСН, имеют повышенную активность симпатического отдела ВНС [154], нарушенный контроль со стороны нейрогуморальных механизмов [164]. Однако, количество работ по изучению эргорефлекса у больных с ХОБЛ не много [117,143,190]. Исследований по оценке эргорефлекса посредством регистрации КИГ нами не найдено, а информации о причинах гиперактивации симпатической ВНС у больных с ХОБЛ недостаточно.

Цель исследования

Усовершенствование диагностики функциональных нарушений при ХОБЛ на основе нового комплексного клинико-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 исследования

1. Показана связь показателей ВСР 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 не инвазивный и информативный метод оценки эргорефлекса по показателям ВСР, который продемонстрировал гиперактивность эргорефлекса у пациентов с ХОБЛ.

3. Изучение эргорефлекса является ценным дополнением в оценке функционального статуса 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 точнее показывает степень дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ.

2. Изучение эргорефлекса – является ценным дополнением в оценке функционального статуса у пациентов с ХОБЛ.

3. Состояние мышц (как системный эффект ХОБЛ) доказывает гиперактивность эргорефлекса у пациентов с ХОБЛ, что может явиться поводом для более детального изучения состояния мышц нижних конечностей.

Методология 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 (Series «ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing», 2005) [94,144] и рекомендациям РРО (Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии, 2014) [57] на оборудовании Spiropalm 6MWT (Cosmed, Италия).

Тест с 6-минутной ходьбой проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями Американского торакального общества (2014) и Европейского респираторного общества (2014) [77] 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 вариабельности сердечного ритма по методике Р.М. Баевского [12], на оборудовании аппаратно-программного комплекса «Варикард» (ООО «Рамена», Россия).

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

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 (ВСР, 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).

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 16 печатных работ, в том числе, 3 – в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 1 – в журнале, входящем в базу данных Scopus.

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. Список литературы содержит 220

источников, из них 71 – отечественных и 149 – зарубежных. Работа иллюстрирована 50 рисунками, 22 таблицами, 6 приложениями.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел анализ современных литературных источников по изучаемой проблеме. Совместно с научным руководителем сформулирована тема диссертационного исследования, определены и поставлены цели и задачи, разработана методика проведения исследования. Составлена первичная документация: индивидуальные регистрационные карты на бумажных носителях, в которые впоследствии автор заносил полученные результаты, а затем вводил их в электронную базу данных. Руководствуясь критериями включения и исключения, автор самостоятельно провел набор пациентов и лиц контрольной группы в исследование, осуществил сбор и анализ первичной информации, оценил клинические и функциональные параметры. Автором самостоятельно проводились: спирометрия, 6-минутный шаговый тест с оценкой сатурации в течение всей нагрузочной пробы, вариационная кардиоинтервалометрия, диагностический тест с внешней периферической сосудистой окклюзией. Автор самостоятельно провел статистическую обработку полученных данных и анализ результатов. Сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

Благодарности

Автор искренне благодарен своим учителям: д.м.н., проф.

В.Н. Абросимову и д.м.н., проф. С.С. Якушину за наставления и участие в работе над диссертационным исследованием.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких, актуальность изучения и роль системных эффектов в клинике заболевания

ХОБЛ – распространенное хроническое легочное заболевание с прогрессирующим течением, поражающее около 10% взрослого населения старше 40 лет [30, 90, 132], которое характеризуется частично необратимым ограничением потока воздуха в дыхательных путях, аномальной воспалительной реакцией легких на раздражающие факторы (патогенные частицы и газы). В развитии заболевания ведущая роль принадлежит курению и вредным воздействием аэрополлютантов [132, 133].

По данным ВОЗ, ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн. человек. Среди причин, приводящих к летальному исходу, заболевание занимает 3-е место [94, 132].

ХОБЛ характеризуется частыми обострениями и большой частотой госпитализаций в стационар. В исследовании А.А. Зайцева и др. (2017) проанализировано 439 историй болезней с ХОБЛ. Из всей когорты пациентов 39% больных имели документально подтвержденный факт 2 и более обострений за год, половина из них была госпитализирована. [28].

В нашей стране, основываясь на официальной статистике, около 1 млн. человек страдают ХОБЛ. Необходимо отметить, что в это количество входят, как правило, средне-тяжелые и тяжелые формы заболевания. Если обратиться к данным Российского респираторного общества, в РФ людей, страдающих ХОБЛ, значительно больше и может достигать порядка 11 млн. человек [56].

По данным Н.В. Багишевой (2009), установлена распространенность заболевания среди трудоспособного населения, которая составляет 1,02%. По представленным данным можно прийти к заключению, что число больных с макро- и микроскопическими изменениями в бронхиальном дереве гораздо выше официальной статистики больных ХОБЛ [10, 21, 97, 101].

Такой низкий процент диагностики ХОБЛ можно объяснить тем, что заболевание длительное время (многие годы) протекает бессимптомно, впервые может быть диагностировано на поздних стадиях, когда лечение не всегда эффективно и имеет место высокий процент смертности среди больных [32, 62, 132].

Распространенность ХОБЛ является важной проблемой для нашего здравоохранения, так как доля людей, приверженных курению, велика и продолжает расти. Не только курение, но и промышленные загрязнения, контакт с дымом, каменным углем, вредными химическими соединениями, промышленной пылью ведет к развитию заболевания. В ряде случаев ХОБЛ рассматривают как профессиональное заболевание [25, 26, 29, 31].

Известен генетический фактор развития ХОБЛ – недостаточность α_1 -антитрипсина. Это вещество ингибирует сериновые протеиназы в системном кровотоке. Наряду с недостаточностью α_1 -антитрипсина, в развитии заболевания принимают активное участие генетически наследуемые дефекты α_1 -антихимотрипсина и α_2 -макроглобулина [5, 62, 105, 132, 198].

К факторам, способствующим развитию ХОБЛ, следует отнести заболевания ЛОР-органов, такие, как хронические риниты, фарингиты, тонзиллиты, нарушения носового дыхания, часто повторяющиеся ОРВИ, злоупотребление алкоголем, употребление наркотических средств, нарушение со стороны иммунной системы [37, 53, 63].

Несмотря на большой перечень причин развития ХОБЛ, очень важным фактором предотвращения развития заболевания является отказ от курения. Воспалительный процесс на начальных стадиях, вследствие вдыхания табачного дыма, может быть обратимым. С прогрессированием заболевания, воспаление в дыхательных путях приобретает характер хронического, усугубляя течение и клинику обструкции [55].

Так как табакокурение остается главенствующим этиологическим фактором в развитии заболевания [132], для максимальной эффективности пропаганды здорового образа жизни всему медицинскому сообществу, каждому

медицинскому работнику, с которым сталкивается пациент, необходимо придерживаться идеи отказа от курения. В случае компромисса хотя бы одного врача, пациент может остаться курильщиком, а, значит, ухудшит прогноз развития заболевания.

В последнее время разработаны медикаментозные способы отказа от курения табака, которые лишают пациента «удовольствия от курения»: блокирующие допаминовые рецепторы, никотинзамещающие средства. К таким средствам можно отнести электронные сигареты. На сегодняшний день эффективность, а, главное, безопасность электронных сигарет, не доказаны [20, 121, 149].

Кроме всего прочего, негативное влияние на состояние дыхательной мускулатуры имеют нарушения со стороны биомеханики дыхания. Речь идет о легочной гиперинфляции, формировании воздушных ловушек вследствие ограничения экспираторного потока. Происходит увеличение функциональной остаточной емкости легких, объема легких и уменьшение емкости вдоха. Легочная гиперинфляция тем более выражена, чем интенсивнее человек физически трудится, так как происходит рост частоты дыхательных движений (ЧДД). Рост ЧДД приводит к уменьшению времени выдоха и задержке значительного объема легких на альвеолярном уровне [3].

Известно, что больные ХОБЛ должны придерживаться максимально активного образа жизни, а именно заниматься физическим трудом, посещать занятия по лечебной физической культуре. При малоподвижном образе жизни, при частых обострениях заболевания у пациента может возникать состояния, сопровождающиеся тревогой и депрессией. А депрессия, по мнению экспертов GOLD, является фактором риска неэффективности реабилитационных программ [40, 44, 133, 176].

Немаловажным является тот факт, что ХОБЛ является заболеванием, значительно снижающим качество жизни пациентов. Уменьшается повседневная активность, снижается физическая выносливость, меняется эмоциональный статус. Такие симптомы, как одышка и мышечная усталость, приводят к

непереносимости физических нагрузок, возникают проблемы в социальной адаптации таких пациентов вплоть до полной физической бездеятельности [19, 152].

По данным множества исследований, физическая пассивность связана с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, повышением частоты обострений, госпитализаций и риском смерти. Повышение же физической активности, ведение здорового образа жизни имеют решающее значение в контроле над заболеванием, повышает эффективность лечения и снижает частоту обострений [8, 33, 59, 140].

Современная фармакология достигла значительных успехов. Появляются новые бронхолитические и противовоспалительные препараты. Но, вместе с повышением качества, селективности действия, новые лекарства продаются по более высокой цене, затрудняя их приобретение, приводя к значительным экономическим затратам как в целом на систему здравоохранения, так и на бюджет каждого пациента, больного ХОБЛ [15, 42, 67].

Важным проявлением ХОБЛ являются системные эффекты заболевания. К ним относят: системное воспаление, кахексию, дисфункцию скелетной мускулатуры, депрессию, анемию, сердечно-сосудистые проявления [49, 83]. Системное воспаление способно давать начало или усиливать клинику сопутствующих заболеваний, таких, как ИБС, сердечная недостаточность, остеопороз, рак легких, сахарный диабет. В итоге, выраженная коморбидность потенцирует клинику ХОБЛ, увеличивая частоту госпитализации и смертности [128, 200].

Изучению системных проявлений уделяют большое значение. К основным механизмам относятся курение, гипоксемия и гиперкапния, системное воспаление и гиподинамия. Как следствие системного воспаления и атрофии поперечнополосатой мускулатуры, пациенты проявляют более низкую физическую активность при выполнении стандартного 6МШТ, что является предиктором прогрессирования заболевания и ухудшения прогноза. Кроме того, выделяют ряд дополняющих друг друга факторов, имеющих негативное влияние

на мышечную систему. К таким факторам относят: метаболический и респираторный ацидоз, системное воспаление, гиперкапнию, гипоксемию [4].

Для подтверждения диагноза ХОБЛ, оценки выраженности изменений функции внешнего дыхания (ФВД), берут за основу показатель, отражающий отношение объема форсированного выдоха за 1-ю сек. ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), после применения бронходилатирующего средства. Показатель менее 70% отражает бронхиальную обструкцию [94, 132, 133]. Диагностическая ценность значения $ОФВ_1$ не подвергается сомнению, но данный показатель недостаточно коррелирует с тяжестью течения ХОБЛ [147].

Таким образом, ХОБЛ, несмотря на достигнутые успехи, остается актуальной проблемой современности. Уровень заболеваемости, инвалидности и смертности при ХОБЛ продолжает занимать лидирующие позиции. Одним из наиболее значительных системных проявлений ХОБЛ является дисфункция скелетной мускулатуры. Нельзя недооценивать ее влияние на качество жизни и прогноз пациентов с ХОБЛ. Учитывая нарастание дыхательной недостаточности, одышки, детренированности мускулатуры, важным является расширение диагностических возможностей при оценке функционального статуса пациентов с ХОБЛ. В этой связи представляется актуальным изучение показателей вариабельности сердечного ритма и данных пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией, теста с 6-минутной ходьбой.

1.2. Оценка переносимости физических нагрузок с использованием 6-минутного шагового теста. Роль пульсоксиметрии при проведении нагрузочного тестирования

ХОБЛ сопровождается различными кардио-респираторными симптомами, отмечается снижение толерантности к физическим нагрузкам. Заболевание требует применения тестов по оценке физической активности у пациентов [175, 217].

Велотренажеры и упражнения на беговой дорожке не всегда подходят для всех категорий пациентов, особенно пожилых, ослабленных и детренированных.

Перечисленные методы не отражают способности к выполнению пациентом повседневных нагрузок: способности к самообслуживанию и социально-бытовым действиям. В таких ситуациях на первый план выступают внелабораторные нагрузочные тесты. Они еще носят название шаговые, прогулочные (walking test) или «полевые» (field test) [77].

К тестам, проведение которых не требует создания лабораторных условий, относят разнообразные тесты с ходьбой с фиксированным временем (2,5,6,9,12 - минут), с фиксированным расстоянием и различной регуляцией скорости ходьбы (Челночный (Шаттл-тест)), с подъемом на ступеньку, тест Королевского колледжа, Гарвардский тест, тест Честера. Существуют специфические внелабораторные тесты, направленные на оценку опорно-двигательного аппарата у пожилых людей [66, 146].

Для оценки функционального статуса пациентов применяются различные функциональные тесты, ключевую позицию среди которых занимает 6МШТ [78, 113]. Метод 6МШТ был разработан и предложен для применения в клинической практике в 1985 г. G.H. Guyatt et al. [203].

6МШТ является доступным методом обследования пациентов, не требует специального и дорогостоящего оборудования, относится к субмаксимальным тестам низкой мощности. Определена высокая корреляция результатов велоэргометрии и тредмил теста с показателями 6МШТ [1].

При проведении нагрузочного тестирования, перед больным устанавливается задача: преодолеть за время обследования (6 минут) как можно большую дистанцию, в темпе, который устанавливает пациент для себя самостоятельно, проходя по размеченному коридору дистанцию (рисунок 1).

Заранее обговаривается допустимость остановок и замедление темпа ходьбы с целью отдыха во время тестирования, а также в случае необходимости, при усилении симптомов одышки и мышечной усталости [77]. Во время ходьбы, за время тестирования, регистрируется пройденное расстояние в метрах, выраженность одышки и мышечной усталости в баллах по шкале Борга.

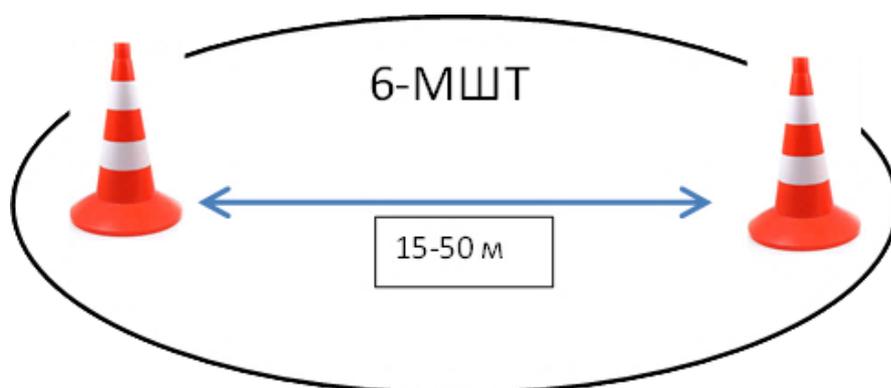


Рисунок 1 – Условия 6МШТ: размеченный коридор, разделители

Тест с 6-минутной ходьбой у пациентов с ХОБЛ предполагает более точную оценку тяжести течения и прогноза заболевания по сравнению с таким показателем как $ОФВ_1$ [66]. По данным литературы, у пациентов с тяжелой ХОБЛ отмечают более медленное изменение функции легких (снижение $ОФВ_1$), что недостаточно отражает степень прогрессирования заболевания, а уменьшение расстояния, пройденного за время 6МШТ, напротив более точно отражает функциональные резервы и состояние больных [206].

В последние годы появилось множество новых публикаций, относящихся к методике проведения 6МШТ. В этой связи, с целью описания стандартных рабочих процедур при проведении тестов с ходьбой, которые могут применяться в клинической практике и с целью научных исследований, был разработан технический стандарт по проведению тестов с ходьбой при ХОБЛ. Текущие данные подтверждают, что различные полевые тесты являются надежными и реагируют на изменения при различных клинических состояниях пациентов с ХОБЛ. Результаты тестов чувствительны к небольшим изменениям в методологии проведения исследования. Настоящий технический стандарт для испытаний по ходьбе в полевых условиях отражает современные данные о процедурах, которые следует использовать для достижения надежных результатов [77].

В исследовании А.В. Varas et al. (2018) показана роль физических тренировок с помощью ходьбы и увеличения уровня физической активности с использованием шагомеров в качестве обратной связи. Физические тренировки обеспечивают кратковременное и долгосрочное улучшение переносимости

физических нагрузок, уровня физической активности и качества жизни пациентов с ХОБЛ [58, 116].

Значительную роль играет прогностическое значение 6МШТ. В исследованиях V.M. Pinto-Plata et al. (2004) и F.J. Martinez et al. (2006) показана роль уменьшения пройденного расстояния за время 6МШТ менее, чем на 289 метров, что совпадает с увеличением риска летального исхода в 2 раза у больных ХОБЛ [181, 205].

В исследовании A.L. Beatty et al. (2012) показана актуальность прогностического значения 6МШТ для больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС). Пройденная дистанция за время 6МШТ, является предиктором сердечно-сосудистых катастроф у пациентов со стабильной формой ИБС [86]. В исследовании T. Martinu et al. (2008) показано повышение риска летального исхода практически на 50 % при уменьшении расстояния, пройденного за 6 минут, на 152 метра у больных ХОБЛ [85].

На рисунке 2 показано отношение пройденного расстояния за время 6МШТ и прогноза 3-х летней выживаемости пациентов с ХОБЛ.

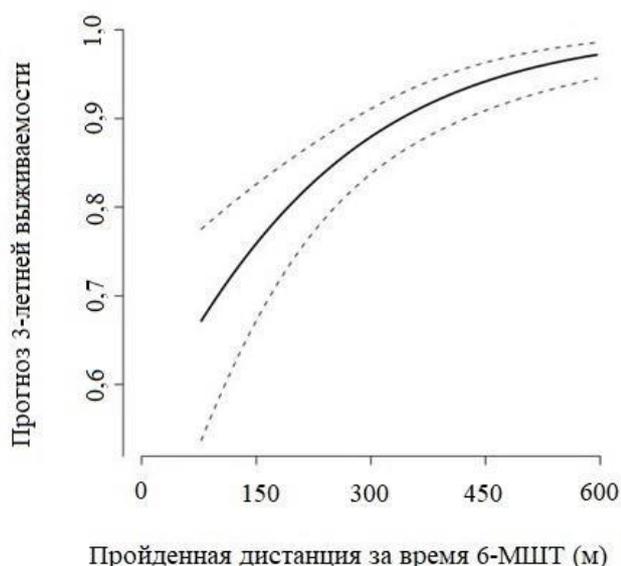


Рисунок 2 – Отношение пройденного расстояния за время 6МШТ и прогноза 3-х летней выживаемости пациентов с ХОБЛ (цит. по: Martinu T., Babyak M. A., O'Connell C. F. et al., 2008) [85]

Сплошная линия графика отражает связь пройденной дистанции в 6МШТ и прогноза 3-летней выживаемости. Пунктирные линии представляют 95%-е доверительные пределы.

Кроме того, результат 6МШТ представляет интерес для оценки эффективности проведенных лечебных мероприятий. Так, в исследовании N. Virioka et al. (2017) показано увеличение пройденного расстояния за время 6МШТ после ингаляции прокатерола гидрохлорида [74].

При проведении стандартного теста с 6-минутной ходьбой крайне важно регистрировать ЧСС и сатурацию (SpO_2). С этой целью целесообразно оценивать перечисленные показатели во время всего исследования, так как толерантность к физической нагрузке определяется не только расстоянием, пройденным за время 6МШТ, но и клинической симптоматикой, возникающей на фоне физической нагрузки [87, 112].

Десатурация, индуцированная физическими упражнениями, широко распространена среди пациентов с ХОБЛ [129, 167]. Термин «десатурация» предполагает снижение SpO_2 при проведении теста с 6-минутной ходьбой более, чем на 4% от значения SpO_2 в начале тестирования, или ниже 88% [78].

Пример графика снижения сатурации и изменения ЧСС за время 6МШТ представлен на рисунке 3.

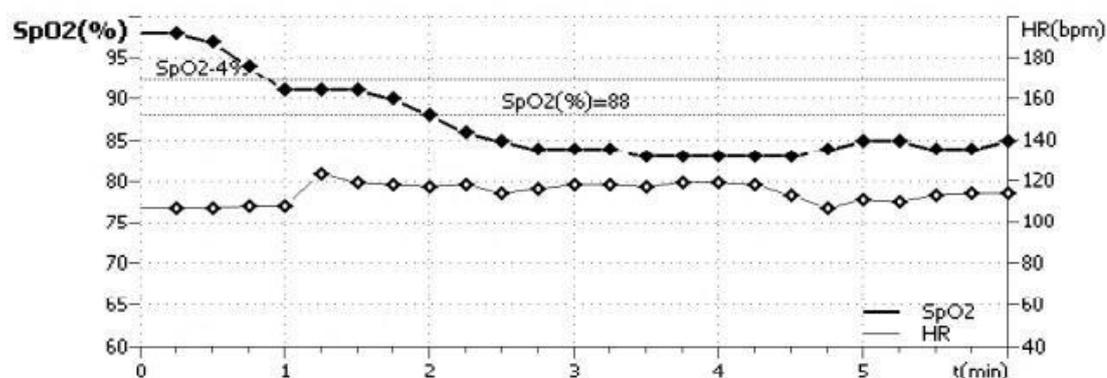


Рисунок 3 – График изменения сатурации и ЧСС за время 6МШТ

В исследованиях M. Poulain et al. (2003) и P. Palange et al. (2000) отмечен тот факт, что у больных ХОБЛ при 6МШТ чаще, чем при проведении

нагрузочных тестов на велоэргометре, диагностируют снижение сатурации на фоне физической нагрузки [72, 219].

Десатурация, согласно данным S.J. Singh et al. (2014), проявляется при более тяжелой клинике заболевания, более выраженным уровне одышки при физической нагрузке, снижением физической активности у пациентов с ХОБЛ, а также дисфункцией скелетной мускулатуры [78].

Таким образом, определение снижения сатурации во время физических нагрузок у пациентов, не страдающих гипоксемией в покое, является важной диагностической информацией во время оценки функционального статуса пациентов [22, 109, 115, 151].

Связь десатурации, вызванной физической нагрузкой, с антропометрическими и клиническими параметрами пациентов с ХОБЛ остается неясной [126]. Также, необходимо отметить, что не изучалась безопасность БМШТ у больных с выраженной десатурацией, при $SpO_2 < 80\%$ [78].

В работе V. Andrianopoulos et al. (2014) изучили вопрос снижения сатурации, вызванной физической нагрузкой, у больных ХОБЛ с нормоксемией в покое. Снижение сатурации связали с повышенным риском смертности при ХОБЛ. Было предложено несколько скрининговых тестов для прогнозирования снижения сатурации при физической нагрузке, включая исследование $ОФВ_1$, уровня SpO_2 до теста с нагрузкой и др. Полученные данные отражают неточность для прогнозирования снижения сатурации при физической нагрузке по показателю исходного уровня сатурации. Наиболее сильными предикторами возникновения снижения сатурации при тестах с физической нагрузкой явились: $ОФВ_1 < 45\%$, $PaO_2 < 10$ кПа, исходный уровень $SpO_2 < 95\%$, а также женский пол [80].

В исследовании С.В. Mesquita et al. (2018) оценивали влияние приверженности длительной оксигенотерапии на качество жизни, уровень одышки и толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ и гипоксемией при физической нагрузке с последующим наблюдением в течение одного года. Оказалось, что качество жизни ниже у пациентов с ХОБЛ и

гипоксемией без применения длительной оксигенотерапии, по сравнению с пациентами, получающими длительную оксигенотерапию. Длительная оксигенотерапия, по-видимому, оказывает положительное влияние на симптоматику ХОБЛ, согласно оценке респираторного опросника Святого Георгия [139].

В когортном исследовании O. Rick et al. (2014) оценивалась роль 6МШТ при исследовании функции легких у пациентов после оперативного вмешательства на легких по поводу опухолевых процессов. Получены результаты отражающие возможность использования теста с 6-минутной ходьбой как показателя для оценки дыхательной функции у пациентов, перенёсших оперативное вмешательство на легких [214].

В ретроспективном перекрестном исследовании с участием 50 пациентов с ХОБЛ в Бразилии F.K. Morakami et al. (2017) оценивал возможность прогностического значения расстояния, пройденного за время 6МШТ <80% от прогнозируемого, как предиктора возникновения обострений ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ в течение двух лет. Получены данные, свидетельствующие о том, что тест с 6-минутной ходьбой может прогнозировать обострения ХОБЛ в течение 2-х летнего периода, а риск возникновения обострения ХОБЛ в два раза выше у пациентов, пройденное расстояние за время тестирования у которых $\leq 80\%$ от прогнозируемого [91].

В дополнение к дистанции, пройденной за время 6МШТ, другие показатели, полученные в ходе тестирования, такие как средняя скорость ходьбы, сатурация крови, непреднамеренные остановки во время тестирования могут быть полезны для оценки прогноза смертности и риска госпитализации у пациентов с ХОБЛ. V. Andrianopoulos et al. (2015) изучил связь между показателями 6МШТ и смертностью, а также уровнем госпитализации у пациентов с ХОБЛ и сравнил данные с индексом BODE (интегральный показатель для оценки состояния больных ХОБЛ, который включает: ИМТ в $\text{кг}/\text{м}^2$, ОФВ_1 в % от должных значений, выраженность одышки по шкале MRC в баллах, дистанцию в тесте с 6МШТ в м) [208]. Показатели, полученные при 6МШТ, имели прогностическую

ценность в оценке летального исхода у пациентов с ХОБЛ. Данные сатурации крови, полученные при тесте с 6-минутной ходьбой и индекс BODE, повышали точность прогноза риска госпитализации пациентов с ХОБЛ [51, 175].

У пациентов с ХОБЛ, кроме 6МШТ для оценки функционального статуса пациентов, можно использовать 30 секундный тест «set-to-stand-test» (тест с приседаниями в течение 30 секунд). Целью исследования Hansen H. с соавторами (2018) стало изучение надежности и согласованности перечисленных тестов у пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ ($ОФВ_1 < 50\%$). Результаты показали высокий уровень внутри- и межреакционную надежность и согласованность данных методов обследования в оценке функционального статуса пациентов с ХОБЛ. Полученные данные свидетельствуют о том, что в клинической практике использование различных тестов для оценки функционального статуса пациентов являются информативными, а полученные результаты согласуются между собой [145].

В исследовании C.R. Osadnik et al. (2016) показана важность проведения 6МШТ дважды при обострении ХОБЛ и поступлении больного в стационар. Данная рекомендация связана с повышением точности оценки эффективности теста, а также с наличием эффекта обучения, при повторном выполнении теста с ходьбой [217].

Перекрестное исследование по сравнению мышечной силы и физической выносливости, восприятия утомления и качества жизни пациентов с ХОБЛ и людей без патологии дыхательной системы E. Calik-Kutukcu et al. (2014) показало важность всестороннего исследования пациентов с ХОБЛ при планировании программ легочной реабилитации. У пациентов с ХОБЛ важную роль играет сильное влияние ФВД, мышечной силы и толерантности к физическим нагрузкам на психоэмоциональное состояние, общую повседневную активность, а также на качество жизни [73].

В связи с имеющимися данными, изучение функционального статуса пациентов с ХОБЛ, стандартными (предложенными) методами недостаточно. С учетом выраженной степени детренированности, наличием дыхательной

недостаточности и выраженной одышки у пациентов с ХОБЛ обязательным компонентом диагностических мероприятий необходимо считать проведение теста с 6-минутной ходьбой. Для расширения диагностической информативности во время всего исследования необходимо проводить непрерывное исследование сатурации и регистрацию ЧСС у таких пациентов.

1.3. Исследование variability сердечного ритма и оценка вегетативного статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Тонус симпатической и парасимпатической нервной системы находится в постоянной динамике. При продолжительной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) можно заметить незначительные отклонения синусового ритма от его средней частоты. Зарегистрированные изменения колебаний частоты ритма получило название ВСР. Одним из направлений применения анализа ВСР является оценка функционального статуса пациента и его изменений на основе показателей вегетативного баланса и нейрогуморальной регуляции.

Баланс вегетативной нервной системы (ВНС) отражается на приспособительно-адаптационных возможностях и на функционировании всего организма. ВНС регулирует физиологические функции, нейрогуморальную регуляцию ССС, дыхательной системы, носит системный характер [6].

ВНС является примером системы с нелинейной динамикой, которая влияет на ЧСС, уровень системного артериального давления (АД), для обеспечения правильного функционирования органов и систем человека с целью удовлетворения реальных потребностей организма. Эту систему можно исследовать с помощью метода оценки ВСР и проследить реакцию сердечно-сосудистой системы в ответ на изменения ВНС со временем [24, 134].

Известна роль ВНС в развитии различных патологических состояний и заболеваний, таких как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), гипертоническая болезнь (ГБ), бронхиальная астма (БА), ХОБЛ [18, 35, 50, 61, 64].

В этой связи анализ ВСП получил широкое распространение в кардиологии с целью оценки состояния сердца и его вегетативной регуляции с прогностической целью, для предупреждения риска развития аритмий и внезапной смерти [138].

Некоторые специфические спектральные компоненты ВСП считаются связанными с вегетативной модуляцией деятельности сердца. В исследовании С. Povea et al. (2005) показано: увеличение общей мощности низкочастотной составляющей, и диспропорция между отношением LF/HF указывает на роль временной тренировки с гипоксией на ответ ВНС, проявляющийся повышением тонуса симпатического отдела ВНС [118].

Показатели ВСП, по-видимому, отражают степень тяжести заболевания и имеют прогностическую ценность у пациентов с ХОБЛ [137].

Carvalho et al. (2011) обнаружил снижение значений LF и HF (мс^2), SDNN и RMSSD при сравнении пожилых людей, страдающих ХОБЛ, и пациентов контрольной группы того же возраста [131]. Ряд других исследований получили аналогичные данные, указывающие на изменения в вегетативной модуляции сердца, демонстрируя нарушение этой активности у лиц с ХОБЛ [81, 88, 111, 213].

В исследовании С. Zamarron et al. (2014) отражено превалирование показателей ВСП у пациентов с ХОБЛ, находящихся в обострении, по сравнению с больными ХОБЛ стабильного течения, что указывает на связь показателей ВСП с выраженностью клинических проявлений заболевания [136].

В исследовании Chia-Ying Tseng et al. (2018) пришел к заключению об увеличении показателя HF% и преобладании снижения соотношения LF/HF у пациентов с обострением ХОБЛ после лечения в отделении неотложной помощи по сравнению с амбулаторными (выписанными) пациентами [96].

При ХОБЛ функциональные и структурные нарушения функции легких могут отрицательно влиять на ВСП, однако до сих пор не ясно влияние постоянных легочных объемов и диффузионной способности легких на результаты ВСП. А. Mazzuso et al. (2015) задался вопросом: может ли ухудшение постоянных легочных объемов и диффузионная способность легких быть связаны

с показателями ВСП у пациентов с ХОБЛ. Получены данные, отражающие усиление изменений ВСП при исследовании пациентов с ХОБЛ умеренной и тяжелой степени тяжести. Кроме этого, более выраженное нарушение функции легких оказалось связано с более низкой ВСП, а нарушение диффузионной способности легких связано с изменениями активности парасимпатического отдела ВНС [179].

В исследовании Golidakis Diamantis et al. (2017) получены данные отражающие корреляцию коэффициента вариации интервала R-R с парциальным давлением кислорода в артериальной крови (PaO_2). Сделан вывод о влиянии гипоксемии (снижение $PaCO_2$) при ХОБЛ на уменьшение показателя коэффициента вариации интервала R-R, которой связан с дисфункцией ВНС, а значит, имеет прямое отношение к вегетативному статусу пациентов с ХОБЛ [135].

В статье A. L. Roque et al. (2014) привел обзор научной литературы, касающийся вегетативного статуса пациентов с ХОБЛ. При анализе 29 источников авторы пришли к выводу: у больных ХОБЛ отмечается снижение ВСП, снижение показателей, отражающих активность парасимпатического отдела ВНС. Установлен тот факт, что физическая тренированность способна нивелировать изменения у больных ХОБЛ. Так же сообщалось о полезном влиянии не инвазивной вентиляции у пациентов с ХОБЛ, на выраженность респираторных симптомов и о положительном её влиянии ее на вегетативную регуляцию работы сердца [100].

S.T. Cheng et al. (2014) исследовал влияние легочной реабилитации на ВСП при физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ. Протокол исследования включал по два визита в неделю в течение 12 недель. Получены выводы о наличии часто встречающихся нарушениях парасимпатической и симпатической нервной активности у больных ХОБЛ, а также низкий уровень толерантности к физической нагрузке, а также нарушения качества жизни у таких пациентов [177].

С целью исследования реакции ВСП на психоэмоциональный стрессовый фактор у пациентов с ХОБЛ и потенциальную роль тревожности в этом процессе,

S. Suh et al. (2013) провел анализ и сравнение четырех групп исследуемых (в каждой группе по 15 человек). Сравнению подвергались пациенты с ХОБЛ с повышенным уровнем тревожности, пациенты с ХОБЛ без выраженной тревожности, здоровые люди с повышенным уровнем тревожности и здоровые люди с нормальным уровнем тревожности. Полученные результаты отражают отсутствие отрицательного эффекта у пациентов, страдающих ХОБЛ, с повышенным уровнем тревожности на ВНС. Тем не менее, нетипичная картина результатов ВСР в ответ на стрессовое воздействие у больных ХОБЛ и здоровых людей с повышенным уровнем тревожности, в сравнении с группами пациентов с ХОБЛ и здоровых с нормальным уровнем тревожности, указывает на роль уровня тревожности, как посредника при реакции организма на стрессовый фактор [209].

M.R. Leite et al. (2018) исследовал анализ вегетативной модуляции в ответ на аэробные упражнения различной интенсивности у пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ. Показатели ВСР анализировались в состоянии покоя, во время аэробной тренировки, сразу после и через 5, 10, 15 минут после завершения тренировки. При сравнительном анализе двух групп (умеренное течение ХОБЛ и тяжелое течение ХОБЛ) не было обнаружено различий ни в одном из показателей ВСР. Однако было отмечено, что аэробные упражнения вызывали изменения ВНС. Получены данные о влиянии сеансов аэробных упражнений на вегетативную модуляцию у пациентов с ХОБЛ. При этом тяжесть течения ХОБЛ не влияла на реакцию ВНС в ответ на аэробные упражнения [79].

S.G. Caliskan et al. (2018) уделит внимание исследованию нелинейного анализа ВСР у здоровых людей и пациентов с ХОБЛ. Получен вывод об отсутствии значительных различий по показателям ВСР у пациентов с различной тяжестью ХОБЛ [166].

Задачей исследования L.M. Vanzella et al. (2018) была оценка вегетативной функции у лиц с ХОБЛ, по сравнению со здоровыми добровольцами, с помощью графиков рецидивов и показателей линейной ВСР. У лиц с ХОБЛ наблюдалось снижение активности как симпатического так и парасимпатического отделов ВНС, что находило отражение в графиках рецидивов, которые предоставляют

важную дополнительную информацию при обнаружении изменений ВНС в исследуемой популяции [106].

J. Mohammed et al. (2018) изучал нарушения функции ВНС у физически активных пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ. Были рассчитаны параметры функционирования ВНС в состоянии покоя, включающие линейный и нелинейный анализ ВСР и чувствительности барорецепторов. Также были проведены тесты с глубоким дыханием, проба Вальсальвы, тест с запрокидыванием головы. Результаты исследования показали, что функционирование ВНС в покое, как правило, было ниже у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. Результаты нагрузочных тестов показали сопоставимость показателей ВСР между пациентами с ХОБЛ и контрольной группой ($p>0,05$) [159].

В рандомизированном контролируемом исследовании A.L.C. Cutrim et al. (2019) оценивал влияние тренировок респираторной мускулатуры на функцию ВНС, при помощи оценки ВСР и 6МШТ у пациентов с ХОБЛ. Получены результаты, отражающие улучшение вегетативной модуляции сердца с увеличением вагусного влияния, улучшение показателей возможности выдоха и вдоха и увеличение пройденного расстояния при тесте с 6-минутной ходьбой у пациентов с ХОБЛ [142].

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование A. Borghi-Silva et al. (2015) было направлено на оценку потенциального влияния программы физической тренировки и реабилитации на показатели ВСР и толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ. Пациенты оценивались на исходном уровне, через 6 и 12 недель. Значительные улучшения показателей ВСР и других физиологических реакций наблюдались после 6 недель физических тренировок. Пиковое поглощение кислорода и производство двуокси углерода улучшилось только через 12 недель ($p<0,05$). Таким образом, краткосрочная реабилитация в течение 6 недель достаточна для улучшения функционального статуса пациентов с ХОБЛ, показателей ВСР и увеличения толерантности к физической нагрузке [172].

Известно, что в регуляции ритма сердца весомую роль играют симпатический и парасимпатический отделы ВНС [9]. Существуют доказательства, представляющие ВНС как сложную многофакторную систему с множеством уровней нейрогуморальной регуляции физиологических функций организма [34, 38].

В исследовании Т. Jartti et al. (1997) у пациентов с БА были определены связи между ВСП и тяжестью бронхиальной обструкции. Таким образом, системный характер влияния ВНС позволил использовать методику определения ВСП при оценке пациентов с бронхиальной обструкцией [207].

В работе И.С. Явелова (2006) методика исследования ВСП позволила углубленно изучить состояние пациентов с ГБ, показать изменения сердечного ритма в связи с реакцией организма на подъем уровня АД [71].

А.Н. Сумин и др. (2003) оценивал связь между данными ВСП и функциональным состоянием скелетных мышц у больных с ХСН. Получены данные, отражающие снижение функционального состояния мышечной системы с прогрессированием тяжести ХСН и корреляцию с толерантностью к физической нагрузке. Показатели ВСП коррелировали с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), пройденной дистанцией за время 6МШТ, мышечной силой верхнего плечевого пояса и статической выносливостью мышц нижних конечностей [18].

Исследование ВСП с помощью анализа КИГ является высокоинформативным и неинвазивным методом исследования, с клинической востребованностью и прогностическим значением [11, 36, 68]. Метод анализа ВСП рекомендован к использованию в клинической практике, позволяет оценить характер тонуса ВНС у больных с различными нозологиями и раскрыть вклад заболевания в развитие расстройств ВНС [12, 202, 216].

При ХОБЛ прогрессирует нарушение баланса ВНС, которое связано с изменениями не только на бронхиальном уровне, но и с изменениями в ССС [9].

Установлен факт влияния различных экзогенных и эндогенных факторов на результаты ВСП. К основным факторам можно отнести: возраст, массу тела,

анамнез курения, применение препаратов базисной терапии, а также коморбидность [9, 67].

Таким образом, ВСП является предметом большого количества клинических исследований, ориентированных на различные проблемы клинической медицины. Научных работ по исследованию ВСП и вегетативной регуляции у больных ХОБЛ немного, некоторые из работ имеют противоречивые результаты, что возможно трактуется гетерогенностью групп пациентов, страдающих ХОБЛ.

По данным большинства работ можно заключить о снижении активности парасимпатического отдела ВНС со сдвигом активности в сторону симпатического отдела ВНС у больных ХОБЛ [6, 9, 16].

Высокая частота распространенности ХОБЛ в современном обществе определяет необходимость своевременной диагностики и расширения данных о функциональном статусе пациентов. В прогрессировании ХОБЛ, кроме необратимой обструкции и нарастания дыхательной недостаточности, большое значение имеет также состояние ВНС. Поэтому актуальным и весьма важным представляется изучение ВСП и вегетативного статуса у больных ХОБЛ.

1.4. Понятие об эргорефлексе и возможности пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией в клинической практике

Непереносимость физических нагрузок является одним из клинических проявлений ХОБЛ. Согласно традиционному мнению, дисфункция сердечно-сосудистой и дыхательной систем является единственным механизмом ограничения толерантности к физическим нагрузкам при ХОБЛ. Тем не менее, существуют системные факторы, приводящие к снижению физической активности при ХОБЛ, включающие снижение сатурации кислорода крови, нарушение перфузии кислорода в периферических мышцах, нарушение в скелетной мускулатуре [169, 184, 189, 199].

М. Pieroli et al. (1996) утверждал, что афферентные стимулы от рецепторов, расположенных в скелетной мускулатуре, играют важную роль в проявлении гипервентиляции у больных ХСН [108].

Чрезмерная активация немиелинизированных мышечных афферентов IV группы (метабоорецепторов) стимулирует повышение активности симпатического отдела ВНС, увеличивает уровень вентиляции для обеспечения возрастающих потребностей в кислороде работающей скелетной мускулатуры [155, 186].

Пациенты с ХОБЛ, также как и больные с ХСН [210], имеют повышенную активность симпатической ВНС [154], нарушенный контроль со стороны нейрогуморальных механизмов [164] и снижение транспорта кислорода в работающую периферическую мускулатуру [184]. В этой связи представляет интерес наличие лишь единичных работ по изучению эргорефлекторной мышечной активности у пациентов с ХОБЛ [117, 143, 190].

Известно, что тяжелое течение ХОБЛ с частыми гипоксическими состояниями, вызывает выраженную нейрогуморальную активацию [154]. Повышенный тонус симпатического отдела ВНС наблюдается у пациентов с ХСН [162]. Учитывая сходство патофизиологических механизмов при ХСН и ХОБЛ [199] и негативные системные последствия нейрогуморальной активации (рисунок 4), можно предположить, что дисфункция ВНС при ХОБЛ может иметь прямое влияние на развитие системного воспаления, кахексии и дисфункции респираторной и скелетной мускулатуры [110, 156, 164, 220].

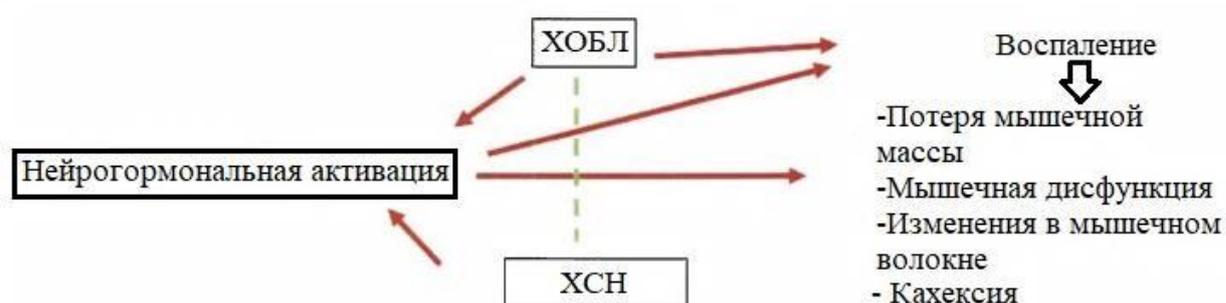


Рисунок 4 – Влияние нейрогормональной активации на развитие системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ХСН (цит. по: Vescovo G., 2012) [220]

В настоящее время недостаточно информации о причинах глубокой гиперактивации симпатической ВНС у пациентов с ХОБЛ. В исследовании T. Raupach et al. (2008) было показано, что снижение ЧДД приводит к резкому

снижению активности симпатического отдела ВНС у пациентов с ХОБЛ, а у здоровых людей такой реакции не наблюдается [194]. Изменения периферических скелетных мышц связаны с ограничением физической активности и тяжестью течения заболевания у пациентов с ХОБЛ [157, 95].

Периферическая скелетная мускулатура содержит немиелизированные сенсорные нервные волокна III и IV типа. Эти мышечные афференты учувствуют в механизмах эргорефлекса, активации симпатической ВНС в покое [92, 108], но действие их более выражено во время физической активности [187, 191].

При увеличении физической активности усиливается потребность организма в кислороде и активизируется симпатический отдел ВНС. В свою очередь это приводит к увеличению минутного объема крови, сужению периферических сосудов и повышению уровня АД. Представленные реакции являются результатом действия двух механизмов: во-первых – центральная команда структур головного мозга, которая активирует вазомоторный центр, во-вторых рефлекс, инициированный механическими и метаболическими изменениями в работающей мышце. Второй механизм активации симпатического отдела ВНС называется эргорефлексом (рисунок 5) [70].



Рисунок 5 – Рефлекторный механизм вегетативного контроля (цит. по: Belli J.F.C., F. Bacal, Vocchi E.A., Guimaraes G.V., 2011) [122]

Эргорефлекс является рефлексом, возникающим в скелетных мышцах, в том числе из-за влияния продуктов метаболизма мышц. Эргорецепторы в мышечной ткани представлены нервными окончаниями афферентов III и IV групп мышечных волокон, имеют дифференциацию на механорецепторы и метаборецепторы. Механорецепторы – это миелинизированные афференты III группы, реагируют в основном на механические раздражители. Метаборецепторы это не миелинизированные афференты IV группы, чувствительные в основном к продуктам метаболизма работающих мышц, особенно кислым продуктам, ацидозу [153, 180].

Афференты III и IV группы в составе бокового спиноталамического тракта спинного мозга (рисунок 6) следуют к латеральному ретикулярному ядру головного мозга.

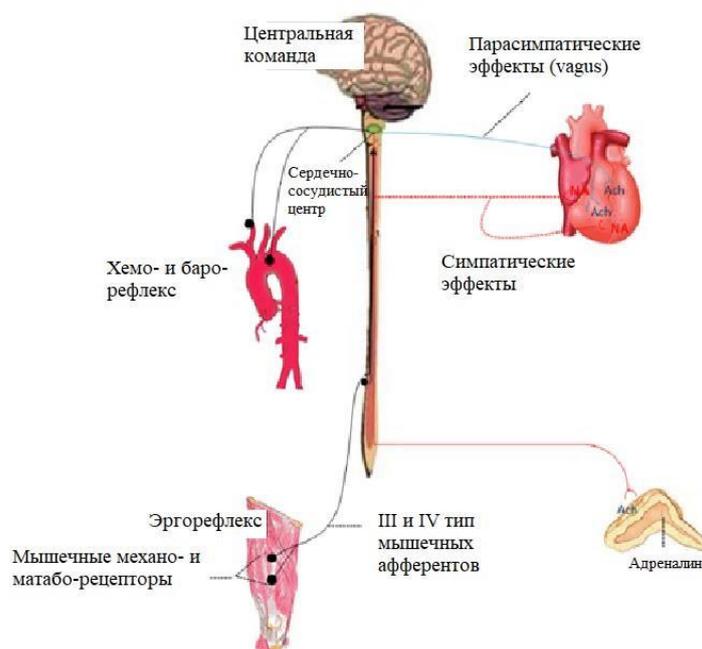


Рисунок 6 – Схематичное представление эргорефлекторной дуги
(цит. по: Belli J.F.C., F. Bacal, Vocchi E.A., Guimaraes G.V., 2011) [122]

Области интеграции для осуществления рефлекторного механизма были найдены в Nucleus tractus solitarius (ядро одиночного пути), расположенного в продолговатом мозге. От ядра одиночного пути продолговатого мозга вегетативное влияние имеет двустороннюю направленность: выносящие симпатические и блуждающие нейроны в составе контралатеральной

ретикулоспинальной проекции иннервируют сердце, кровеносные сосуды, дыхательные пути и скелетные мышцы. Влияние их заключается в усилении уровня легочной вентиляции, вазоконстрикции в неработающих конечностях, что приводит к перераспределению крови, насыщенной кислородом, к работающим скелетным мышцам [75].

Эргорефлекс является важным компонентом регуляции сердечно-сосудистой деятельности, и поэтому представляет особый клинический интерес [99]. Хеморефлекс и эргорефлекс относятся к числу основных рефлекторных механизмов, которые выполняют адаптационную функцию респираторной и сердечно-сосудистой системы к потребностям организма и поддерживают его гомеостаз [161].

В исследовании Н. Schmidt et al. (2005) рассматривается взаимосвязь хемо- и эргорефлексов с другими сердечно-сосудистыми рефлекторными дугами; методы, используемые для расчета, и данные нормального диапазона рефлекторной активности [99].

Мышечные рецепторы являются афферентными рецепторами, чувствительными к продуктам метаболизма скелетных мышц. Активация этих рецепторов была объектом исследования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, где метаболические нарушения в скелетных мышцах, ранний ацидоз и накопление катаболитов при работе мышц, могут нести ответственность за их повышенную активность [108].

Мышечный эргорефлекс представляет собой связь между мышцами, метаболическими изменениями в них и аномальными реакциями, наблюдаемыми в гемодинамике, вентиляционной функции и ВНС у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Во время физической нагрузки активируется симпатическая нервная система, увеличивается уровень артериального давления и частота сердечных сокращений. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, влияние метаболических рецепторов ослабляется, а уровень влияния механорецепторов на активность симпатического отдела нервной системы увеличивается [163].

Симпатический отдел вегетативной нервной системы активируется во время физической нагрузки. Отмечают два основных механизма активации. Первый определяется центральными механизмами, второй – системой, реагирующей на стимуляцию эргорецепторов в работающих мышцах [150, 155, 185]. При стимулировании этих рецепторов афферентные мышечные волокна передают сигнал в кардиоваскулярные ядра ствола мозга, активируя их, вызывают усиление симпатической активности, повышение уровня артериального давления [158].

D. Patakas et al. (1982) впервые установил снижение активности барорефлекса у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой пациентов и корреляцию его со значением давления в системе легочных артерий [168].

Установлено, что вариабельность частоты сердечных сокращений зависит от активности вегетативной нервной системы, в частности от парасимпатического звена регуляции [93, 197]. Исследование по оценке эргорефлекса у пациентов с митохондриальной болезнью (МБ) A. Giannoni et al. (2017) включало 25 пациентов с МБ, без заболеваний ССС и 13 здоровых добровольца. Среди прочего, оценивали эргорефлекс путем применения физического упражнения с динамометром в недоминантной руке. Для фиксации метаболического состояния мышц применяли 3-х минутную окклюзию кровообращения путем наложения манжеты на предплечье и раздували ее воздухом на 30 мм рт.ст. выше систолического АД. Сделаны выводы о повышенной чувствительности к эргорефлексу скелетной миопатии при МД, что в конечном итоге связано с высокой частотой вовлечения сердца в патологический процесс, непереносимостью физических нагрузок и активацией симпатического отдела ВНС [82].

В настоящее время единственным признанным методом коррекции гиперактивности эргорефлекса является выполнение физических упражнений. Влияние тренировок на чувствительность к эргорефлексу оценивалось в основном на животных [125].

M.F. Pieroli et al. (2006) показал результативность тренировки предплечья в течение 6 недель, что проявилось снижением чувствительности к метаборецепторам. В то время как отсутствие физической тренировки в течение 6 недель способно вернуть ситуацию к исходному уровню [178]. В других исследованиях было подтверждено положительное влияние на структуру и функциональные возможности мышечной системы физических тренировок у пациентов с ХСН [170, 182].

По данным литературы, разумно предположить, что положительное влияние тренировки с физической нагрузкой на повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни, улучшение функции сердца, и общего прогноза у пациентов с ХСН [76, 123, 124, 171] частично зависит от снижения гиперактивности эргорефлекса, что подтверждается клиническим исследованием [160].

Тренировка групп скелетных мышц, в частности мышц нижних конечностей, путем дозированных физических нагрузок, например - ходьба, подъем по лестнице, езда на велосипеде, без нагрузки на центральное кровообращение, может улучшить физическую работоспособность всего организма и метаболический статус пациентов [104, 107].

В исследовании J.R. Minotti et al. (1990) демонстрировалось, что высокоинтенсивная тренировка, ограниченная небольшой группой мышц предплечья, может повысить работоспособность, не оказывая заметного влияния на центральное кровообращение во время тренировок у пациентов [192]. Тем не менее, интенсивная региональная тренировка более крупных групп мышц действительно предъявляет значительные требования к центральному кровообращению, поэтому дополнительные стратегии для повышения аэробных возможностей и выносливости в этих группах мышц, могут повысить толерантность к физической нагрузке.

В исследованиях показано, что пиковые результаты физических упражнений улучшаются у здоровых людей за счет уменьшения притока крови к мышцам на 20% во время тренировок с моделированием окклюзии на нижних

конечностях [89, 119]. По другим данным, смоделированная сосудистая окклюзия во время тренировок с высокими нагрузками и интенсивностью может вызвать благоприятные биохимические изменения в мышцах [183], а тренировка разгибателей колена с консервацией метаболического статуса путем внешней окклюзии способна принести пользу спортсменам [201]. В представленных исследованиях применялись высокоинтенсивные тренировки в сочетании с уменьшением кровотока для усиления реакции на тренировку. Остается не известным как уменьшение притока крови во время повторных тренировок с нагрузками низкой интенсивности, подходящими для больных с ХОБЛ, способно улучшить мышечную тренировку, тем самым уменьшить интенсивность упражнений, необходимых для повышения толерантности к физической нагрузке.

Цель исследования J.A. Loerck et al. (2005) состояла в том, чтобы определить, повысят ли повторяющиеся динамические упражнения с низкой интенсивностью и значимым снижением кровотока (ишемическая тренировка) работоспособность в мышцах разгибателей колена. Исследование показало, что достижение целей тренировки на повышение уровня физической выносливости может быть достигнуто с помощью динамических упражнений с низкой интенсивностью при моделировании внешней сосудистой окклюзии [120].

Физическая тренировка, направленная на повышение толерантности к физической нагрузке, ослабляет активность эргорефлекса и уровень одышки, возникающий у пациентов с ХСН [108, 193].

Представляется вероятным, что физическая тренировка с внешней периферической сосудистой окклюзией способна уменьшать уровень активности эргорефлекса и влияния симпатической ВНС на метаболизм скелетных мышц, уменьшать одышку и повышать толерантность к физической нагрузке у больных с хроническими заболеваниями [120].

Таким образом, явление эргорефлекса недостаточно изучено у больных с ХОБЛ, а методика изучения по показателям ВСП представляет научную новизну не только в нашей стране, но и в мире.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование проводилось на базе 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; стационарного отделения № 1 и стационарного отделения № 2 Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический госпиталь для ветеранов войн»; пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Диссертационное исследование соответствует Национальному стандарту Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика - Good Clinical Practice (GCP), Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования», принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия), включая поправки 2013 года (Форталеза, Бразилия).

Исследование одобрено на заседании Этического комитета Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова (протокол №3 от 09 ноября 2016 г.)

2.1. Дизайн исследования

Исследование включало 105 человек: 64 пациента с ХОБЛ и 41 доброволец без заболеваний органов дыхания. Критериями включения в исследование являлись: наличие датированного и собственноручно подписанного добровольного информированного согласия, мужской пол, возраст исследуемых старше 40 лет, установленный диагноз ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD – 2016, наличие обструкции дыхательных путей, подтвержденное при осмотре или в анамнезе методом спирометрии. В группу добровольцев отбирались здоровые

или практически здоровые мужчины старше 40 лет без установленного диагноза ХОБЛ в анамнезе. При осуществлении набора в исследование были рандомизированы, но не включены в исследование 13 человек в виду несоответствия критериям включения или наличия хотя бы единственного критерия исключения.

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.

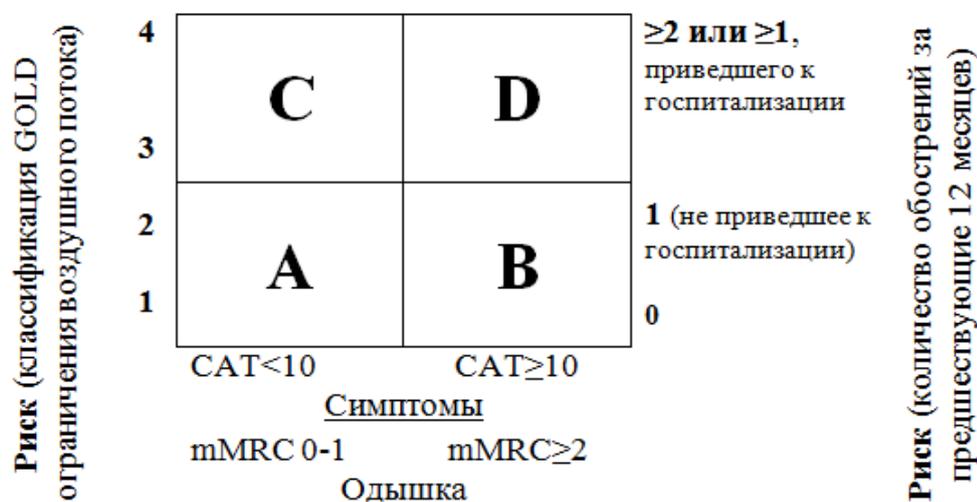


Рисунок 7 – Подразделение больных с ХОБЛ на категории ABCD

(цит. по: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2019) [132]

Диагноз ХОБЛ верифицировался в соответствии с рекомендациями GOLD - 2016. Критериями установления диагноза являлись: данные клинического и спирографического исследования (уменьшение отношения объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости лёгких

менее 70%). Классификационное отношение пациента с ХОБЛ к определенной категории ABCD проводилось с учетом обострений, данных, полученных при заполнении опросников mMRC и CAT (рисунок 7).

Всем пациентам с ХОБЛ проводилось предварительное общеклиническое обследование, включающее сбор и оценку анамнеза, жалоб, проведение объективного осмотра. Проводились оценка критерий включения и исключения, собеседование с ответами на все интересующие вопросы, датирование и собственноручное подписание листка информированного согласия на участие в исследовании. Пациентам предлагалось заполнить анкеты и опросники по оценке: степени одышки по шкале mMRC, CAT, степень одышки и мышечной усталости по шкале Борга, 5-бальные шкалы дневного и ночного кашля, Госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS.

Каждому пациенту была проведена спирометрия с постбронходилатационным тестом и 6МШТ. Обследование проводилось на оборудовании Spiropalm 6MWT (Cosmed, Italy), позволяющее расширить стандартный тест с 6-минутной ходьбой и получить дополнительные диагностические данные: показатели сатурации до, во время и после физической нагрузки (6МШТ), показатели вентиляции и паттерна дыхания (рисунок 8).



Рисунок 8 – Внешний вид Spiropalm 6MWT [196]

Для оценки ВСР проводилось исследование КИГ на коротких записях (до 5 минут) в положении лежа, в состоянии расслабленного бодрствования. Исследование проводили на оборудовании аппаратно-программного комплекса «Варикард» (ООО «Рамена», Россия, рисунок 9).

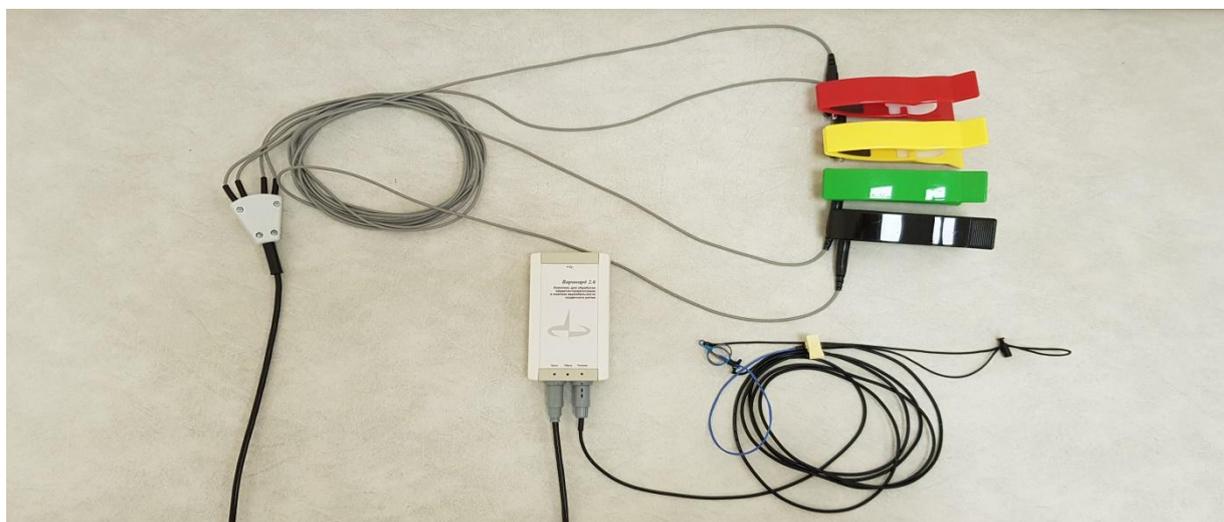


Рисунок 9 – Внешний вид аппаратно-программного комплекса «Варикард»

С целью оценки афферентного влияния с хемо- и барорецепторов мышц нижних конечностей (эргорецепторы) проводилась проба с внешней периферической сосудистой окклюзией. Цель провокационной пробы заключалась в консервации метаболического статуса и торможении афферентного звена импульсации с мышечной ткани нижних конечностей и определении изменений на КИГ. Запись показателей проводилась троекратно: исходный фон в течение 5 мин. в положении лежа на спине в состоянии расслабленного бодрствования до пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией, во время наложения манжет на бедра нижних конечностей – в течение 3 мин., и сразу по окончанию пробы – 5 мин. Одновременно регистрировали ЧДД.

Группа контроля включала 41 добровольца, которым проводился аналогичный комплекс диагностических исследований. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 10.

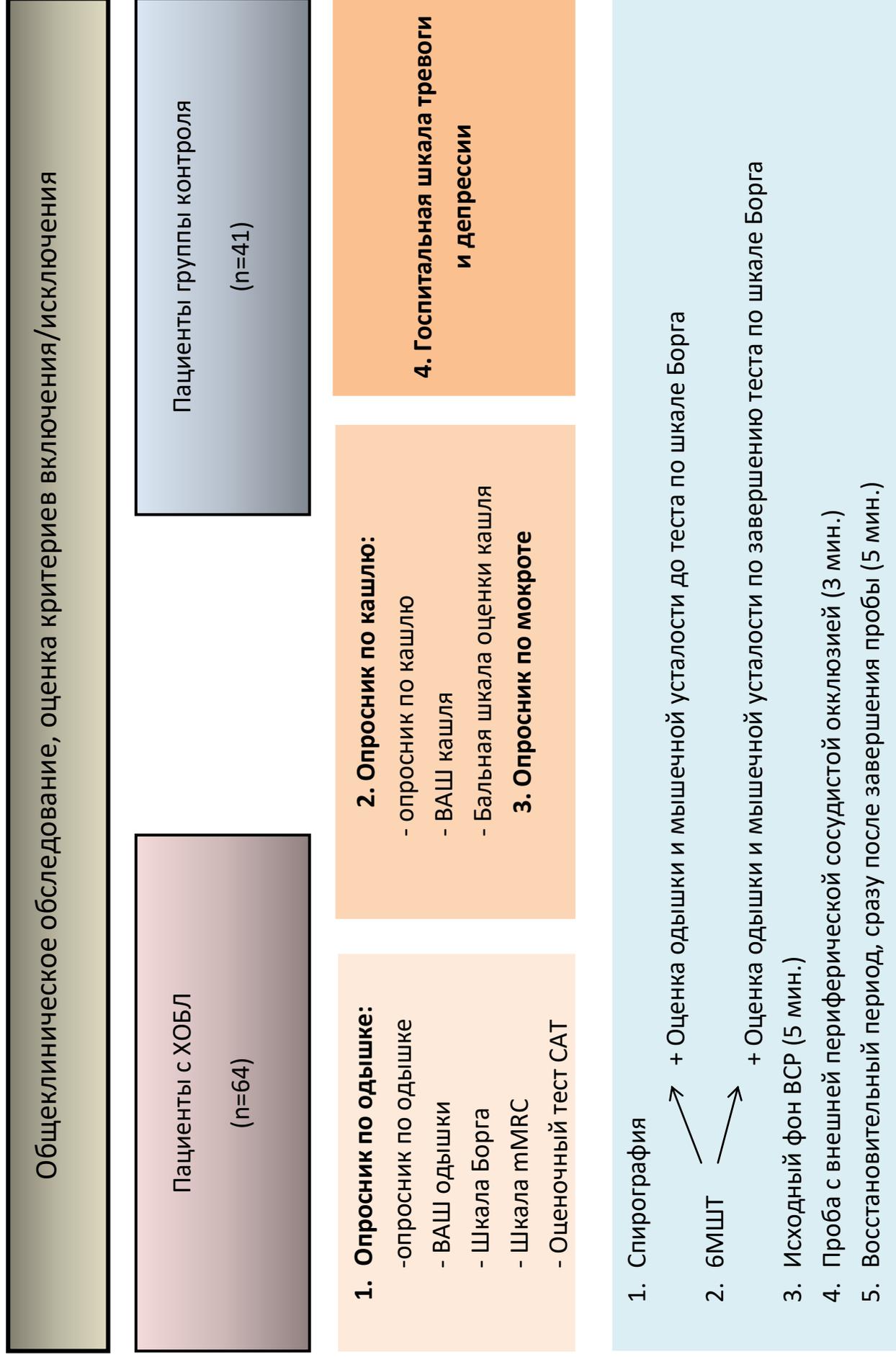


Рисунок 10 – Схема дизайна исследования

2.2. Клиническая характеристика пациентов

Проведено обследование 64 мужчин с диагнозом ХОБЛ в возрасте от 43 до 81 года, и 41 респондента контрольной группы без ХОБЛ в анамнезе в возрасте от 45 до 79 лет. Обследуемые имели следующее возрастное распределение: от 40 до 50 лет – 3+6=9 человек (8,6%); от 51 до 60 лет – 15+13=28 человек (26,7%); от 61 до 70 лет – 32+14=46 человек (43,8%); от 71 до 80 лет – 12+8=20 человек (19%) +2 пациента с ХОБЛ – 81 года (1,9%) (рисунок 11).

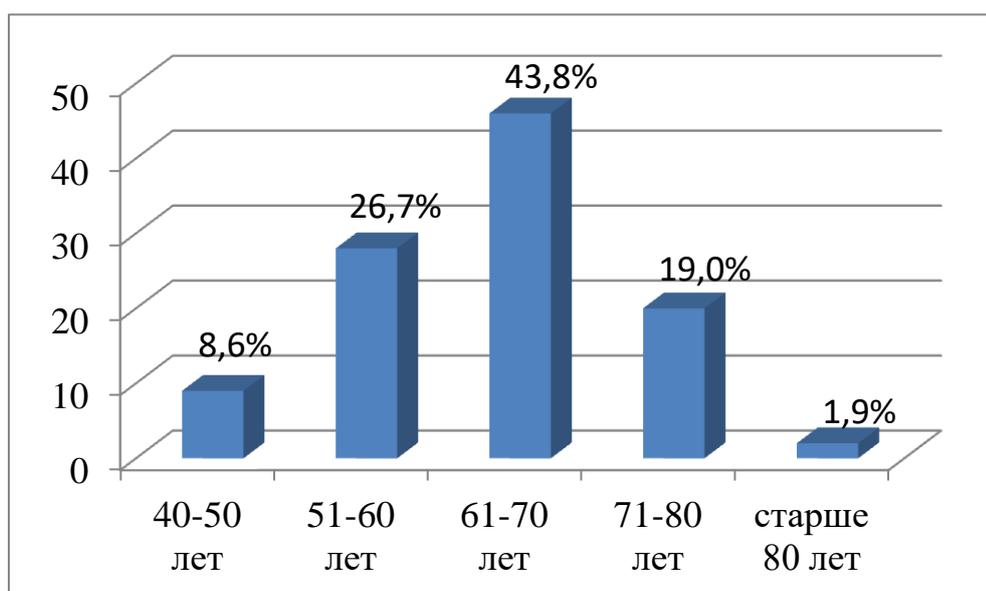


Рисунок 11 – Распределение исследуемых по возрастному составу

Сравнительная характеристика обследуемых по возрасту и данным антропометрии представлена в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что статистически значимых различий между сравниваемыми пациентами с ХОБЛ и респондентами контрольной группы по возрасту и антропометрическим характеристикам не было (для всех сравниваемых показателей $p > 0,05$). Исследуемые группы являлись статистически сопоставимыми.

Интегральная оценка тяжести больных ХОБЛ показала следующее распределение пациентов – 5 человек (7,8%) относились к группе А, 20 человек (31,3%) к группе В, 8 человек (12,5%) к группе С, 31 человек (48,4%) к группе D.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика обследованных по возрасту, данным антропометрии, группа пациентов с ХОБЛ и группа контроля (M±SD)

	Пациенты с ХОБЛ	Группа контроля
Количество	64	41
Возраст, лет	65,0±8,7	61,7±9,2
Вес, кг	82,6±18,6	87,7±10,9
Рост, см	173,2±5,8	175,0±6,3
ИМТ	27,4±5,7	28,6±3,0

При оценке ИМТ у 4 исследуемых (3,8%) отмечен дефицит массы тела (ИМТ <18,5), у 24 человек (22,9%) ИМТ находился в пределах нормы (18,5 – 24,99), у 48 человек (45,7%) зарегистрирована избыточная масса тела (ИМТ 25 – 30). 29 человек имели ИМТ > 30 (27,6%). Распределение по ИМТ представлено на рисунке 12.

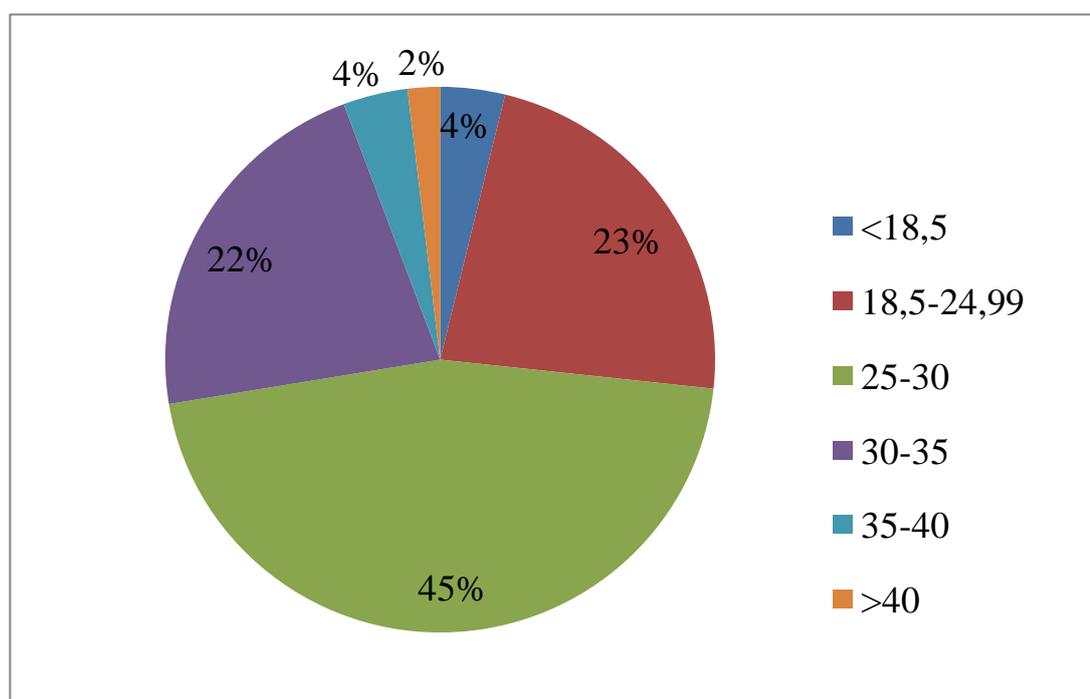


Рисунок 12 – Распределение исследуемых по ИМТ

Распределение пациентов с ХОБЛ по степени бронхиальной обструкции представлено на рисунке 13.

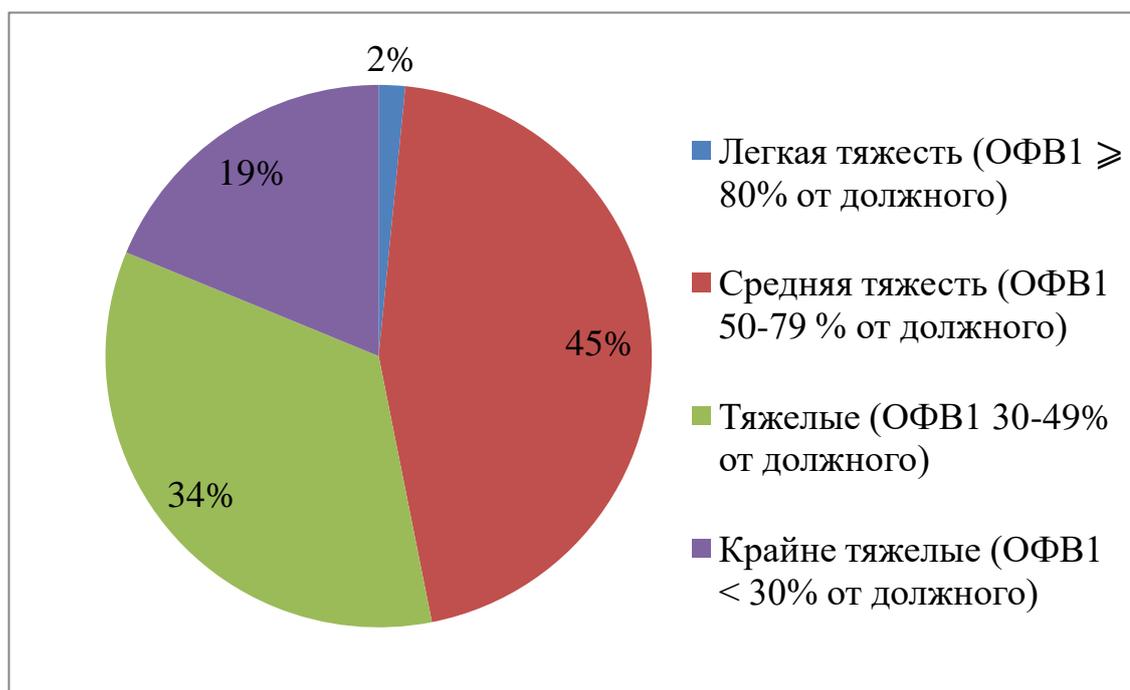


Рисунок 13 – распределение больных ХОБЛ по степени бронхиальной обструкции с $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$

Распределение выглядело следующим образом: 1 больной (2%) – легкая степень бронхиальной обструкции; 29 больных (45%) – средняя тяжесть бронхиальной обструкции; 22 больных (34%) – тяжелая степень обструкции и 12 больных (19%) – крайне тяжелые пациенты с $ОФВ_1$ менее 30% от должных значений.

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.

При расспросе и сборе анамнеза пациенты с ХОБЛ предъявляли жалобы на:

- одышку при физической нагрузке;
- наличие мокроты;
- кашель;
- чувство дыхательного дискомфорта;
- мышечную усталость в нижних конечностях.

Ведущие жалобы пациентов с ХОБЛ отражены в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение частот жалоб у больных ХОБЛ при сборе анамнеза

Жалобы	Абс. значения, чел.	Отн. значения, %
Общая слабость	51	79,7%
Дневной кашель	58	90,6%
- сухой	16	25%
- влажный	48	75%
Одышка в покое	20	31,3%
Одышка при физической нагрузке	44	68,7%
Мышечная усталость в ногах	29	45,3%

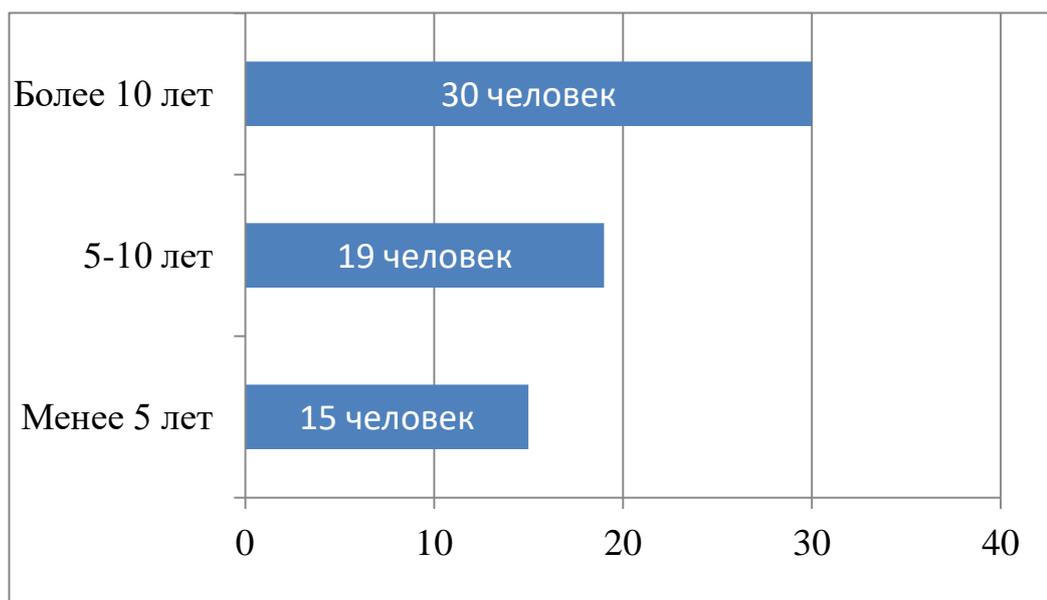


Рисунок 14 – Длительность заболевания ХОБЛ у исследуемых пациентов

Пациенты с ХОБЛ имели стаж заболевания в среднем 10,0[5,0;17,0] лет. Среднее количество обострений до 2 раз в год. Длительность заболевания ХОБЛ у исследуемых больных представлена на рисунке 14.

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. Медикаментозная терапия проводилась, согласно стандартам и установленному клиническому диагнозу, с учетом возможных противопоказаний и нежелательных реакций.

Все пациенты, включенные в исследование, добровольно принимали участие во всех процедурах, предусмотренных протоколом исследования и получали информацию о результатах обследования.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Спирография

Исследование ФВД проводилось с использованием прибора Spiroalm 6MWT (Cosmed, Италия). Оценку функциональных возможностей внешнего дыхания проводили в соответствии со стандартами ATS/ERS [94, 144]. Во время исследования стремились к соблюдению всех рекомендаций по проведению спирографии, следили за корректностью выполнения дыхательных маневров и придерживались критериев контроля качества. При каждом исследовании обязательным к выполнению считали три дыхательных маневра, максимум допускалось выполнение восьми дыхательных маневров. Четкое начало и конец на плато кривой соотношения объема – времени, отсутствие артефактов, кашлевых толчков, преждевременного окончания, слабого усилия при выполнении дыхательного маневра считалось удовлетворяющим по качеству при выполнении спирометрической попытки. С целью проверки правильности выполнения дыхательного маневра ФЖЕЛ выдоха базировались на закономерности, согласно которой $ПОС \geq МОС_{25} \geq МОС_{50} \geq МОС_{75}$. При

несоответствии полученного результата вышеописанной закономерности выполнялось повторное исследование ФВД.

При исследовании ФВД оценивали нарушение бронхиальной обструкции, степень тяжести и уровень поражения. Для дальнейшей интерпретации регистрировали лучшие показатели из всех воспроизведенных попыток, а именно: ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, модифицированный индекс Тиффно (отношение $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ), мгновенные объемные скорости после выдоха 25%, 50%, 75% форсированной жизненной емкости легких (МОС25, МОС50, МОС75 соответственно). С учетом пола, возраста и роста каждого пациента в автоматическом режиме происходил расчёт должных величин [46].

2.3.2. Тест с 6-минутной ходьбой

6МШТ проводился всем пациентам и лицам контрольной группы, включенным в исследование, в соответствии с Клиническими рекомендациями Американского торакального общества [77].

Исследование проводилось с использованием прибора Spiropalm 6MWT (Cosmed, Италия). Устройство совмещает в себе функционал портативного спирометра и прибора для проведения 6МШТ. Spiropalm 6MWT позволяет провести обследование с возможностью измерения вентиляции легких в течение всего теста с ходьбой, определить тип дыхания во время ходьбы. Решающее значение имеет наличие интегрированного пульсоксиметра, позволяющего оценить сатурацию и ЧСС в течение всего теста [196].

Тест с ходьбой в течение 6 минут предполагает проведение инструктажа, перед его выполнением. Пациента просили ходить как можно быстрее в течение всего теста по коридору, для того чтобы пройти за 6 минут как можно большее расстояние. При этом скоростью ходьбы управлял сам пациент. В случае если усиливалась одышка или появлялась мышечная усталость, например в ногах, или любая другая симптоматика (боль в сердце, головокружение и др.) пациенту не запрещалось замедлять темп ходьбы, вплоть до полной остановки. После отдыха необходимо было продолжать ходьбу.

Нами был выбран коридор с маркировкой расстояния в помещении с твердым полом, без препятствий для прохождения теста. Длина коридора составила 30 м. Места поворотов были заранее отмечены оранжевыми дорожными конусами.

Перед началом исследования и в конце тестирования оценивали выраженность одышки и мышечной усталости в баллах по шкалам Борга. Субъективное ощущение утомленности, особенно мышц нижних конечностей, является важным симптомом, связанным с активностью системного воспаления у больных ХОБЛ [78].

2.3.3. Кардиоинтервалометрия

Определение ВСР является наиболее информативным и неинвазивным методом оценки вегетативной регуляции ритма сердца. Известно, что изменение баланса ВНС проявляется как при определенных физиологических состояниях, так и при различных заболеваниях (ХСН, ИБС, ГБ, ХОБЛ и др.) Снижение показателей ВСР считается проявлением нарушения вегетативного контроля деятельности сердца и является неблагоприятным в прогностическом плане.

Исследование ВСР проводилось на оборудовании аппаратно-программного комплекса «Варикард» (ООО «Рамена», Россия), согласно стандартам на измерения, физиологическую интерпретацию и клиническое применение ВСР [202].

Оценка ВСР проводилась по коротким записям КИГ (до 5 мин.) Одновременно записывали ЧДД по второму каналу, применяя датчик-термистор, регистрирующий вдох-выдох по температуре потока воздуха. Исследование проводилось в положении лежа на спине, в состоянии расслабленного бодрствования. Во время регистрации КИГ разговаривать и совершать движения не рекомендовалось.

Вариабельность ЧСС была оценена различными методами. Одним из наиболее простых являлся метод оценки во временной области. При этом за расчетную величину принимали либо значение ЧСС, либо интервалы между

соседними QRS комплексами. Применяя временные методы, вычисляли: средний NN-интервал, среднюю ЧСС, разницу между самым длинным и самым коротким NN-интервалом, вариацию ЧСС, связанную с дыханием. Другая группа методов оценивала статистические временные показатели, которые подразделяются на: 1) показатели, полученные при обработке прямых измерений NN-интервалов; 2) показатели, вычисленные на основе разницы между NN-интервалами.

Стандартное отклонение NN-интервалов (SDNN), показатель, определяющийся как корень квадратный из разброса NN-интервалов, отражает все циклические компоненты, ответственные за вариабельность в течение периода исследования, суммарный эффект вегетативной регуляции ритма сердца. При усилении симпатического отдела ВНС на сердце значение показателя уменьшается, а при доминировании парасимпатического влияния – возрастает.

Показатель, отражающий высокочастотные колебания в структуре ВСР, определяющийся как квадратный корень из средних квадратов разницы между смежными NN-интервалами (RMSSD). Данный показатель не зависит от дневных/ночных вариаций, относится к изменениям ВСР в краткосрочном периоде, отражает изменения в тоне автономной нервной системы, которые, в основном, являются вагус-опосредованными. Значение показателя снижается при усилении влияния симпатического отдела ВНС на сердечный ритм, и наоборот, показатель увеличивается при усилении влияния парасимпатической ВНС.

При анализе коротких записей КИГ (от 2 до 5 мин), различали 3 компонента: очень низкие частоты - PVLf, низкие частоты - PLf и высокие частоты - PHF. Мощность и частота каждого из компонентов не являлись фиксированными величинами, изменялись под влиянием изменений автономных модуляций сердечного цикла. Парасимпатическая система наибольшим образом активна в диапазоне частот от 0,04 до 0,4 Гц, пик в пределах 0,2 Гц, максимальная активность зависит от частоты дыхания. В диапазоне частот от 0,04 до 0,15 Гц проявляет максимальную активность симпатический отдел ВНС. Активность ангиотензиновой, терморегуляторной, хеморецепторной систем располагаются в диапазоне очень низких (0,0033 Гц.) и сверхнизких (менее 0,0033 Гц) частот.

Таким образом, очень низкие частоты ВСП характеризуют активность симпатического отдела ВНС, низкие частоты – симпатическое, надсегментарное и гуморальное влияние на ритм сердца, высокие частоты – отражают активность вагусной регуляции, парасимпатической активности ВНС.

Общая мощность спектра (TP, мс) – показатель, отражающий суммарное влияние симпатического и парасимпатического отделов ВНС на ритм сердца. При усилении влияния симпатического отдела ВНС – наблюдается уменьшение значений общей мощности спектра. И наоборот, увеличение значений общей мощности спектра фиксируется при усилении влияния парасимпатического отдела ВНС.

В качестве иллюстрации частотных компонентов, представлена спектрограмма исследуемого И. на рисунке 15.



Рисунок 15 – Спектрограмма, зарегистрированная с помощью аппаратно-программного комплекса «Варикард»

По методике Р.М. Баевского изучались следующие показатели КИГ [11].

Мода (M_0 , мс) – наиболее часто встречающееся значение длительности интервалов R-R. Показатель отражает активность гуморальной регуляции сердечного ритма, состояния нормотонии, симпатикотонии или ваготонии. При

доминировании влияния симпатического отдела ВНС на сердце – показатель уменьшается, а при усилении влияния парасимпатического отдела ВНС – показатель увеличивается.

Среднее значение продолжительности интервала R-R (Mean, мс), по мнению Р.М. Баевского, обладает наименьшей изменчивостью, среди всех показателей ВСР [14]. Отражает не только активность ВНС, но и гуморального канала регуляции деятельности сердца. При усилении активности симпатического отдела ВНС значение показателя уменьшается, а при усилении влияния парасимпатического отдела ВНС – увеличивается.

Амплитуда моды (АМо, %) – это значение в (%) наиболее часто встречающихся кардиоинтервалов. Показатель отражает преимущественно активность симпатической ВНС. При увеличении значения амплитуды моды – говорят о преобладании симпатической ВНС, при уменьшении – о преобладании парасимпатической ВНС.

Минимальное значение интервала R-R (XMin, мс) – отражает влияние адренергических воздействий на ВСР [39]. При усилении влияния симпатического отдела ВНС на сердце – показатель уменьшается, а при доминировании влияния парасимпатической ВНС – возрастает.

Важным показателем активности регуляторных систем является индекс ПАРС, отражающий реакцию целого организма на воздействие каких-либо факторов. Величина ПАРС выражается в количественном отношении в баллах (диапазон от 0 до 10). Вычислялся показатель по специальному алгоритму, автоматически, путем сложения абсолютных значений пяти различных характеристик ВСР (рисунок 16).

$$\text{индекс ПАРС} = |A| + |B| + |B| + |\Gamma| + |D|$$

Рисунок 16 – формула для вычисления индекса ПАРС

A – суммарный эффект регуляции, вычисляемый по ЧСС;

Б – функция автоматизма, рассчитывается по коэффициенту вариации полного массива кардиоинтервалов (CV) и разности между их максимальным и минимальным значениям (MxDMn);

В – показатель вегетативного гомеостаза, расчет производят по амплитуде моды (Amo) и разности между максимальным и минимальным значением кардиоинтервалов (MxDMn);

Г – статус вазомоторного сосудистого центра, оценка состояния которого происходит по среднему значению мощности низкочастотного диапазона (LF) спектра ВСР;

Д – состояние симпатического сердечно-сосудистого подкоркового центра, оценка которого происходит по среднему значению мощности очень низкочастотного диапазона (VLF) спектра ВСР.

Числовое значение индекса ПАРС позволяло различать степени напряжения регуляторных систем и относить обследуемого пациента к одной из групп состояния функционирования организма (рисунок 17):

- 1) 1-3 балла – состояние физиологической нормы;
- 2) 4-5 баллов – состояния напряжения функциональных систем;
- 3) 6-7 баллов – состояние перенапряжения функциональных систем или неудовлетворительная адаптация;
- 4) 8-10 баллов – состояние истощения регуляторных систем или срыв адаптации.

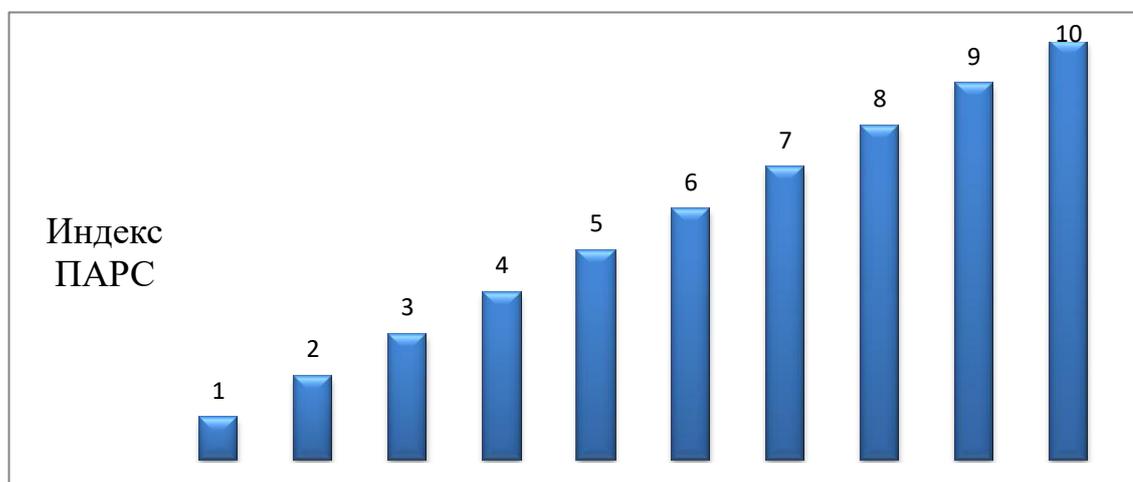


Рисунок 17 – состояния функционирования организма по индексу ПАРС

Основные показатели сердечного ритма, а также их нормированные значения представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Нормы некоторых показателей ВСР

Показатель	Наименование	Ед. измерения	Норма
SDNN	Среднее квадратичное отклонение	мс	30 – 100
CV	Коэффициент вариации	%	3 – 12
SI	Стресс-индекс	усл. ед.	50 – 150
IC	Индекс централизации	усл. ед.	2 – 8
Индекс ПАРС	Индекс показателя активности регуляторных систем	усл. ед.	1 – 3
HF	Относительная мощность высокочастотных колебаний	%	10 – 30
LF	Относительная мощность низкочастотных колебаний	%	15 – 45
VLF	Относительная мощность «очень» низкочастотных колебаний	%	20 – 60
TP	Общая мощность спектра	мс ²	800 - 1500

2.3.4. Оценка эргорефлекса (проба с внешней периферической сосудистой окклюзией)

Для оценки роли эргорефлекса в активации симпатического отдела ВНС, влияния его на функциональный статус пациента использовали механическое сдавление или растяжение мышцы, а для определения метаболических эффектов мышечной ткани – внешнюю периферическую сосудистую окклюзию. Пробу с окклюзией осуществляли при помощи двух больших манжет, соединенных в герметичную систему с манометром и грушей для нагнетания воздуха в систему, представлены на рисунке 18.



Рисунок 18 – Внешний вид системы из двух манжет, манометра и груши для нагнетания воздуха в систему

Мы осуществляли изучение эргорефлекса по показателям КИГ. Исследование проходило в 3 этапа на оборудовании аппаратно-программного комплекса «Варикард» (ООО «Рамена», Россия). Применялся метод кратковременных записей (до 5 минут). Модель исследования пациента Н. представлена на рисунке 19.



Рисунок 19 – Пациент Н. Моделирование внешней периферической сосудистой окклюзии

Первый этап пробы – регистрация исходного фона в течение 5 минут. Пациенту предлагалось лежать на спине, не совершать движений и не разговаривать. Кроме показателей КИГ, в течение всего исследования по второму каналу регистрировали пневмотахограмму.

Второй этап пробы – накачивали воздухом манжеты, предварительно наложенные на бедра нижних конечностей, до уровня превышающего систолическое артериальное давление на 30-50 мм рт. ст. Длительность пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией составляла 3 мин. Через 3 минуты манжеты освобождали от воздуха под давлением и переходили к следующему этапу.

Третий этап пробы – регистрация восстановительного периода, сразу по окончании пробы, длительностью 5 мин.

Регистрацию КИГ проводили в I стандартном отведении (при вертикальной электрической оси сердца во II отведении). После снятия показателей, проводилась дополнительная проверка и фильтрация записи в ручном или автоматическом режиме для устранения артефактов и некорректной интерпретации распознавания зубцов R-R.

Применяя временные методы, вычисляли: средний NN-интервал, среднюю ЧСС. Проводился статистический анализ ВСР: определяли суммарный эффект вегетативной регуляции (SDNN), среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних R-R интервалов (RMSSD). Подвергали анализу показатели наиболее часто встречающегося значения интервала R-R (Mo), среднего значения продолжительности интервала R-R (Mean), нормированного показателя суммарного эффекта регуляции, коэффициента вариации (CV).

Использовался анализ мощности спектральных составляющих в частотных диапазонах: очень низкие частоты (VLF), низкие частоты (LF) и высокие частоты (HF), изучали общую мощность спектра во всех частотных диапазонах (Tp).

Вычислялся показатель активности регуляторных систем (индекс ПАРС), используя данные пневмотахографии, получали сведения о средней ЧДД.

Подвергались сравнению результаты трех этапов исследования: до пробы, во время пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией, восстановительный период, сразу по окончании пробы.

2.3.5. Методы клинического шкалирования

С целью оценки выраженности одышки у исследуемых пациентов применялся модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council – mMRC questionnaire – mMRC). Результаты опросника хорошо коррелируют с другими методами оценки здоровья пациентов, его заполнение не требует специальных навыков и большого количества времени [65].

Для заполнения опросника необходимо выбрать единственный ответ из 5 предложенных вариантов, максимально отражающий уровень одышки за исследуемый период. Пациенту, перед заполнением опросника объяснялось, что опросник не содержит правильных или не правильных ответов, нужно оценить свое самочувствие и выбрать наиболее подходящий вариант из 5 предложенных ответов (приложение А).

Для оценки одышки до проведения 6МШТ и по его завершению использовали шкалу Борга. Данная шкала использовалась с целью определения выраженности одышки непосредственно на фоне физической нагрузки (6МШТ). Шкала Борга представляла 10-бальную градацию с трактовкой каждого пункта (приложение Б) [65].

Аналогично, до проведения теста с 6-минутной ходьбой и по завершению теста оценивали мышечную усталость у пациентов по шкале Борга. При этом «0 баллов» по шкале соответствовало отсутствию мышечной усталости, а «10 баллов» - максимально выраженной мышечной усталости (приложение В).

Комплексным, не трудоемким и удобным опросником для оценки влияния ХОБЛ на самочувствие и повседневную жизнь пациента является COPD Assessment Test (CAT). Опросник содержит 8 вопросов, позволяющих оценить тяжесть заболевания. Каждый из представленных вопросов содержит 6 цифр – ответов от «0 баллов» – полное отсутствие влияния на самочувствие до «5 баллов» - сильное влияние заболевания на самочувствие и повседневную жизнь. Результат опросника CAT очень хорошо коррелирует с результатами других опросников, используется в многочисленных исследованиях [148], (приложение Г).

Частым симптомом ХОБЛ является кашель. Для оценки выраженности дневного и ночного кашля применялся бальный опросник, содержащий по 6 вариантов ответов (от «0 баллов» – нет кашля, до «5 баллов» – тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность или кашель, не дающий возможности заснуть) [48], (приложение Д).

Известны тревожно-депрессивные расстройства у больных ХОБЛ [7, 41]. Для определения состояний тревоги и депрессии применялась Госпитальная шкала Тревоги и Депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS). Опросник включал два блока по 7 утверждений. Каждому утверждению предлагалось 4 варианта ответа. Стояла задача выбрать ответ, максимально подходящий под предложенное утверждение (приложение Е).

2.4. Методы статистического анализа

Информация о пациентах, анамнестические, клинические, лабораторные данные вносились в первичную документацию по диссертационному исследованию. Результаты исследования вносились в электронные таблицы Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США). 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].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Данные 6-минутного шагового теста и спирометрии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и лиц контрольной группы

При оценке функции внешнего дыхания у пациентов с ХОБЛ определены снижения показателей спирометрии по сравнению с группой контроля. Выявлены статистически значимые различия по показателям: объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁ мл, % от должного), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ мл, % от должного), модифицированного индекса Тиффно (ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %), максимальной объемной скорости потока на уровнях 75%, 50%, 25% (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительный анализ пациентов с ХОБЛ и группы контроля по показателям спирометрии

Показатель	Группа ХОБЛ (n=64)	Группа контроля (n=41)	p
ФЖЕЛ, л	2,97±0,8*	4,6±0,9	<0,001
ФЖЕЛ, % от должн.	75,1±18,9*	110,4±14,5	<0,001
ОФВ ₁ , л	1,4[0,9;2,0]*	3,4±0,7	<0,001
ОФВ ₁ , % от должн.	46,5[32,0;61,0]*	103,0[92,0;112,0]	<0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	46,0[37,0;58,0]*	73,0[70,0;76,0]	<0,001
МОС 75%	1,4[0,8;2,5]*	6,7±1,5	<0,001
МОС 50%	0,7[0,4;1,2]*	3,2[2,5;4,0]	<0,001
МОС 25%	0,3[0,2;0,4]*	0,9[0,7;1,1]	<0,001

*Примечания: * - p<0,001 в сравнении с результатами контрольной группы*

При проведении теста с 6-минутной ходьбой, кроме пройденного расстояния в метрах, получали расширенную диагностическую информацию, а именно: данные сатурации за время всего тестирования, информацию об изменениях ЧСС, анализировали жалобы на одышку и мышечную усталость за время проведения тестирования.

Таблица 5 – 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	-

Пациенты с ХОБЛ преодолевали дистанцию значительно меньшую за время тестирования по сравнению с исследуемыми из группы контроля (таблица 5).

При анализе исходной ЧСС, максимального уровня ЧСС и ЧСС по завершению 6МШТ статистически значимой разницы между респондентами контрольной группы и пациентами с ХОБЛ выявлено не было ($p>0,05$).

Уровень одышки и мышечной усталости до проведения 6МШТ в баллах по шкале Борга статистически значимо различался в исследуемых группах ($p>0,05$). Аналогичная тенденция наблюдалась при анализе уровня одышки по шкале mMRC, в баллах (до 6МШТ, $p<0,001$).

В группе больных с ХОБЛ достигнут статистически значимый рост уровня одышки в сравнении исходного уровня (2,0[1,5;3,0]) и уровня по завершению 6МШТ (6,0[4,0;7,0]), $p<0,001$. Получен аналогичный статистически значимый рост уровня мышечной усталости у больных с ХОБЛ в сравнении исходного уровня (0,5[0,5;2,0]) и уровня по завершению 6МШТ (3,0[2,0;4,0]), $p<0,001$.

На гистограммах представлены распределения пациентов с ХОБЛ и группы контроля по пройденному расстоянию за время 6МШТ.

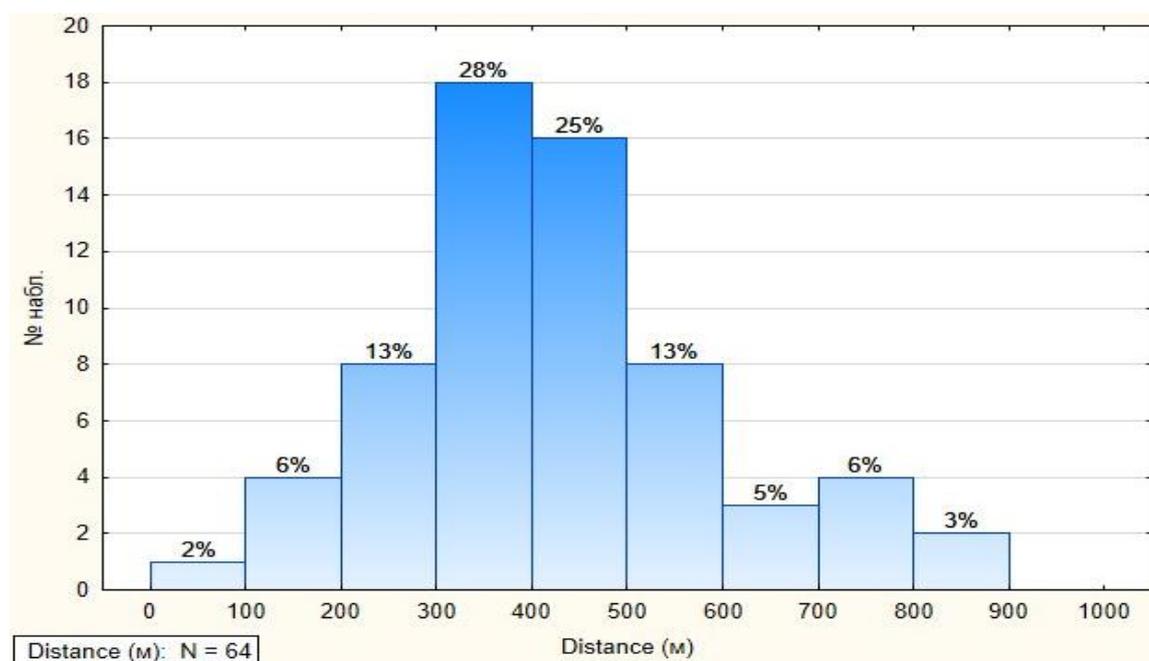


Рисунок 20 – Диаграмма распределения больных с ХОБЛ по пройденному расстоянию за время 6МШТ

В группе пациентов с ХОБЛ распределение представлено следующим образом (рисунок 20): 18 пациентов преодолели дистанцию в диапазоне 300-400 м; 16 пациентов – от 400 до 500 м; 8 пациентов – от 500 до 600 м; 8 пациентов – от 200 до 300 м; 4 пациента – от 700 до 800 м; 4 пациента – от 100 до 200 м; 3 пациента от 600 до 700 м; 2 пациента от 800 до 900 м; 1 пациент – преодолел дистанцию до 100 м.

В группе здоровых добровольцев отмечалось следующее распределение по пройденному расстоянию: 11 человек – преодолели дистанцию от 700 до 800 м; 10 человек – от 800 до 900 м; 9 человек – от 600 до 700 м; 5 человек - от 500 до 600 м; 4 человека – от 400 до 500 м; 2 человека – свыше 900 м, результаты теста с 6-минутной ходьбой представлены на рисунке 21.

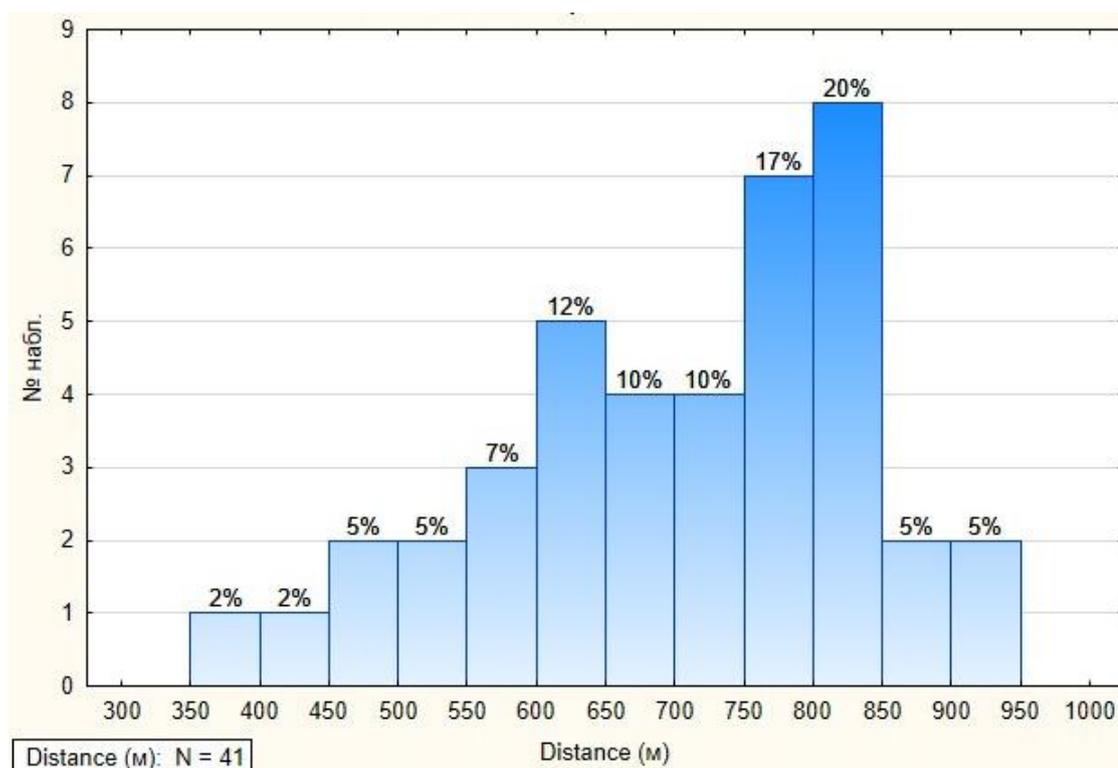


Рисунок 21 – Диаграмма распределения респондентов контрольной группы по пройденному расстоянию за время 6МШТ

Сравнение результатов 6МШТ по показателю пройденного расстояния показало статистически значимое преобладание пройденного расстояния в группе контроля по сравнению с пациентами ХОБЛ ($p < 0,001$)

На линейном графике (рисунок 22) произведенной работы за время 6МШТ у пациентов с ХОБЛ (синяя кривая) и группы контроля (красная кривая) наблюдается разница по показателю проделанной работы при ходьбе между пациентами с ХОБЛ и контрольной группы ($p < 0,001$). Показатель отражает произведенную работу для преодоления пройденного расстояния за 6 минут, измеряется в килограммометрах.

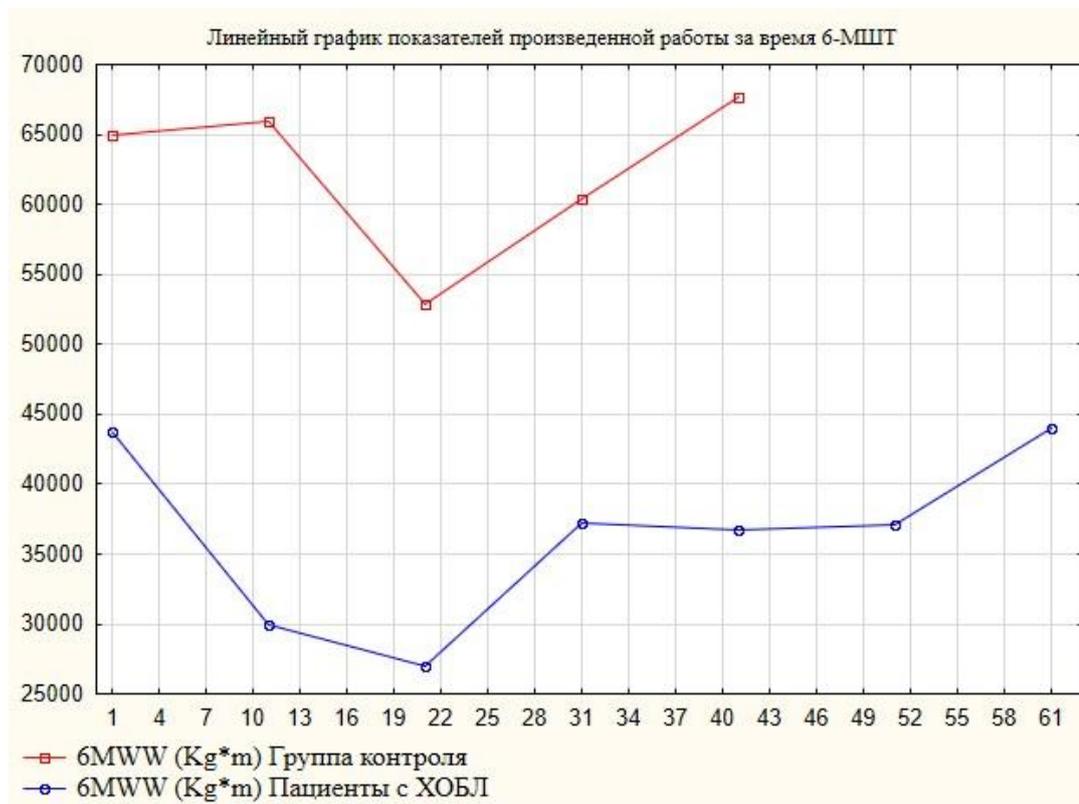


Рисунок 22 – График произведенной работы за время 6МШТ

Анализ исходного уровня SpO_2 (%) в группах пациентов с ХОБЛ и респондентов контрольной группы показал статистически значимое снижение уровня сатурации у пациентов с ХОБЛ: $94,0[92,0;96,0]$ против $96,0[95,0;97,0]$ в группе контроля ($p < 0,001$). При сравнении уровня сатурации до 6МШТ и по окончании теста в группе больных с ХОБЛ показатель статистически значимо снижался с $94,0[92,0;96,0]$ до $92,5[90,0;95,0]$, ($p < 0,001$). В группе респондентов контрольной группы статистически значимых изменений сатурации при выполнении нагрузочного тестирования выявлено не было: исходно - $96,0[95,0;97,0]$, по завершению теста с ходьбой - $96,0[95,0;97,0]$, ($p = 0,7$).

У 22-х из 64-х пациентов с ХОБЛ (34,4%) во время проведения теста с ходьбой имелось статистически значимое снижение уровня сатурации (SpO_2) \geq 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 23.

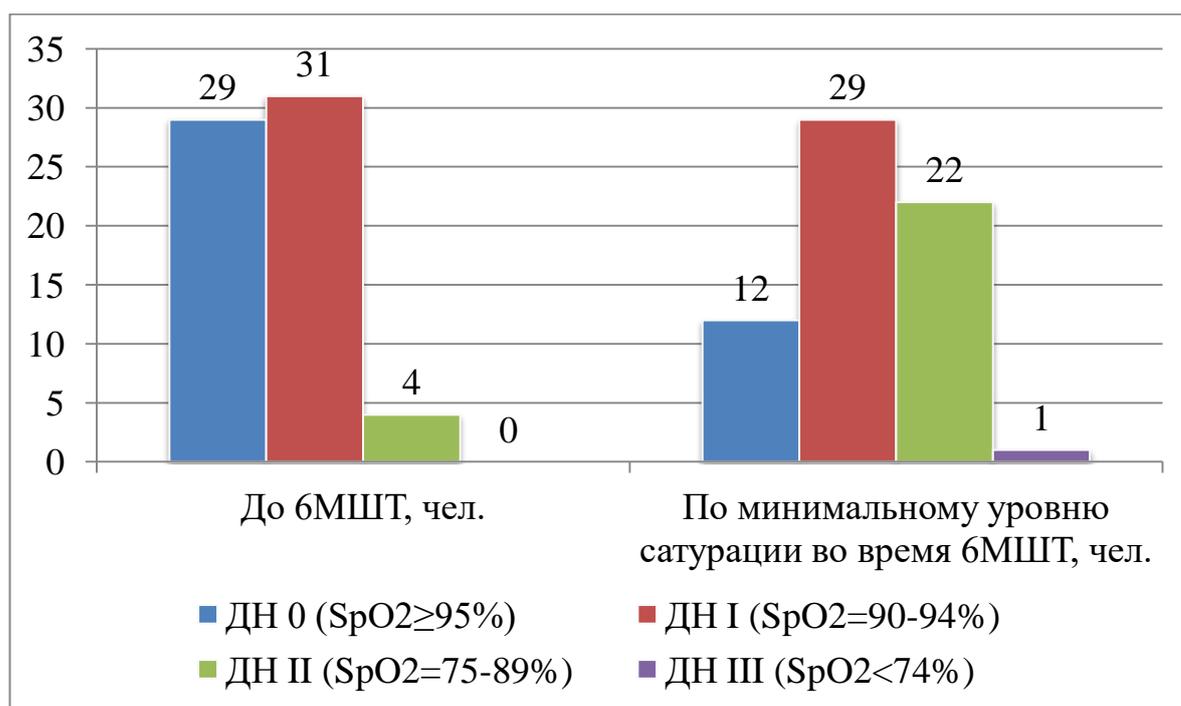


Рисунок 23 – Диаграмма распределения пациентов с ХОБЛ по стадиям ДН за время 6МШТ

Распределение больных с ХОБЛ по стадиям ДН до 6МШТ выглядело следующим образом: ДН 0 ($SpO_2 \geq 95\%$) – 29 чел. (45,3%); ДН I ($SpO_2 = 90-94\%$) – 31 чел. (48,4%); ДН II ($SpO_2 = 75-89\%$) – 4 чел. (6,3%).

По минимальному уровню сатурации за время 6МШТ, распределение выглядело иначе: ДН 0 ($SpO_2 \geq 95\%$) – 12 чел. (18,7%); ДН I ($SpO_2 = 90-94\%$) – 29 чел. (45,3%); ДН II ($SpO_2 = 75-89\%$) – 22 чел. (34,4%); ДН III ($SpO_2 < 74\%$) – 1 чел. (1,6%).

Таким образом, у части пациентов наблюдалось усиление степени ДН за время 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 ($SpO_2 < 95\%$).

Пациенты с ХОБЛ были поделены на группы в зависимости от расстояния, которое они преодолевали за время 6МШТ (таблица 6). Деление осуществлялось аналогично клиническим критериям 4 функциональных классов ХСН (NYHA) [204]. В исследование были включены пациенты, преодолевшие более 551 м (ФК 0 по NYHA), 426-550 м (ФК I по NYHA), 301-425 м (ФК II по NYHA), 151-300 м (ФК III по NYHA) и те, кто преодолел дистанцию менее 150 м (ФК IV по NYHA). При этом пациенты преодолевшие дистанцию менее 150 м (ФК IV по NYHA) и в диапазоне 151-300 м (ФК III по NYHA) были объединены в одну группу (ФК III+IV).

Таблица 6 – Распределение пациентов с ХОБЛ в зависимости от результата 6МШТ; данные спирометрии

	ФК III+IV	ФК II	ФК I	ФК 0
Пройденное расстояние	< 300 м	301 - 425 м	426 - 550 м	> 551 м
Кол-во пациентов	13	22	18	11
ФЖЕЛ, л	2,2[1,9;2,7]*	3,2[2,6;3,6]	2,6[2,3;3,3]	3,4[3,0;4,2]**
ФЖЕЛ, % от должн.	63,0[52,0;72,0]*	81,0[65,0;92,0]	71,0[61,0;85,0]	86,0[77,0;96,0]**
ОФВ ₁ , л	1,0[0,8;1,2]*	1,3[1,0;2,0]^	1,4[0,9;1,8]	2,0[2,0;2,3]**
ОФВ ₁ , % от должн.	35,0[29,0;44,0]	46,5[30,0;58,0]^	49,5[31,0;58,0]	62,0[60,0;71,0]**
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	41,0[38,0;47,0]	39,5[33,0;55,0]^	46,0[34,0;60,0]	77,0[72,0;83,0]**
МОС 75%	0,9[0,7;1,3]	1,2[0,8;2,2]^	1,4[0,7;2,4]	3,0[2,2;4,1]**
МОС 50%	0,4[0,3;0,7]	0,6[0,4;1,1]^	0,8[0,4;1,2]	1,2[1,0;1,7]**
МОС 25%	0,2[0,2;0,3]*	0,3[0,2;0,4]^	0,3[0,2;0,4]	0,4[0,3;0,5]**

Примечания: * - $p < 0,05$ в сравнении ФК III+IV и ФК II групп; ** - $p < 0,05$ в сравнении ФК 0 и ФК III+IV групп; ^ - $p < 0,05$ в сравнении ФК II и ФК 0 групп.

Группы пациентов, поделенные по результатам 6МШТ, статистически значимо различались по показателям внешнего дыхания. Отмечена тенденция

приближения показателей спирометрии к референтным значениям в группах пациентов, преодолевших большее расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой.

В таблице 7 представлены изменения ЧСС, сатурации, уровней одышки и мышечной усталости за время 6МШТ у пациентов с ХОБЛ, поделенных по значению пройденного расстояния за время 6МШТ. Отмечено стремление изучаемых показателей к референтным значениям в группах пациентов с ХОБЛ с максимальными значениями пройденного расстояния (более 551 метра). Количество пациентов со снижением $SpO_2 \geq 4\%$ за время 6МШТ приблизительно равно во всех группах пациентов, за исключением группы из 11 пациентов с ХОБЛ, преодолевших максимальное расстояние (более 551 м) за время 6МШТ.

Все сравниваемые группы пациентов с ХОБЛ статистически значимо ($p < 0,05$) различались по показателям: пройденной дистанции за время 6МШТ и совершенной работы за время 6МШТ. Кроме того, группа пациентов (ФК III+IV), преодолевшие за время 6МШТ расстояние менее 300 м, различалась от группы пациентов (ФК 0) с пройденной дистанцией более 551 м по показателям: сатурации (исходный уровень, по завершению теста с 6-минутной ходьбой и минимальному уровню), выраженности одышки по шкале mMRC, а также одышки по шкале Борга, до и по окончании 6МШТ ($p < 0,05$). ФК I и ФК 0 группы статистически различались по выраженности одышки (шкала mMRC, баллы, $p < 0,05$).

Исходный уровень SpO_2 (%) в сравнении ФК III+IV и ФК II исследуемых групп, ФК I и ФК 0 исследуемых групп, ФК III+IV и ФК 0 исследуемых групп, достигал статистически значимых различий ($p < 0,05$).

Таблица 7 – Распределение пациентов с ХОБЛ в зависимости от результата 6МШТ; данные 6МШТ

	ФК III+IV	ФК II	ФК I	ФК 0
	< 300 м	301-425 м	426 – 550 м	> 551 м
Дистанция, м	231,0 [178,0;247,0]*	376,5 [344,0;392,0]^	482,5 [442,0;516,0]□	714,0 [612,0;725,0] **

Совершенная работа за время 6МШТ, кг*м	19000 [14337;20093]*	29646 [21964;33825]^	41910 [33750;45308]□	58563 [47600;70576] **
Исходная ЧСС, уд/мин	82,0[73,0;88,0]	81,0[73,0;89,0]	77,0[69,0;88,0]	75,0[70,0;95,0]
ЧСС по завершению 6МШТ, уд/мин	89,0 [76,0;103,0]	95,5 [88,0;101,0]	97,5 [91,0;107,0]	104,0 [91,0;114,0]
Максимальная ЧСС, уд/мин	99,0 [88,0;105,0]	99,5 [94,0;108,0]	101,5 [95,0;107,0]	105,0 [91,0;118,0]
Одышка до 6МШТ, шкала Борга, баллы	3,0[2,0;3,0]	2,0[2,0;3,0]^	2,0[2,0;3,0]	1,0[0,5;2,0]**
Одышка после 6МШТ, шкала Борга, баллы	6,0[5,0;7,0]	6,5[5,0;7,0]^	5,5[5,0;7,0]	4,0[2,0;6,0]**
Мышечная усталость до 6МШТ, шкала Борга, баллы	1,0[0,5;2,0]	0,8[0,5;2,0]	0,5[0,5;1,0]	0,5[0;1,0]
Мышечная усталость после 6МШТ, шкала Борга, баллы	3,0[3,0;4,0]	3,0[2,0;4,0]	3,0[2,0;3,0]	2,0[0;4,0]
Исходный уровень SpO ₂ , %	91,0 [90,0;93,0]*	95,0 [93,0;96,0]	93,5 [92,0;95,0]□	96,0 [95,0;96,0] **
Уровень SpO ₂ после 6МШТ, %	91,0 [83,0;93,0]	92,0 [90,0;94,0]	92,5 [89,0;96,0]	95,0 [93,0;96,0] **
Минимальный SpO ₂ , %	88,0[81,0;90,0]	91,5[88,0;94,0]	90,5[87,0;93,0]	93,0[92,0;95,0] **
Кол-во пациентов со снижением SpO ₂ ≥ 4%	6	6	7	3
Одышка по шкале mMRC (до 6МШТ), баллы	3,0[3,0;4,0]	3,0[2,0;4,0]	3,0[3,0;4,0]□	2,0[1,0;3,0]**

Примечания: * - $p < 0,05$ в сравнении ФК III+IV и ФК II групп; ** - $p < 0,05$ в сравнении ФК 0 и ФК III+IV групп; ^ - $p < 0,05$ в сравнении ФК II и ФК 0 групп; □ – $p < 0,05$ в сравнении ФК I и ФК 0 групп

По показателям уровня одышки (шкала Борга, баллы) до теста с ходьбой и по его окончанию различались ФК II и ФК 0 группы пациентов с ХОБЛ ($p < 0,05$).

3.1.1. 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 8.

Таблица 8 – Изменения результата опросника MRC в зависимости от степени бронхиальной обструкции у пациентов с ХОБЛ

ОФВ ₁	$\geq 80\%$	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.

При оценке опросника дневного кашля статистически значимо различались результаты у группы больных ХОБЛ 2,0[2,0;3,0] и контрольной группы 1,0[0;2,0] ($p < 0,001$), аналогично по показателю ночного кашля – больные с ХОБЛ 1,0[0;2,0], а у респондентов контрольной группы 0[0;1,0] ($p = 0,001$). Между подгруппами пациентов с ХОБЛ, ранжированных по тяжести бронхиальной обструкции и по пройденной дистанции за время 6МШТ по показателю дневного и ночного кашля статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$).

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 9.

Таблица 9 – Сравнение пациентов с ХОБЛ и группы контроля по выраженности одышки до и после завершения 6МШТ (шкала Борга, баллы)

	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 6МШТ, 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] ($p=0,007$).

Обнаружено отсутствие статистически значимого уровня различий по показателям тревоги и депрессии у пациентов с ХОБЛ, ранжированных по степени бронхиальной обструкции и по расстоянию, пройденному за время 6МШТ.

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 ($p<0,05$).

Получено различие по результату оценочного теста САТ групп пациентов с ХОБЛ, преодолевших различное расстояние за время 6МШТ. Статистическая значимость подтверждена между группой пациентов прошедших менее 300 м и группой с максимальным расстоянием (>551 м).

Аналогичный результат получен при сравнении группы с пройденным расстоянием в 426-550 м и группой пациентов, преодолевших более 551 м за время 6МШТ. С увеличением пройденного расстояния за время 6МШТ, влияние ХОБЛ на жизнь больного, по данным оценочного теста САТ, снижалось ($p<0,05$).

3.2. Результаты анализа вариабельности сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких

При оценке ВСР у пациентов с ХОБЛ получены результаты, представленные в таблице 10.

Таблица 10 – Показатели ВСР у пациентов с ХОБЛ и сравнение их с нормированными значениями

Показатель	Пациенты с ХОБЛ (n= 64)	Норма	Изменения показателя
ЧСС, уд./мин.	72,8±11,0	60-80	
ЧДД в 1/мин.	15,6±4,4	16-18	
Индекс ПАРС	5,0[4,0;6,0]	1-3	↑
RMSSD, мс	25,0[13,0;66,0]	20-50	
SDNN, мс	30,0[19,0;55,0]	30-100	↓
CV, %	3,5[2,3;5,7]	3-12	
SI	425,0[197,0;871,0]	50-150	↑
TP, мс ²	595,1[226,5;1796,9]	800-1500	↓
HF, %	46,3[29,0;66,5]	10-30	↑
LF, %	27,7[16,8;39,7]	15-45	
VLF, %	20,0[7,8;31,0]	20-60	
LF/HF	0,6[0,3;1,2]	1,5-2	↓
IC	1,2[0,5;2,5]	2-8	↓

Примечания: ↓ - снижение показателя в сравнении с нормой; ↑ - увеличение показателя в сравнении с нормой

При оценке ВСР изучался вегетативный баланс по комплексу показателей: SDNN, SI, RMSSD, HF, LF, LF/HF, IC.

По показателю активности регуляторных систем (индекс ПАРС), исследуемая группа находилась в состоянии выраженного напряжения регуляторных систем, которое трактуется активной мобилизацией механизмов защиты (Индекс ПАРС = 4-6).

SDNN, (мс) – среднее квадратичное отклонение динамического ряда, суммарный эффект вегетативной регуляции, отражает состояние механизмов регуляции, суммарный эффект воздействия отделов ВНС на синусовый узел. Выявлено статистически значимое снижение значения суммарного эффекта

вегетативной регуляции (SDNN) в группе исследуемых пациентов с ХОБЛ в сравнении с принятой нормой ($p < 0,05$).

CV, (%) – коэффициент вариации, представляет собой нормированную оценку суммарного эффекта регуляции. К данному показателю прибегают при необходимости расчета суммарной активности симпатического отдела ВНС. Медиана показателя находилась в пределах нормы.

Суммарная мощность спектра TP, (мс^2) отражает суммарный уровень активности регуляторных систем в абсолютных значениях. Показатель демонстрирует мощность колебаний с частотой от 0,003 до 0,5 Гц, имеет тот же физиологический смысл, что и среднее квадратичное отклонение. Значение медианы показателя суммарной мощности спектра у больных ХОБЛ ниже нормы, что отражает усиление симпатического отдела ВНС.

Высокочастотные колебания (HF, %), «быстрые волны», характеризуются частотой 0,15-0,4 Гц. Показатель оценивает удельный вес влияния парасимпатической НС на ритм сердца в сравнении с влиянием симпатической НС и гуморальных факторов. Выявлено увеличение значения показателя у больных с ХОБЛ в сравнении со значениями принятыми за норму.

Низкочастотные колебания сердечного ритма (LF, %) это медленные волны с частотой колебания в диапазоне 0,04-0,15 Гц, отражают изменения активности симпатического отдела ВНС. Значение показателя у исследуемых больных ХОБЛ соответствовало норме.

«Очень» низкочастотные колебания (VLF, %) или очень медленные волны, характеризуются колебаниями с частотой 0,003-0,04 Гц, отражают удельный вклад относительной мощности VLF в суммарную мощность спектра ВСР. Существенного различия с нормальными значениями у больных с ХОБЛ по данному показателю не выявлено.

Отношение LF/HF отражает соотношение влияний симпатической и парасимпатической ВНС на ритм сердца. У больных ХОБЛ получено значение, достоверно ниже нормального значения, отражающее дисбаланс ВНС.

Индекс централизации (IC) отражает степень централизации управления сердечным ритмом, преобладание центрального контура регуляции над автономным. В группе больных ХОБЛ получено снижение показателя.

Таблица 11 – Распределение пациентов с ХОБЛ в зависимости от результата 6МШТ; данные ВСР

Показатель	ФК III+IV	ФК II	ФК I	ФК 0
	< 300 м	301 - 425 м	426 - 550 м	> 551 м
ЧСС, уд./мин.	75,0[71,0;81,0]	69,5[66,0;77,0]	71,5[61,0;80,0]	71[62,0;81,0]
ЧДД в 1/мин.	18,9[13,4;20,5]	16,5[14,0;18,4]^	13,8[12,9;16,9]	13,9 [11,2;16,8]**
Индекс ПАРС	6,0[4,0;8,0]	5,0[5,0;6,0]	5,0[4,0;6,0]	4,0[2,0;5,0]**
XMin, мс	715,0 [612,0;763,0]*	811,0 [724,0;851,0]	772,5 [700,0;861,0]	734,2 [677,5;887,0]
RMSSD, мс	33,0[15,0;213,0]	24,0[13,0;52,0]	25,0[13,0;62,0]	22,0[13,0;44,0]
SDNN, мс	32,0[21,0;139,0]	31,0[17,0;56,0]	29,0[16,0;54,0]	27,0[20,0;48,0]
CV, %	3,8[2,7;15,6]	3,4[1,9;5,9]	3,3[2,1;5,4]	3,7[2,6;5,1]
Mo, мс	793,0 [736,0;839,0]	862,5 [792,0;922,0]	838,5 [754,0;964,0]	835,0 [741,0;967,0]
SI	410,0[26,0;656,0]	509,0 [263,0;1036,0]	390,0 [247,0;1057,0]	363,0 [129,0;886,0]
TP, мс ²	892,5 [362,0;12987,6]	675,8 [204,2;1556,1]	506,8 [221,5;2305,7]	601,9 [224,9;1703,5]
HF, %	58,8[43,9;70,0]	41,0[26,6;77,6]	54,3[33,9;63,5]	29,4[24,2;44,2]**
LF, %	25,2[16,3;29,8]	24,6[13,6;39,7]	27,7[20,0;41,2]	35,2[24,3;47,8]
VLF, %	11,4[6,2;28,4]	21,5[7,0;31,0]	19,8[9,0;25,7]	27,9[19,4;37,6]**
LF/HF	0,5[0,2;0,7]	0,7[0,2;1,4]	0,5[0,3;1,2]	1,1[0,6;1,8]**
IC	0,7[0,4;1,3]	1,5[0,3;2,8]	0,8[0,6;2,0]	2,4[1,3;3,1]**

Примечания: * - $p < 0,05$ в сравнении ФК III+IV и ФК II групп; ** - $p < 0,05$ в сравнении ФК 0 и ФК III+IV групп; ^ - $p < 0,05$ в сравнении ФК II и ФК 0 групп

В таблице 11 представлены результаты ВСР пациентов с ХОБЛ, поделенных по пройденному расстоянию за время 6МШТ. При анализе данных, получено статистически значимое ($p < 0,05$) различие между группами пациентов.

По показателю минимального значения кардиоинтервала (XMin, мс) статистически значимые различия обнаружены при сравнении ФК III+IV и ФК II

групп пациентов. По значению ЧДД различались ФК III+IV и ФК 0 и ФК II и ФК 0 группы пациентов с ХОБЛ. Кроме того, различия обнаружены между ФК III+IV и ФК 0 группами по показателям: индекса ПАРС ($p=0,03$); HF ($p=0,02$); VLF ($p=0,01$); LF/HF ($p=0,03$); IC ($p=0,02$).

Таким образом, у больных с ХОБЛ в зависимости от пройденного расстояния за время 6МШТ наблюдались изменения результатов анализа ВСР. С увеличением дистанции пройденной за время 6МШТ снижались индекс ПАРС, ЧДД, HF. Наблюдалась тенденция к увеличению показателей VLF, IC, отношения LF/HF. Перечисленные изменения свидетельствуют о связи вегетативного статуса и результата 6МШТ. У больных с ХОБЛ нормализация вегетативного статуса по показателям ВСР определялась уровнем толерантности к физической нагрузке.

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.

3.3. 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 окончании пробы. При проведении пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией получены результаты, отражающие изменения показателей ВСР. Результаты представлены в таблице 12.

Для сравнения количественных признаков трех связанных выборок по показателю ЧСС представлен график дисперсионного анализа повторных измерений (рисунок 24).

Для всех значений при проведении дисперсионного анализа повторных измерений проверялись условия сферичности с помощью критерия Mauchly. О соблюдении критерия сферичности судили по уровню статистической значимости $p>0,05$.

Таблица 12 – 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

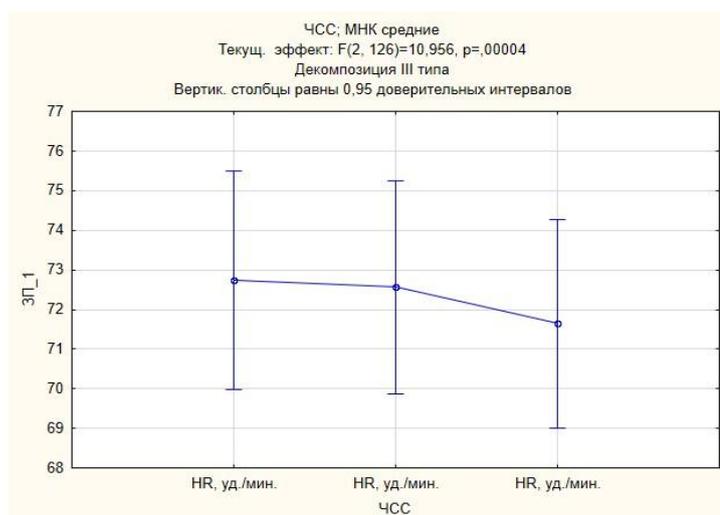


Рисунок 24 – График дисперсионного анализа повторных измерений ЧСС, уд/мин у больных ХОБЛ

Получена статистически значимая разница между периодом пробы и восстановительным периодом по показателю активности регуляторных систем (индекс ПАРС).

Вычисление показателя происходило в автоматическом режиме по специальному алгоритму, с учетом данных спектрального анализа КИГ, статистических и показателей гистограммы. Графический результат представлен в виде диаграммы размаха на рисунке 25.

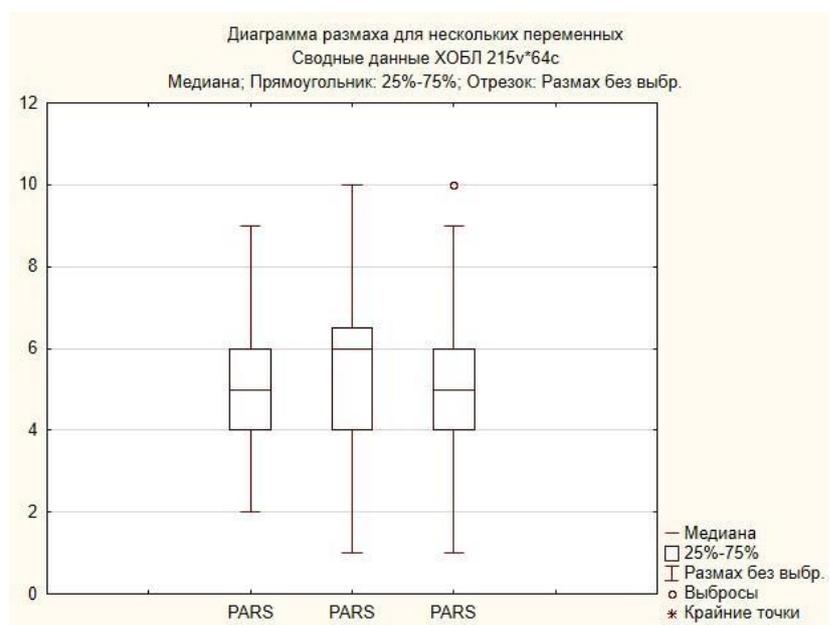


Рисунок 25 – Диаграмма размаха для трех связанных переменных индекс ПАРС, усл. ед. у больных ХОБЛ

Предложенный показатель позволяет различать степени напряжения регуляторных систем и дифференцировать возможности и адаптационный потенциал организма.

При анализе среднего значения всех R-R интервалов (Mean, мс) получены статистически значимые изменения при проведении пробы с окклюзией ($p < 0,01$). Результат дисперсионного анализа повторных измерений на рисунке 26.

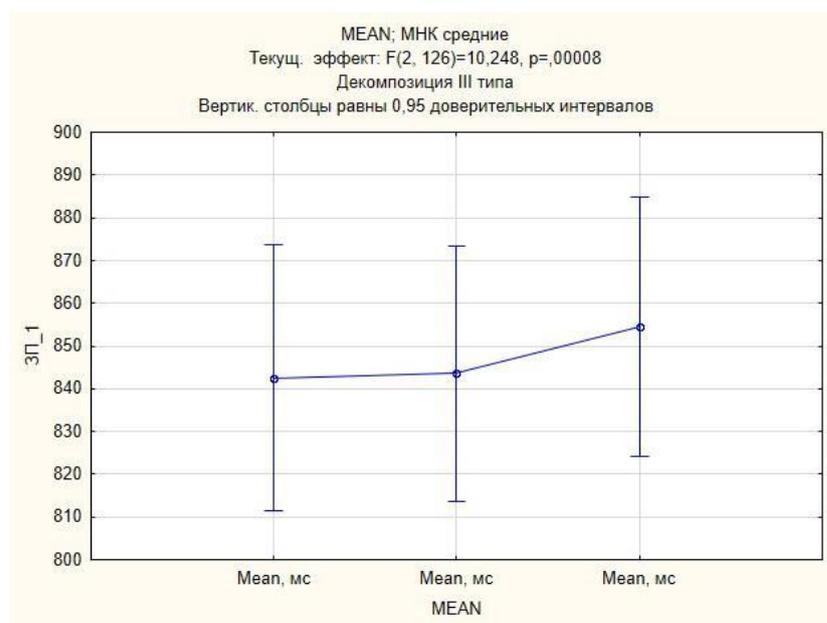


Рисунок 26 – График дисперсионного анализа повторных измерений Mean, мс у больных ХОБЛ

При изучении наиболее часто встречающегося значения длительности интервалов R-R (M_0 , мс) в гистограмме, получены статистически значимые различия между длительностью интервалов R-R исходных данных и периодом восстановления, а также значений во время пробы и периодом восстановления. Полагают, что M_0 отражает наиболее вероятный уровень функционирования синусового узла. Р.М. Баевский отмечает, что M_0 также отражает активность гуморального канала регуляции сердечного ритма. При усилении влияния симпатического отдела ВНС на сердце значение M_0 уменьшается, а при доминировании влияния парасимпатического отдела ВНС значение M_0 возрастает. Результаты представлены на рисунке 27.

При анализе мощности «очень» низкочастотной составляющей спектра получены данные, отражающие изменение значения PVLFF, % при сравнении показателя во время пробы и в период восстановления ($p < 0,05$).

Результаты пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией группы контроля представлены в таблице 13.

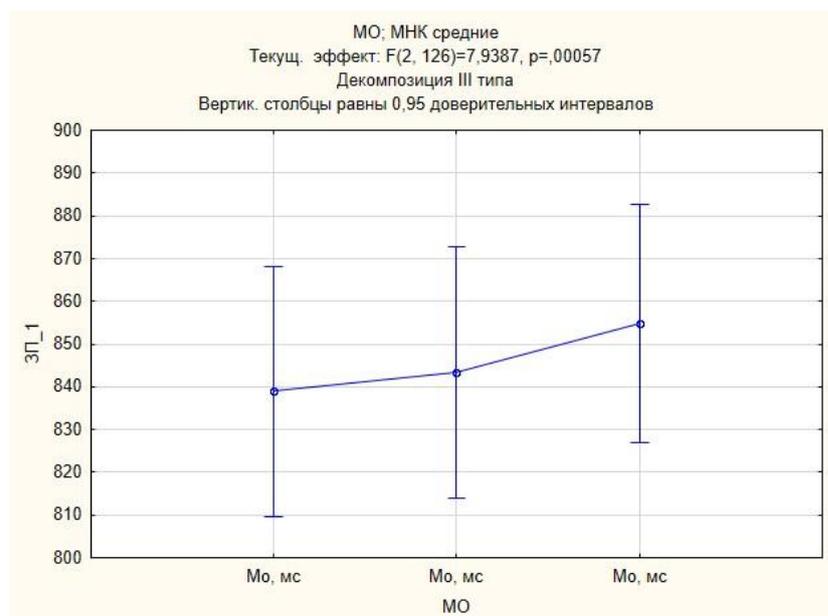


Рисунок 27 – График дисперсионного анализа повторных измерений Мо, мс у больных ХОБЛ

Таблица 13 – Сравнительный анализ показателей ВСР 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
Мо, 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

У исследуемых контрольной группы, в отличие от пациентов с ХОБЛ, изменения ВСР, в ответ на пробу с внешней периферической сосудистой окклюзией, носили иной характер. Результат дисперсионного анализа повторных измерений представлен на рисунке 28.

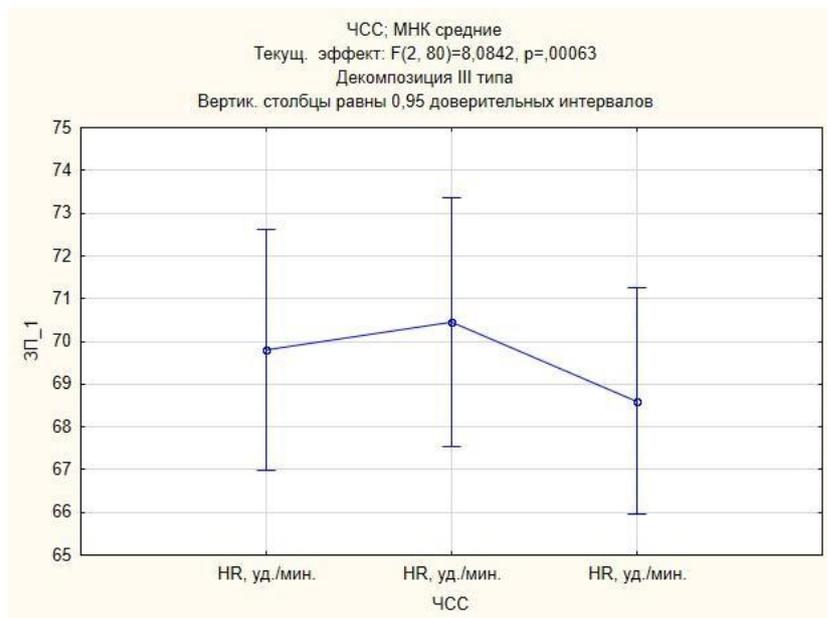


Рисунок 28 – График дисперсионного анализа повторных измерений ЧСС у контрольной группы (уд. в мин.)

Отмечено статистически значимое уменьшение ЧСС по окончании пробы в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,05$). Статистически значимое различие зарегистрировано и в сравнении ЧСС во время проведения пробы и по окончании пробы ($p < 0,05$).

При анализе изменений индекса ПАРС в ответ на снижение афферентной импульсации с нижних конечностей получены следующие данные. Статистически значимое различие показателя получены между исходным фоном и периодом по окончании пробы ($p < 0,05$), а также в сравнении периода по окончании пробы и во время проведения пробы ($p < 0,05$). Показатель активности регуляторных систем к моменту завершения пробы с окклюзией имел тенденцию к снижению. Для оценки полученных изменений дополнительно применялся непараметрический критерий Фридмана для сравнения 3 связанных выборок по индексу ПАРС. Подтвержден вывод о различии индекса ПАРС до, во время пробы с окклюзией и

по окончании пробы ($X^2=10,53$, $df=2$, $p<0,0052$). Результат расчета критерия представлен на рисунке 29.

Ранговый ДА Фридмана и конкордация Кендалла ДА хи-кв.(N = 41, сс = 2) = 10,52893 p < ,00517 Козфф. конкордации = ,12840 Средн. ранг r = ,10661					
Перем.	Средн. ранг	Сумма Рангов	Среднее	Ст.откл.	
PARS	2,146341	88,00000	4,804878	1,615851	
PARS	2,207317	90,50000	4,804878	1,873760	
PARS	1,646341	67,50000	4,024390	1,619997	

Рисунок 29 – Ранговый дисперсионный анализ Фридмана и конкордация Кендалла индекс ПАРС группы контроля

Анализируя суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения, у респондентов контрольной группы по показателю SDNN, (мс) установлено различие в сравнении исходного фона и периода исследования, а также исходного фона и периода восстановления ($p<0,05$).

Суммарный эффект вегетативной регуляции статистически значимо увеличивался по окончании пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией. Графический результат представлен на диаграмме размаха на рисунке 30.

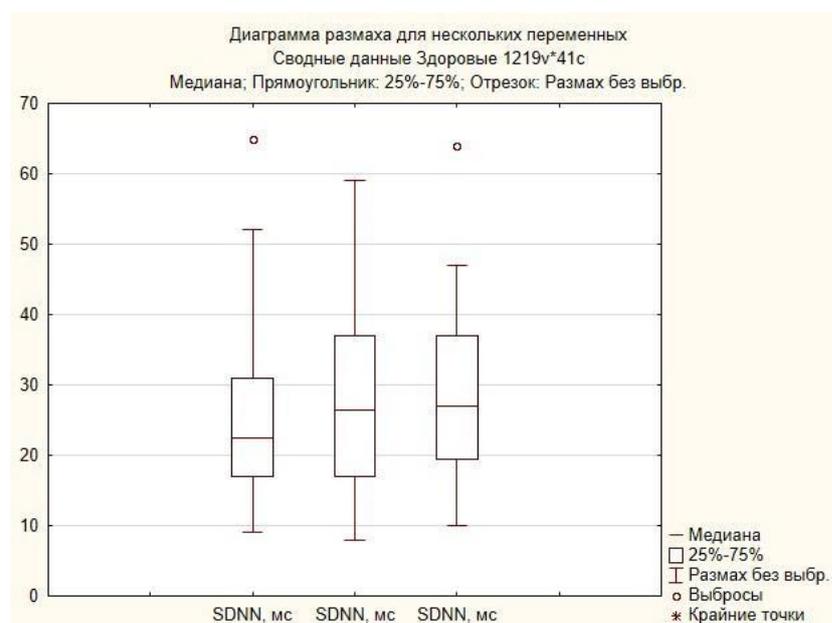


Рисунок 30 – Диаграмма размаха для трех связанных переменных SDNN, мс – контрольная группа

При проведении пробы с внешней периферической окклюзией отмечался статистически значимый рост коэффициента вариации с 2,6[2,0;3,6] при регистрации исходного фона до 3,1[2,2;4,3] в период исследования, а также показатель статистически значимо изменялся в сравнении исходного фона и периода по завершению пробы с окклюзией 3,0[2,1;4,1] ($p < 0,05$). Графически результат представлен на диаграммах размаха, рисунок 31.

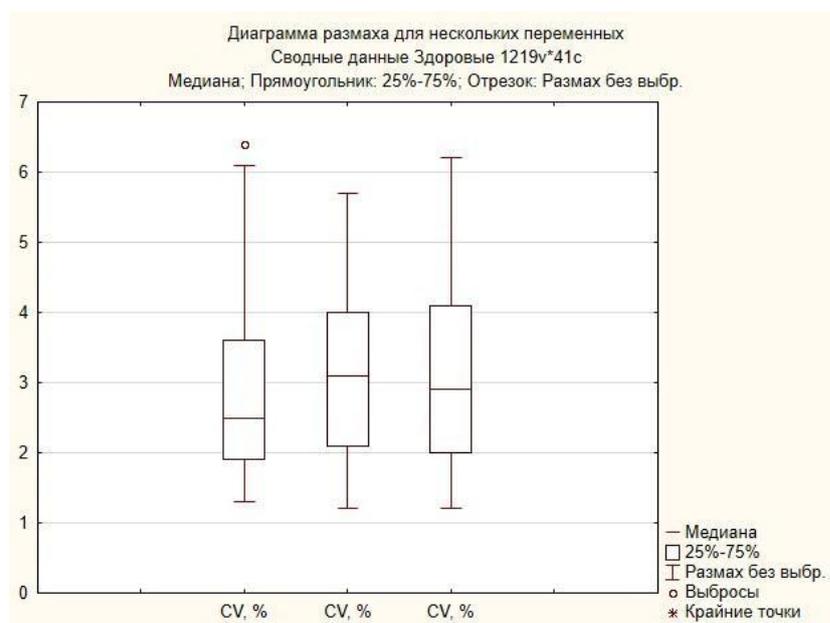


Рисунок 31 – Диаграмма размаха трех связанных переменных CV, % - контрольная группа.

Получено статистически значимое различие ($p < 0,01$) между этапами исследования по среднему значению всех R-R интервалов (Mean, мс). Статистически значимая разница получена между периодом до исследования и периодом после пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией, так и между периодом проведения пробы и восстановительным периодом. Графический результат дисперсионного анализа повторных измерений представлен на рисунке 32.

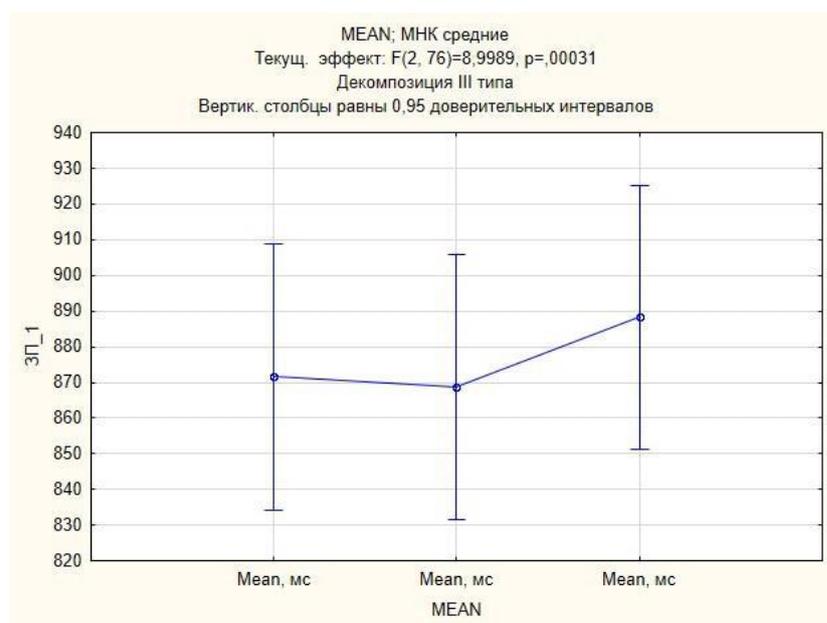


Рисунок 32 – График дисперсионного анализа повторных измерений Mean, мс
контрольной группы

Наиболее часто встречающиеся значения R-R интервала, соответствующие наиболее вероятному уровню функционирования систем регуляции (M_0 , мс) статистически значимо различались на этапах исследования: исходные данные и период восстановления, во время проведения пробы и в период восстановления ($p < 0,05$). Результат дисперсионного анализа повторных измерений на рисунке 33.

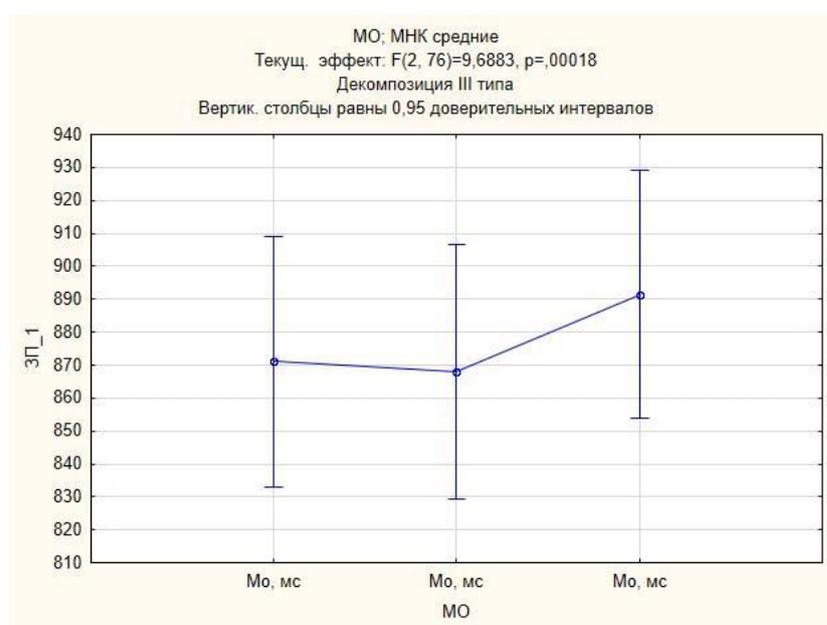


Рисунок 33 – График дисперсионного анализа повторных измерений M_0 , мс
контрольной группы

При сравнении показателей КИГ у больных ХОБЛ и лиц группы контроля при проведении пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией изменения носили иной характер.

Показатель суммарной мощности спектра ВСР (TP, мс^2) у лиц контрольной группы статистически значимо увеличивался по окончании пробы с внешней сосудистой периферической окклюзией по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). Диаграммы размаха показателя TP, мс^2 представлены на рисунке 34.

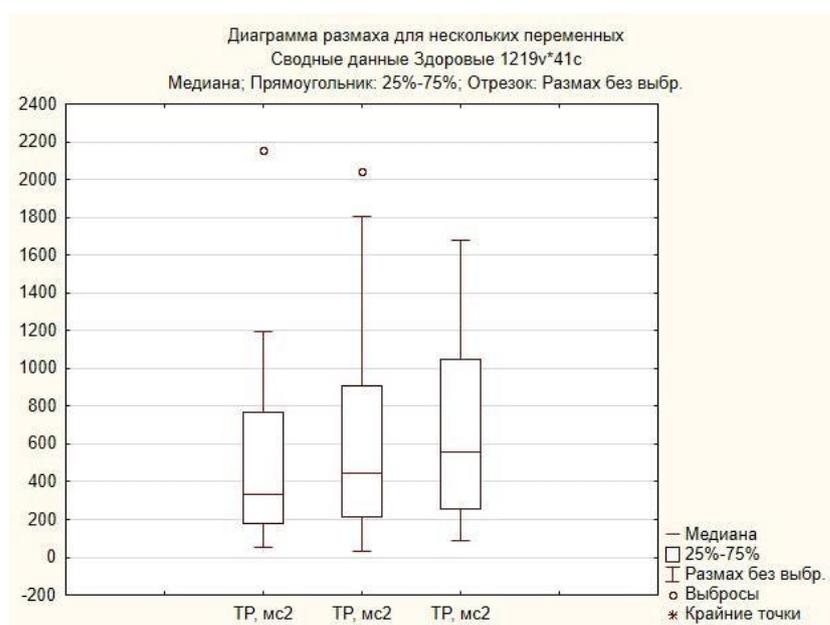


Рисунок 34 – Диаграмма размаха переменной TP, мс^2 – контрольная группа

При проведении рангового дисперсионного анализа Фридмана получен результат, отражающий различия значений суммарной мощности спектра ВСР на различных этапах исследования ($X^2=7,66$, $df=2$, $p < 0,02$). Результат рангового дисперсионного анализа Фридмана и конкордации Кендалла на рисунке 35.

Ранговый ДА Фридмана и конкордация Кендалла				
ДА хи-кв.(N = 41, сс = 2) = 7,658537 p < ,02173				
Козфф. конкордации = ,09340 Средн. ранг r = ,07073				
Перем.	Средн. ранг	Сумма Рангов	Среднее	Ст.откл.
TP, мс^2	1,707317	70,00000	648,4107	791,566
TP, мс^2	1,975610	81,00000	806,6373	1129,519
TP, мс^2	2,317073	95,00000	834,5898	969,199

Рисунок 35 – Ранговый дисперсионный анализ Фридмана и конкордация Кендалла – TP, мс^2 – группы контроля

Мощность спектра высокочастотного компонента variability, % от суммарной мощности колебаний (PHF, %) продемонстрировала статистически значимые различия в сравнении исходного фона и периода по окончании пробы. Показатель статистически значимо уменьшился по сравнению с исходным фоном ($p < 0,05$). Диаграмма размаха представлена на рисунке 36.

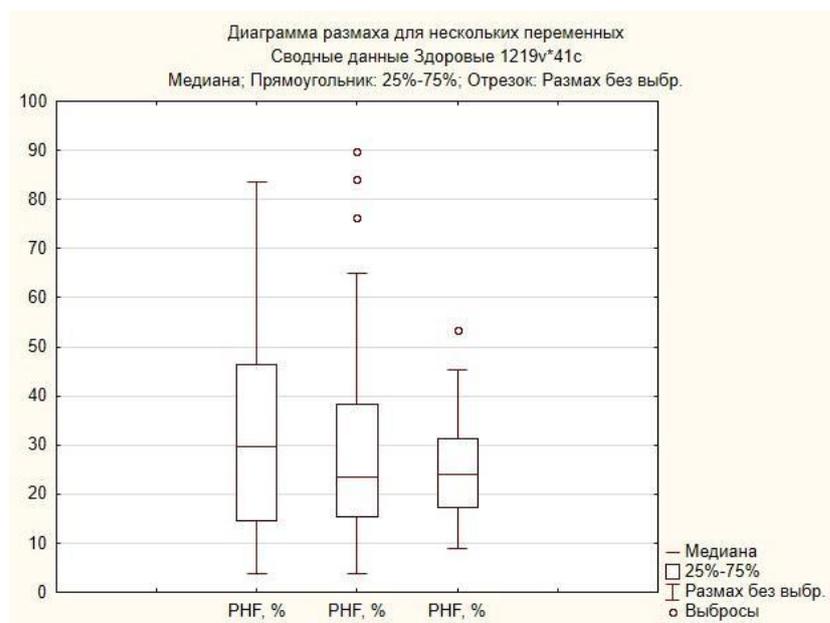


Рисунок 36 – Диаграмма размаха трех связанных переменных PHF, % - контрольная группа

При проведении рангового дисперсионного анализа Фридмана и конкордации Кендалла получены данные о статистически значимом различии показателей на этапах исследования. ($\chi^2 = 7,22$, $df = 2$, $p < 0,027$). Результаты представлены на рисунке 37.

Ранговый ДА Фридмана и конкордация Кендалла					
ДА хи-кв. (N = 41, сс = 2) = 7,219512 $p < ,02706$					
Козфф. конкордации = ,08804 Средн. ранг $r = ,06524$					
Перем.	Средн. ранг	Сумма Рангов	Среднее	Ст. откл.	
PHF, %	2,195122	90,00000	32,00976	21,18661	
PHF, %	2,146341	88,00000	29,69268	21,11698	
PHF, %	1,658537	68,00000	25,71463	13,31228	

Рисунок 37 – Ранговый дисперсионный анализ Фридмана и конкордация Кендалла – PHF, % – группы контроля

Мощность спектра низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности ВСР (PLF, %) статистически значимо изменялась во время исследования эргорефлекса. Статистически значимые изменения зарегистрированы между исходным фоном и периодом исследования ($p < 0,05$). На рисунке 38 представлена диаграмма размаха показателя PLF, %.

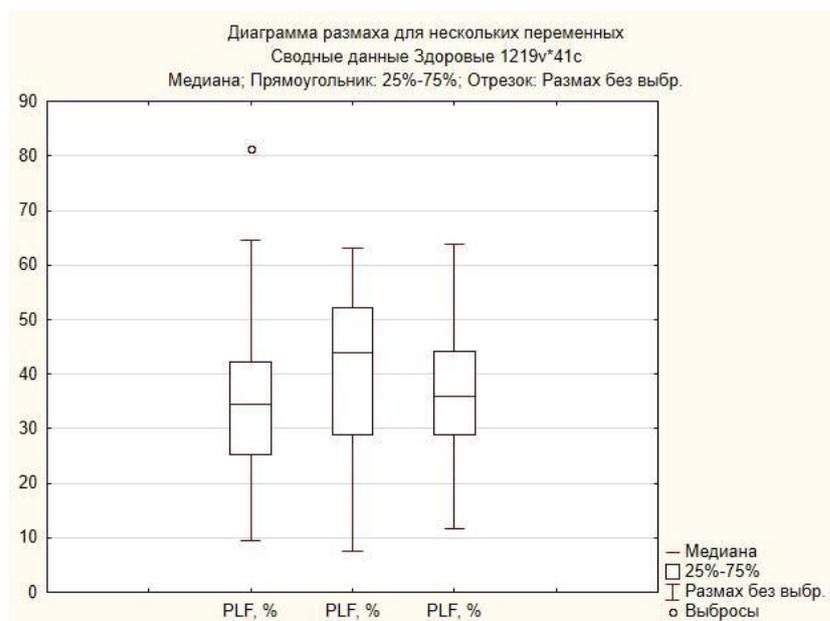


Рисунок 38 – Диаграмма размаха трех связанных переменных PLF, % - контрольная группа

Результат рангового дисперсионного анализа Фридмана и конкордации Кендалла ($X^2=7,66$, $df=2$, $p < 0,02$) представлен на рисунке 39.

Ранговый ДА Фридмана и конкордация Кендалла ДА хи-кв. (N = 41, сс = 2) = 7,658537 $p < ,02173$ Коефф. конкордации = ,09340 Средн. ранг $r = ,07073$					
Перем.	Средн. ранг	Сумма Рангов	Среднее	Ст. откл.	
PLF, %	1,682927	69,00000	34,76585	14,41696	
PLF, %	2,292683	94,00000	40,30000	14,79657	
PLF, %	2,024390	83,00000	37,27561	11,33746	

Рисунок 39 – Ранговый дисперсионный анализ Фридмана и конкордация Кендалла – PLF, % – группы контроля

При анализе диапазона мощности очень низкочастотной составляющей спектра (относительное значение PVLFF, %) получено статистически значимое изменение показателя в группе контроля во время проведения пробы и в период восстановления ($p < 0,05$). Диаграмма размаха показателя PVLFF, % при проведении пробы представлена на рисунке 40.

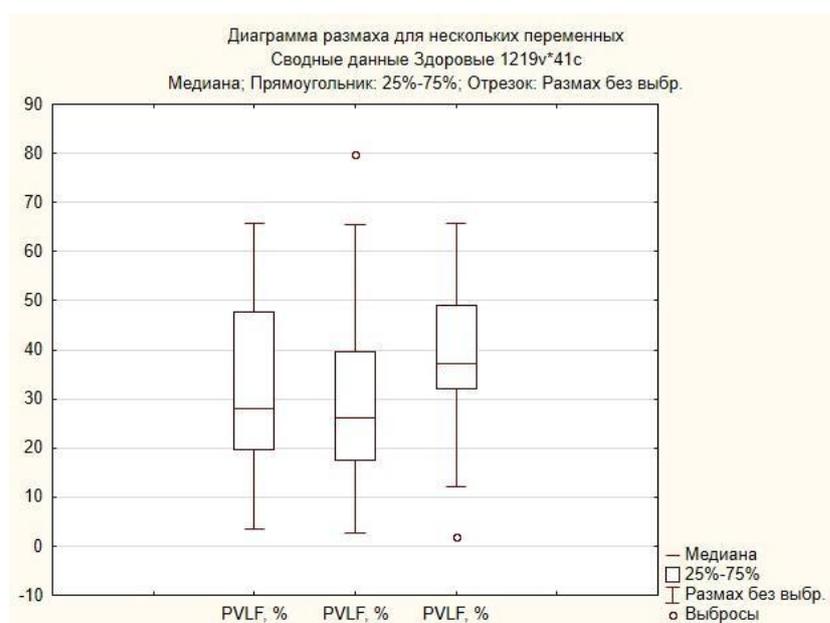


Рисунок 40 – Диаграмма размаха трех связанных переменных PVLFF, % - контрольная группа

Результат рангового дисперсионного анализа Фридмана и конкордации Кендалла ($X^2=8,33$, $df=2$, $p < 0,015$) PVLFF, % представлен на рисунке 41.

Ранговый ДА Фридмана и конкордация Кендалла					
ДА хи-кв. (N = 41, сс = 2) = 8,331288 p < ,01552					
Козэфф. конкордации = ,10160 Средн. ранг r = ,07914					
Перем.	Средн. ранг	Сумма Рангов	Среднее	Ст.откл.	
PVLFF, %	1,975610	81,00000	33,22439	16,50248	
PVLFF, %	1,695122	69,50000	30,01220	17,82880	
PVLFF, %	2,329268	95,50000	38,24390	13,69440	

Рисунок 41 – Ранговый дисперсионный анализ Фридмана и конкордация Кендалла – PVLFF, % – группы контроля

При оценке изменений индекса централизации (IC, усл. ед.) получено статистически значимое возрастание показателя в сравнении исходного фона и периода восстановления ($p < 0,05$).

Таким образом, изучение эргорефлекса по показателям КИГ 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 КИГ при моделировании внешней периферической сосудистой окклюзии и они не всегда достигали статистически значимого уровня ($p > 0,05$).

3.4. 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 (таблица 14) установлено наличие связи между ОФВ₁ (л), ФЖЕЛ (л), модифицированным индексом Тиффно (%) и пройденной дистанцией за время 6МШТ (м), показателем работы, совершенной за время 6МШТ (кг*м), уровнем одышки по шкале Борга, до выполнения теста с ходьбой (баллы), значениями сатурации (SpO₂, %) – исходным уровнем и минимальным за время 6МШТ.

Обнаружена обратная корреляция умеренной силы ОФВ₁ (л) с уровнем одышки по завершению 6МШТ (шкала Борга, баллы), уровнем мышечной усталости по шкале Борга, до выполнения теста с ходьбой, по завершению теста (баллы), прямая корреляция умеренной силы с уровнем сатурации (SpO₂, %) по завершению 6МШТ.

Таблица 14 – Корреляционная матрица показателей спирометрии и теста с 6-минутной ходьбой больных ХОБЛ

Показатели	ОФВ ₁ , л	ОФВ ₁ , % от должн.	ФЖЕЛ, л	ФЖЕЛ, % от должн.	Мод. Индекс Тиффно, %
Дистанция, м	r=0,48 p<0,001	r=0,44 p<0,001	r=0,38 p=0,002	r=0,28 p=0,02	r=0,35 p=0,004
Работа за время 6МШТ, кг*м	r=0,65 p<0,001	r=0,56 p<0,001	r=0,53 p<0,001	r=0,37 p=0,003	r=0,49 p<0,001
Одышка до 6МШТ, шкала Борга, баллы	r=-0,52 p<0,001	r=-0,49 p<0,001	r=-0,39 p=0,0016	r=-0,32 p=0,009	r=-0,44 p<0,001
Одышка после 6МШТ, шкала Борга, баллы	r=-0,48 p<0,001	r=-0,46 p<0,001	r=-0,27 p=0,03	r=-0,23 p=0,06	r=-0,47 p<0,001
Мышечная усталость до 6МШТ, шкала Борга, баллы	r=-0,37 p=0,002	r=-0,37 p=0,0025	r=-0,23 p=0,07	r=-0,25 p=0,045	r=-0,36 p=0,003
Мышечная усталость после 6МШТ, шкала Борга, баллы	r=-0,27 p=0,03	r=-0,27 p=0,03	r=-0,16 p=0,2	r=-0,17 p=0,18	r=-0,24 p=0,06
Исходный уровень SpO ₂ , %	r=0,53 p<0,001	r=0,55 p<0,001	r=0,36 p=0,003	r=0,34 p=0,005	r=0,45 p<0,001
Уровень SpO ₂ , после 6МШТ, %	r=0,53 p<0,001	r=0,57 p<0,001	r=0,2 p=0,11	r=0,23 p=0,07	r=0,6 p<0,001
Минимальный SpO ₂ , %	r=0,56 p<0,01	r=0,6 p<0,001	r=0,25 p=0,048	r=0,29 p=0,02	r=0,6 p<0,001
Исходная ЧСС, уд/мин	r=-0,17 p=0,19	r=-0,2 p=0,09	r=0,02 p=0,86	r=0,001 p=0,98	r=-0,28 p=0,027
ЧСС по завершению 6МШТ, уд/мин	r=-0,05 p=0,7	r=-0,11 p=0,41	r=0,04 p=0,7	r=-0,04 p=0,76	r=-0,13 p=0,3
Максимальная ЧСС, уд/мин	r=-0,1 p=0,4	r=-0,16 p=0,22	r=-0,04 p=0,78	r=-0,097 p=0,44	r=-0,175 p=0,16

ФЖЕЛ (л) коррелировала обратной связью умеренной силы с уровнем одышки по завершению теста с ходьбой по шкале Борга (баллы).

Обнаружена обратная корреляция умеренной силы $ОФВ_1$ (л) с уровнем одышки по завершению 6МШТ (шкала Борга, баллы), уровнем мышечной усталости по шкале Борга, до выполнения теста с ходьбой, по завершению теста (баллы), прямая корреляция умеренной силы с уровнем сатурации (SpO_2 , %) по завершению 6МШТ.

Модифицированный индекс Тиффно (%) имел обратную корреляцию умеренной силы с уровнем одышки по завершению теста с ходьбой (шкала Борга, баллы), уровнем мышечной усталости до выполнения теста с ходьбой, (шкала Борга, баллы), исходным уровнем ЧСС, до выполнения 6МШТ (уд/мин), а также обнаружена прямая связь умеренной силы с уровнем сатурации (SpO_2 , %) по завершению 6МШТ.

Между показателями спирометрии и значениями ЧСС на различных этапах исследования 6МШТ (исходный фон, минимальный уровень и по завершению теста с ходьбой) статистически значимого уровня корреляции обнаружено не было, кроме корреляции модифицированного индекса Тиффно (%) и уровнем сатурации (SpO_2 , %) по завершению 6МШТ ($r=-0,28$; $p=0,027$).

При изучении корреляции между показателями спирометрии и данных 6МШТ у респондентов контрольной группы (таблица 15), обнаружена прямая корреляция умеренной силы $ОФВ_1$ (л) и ЧСС (уд/мин) по завершению теста с 6-минутной ходьбой, максимальной ЧСС (уд/мин) за время тестирования. Определена обратная корреляция умеренной силы $ОФВ_1$ (л) и уровня мышечной усталости по завершению 6МШТ (шкала Борга, баллы).

При анализе связи ФЖЕЛ (л) с показателями теста 6-минутной ходьбы обнаружена прямая корреляция умеренной силы с ЧСС (уд/мин) по завершению 6МШТ и максимальной ЧСС (уд/мин) за время тестирования.

Таблица 15 – Корреляционная матрица показателей спирометрии и теста с 6-минутной ходьбой респондентов контрольной группы

Показатели	ОФВ ₁ , л	ОФВ ₁ , % от должн.	ФЖЕЛ, л	ФЖЕЛ, % от должн.	Мод. Индекс Тиффно, %
Дистанция, м	r=0,28 p=0,07	r=0,18 p=0,26	r=0,26 p=0,09	r=0,26 p=0,1	r=-0,007 p=0,96
Работа за время 6МШТ, кг*м	r=0,22 p=0,17	r=0,02 p=0,88	r=0,19 p=0,21	r=0,05 p=0,7	r=0,028 p=0,85
Одышка до 6МШТ, шкала Борга, баллы	r=-0,21 p=0,17	r=-0,20 p=0,21	r=-0,17 p=0,29	r=-0,17 p=0,29	r=-0,21 p=0,18
Одышка после 6МШТ, шкала Борга, баллы	r=-0,3 p=0,052	r=-0,3 p=0,05	r=-0,24 p=0,14	r=-0,17 p=0,26	r=-0,16 p=0,31
Мышечная усталость до 6МШТ, шкала Борга, баллы	r=-0,22 p=0,16	r=-0,21 p=0,18	r=-0,18 p=0,25	r=-0,18 p=0,27	r=-0,24 p=0,12
Мышечная усталость после 6МШТ, шкала Борга, баллы	r=-0,32 p=0,044	r=-0,14 p=0,38	r=-0,26 p=0,1	r=-0,085 p=0,59	r=-0,28 p=0,07
Исходный уровень SpO ₂ , %	r=-0,13 p=0,4	r=-0,19 p=0,22	r=-0,19 p=0,21	r=-0,23 p=0,15	r=0,07 p=0,66
Уровень SpO ₂ , после 6МШТ, %	r=-0,15 p=0,35	r=-0,03 p=0,84	r=-0,17 p=0,26	r=-0,05 p=0,76	r=0,007 p=0,96
Минимальный SpO ₂ , %	r=-0,24 p=0,14	r=-0,1 p=0,5	r=-0,27 p=0,08	r=-0,14 p=0,38	r=-0,065 p=0,68
Исходная ЧСС, уд/мин	r=0,18 p=0,25	r=0,06 p=0,71	r=0,23 p=0,15	r=0,096 p=0,54	r=0,09 p=0,57
ЧСС по завершению 6МШТ, уд/мин	r=0,365 p=0,018	r=0,19 p=0,22	r=0,36 p=0,02	r=0,24 p=0,12	r=0,02 p=0,9
Максимальная ЧСС, уд/мин	r=0,397 p=0,009	r=0,22 p=0,18	r=0,38 p=0,01	r=0,25 p=0,12	r=-0,008 p=0,95

На рисунке 42 показаны корреляционные связи $ОФВ_1$ (л) и пройденной дистанции (м) за время бМШТ у больных ХОБЛ (рис. 42, слева) и контрольной группы (рис.42, справа).

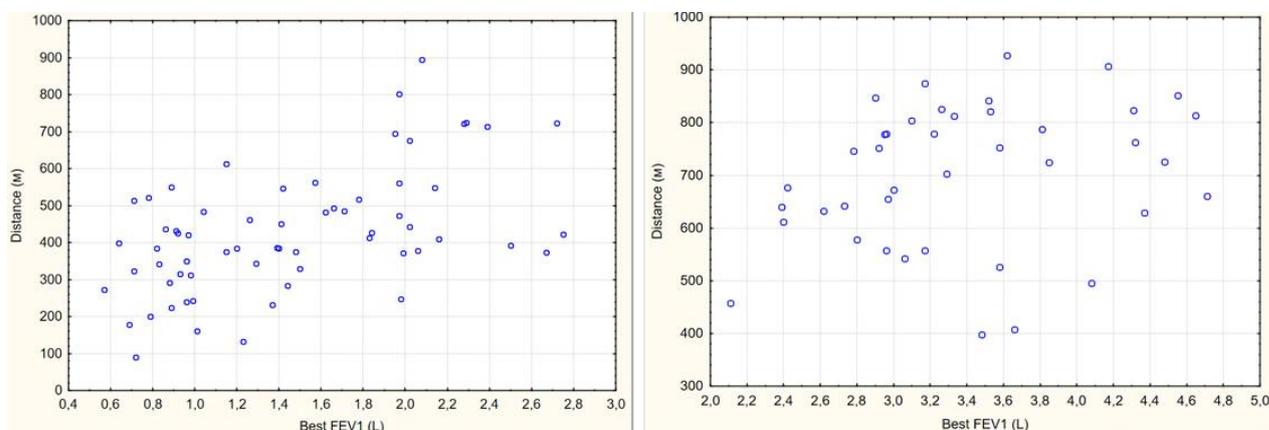


Рисунок 42 – Корреляционный анализ между $ОФВ_1$ (м) и пройденной дистанцией (м) за время бМШТ у больных ХОБЛ (слева) ($r=0,48$; $p<0,001$) и контрольной группы (справа) ($r=0,28$; $p=0,07$)

На рисунке 43 показана корреляционная связь $ОФВ_1$ (л) и значения проделанной работы за время бМШТ ($кг*м$) у больных ХОБЛ (рис. 43, слева) и контрольной группы (рис.43, справа).

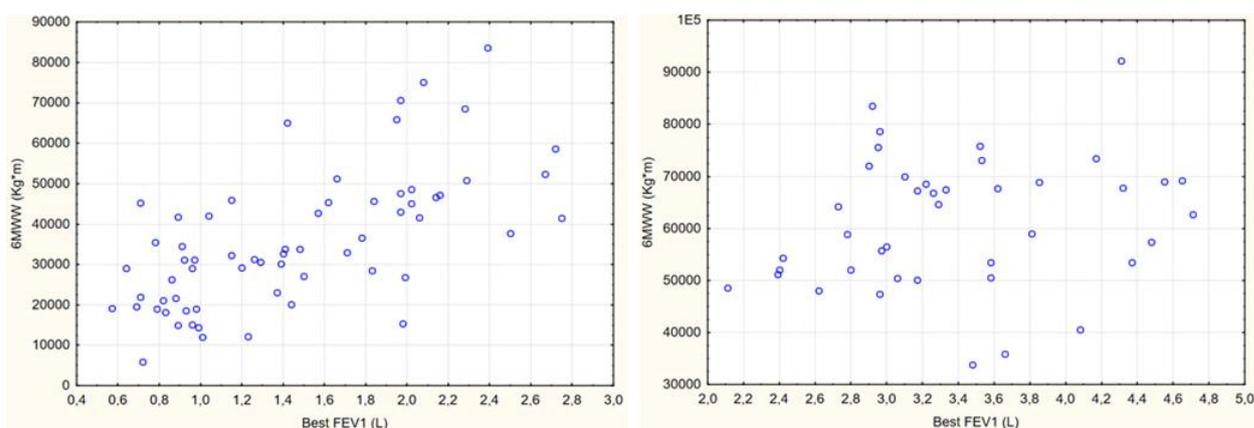


Рисунок 43 – Корреляционный анализ между $ОФВ_1$ (м) и работой ($кг*м$) за время бМШТ у больных ХОБЛ (слева) ($r=0,65$; $p<0,001$) и контрольной группы (справа) ($r=0,22$; $p=0,17$)

На рисунке 44 отображена корреляция между $ОФВ_1$ (л) и уровнем мышечной усталости по завершению бМШТ (шкала Борга, баллы) у больных ХОБЛ (рис. 44, слева) и контрольной группы (рис.44, справа).

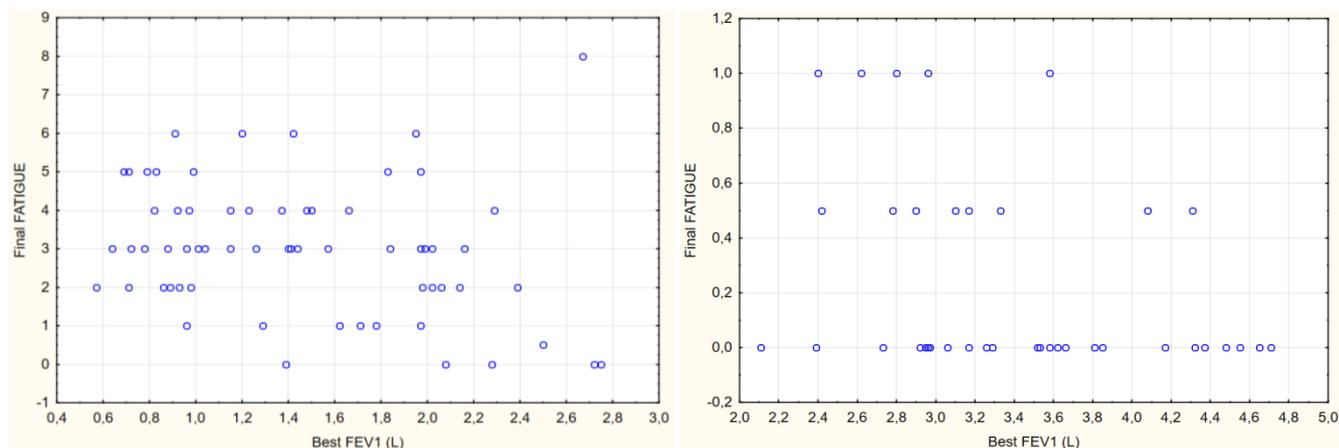


Рисунок 44 – Корреляционный анализ между $ОФВ_1$ (м) и уровнем мышечной усталости по завершению бМШТ (шкала Борга, баллы) у больных ХОБЛ (слева) ($r=-0,27$; $p=0,03$) и контрольной группы (справа) ($r=-0,32$; $p=0,04$)

При определении возможной корреляции между показателями спирометрии и данными ВСР у больных ХОБЛ, установлено: наличие обратной корреляции умеренной силы между $ОФВ_1$ (л) и показателем активности регуляторных систем (индекс ПАРС), относительным уровнем мощности высокочастотного спектра variability (PHF, %). Установлено наличие прямой связи умеренной силы между $ОФВ_1$ (л) и относительным уровнем мощности низкочастотного спектра variability (PLF, %), показателем, определяющим отношение средних значений низкочастотного и высокочастотного компонентов ВСР (LF/HF), индексом централизации (IC) (таблица 16).

ФЖЕЛ (л) коррелировала обратной связью умеренной силы со значениями показателя активности регуляторных систем (индекс ПАРС) и относительным уровнем мощности высокочастотного спектра variability (PHF, %). Отмечена прямая корреляция умеренной силы ФЖЕЛ (л) с относительным уровнем мощности спектра очень низкочастотного компонента variability

(PVLf, %), показателем, отражающим отношение средних значений низкочастотного и высокочастотного компонентов ВСР (LF/HF), индексом централизации (IC) таблица 16.

Обнаружена прямая корреляция умеренной силы модифицированного индекса Тиффно (%) с показателем, отражающим отношение средних значений низкочастотного и высокочастотного компонентов ВСР (LF/HF) (таблица 16).

Таблица 16 – Корреляционная матрица показателей спирометрии и данных ВСР у больных ХОБЛ

Показатели	ОФВ ₁ , л	ОФВ ₁ , % от должн.	ФЖЕЛ, л	ФЖЕЛ, % от должн.	Мод. Индекс Тиффно, %
Индекс ПАРС	r=-0,28 p=0,025	-	r=-0,28 p=0,02	-	-
RMSSD, мс	-	-	-	-	-
SDNN, мс	-	-	-	-	-
CV, %	-	-	-	-	-
Mean, мс	-	r=0,296 p=0,017	-	-	-
Mo, мс	-	r=0,28 p=0,02	-	-	-
TP, мс ²	-	-	-	-	-
PHF, %	r=-0,28 p=0,025	r=-0,25 p=0,049	r=-0,26 p=0,04	-	-
PLF, %	r=0,27 p=0,03	-	-	-	-
PVLf, %	-	-	r=0,25 p=0,04	-	-
LF/HF	r=0,3 p=0,015	r=0,265 p=0,03	r=0,26 p=0,04	-	r=0,25 p=0,048
IC	r=0,28 p=0,025	r=0,25 p=0,049	r=0,26 p=0,04	-	-

Анализ корреляционных связей между показателями спирометрии и данными ВСР у респондентов контрольной группы показал наличие прямой связи умеренной силы между ОФВ₁ (л) и суммарным эффектом вегетативной регуляции

кровообращения (SDNN, мс), нормированным показателем суммарного эффекта регуляции (CV, %), а также суммарной мощности спектра ВСП (TP, мс²).

Показатель ОФВ₁ (% от должного) имел прямую связь умеренной силы с нормированным показателем суммарного эффекта регуляции (CV, %) и с относительным уровнем мощности спектра очень низкочастотного компонента variability (PVLF, %) таблица 17. Корреляционных связей ФЖЕЛ (л), ФЖЕЛ (% от должного), модифицированного индекса Тиффно с показателями ВСП в группе контроля обнаружено не было.

Таблица 17 – Корреляционная матрица показателей спирометрии и данных ВСП у респондентов контрольной группы

Показатели	ОФВ ₁ , л	ОФВ ₁ , % от должн.	ФЖЕЛ, л	ФЖЕЛ, % от должн.	Мод. Индекс Тиффно, %
Индекс ПАРС	-	-	-	-	-
RMSSD, мс	-	-	-	-	-
SDNN, мс	r=0,32 p=0,044	-	-	-	-
CV, %	r=0,39 p=0,01	r=0,33 p=0,04	-	-	-
Mean, мс	-	-	-	-	-
Mo, мс	-	-	-	-	-
TP, мс ²	r=0,32 p=0,04	-	-	-	-
PHF, %	-	-	-	-	-
PLF, %	-	-	-	-	-
PVLF, %	-	r=-0,34 p=0,03	-	-	-
LF/HF	-	-	-	-	-
IC	-	-	-	-	-

При анализе корреляционных связей между показателями теста с 6-минутной ходьбой и ВСП у больных ХОБЛ получены следующие результаты (таблица 18). Обнаружена прямая связь умеренной силы показателя активности регуляторных система (индекс ПАРС) с уровнем одышки до проведения теста с 6-

минутной ходьбой и уровнем одышки по завершению теста с ходьбой по шкале Борга (баллы), уровнем мышечной усталости до бМШТ и по завершению теста шкала Борга (баллы), исходным уровнем ЧСС (уд/мин) до проведения теста с ходьбой. Обратная корреляция умеренной силы обнаружена между индексом ПАРС и пройденной дистанцией за время бМШТ, уровнем совершенной работы за время бМШТ (кг*м), а также исходным уровнем сатурации (до проведения бМШТ, SpO₂, %).

Обратная корреляция умеренной силы получена при анализе средней продолжительности интервала R-R (Mean, мс) и уровнем одышки и мышечной усталости по шкале Борга (баллы) до бМШТ, значениями ЧСС (уд/мин) на различных этапах исследования: исходным уровнем, до бМШТ, уровнем по завершению бМШТ, максимальным значением ЧСС за время бМШТ. С минимальным и исходным уровнем сатурации за время бМШТ (SpO₂, %) отмечена прямая корреляция умеренной силы. Аналогичная тенденция наблюдалась при анализе корреляционных связей наиболее часто встречающегося значения R-R интервала (Mo, мс), отражающего наиболее вероятный уровень функционирования систем регуляции.

Определена обратная корреляция умеренной силы суммарной мощности спектра ВСР (TP, мс²) со значениями ЧСС (уд/мин) до проведения бМШТ и ЧСС по завершению теста с 6-минутной ходьбой.

Получена прямая корреляция умеренной силы между относительным уровнем мощности высокочастотного спектра variability (PHF, %) и уровнями одышки до проведения и по окончании бМШТ (шкала Борга, баллы), а также уровнем мышечной усталости до проведения бМШТ (шкала Борга, баллы). Обратная корреляция умеренной силы PHF (%) получена со значениями пройденной дистанции за время бМШТ (м), исходным, минимальным и по завершению бМШТ уровнями сатурации (SpO₂, %), а также исходным уровнем ЧСС (уд/мин).

Относительный уровень мощности низкочастотного спектра variability (PLF, %) коррелировал обратной связью умеренной силы с

уровнем одышки и мышечной усталостью по завершению 6МШТ (шкала Борга, баллы) и прямой связью умеренной силы с исходным уровнем сатурации, до 6МШТ (SpO_2 , %).

Относительный уровень мощности спектра «очень» низкочастотного компонента variability (PVLf, %) коррелировал со значениями сатурации (SpO_2 (%)) исходным, минимальным и уровнем по окончанию 6МШТ), значением ЧСС (уд/мин) до 6МШТ и по завершению теста – связь прямая умеренной силы. Отмечена обратная связь умеренной силы PVLf (%) с уровнями одышки и мышечной усталости до 6МШТ по шкале Борга (баллы).

Показатель, отражающий отношение средних значений низкочастотного и высокочастотного компонентов VCP (LF/HF) и индекс централизации (IC) коррелировали прямой связью умеренной силы с уровнями сатурации (SpO_2 , %), измеренными на различных этапах 6МШТ: исходным уровнем, уровнем по завершению теста с ходьбой и минимальным значением за время 6МШТ. Отмечена обратная корреляция умеренной силы значения LF/HF и IC с уровнями одышки по шкале Борга (баллы) до 6МШТ и по завершению теста, а также уровнем мышечной усталости до 6МШТ (шкала Борга, баллы).

Отношение средних значений низкочастотного и высокочастотного компонентов VCP (LF/HF) имело обратную корреляцию умеренной силы с уровнем мышечной усталости по завершению 6МШТ (шкала Борга, баллы).

Индекс централизации (IC) коррелировал со значениями пройденной дистанции за время 6МШТ (м) и исходным уровнем ЧСС (уд/мин) до теста с ходьбой прямой связью умеренной силы.

Исходный уровень ЧСС (уд/мин) коррелировал обратной связью умеренной силы с показателями: RMSSD (мс); pNN50 (%); SDNN (мс); CV (%) (таблица 18).

Таблица 18 – Корреляционная матрица показателей 6МШТ и данных ВСП у больных ХОБЛ

Показатели	Индекс ПАРС	SDNN, мс	Mean, мс	Mo, мс	PHF, %	PLF, %	PVLF, %	LF/HF	IC
Дистанция, м	r=-0,3 p=0,017	-	-	-	r=-0,25 p=0,04	-	-	-	r=0,25 p=0,04
Одышка до 6МШТ, шкала Борга, баллы	r=0,28 p=0,024	-	r=-0,37 p=0,0025	r=-0,37 p=0,0026	r=0,27 p=0,03	-	r=-0,29 p=0,02	r=-0,25 p=0,049	r=-0,27 p=0,03
Одышка после 6МШТ, шкала Борга, баллы	r=0,295 p=0,017	-	-	-	r=0,27 p=0,03	r=-0,28 p=0,024	-	r=-0,32 p=0,01	r=-0,27 p=0,032
Мышечная усталость до 6МШТ, шкала Борга, баллы	r=0,39 p=0,001	-	r=-0,32 p=0,009	r=-0,33 p=0,008	r=0,26 p=0,035	-	r=-0,28 p=0,02	r=-0,28 p=0,025	r=-0,26 p=0,035
Мышечная усталость после 6МШТ, шкала Борга, баллы	r=0,37 p=0,003	-	-	-	-	r=-0,28 p=0,026	-	r=-0,25 p=0,045	-

Показатели	Индекс ПАРС	SDNN, мс	Mean, мс	Mo, мс	PHF, %	PLF, %	PVLF, %	LF/HF	IC
Исходный уровень SpO ₂ , %	r=-0,29 p=0,02	-	r=0,34 p=0,006	r=0,32 p=0,009	r=-0,398 p=0,001	r=0,26 p=0,04	r=0,34 p=0,006	r=0,39 p=0,001	r=0,39 p=0,001
Уровень SpO ₂ , после 6МШТ, %	-	-	-	-	r=-0,33 p=0,0076	-	r=0,25 p=0,044	r=0,33 p=0,007	r=0,33 p=0,008
Минимальный SpO ₂ , %	-	-	r=0,25 p=0,044	r=0,26 p=0,035	r=-0,34 p=0,006	-	r=0,29 p=0,019	r=0,33 p=0,007	r=0,34 p=0,006
Исходная ЧСС, уд/мин	r=0,32 p=0,009	r=-0,43 p=0,0004	r=-0,68 p<0,001	r=-0,69 p<0,001	r=-0,27 p=0,03	-	r=0,25 p=0,046	-	r=0,27 p=0,03
ЧСС по завершению 6МШТ, уд/мин	-	r=-0,26 p=0,04	r=-0,45 p=0,0002	r=-0,46 p=0,0001	-	-	r=0,33 p=0,008	-	-
Максимальная ЧСС, уд/мин	-	-	r=-0,53 p<0,001	r=0,56 p<0,001	-	-	-	-	-

Обнаружен статистически значимый уровень корреляции между показателем ЧСС, измеренным до 6МШТ, сразу по завершению теста и максимальным уровнем ЧСС с Mean (мс) и Мо (мс) по данным ВСП, данные представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Корреляционная матрица показателей 6МШТ и данных ВСП у респондентов контрольной группы

Показатели	Mean, мс	Мо, мс
Исходная ЧСС, уд/мин	r=-0,77 p<0,001	r=-0,75 p<0,001
ЧСС по завершению 6МШТ, уд/мин	r=-0,49 p<0,001	r=-0,47 p=0,002
Максимальная ЧСС, уд/мин	r=-0,4 p=0,006	r=-0,39 p=0,009

Все пациенты с ХОБЛ, а также лица контрольной группы заполняли опросники и шкалы, с целью оценки одышки, уровня тревоги и депрессии. При сопоставлении показателей спирометрии больных ХОБЛ и результатов шкал и опросников (таблица 20) обнаружена обратная корреляция умеренной силы между ОФВ₁ (л), ОФВ₁ (% от должного), ФЖЕЛ (л), модифицированным индексом Тиффно (%) и шкалой mMRC (баллы), шкалой Борга (оценка одышки, баллы). Кроме того выявлена обратная корреляция умеренной силы между шкалой HADS (оценка уровня депрессии, баллы) и ОФВ₁ (л) и ФЖЕЛ (л).

Анализ корреляционных связей данных оценочного теста САТ у больных ХОБЛ показал наличие обратной корреляции умеренной силы с ОФВ₁ (л; % от должного); ФЖЕЛ (л, % от должного); модифицированным индексом Тиффно (%).

Таблица 20 – Корреляционная матрица показателей спирометрии и результатов шкал и опросников у больных ХОБЛ

Показатели	ОФВ ₁ , л	ОФВ ₁ , % от должн.	ФЖЕЛ, л	ФЖЕЛ, % от должн.	Мод. Индекс Тиффно, %
Шкала mMRC, баллы	r=-0,66 p<0,001	r=-0,59 p<0,001	r=-0,49 p<0,001	r=-0,39 p=0,001	r=-0,53 p<0,001
Шкала Борга (оценка одышки), баллы	r=-0,48 p<0,001	r=-0,45 p<0,001	r=-0,27 p=0,027	r=-0,23 p=0,06	r=-0,49 p<0,001
Шкала HADS – тревога, баллы	r=-0,13 p=0,31	r=-0,15 p=0,24	r=-0,13 p=0,32	r=-0,16 p=0,2	r=-0,05 p=0,68
Шкала HADS – депрессия, баллы	r=-0,28 p=0,025	r=-0,21 p=0,09	r=-0,27 p=0,03	r=-0,18 p=0,15	r=-0,14 p=0,27
Оценочный тест САТ, баллы	r= -0,59 p<0,001	r= -0,54 p<0,001	r= -0,46 p<0,001	r= -0,37 p=0,003	r=-0,44 p<0,001

При сопоставлении показателей спирометрии и результатов заполненных шкал и опросников у респондентов контрольной группы была выявлена обратная корреляция умеренной силы между модифицированным индексом Тиффно (%) и шкалой mMRC (баллы) ($r = -0,34$; $p = 0,03$).

С целью определения наличия связи между показателями ВСР и результатами заполненных шкал и опросников у больных ХОБЛ проведен корреляционный анализ. Определена прямая корреляция умеренной силы между шкалой Борга для оценки одышки (баллы) и индексом показателей активности регуляторных систем (индекс ПАРС), относительным уровнем мощности высокочастотного спектра variability (PHF, %).

Кроме этого обнаружена обратная корреляция умеренной силы между шкалой Борга для оценки одышки (баллы) и мощностью спектра низкочастотного

компонента variability (% от общей мощности VCP – PLF), относительным уровнем мощности спектра «очень» низкочастотного компонента variability (PVLf, %), показателем, отражающим отношение средних значений низкочастотного и высокочастотного компонентов VCP (LF/HF), индексом централизации (IC).

Оценка корреляционных связей между результатом оценочного теста CAT (баллы) и индексом ПАРС (усл. ед.), RMSSD (мс.), HF (%) показала наличие прямой связи умеренной силы ($p < 0,05$). Анализ LF (%), VLF (%), отношения LF/HF, IC (усл.ед.) показал наличие обратной связи умеренной силы с результатом теста CAT ($p < 0,05$).

С опросником mMRC (баллы), опросником HADS (уровень тревожности и депрессии, баллы) статистически значимой корреляции не выявлено (таблица 21).

Таблица 21 – Корреляционная матрица показателей VCP и результатов шкал и опросников у больных ХОБЛ

Показатели	Шкала mMRC, баллы	Шкала Борга, баллы	Шкала HADS – тревога, баллы	Шкала HADS – депрессия, баллы	Оценочный тест CAT, баллы
Индекс ПАРС	-	r=0,33 p=0,008	-	-	r=0,26 p=0,04
RMSSD, мс	-	-	-	-	r=0,26 p=0,04
SDNN, мс	-	-	-	-	-
CV, %	-	-	-	-	-
Mean, мс	-	-	-	-	-
Mo, мс	-	-	-	-	-
TP, мс ²	-	-	-	-	-
HF, %	-	r=0,36 p=0,004	-	-	r=0,43 p<0,001

LF, %	-	r=-0,34 p=0,005	-	-	r=-0,39 p=0,001
VLF, %	-	r=-0,29 p=0,02	-	-	r=-0,3 p=0,01
LF/HF	-	r=-0,4 p<0,001	-	-	r=-0,47 p<0,001
IC	-	r=-0,35 p=0,004	-	-	r=-0,43 p<0,001

При анализе корреляционной связи между показателями ВСП и результатами шкал и опросников у группы контроля (таблица 22) обнаружены следующие данные. Результаты шкалы Борга по оценке одышки (баллы) имели прямую корреляцию умеренной силы с показателем активности регуляторных систем (индекс ПАРС). Также определена обратная корреляция умеренной силы шкалы Борга с показателями: RMSSD (мс), SDNN (мс), CV (%).

Шкала mMRC (баллы) коррелировала со значением наиболее вероятного уровня функционирования систем регуляции (Mo, мс) – обратной связью умеренной силы.

Шкала HADS по оценке тревоги (баллы) имела обратную корреляцию умеренной силы с PHF (%); прямую корреляцию умеренной силы с PVLf (%) и IC (усл. ед.) (таблица 22).

Таким образом, 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 пациентов с бронхиальной обструкцией и укрепляют позицию методики оценки ВНС по данным ВСП.

Таблица 22 – Корреляционная матрица показателей ВСР и результатов шкал и опросников у респондентов контрольной группы

Показатели	Шкала mMRC, баллы	Шкала Борга, баллы	Шкала HADS – тревога, баллы	Шкала HADS – депрессия, баллы
Индекс ПАРС	-	r=0,39 p=0,02	-	-
RMSSD, мс	-	r=-0,38 p=0,02	-	-
SDNN, мс	-	r=-0,34 p=0,04	-	-
CV, %	-	r=-0,34 p=0,034	-	-
Mean, мс	-	-	-	-
Mo, мс	r=-0,33 p=0,046	-	-	-
TP, мс ²	-	r=-0,34 p=0,034	-	-
PHF, %	-	-	r=-0,33 p=0,04	-
PLF, %	-	-	-	-
PVLF, %	-	-	r=0,39 p=0,01	-
LF/HF	-	-	-	-
IC	-	-	r=0,33 p=0,04	-

Клинические примеры

Приводим примеры исследования функционального статуса пациента с ХОБЛ и лица без заболевания ХОБЛ для иллюстрации возможностей применения анализа ВСП, пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией и изучения взаимоотношения полученных данных с показателями бМШТ в оценке функционального статуса.

Пример №1

Пациент А., 61 год, пенсионер, обратился с жалобами на общую слабость, чувство одышки, усиливающуюся при физической нагрузке, затрудненное дыхание, периодический влажный кашель, слизистую мокроту светлого цвета. Диагноз ХОБЛ установлен более 10 лет назад. Ежегодно проходит стационарное лечение в условиях стационара, за последний календарный год – 1 обострение ХОБЛ с госпитализацией в стационар. Из анамнеза: страдает гипертонической болезнью, постоянно лекарственные препараты не принимает. Не курит, злоупотребление алкоголем отрицает. При осмотре состояние относительно удовлетворительное, в сознании. Положение активное, лимфоузлы не увеличены, периферических отеков нет. ЧДД 19 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный с частотой 89 ударов в минуту. Артериальное давление, измеренное по методу Короткова, 140/90 мм рт. ст. Уровень SpO₂ – 96%. Перкуторно над областью легких – коробочный звук. Дыхание при аускультации жесткое, над всеми легочными полями выслушиваются сухие жужжащие хрипы. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край печени по краю реберной дуги. Диурез в норме, симптом поколачивания по поясничной области отрицательный.

Клинический диагноз: Хроническая обструктивная болезнь легких, стадия III, тяжелое течение, с выраженными клиническими симптомами (САТ=18), редкими обострениями (1), ДН 0.

Гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск 2

Пациенту предложено пройти исследование функции внешнего дыхания, бМШТ с исследованием сатурации в течение всего теста, анализ ВСП по методике Р.М. Баевского, а также произвести пробу с внешней периферической сосудистой

окклюзией. Пациентом получена информация о целях исследования, а также ответы на возникшие вопросы. Было подписано и датировано информированное согласие на участие в исследовании.

Результат шкалы mMRC=4; уровень одышки (шкала Борга, баллы)=6; дневной кашель=2 балла; ночной кашель=2 балла; оценочный САТ-тест=18; уровень тревоги=6 баллов; уровень депрессии=6 баллов (шкала HADS).

Проведена спирометрия: ФЖЕЛ = 3,37 л (80% от должного), ОФВ₁ = 1,15 л (35% от должного), модифицированный индекс Тиффно = 35%. По результатам теста с 6-минутной ходьбой: исходный уровень одышки (шкала Борга, баллы) – 2; исходный уровень мышечной усталости (шкала Борга, баллы) – 1. Уровень одышки по окончании 6МШТ – 6 баллов; уровень мышечной усталости – 3 балла. Исходный уровень SpO₂ – 96%, минимальный уровень SpO₂ – 83%, уровень SpO₂ по окончании теста с ходьбой – 85%. Пройденное расстояние составило 354 м.

Исходный уровень ЧСС составил – 95 уд. в мин., максимальная ЧСС за время 6МШТ – 123 уд. в мин., по окончании 6 минуты, тест окончен с уровнем ЧСС – 114 уд. в мин. Динамика изменений показателей за время теста представлена на рисунке 45.

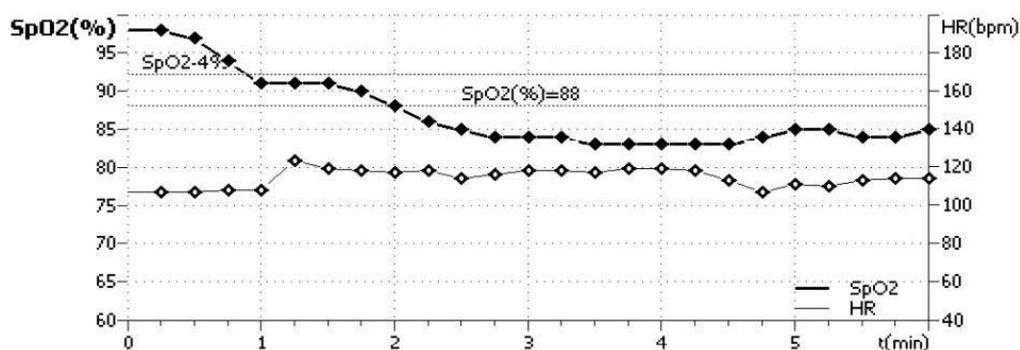


Рисунок 45 – Пациент А. График изменения SpO₂ и ЧСС за время 6МШТ

При оценке уровня сатурации у пациента А. исходный уровень составлял 96%, при выполнении теста с ходьбой значение SpO₂ значительно снизилось на 13% (снижение SpO₂ ≥ 4%). Таким образом, исследование сатурации в течение всего 6МШТ позволило оценить уровень SpO₂ у пациента с нормоксемией в покое

и скорректировать тактику дальнейших лечебных мероприятий у данного пациента.

С целью определения типа вегетативной регуляции и оценки функционального состояния регуляторных систем организма был проведен анализ КИГ, результат представлен на рисунке 46. Суммарный эффект вегетативной регуляции (SDNN, мс), у пациента А. ниже нормы, что указывает на доминирование влияния симпатического отдела ВНС на сердце. Отмечено снижение значения общей мощности спектра (Тр, мс²). Снижение суммы мощностей спектра рассматривают как результат увеличения активности симпатического отдела ВНС.

Основные показатели сердечного ритма

Наименование	Знач	Норма
Частота пульса (HR), уд/мин	85**	60 - 75
Среднее квадр. отклонение (SDNN), мс	24,6*	30 - 100
Коэффициент вариации (CV), %	3,5	3 - 12
Стресс-индекс (SI), усл.ед.	618**	50 - 150
Индекс централизации (IC), усл.ед.	3,1	2 - 8
ПАРС+ (IRSA), усл.ед. (5, 0)	5*	1 - 3
Число аритмий (NArr), %	0,0	0 - 4
Мощность HF, %	24,2	10 - 30
Мощность LF, %	35,2	15 - 45
Мощность VLF, %	40,6	20 - 60
Тр, мс ²	351**	800 - 1500

Рисунок 46 – Пациент А. Основные показатели вариабельности сердечного ритма и оценка состояния регуляторных систем

Индекс напряжения регуляторных систем (стресс индекс, SI, усл.ед.) у данного пациента значительно превышает референтные значения, что указывает на доминирование влияния симпатического отдела ВНС и перенапряжение регуляторных систем. Показатель является чувствительным индикатором активности симпатического отдела ВНС при физической активности, стрессе, ряде соматических заболеваний [45]. Индекс ПАРС составил 5 усл.ед., что рассматривают как выраженное напряжение регуляторных систем.

В целом, по полученным данным, у обследуемого пациента, выявлено выраженное преобладание симпатической нервной системы и напряжение регуляторных систем.

С целью оценки влияния эргорефлекса на показатели ВСР пациенту была проведена проба с внешней периферической сосудистой окклюзией. Результаты пробы представлены на рисунке 47.

Основные показатели сердечного ритма

Наименование	Исходно	Исследование	Восст-ление	Норма
Частота пульса (HR), уд/мин	85**	87**	79**	60 - 75
Среднее квадр. отклонение (SDNN), мс	24,6*	25,7*	30,6	30 - 100
Коэффициент вариации (CV), %	3,5	3,7	4,0	3 - 12
Стресс-индекс (SI), усл.ед.	618**	606**	383**	50 - 150
Индекс централизации (IC), усл.ед.	3,1	1,7*	1,9*	2 - 8
ПАРС+ (IRSA), усл.ед.	5*	8**	5*	1 - 3
Число аритмий (NArr), %	0,0	0,0	0,0	0 - 4
Мощность HF, %	24,2	36,8**	33,9**	10 - 30
Мощность LF, %	35,2	52,1**	39,7	15 - 45
Мощность VLF, %	40,6	11,0**	26,4	20 - 60
TP, мс ²	351**	266**	373**	800 - 1500

Рисунок 47 – Пациент А. Результаты пробы с окклюзией, данные ВСР

В сравнении исходных данных с периодом исследования и по завершению пробы с окклюзией наблюдаем незначительное увеличение показателя суммарного эффекта вегетативной регуляции (SDNN, мс), коэффициента вариации (CV, %). Показатель общей мощности спектра (TP, мс²) уменьшался во время пробы и значение его возрастало несколько выше исходных величин. Согласно данным Р.М. Баевского, увеличение активности симпатического отдела ВНС приводит к уменьшению значения общей мощности спектра, а увеличение активности парасимпатического отдела ВНС ведет к увеличению значения общей мощности спектра [11, 39]. Показатель стресс-индекса (SI, усл. ед.) незначительно уменьшался при пробе с окклюзией, а по ее завершению изменения носили более выраженный характер. По данным литературы, значение SI уменьшается при ослаблении влияния симпатического отдела ВНС.

Таким образом, проба с внешней периферической окклюзией у пациента с ХОБЛ не показала статистически значимого содружественного изменения совокупности показателей КИГ, отражающих вегетативный статус пациента. Можно предположить, что полученные результаты являются следствием стойкого эргорефлекторного влияния, проявляющегося доминированием активности симпатического отдела ВНС у данного пациента с ХОБЛ. Полученный результат согласуется с теорией «гиперактивации эргорефлекса» у больных с ХОБЛ и проявлением симпатикотонии у таких пациентов.

Применение разработанной методики по оценке функционального статуса пациентов с ХОБЛ демонстрирует возможность объективного подтверждения гиперактивности эргорефлекса у пациентов с ХОБЛ, важность исследования сатурации во время бМШТ.

Пример №2

Респондент контрольной группы М., 68 лет, пенсионер, включен в исследование с целью оценки вегетативного статуса и возможных различий при пробе с внешней периферической сосудистой окклюзией. Активно жалоб не предъявляет. Из анамнеза: страдает гипертонической болезнью, постоянно лекарственные препараты не принимает. Злоупотребление алкоголем, курение отрицает. Хронических заболеваний дыхательной системы (БА, ХОБЛ, туберкулез и др.) не имеет. При осмотре состояние удовлетворительное, в сознании. ЧДД 14 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный с частотой 68 ударов в минуту. Артериальное давление, измеренное по методу Короткова 140/85 мм рт. ст. Уровень SpO₂ – 97%. Перкуторно над областью легких – ясный легочный звук. Дыхание при аускультации везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край печени по краю реберной дуги. Диурез в норме, отеков нет.

Клинический диагноз: Гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск 2

Пациент в письменном виде изъявил желание пройти обследование включающее спирометрию, 6МШТ, оценку ВСР с моделированием внешней периферической сосудистой окклюзией, заполнение шкал и опросников.

Проведена спирометрия: ФЖЕЛ = 4,47 л (106 % от должного), ОФВ₁ = 3,17 л (100 % от должного), модифицированный индекс Тиффно = 70%. По результатам теста с 6-минутной ходьбой: исходный уровень одышки (шкала Борга, баллы) – 0; исходный уровень мышечной усталости (шкала Борга, баллы) – 0. Уровень одышки по окончании 6МШТ – 0,5 баллов; уровень мышечной усталости – 0 баллов. Исходный уровень SpO₂ – 97%, минимальный уровень SpO₂ – 96%, уровень SpO₂ по окончании теста с ходьбой – 97%. Оценка уровня сатурации за время 6МШТ не выявила значимого снижения показателя. Пройденное расстояние за 6 минут составило 619 м.

Исходный уровень ЧСС составил – 72 уд. в мин., максимальная ЧСС за время 6МШТ – 99 уд. в мин., по окончании 6 минуты, тест окончен с уровнем ЧСС – 93 уд. в мин. Динамика изменений показателей за время теста представлена на рисунке 48.

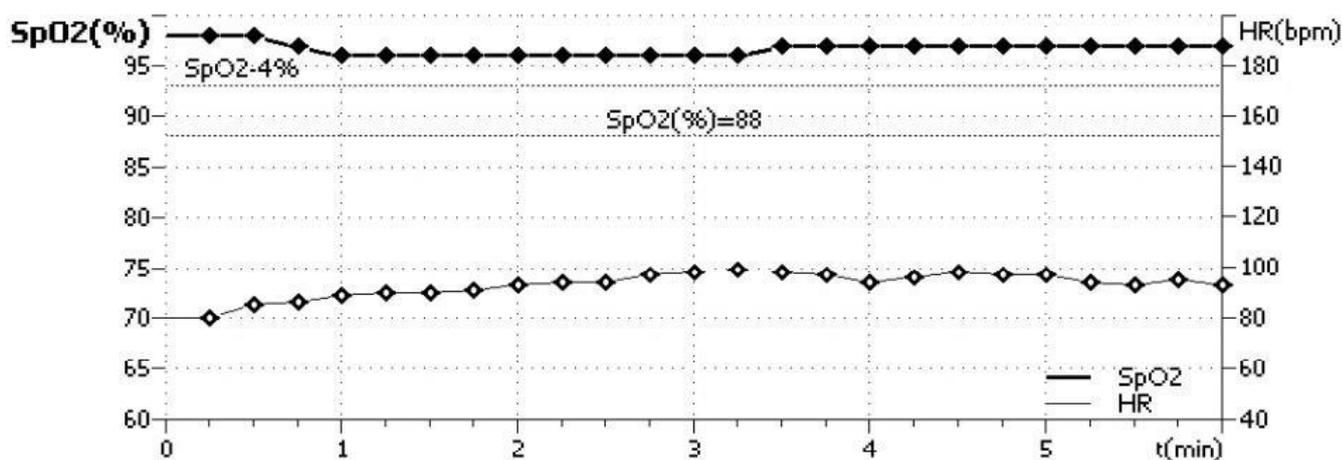


Рисунок 48 – Респондент контрольной группы М. График изменения SpO₂ и ЧСС за время 6МШТ

При оценке КИГ получены результаты, представленные на рисунке 49. Значения SDNN (мс); CV (%); SI (усл. ед.); Tr (мс²) – находились в пределах нормы. Индекс ПАРС имел значение 4 усл. ед., что соответствует напряжению функциональных систем. IC (усл. ед.) был ниже нормы, что можно трактовать некоторым ослаблением автономных влияний на сердце.

Основные показатели сердечного ритма

Наименование	Знач	Норма
Частота пульса (HR), уд/мин	66	60 - 75
Среднее квадр. отклонение (SDNN), мс	34,0	30 - 100
Коэффициент вариации (CV), %	3,7	3 - 12
Стресс-индекс (SI), усл.ед.	130	50 - 150
Индекс централизации (IC), усл.ед.	1,4**	2 - 8
ПАРС+ (IRSA), усл.ед.	4*	1 - 3
Число аритмий (NArr), %	0,0	0 - 4
Мощность HF, %	24,7	10 - 30
Мощность LF, %	34,4	15 - 45
Мощность VLF, %	23,5	20 - 60
TR, мс ²	850	800 - 1500

Рисунок 49 – Респондент контрольной группы М. Основные показатели variability сердечного ритма и оценка состояния регуляторных систем

Наблюдался рост показателей суммарного эффекта вегетативной регуляции (SDNN, мс), коэффициента вариации (CV, %) с уменьшением значений до исходных величин по окончанию пробы с окклюзией. Индекс напряжения (SI, усл.ед.) существенно уменьшался во время пробы. Полученные изменения можно трактовать уменьшением влияния симпатического и увеличением влияния парасимпатического отделов ВНС на показатели КИГ.

Результаты пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией, по данным КИГ, представлены на рисунке 50.

Основные показатели сердечного ритма

Наименование	Исходно	Исследование	Восст-ление	Норма
Частота пульса (HR), уд/мин	66	66	61	60 - 75
Среднее квадр. отклонение (SDNN), мс	34,0	46,8	36,6	30 - 100
Коэффициент вариации (CV), %	3,7	5,2	3,7	3 - 12
Стресс-индекс (SI), усл.ед.	130	75	78	50 - 150
Индекс централизации (IC), усл.ед.	1,4**	1,1**	2,0*	2 - 8
ПАРС+ (IRSA), усл.ед.	4*	4*	3	1 - 3
Число аритмий (NArr), %	0,0	0,0	0,0	0 - 4
Мощность HF, %	24,7	46,7**	33,6**	10 - 30
Мощность LF, %	34,4	29,5	33,5	15 - 45
Мощность VLF, %	23,5	23,8	33,0	20 - 60
TP, мс ²	850	1806**	785*	800 - 1500

Рисунок 50 – Респондент контрольной группы М. Результаты пробы с окклюзией, данные ВСР

При анализе изменений КИГ респондентов контрольной группы, в ответ на пробу с окклюзией, получено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение доминирования активности симпатического отдела ВНС на показатели КИГ. У пациентов с ХОБЛ под влиянием стойкой эргорефлекторной симпатикотонии изменения КИГ в ответ на пробу с окклюзией были сдержаннее и не всегда достигали статистически значимого уровня ($p > 0,05$).

ГЛАВА 4 . ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Во всем мире прослеживается тенденция к неуклонному росту заболеваний органов дыхания, среди которых лидирует ХОБЛ [15, 132]. Наряду с симптомами, характерными для ХОБЛ, заболевание имеет и ряд системных проявлений: кахексия, остеопороз, артериальная гипертензия, ХСН, нарушения в системе свертывания крови, метаболические изменения, дисфункция скелетных мышц, депрессия [4, 49, 55].

Перед осуществлением лечебных и реабилитационных программ пациенты с ХОБЛ нуждаются в оценке стадии заболевания, функциональных изменений, выраженности системных проявлений. Для верификации диагноза ХОБЛ используется традиционный метод спирометрии с оценкой $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, модифицированного индекса Тиффно [94]. Диагностическая значимость $ОФВ_1$ не вызывает сомнений, однако корреляция его с тяжестью течения ХОБЛ не велика [147].

Для оценки функционального статуса пациентов с ХОБЛ используются нагрузочные тесты, в частности в работе использовался тест с 6 минутной ходьбой, не требующий специальных условий и сложной аппаратуры, параллельно проводилась пульсоксиметрия, которая включена в рекомендации Российского респираторного общества как метод верификации диагноза [43, 78].

Изучение вегетативного статуса у больных с ХОБЛ представляется актуальным действием, так как дисфункция ВНС является одной из возможных причин ухудшения течения заболевания. По литературным данным у пациентов с ХОБЛ отмечается вегетативный дисбаланс с преобладанием активности симпатического отдела ВНС [154, 218].

Больные с ХОБЛ, как правило, имеют низкое качество жизни, что во многом сопряжено с нарушениями на уровне скелетной мускулатуры; мышечная дисфункция в случае ее прогрессирования может привести к утрате способности к самообслуживанию вплоть до инвалидизации, что, естественно, ухудшить и психологический статус [215].

Значительный интерес для оценки физической активности представляет внедрение в клиническую практику методики изучения эргорефлекса [161]. При ХОБЛ ответ сердечно-сосудистой системы на гиперактивацию эргорефлекса, может быть использован в качестве дополнительного фактора оценки функционального состояния пациента [117].

Целью проведения исследования стало: усовершенствование диагностики функциональных нарушений при ХОБЛ на основе нового комплексного клинико-инструментального подхода.

Для достижения поставленной цели были сформулированы **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.

Объектом исследования явились 118 человек. Из них 64 пациента с ХОБЛ и 41 респондент контрольной группы. 13 человек не были включены в исследование в связи с несоответствием критериям включения.

В исследование были включены лица мужского пола старше 40 лет с подтвержденным диагнозом ХОБЛ. При этом стаж заболевания ХОБЛ менее 5 лет отмечен у 14 пациентов (22%), пациенты, страдающие ХОБЛ более 10 лет, составили 32 человека (50%), с длительностью заболевания от 5 до 10 лет пришлось 18 человек (28%). Критериями включения в группу респондентов

контрольной группы было отсутствие в анамнезе заболеваний легких хронического характера (БА, ХОБЛ, туберкулез и др.), возраст старше 40 лет. В исследование не включались лица с декомпенсированными формами хронических заболеваний, которые могли повлиять на ход и результаты исследования. По возрасту, полу, антропометрическим характеристикам исследуемые группы статистически значимо не различались, т.е. были сопоставимы.

Первым этапом работы стало проведение общеклинического обследования, изучение анамнеза, жалоб, физикальных данных всем пациентам с ХОБЛ и респондентам контрольной группы. Оценивались критерии включения и исключения, обследуемым разъяснялись цели и задачи исследования, подписывалось и датировалось информированное согласие на участие в исследовании.

На втором этапе всем пациентам с ХОБЛ и респондентам контрольной группы предлагалось самостоятельно заполнить предложенные опросники и шкалы. Выполнялась спирометрия.

На третьем этапе проводили стандартный тест с 6-минутной ходьбой с использованием прибора Spiropalm 6MWT. Одновременно, в течение всего 6МШТ, регистрировались сатурация и ЧСС.

Следующим этапом исследования была регистрация КИГ. Исследование проводили на оборудовании аппаратно-программного комплекса «Варикард». С целью оценки активности эргорефлекса проводили пробу с внешней периферической сосудистой окклюзией. Регистрацию полученных изменений проводили по данным КИГ во время пробы с окклюзией и сразу по её завершению.

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, что согласуется с многими литературными источниками: основным этиологическим фактором развития заболевания является курение [20, 31, 53, 149].

При анализе ИМТ получены следующие результаты: 45,7% (48 исследуемых) имели избыточную массу тела (ИМТ = 25-30); 22,9% (24 исследуемых) имели ИМТ в пределах нормы (18,5-24,99); дефицит массы тела выявлено только у 3,8% (4 человека) исследуемых. У 27,6% (29 человек) зарегистрировано ожирение (ИМТ >30). Логично предположить наличие дефицита массы тела, как результат системного воспаления у больных ХОБЛ, однако дефицит массы тела имели всего 4 больных с ХОБЛ, имеющих крайне тяжелую степень бронхиальной обструкции и тяжелое течение заболевания. Полученные данные могут объясняться влиянием системных эффектов ХОБЛ, а избыточная масса тела может быть обусловлена преобладанием жировой ткани, как результат гиподинамии [4, 49, 55]. Как следствие ограничения физической активности, гиподинамии и влияния системных эффектов ХОБЛ на организм наблюдались нарушения всех видов метаболизма. В частности каждый 3-й пациент имел низкие результаты 6МШТ при отсутствии других, ограничивающих результат теста факторов (снижение сатурации при нагрузке, исходно низкий уровень сатурации, жалобы на одышку и патологию опорно-двигательного аппарата (ОДА)).

Одышка является одним из факторов, уменьшающих толерантность к физической нагрузке. Для оценки одышки пациентам предлагалось заполнить различные шкалы и опросники. По шкале mMRC пациенты с ХОБЛ статистически значимо отличались от группы контроля 3,0[2,0;4,0] против 1,0[0;1,0] ($p < 0,001$). У больных ХОБЛ при заполнении опросника преобладали ответы, характеризующие одышку средней и тяжелой степени. Респонденты контрольной группы отмечали отсутствие одышки или ее легкую степень при быстрой ходьбе или при подъеме на возвышение. Полученные результаты

подтверждают данные о значительном влиянии одышки на физическую активность пациентов с ХОБЛ. С усилением одышки пациент воспринимает и субъективно оценивает свое состояние как более тяжелое, что отражается и на функциональном статусе – расстояние, пройденное за время 6МШТ, находится в обратной корреляции с чувством одышки, оцененным по шкале Борга. Кроме того, усиление одышки и снижение результата в 6МШТ можно рассматривать как критерии обострения ХОБЛ [91, 217]. Таким образом, полученные нами данные, подтверждают данные литературы. При делении пациентов с ХОБЛ по пройденному расстоянию за время 6МШТ получены статистически значимые различия групп по результатам опросника одышки (шкала Борга, баллы), а также mMRC ($p < 0,05$). Отмечена тенденция усиления одышки в баллах по вышеперечисленным шкалам от группы пациентов, преодолевших максимальное расстояние за время 6МШТ к группе пациентов, преодолевших минимальное расстояние за время 6МШТ. Данные подтверждаются обратной корреляцией пройденной дистанции и уровня одышки (шкала Борга, баллы) $r = -0,35$, $p = 0,004$, пройденной дистанции и шкалой mMRC (уровень одышки, баллы) $r = -0,33$, $p = 0,007$.

Чувство одышки лимитирует качество жизни пациентов. Нетрудно заметить негативное влияние симптомов одышки на повседневную деятельность, настроение, восприятие заболевания пациентом. При анализе корреляционной связи выраженности одышки по опросникам шкалы Борга, mMRC и чувства тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (шкала HADS) установлено наличие прямой связи умеренной силы между выраженностью одышки и выраженностью депрессии: корреляция шкалы Борга и уровня депрессии ($r = 0,32$, $p = 0,01$); шкалы mMRC и уровня депрессии ($r = 0,31$, $p = 0,01$).

Анализируя результаты Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), мы пришли к следующему выводу - по уровню тревожности группы пациентов с ХОБЛ и респонденты контрольной группы не достигли статистически значимого уровня различий ($p > 0,05$), а по уровню депрессии пациенты с ХОБЛ значительно превышали респондентов контрольной группы ($p < 0,01$). Полученные результаты

отражают негативное влияние ХОБЛ на психологическое состояние больных, качество жизни в целом. Замечено, что с учащением жалоб на одышку, пациенты набирали большее количество баллов по шкале оценки депрессии. Прямая корреляция умеренной силы обнаружена между чувством тревоги и уровнем одышки по шкале Борга, баллы ($r=0,25$, $p=0,04$). Полученные данные согласуются с данными литературы - депрессивные изменения, как системные проявления ХОБЛ, оказывают значительное влияние на качество жизни пациента [7, 41]. По мнению экспертов GOLD, депрессия является фактором риска неэффективности реабилитационных программ [40, 44, 133, 176], что в свою очередь, ставит под удар успех борьбы с ХОБЛ.

По нашим данным, пациенты с ХОБЛ, кроме жалоб на одышку, жаловались на общую слабость (79,7%); кашель различной интенсивности (90,6%), без продукции мокроты (25%) и влажный кашель (75%), мышечную усталость в нижних конечностях (45,3%). При этом, мышечная усталость в ногах являлась проявлением системных эффектов ХОБЛ и не была связана с изолированными заболеваниями мышц, ОДА.

Спирометрия была выполнена всем исследуемым группы контроля и больным с ХОБЛ. Все пациенты с ХОБЛ продемонстрировали наличие обструктивных нарушений внешнего дыхания. В группе респондентов без заболевания легких не выявлено нарушений со стороны ФВД. У 12 (30%) больных ХОБЛ зафиксированы крайне тяжелые ($ОФВ_1 < 30\%$) нарушения ФВД, у 22 (34%) – тяжелые нарушения ($ОФВ_1 30-49\%$), средняя степень обструкции выявлена у 29 (45%) больных, 1 больной (2%) имел легкие нарушения ФВД ($ОФВ_1 = 81\%$). Полученные результаты свидетельствуют о превалировании тяжелых и крайне тяжелых нарушениях ФВД у исследуемых пациентов, что согласуется с длительностью заболевания ХОБЛ: 50% больных имели стаж заболевания более 10 лет, 28% - стаж заболевания от 5 до 10 лет и на долю установленного диагноза ХОБЛ за последние 5 лет пришлось 22 % больных.

При анализе результатов спирометрии обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов с ХОБЛ, поделенных по значению

пройденного расстояния за время 6МШТ ($p < 0,05$). Пациенты с ХОБЛ, прошедшие максимальное расстояние за время теста с 6-минутной ходьбой, имели меньшие нарушения по данным спирометрического обследования. У больных ХОБЛ определена прямая корреляция умеренной силы между пройденной дистанцией и значениями $ОФВ_1$ (л), ФЖЕЛ (л), модифицированным индексом Тиффно (%). У респондентов контрольной группы статистически значимой корреляции обнаружено не было ($p > 0,05$). Этот факт свидетельствует о высоком уровне значимости 6МШТ в оценке функционального статуса пациентов с нарушениями ФВД. Обструктивные нарушения значительно лимитируют толерантность к физической нагрузке, что согласуется с зарубежными исследованиями и подтверждает возможность использования 6МШТ для оценки эффективности лечебных и реабилитационных программ [175, 188].

Для расширения диагностической информации за время стандартного теста с 6-минутной ходьбой, нами было использовано оборудование Spiropalm 6MWT. Исследование проводили с одновременным определением пройденной дистанции, уровня одышки до и по окончании теста, уровня мышечной усталости до и по окончании теста, уровня сатурации (исходного, минимального и по завершению теста), уровня ЧСС, совершенной работы за время ходьбы. Исследуемые показатели имели статистически значимую корреляцию с данными спирометрического обследования, расширяя представления о толерантности к физической нагрузке у конкретного пациента. Пройденная дистанция, а значит и способность переносить физические нагрузки, связана с уровнем исходной одышки (шкала Борга, баллы), уровнем мышечной усталости (шкала Борга, баллы), исходным и минимальным уровнем сатурации. Обнаружена обратная корреляция умеренной силы исходного уровня ЧСС с модифицированным индексом Тиффно (%). У респондентов контрольной группы ситуация носила обратный характер. Статистически значимой корреляции значений пройденной дистанции за время 6МШТ, совершенной работы, уровней одышки до теста и по его окончании, уровня сатурации со значениями спирометрического обследования обнаружено не было ($p > 0,05$). У исследуемых контрольной группы

обнаружена прямая корреляция умеренной силы значений $ОФВ_1$ (л) и ФЖЕЛ (л) с показателями ЧСС, измеренной по завершению теста с ходьбой, и максимальной ЧСС за время 6МШТ. Кроме того, уровень мышечной усталости по завершению 6МШТ (шкала Борга, баллы) был связан обратной связью умеренной силы со значением $ОФВ_1$. Таким образом, комплексирование методов нагрузочного тестирования, исследования функции внешнего дыхания, результатов шкал и опросников позволяет детальнее оценивать функциональный статус пациентов с ХОБЛ, что, в итоге, отразит эффективность проводимого лечения и программ реабилитации [73]. Это становится особенно актуальным, так как, по данным литературы, корреляция $ОФВ_1$ с тяжестью течения ХОБЛ не велика [147].

При сравнении пройденной дистанции за 6МШТ, между пациентами с ХОБЛ и здоровыми добровольцами получено статистически значимое преобладание дистанции в группе здоровых добровольцев ($p < 0,001$). Аналогично, свидетельствуя о снижении уровня толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ, в группе здоровых добровольцев значительно превалировал уровень совершенной работы за время 6МШТ ($6MWW$, кг*м), показывая разницу в затраченной энергии во время теста с 6-минутной ходьбой.

Снижение значения сатурации кислородом гемоглобина капиллярной крови (при нормальном значении гемоглобина крови) подтверждает наличие дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ. Выявлена статистически значимая разница уровня сатурации в сравнении с респондентами контрольной группы ($p < 0,001$). При сравнении исходного уровня сатурации у больных с ХОБЛ, до проведения теста с 6-минутной ходьбой, с уровнем сатурации по окончанию теста, отмечено статистически значимое снижение показателя ($p < 0,05$). Таким образом, получены объективные данные, свидетельствующие о явлении десатурации у пациентов с ХОБЛ под действием физической нагрузки (тест с 6-минутной ходьбой). 22 пациента с ХОБЛ (34,4 %) имели снижение уровня сатурации $\geq 4\%$ ($p < 0,01$), в то время как исследование SpO_2 в покое у таких пациентов, уменьшение сатурации не выявило. Таким образом, у части пациентов объективно наблюдалось усиление степени ДН во время нагрузочного теста с

ходьбой. 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 ($SpO_2 < 95\%$). В этой связи диагностический интерес представляет изучение показателей сатурации на протяжении всего теста с 6-минутной ходьбой, так как эпизоды ее снижения при физической нагрузке имеют неблагоприятное прогностическое значение, увеличивая риск обострений и летальных исходов [127, 212]. Применение непрерывной (динамической) пульсоксиметрии во время всего 6МШТ позволяет сопоставить данные функции внешнего дыхания и толерантности к физической нагрузке с показателями SpO_2 на протяжении всего 6МШТ.

Пациенты с ХОБЛ были поделены по пройденному расстоянию на 4 группы. Замечена тенденция улучшения показателей внешнего дыхания и сатурации с увеличением пройденного расстояния за время 6МШТ. Тем не менее, в каждой исследуемой группе отмечалось наличие пациентов, которые имели снижение сатурации $\geq 4\%$ в тесте с 6-минутной ходьбой. Можно предположить, что явление десатурации не было напрямую связано с расстоянием, которое преодолевает пациент за время нагрузочного тестирования, вероятно, что большее лимитирующее значение имели исходный уровень одышки и сатурации, что согласуется с данными официального систематического обзора Европейского респираторного общества и Американского респираторного общества по проведению полевых (шаговых) тестов у пациентов с ХОБЛ [78].

Оценка результатов исследования ВСР у больных ХОБЛ показала наличие дисбаланса ВНС с преобладанием симпатического и снижением парасимпатического влияния на ритм сердца, что согласуется с данными литературы [88, 100, 213]. Подтверждением влияния симпатического отдела ВНС у больных ХОБЛ явились снижение суммарного эффекта вегетативной регуляции, общей мощности спектра в сравнении с принятыми нормами ВСР. Увеличение значения индекса напряжения, снижение отношения мощности низкочастотных колебаний к высокочастотным колебаниям – также свидетельствовали о наличии вегетативного дисбаланса у пациентов с ХОБЛ.

Группы пациентов с ХОБЛ, поделенные по признаку пройденного расстояния, были подвергнуты сравнительному анализу данных ВСР. Статистически значимые различия наблюдались по показателю ЧДД. В группе пациентов с максимально пройденной дистанцией за время 6МШТ зарегистрирована минимальная ЧДД ($p < 0,05$). С ростом пройденного расстояния уменьшалось значение индекса ПАРС во всех группах, но статистически значимого уровня разница достигла между группой ФК III+IV (минимальное пройденное расстояние в тесте с ходьбой) и ФК 0 (максимальный уровень расстояния, пройденного в тесте с ходьбой). Данные подкрепляются наличием обратной корреляции умеренной силы между индексом ПАРС и результатом 6МШТ ($r = -0,3$; $p = 0,02$). Необходимо отметить статистически значимое различие ФК III+IV и ФК 0 групп пациентов с ХОБЛ по показателям HF, VLF, IC. Полученные данные можно интерпретировать как зависимость показателей ВСР от пройденного расстояния за время 6МШТ, и от функциональных возможностей и резервов организма пациентов с ХОБЛ, что подтверждает целесообразность комплексирования результатов вышеперечисленных методик [136].

В работе был изучен эргорефлекс у больных ХОБЛ и людей, не имеющих хронических заболеваний респираторной системы. Оценку эргорефлекса проводили по изменениям на КИГ во время пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией и сразу по ее завершению.

Изменения на КИГ у больных ХОБЛ были менее выражены или не достигали статистически значимого уровня ($p > 0,05$), что следует рассматривать как недостаточную эффективность пробы с внешней периферической сосудистой окклюзией в уменьшении афферентной импульсации с «эргорецепторов» (механо-, баро-, хемо-рецепторов) нижних конечностей. Полученные данные подтверждают дальнейшую гиперактивность эргорефлекса, что является источником постоянного негативного влияния симпатической ВНС у пациентов с ХОБЛ. Негативное влияние дисбаланса ВНС подтверждается зарубежными источниками литературы по изучаемому вопросу [154, 218].

Гиперактивация эргорефлекса у больных ХОБЛ находит отражение в усилении симптомов мышечной усталости, дисфункции скелетной мускулатуры, ограничивающих физическую активность и влияющих на течение и прогноз заболевания. Снижение толерантности к физической нагрузке коррелирует с усилением одышки и мышечной усталости, симптомами, имеющими значительное влияние на течение ХОБЛ. Кроме того, рефлекторная связь между периферическими нарушениями, в том числе в скелетной мускулатуре, и механизмами центральной регуляции, вызывает неблагоприятные изменения в кардио-респираторной системе.

Ценность изучения эргорефлекса заключается в возможности косвенной оценки системных эффектов. Кроме того, получение данных о гиперактивности эргорефлекса может служить основанием для неврологического, миографического обследования пациента еще на доморбидной стадии. Выявление гиперактивации эргорефлекса является основанием для углубленного дообследования пациента, когда еще не выражена атрофия мышц нижних конечностей, позволяя раньше назначить соответствующее лечение.

Известно, что аэробные физические тренировки являются доступным методом улучшения состояния мышц при ХОБЛ, повышают толерантность к физической нагрузке, увеличивая силу и выносливость мышц [43,44,57,58]. Поэтому возможность оценки сатурации и эргорефлекса может иметь дополнительное диагностическое значение в реабилитации пациентов с ХОБЛ, индивидуализированном подборе объема, интенсивности и длительности физических нагрузок, что позволит увеличить толерантность к физической нагрузке, уменьшить дисбаланс ВНС и стабилизировать симптоматику ДН.

Исследование активности эргорефлекса может быть методом оценки результатов лечения. При уменьшении активности эргорефлекса по окончании лечения можно судить об эффективности проведенной терапии, косвенно судить о снижении негативного влияния системных эффектов на клинику заболевания.

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 variability 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 variability сердечного ритма), что объясняется стойкой гиперактивацией эргорефлекса у таких пациентов.
6. Комплексование методов параклинического исследования (данных шкал и опросников, спирометрии, 6-минутного шагового теста, variability сердечного ритма) позволяет детальнее оценивать функциональный статус пациентов с ХОБЛ, что подтверждается установленной корреляционной зависимостью между показателями variability 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- БА – бронхиальная астма
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВСР – вариабельность сердечного ритма
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ДН – дыхательная недостаточность
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМТ – индекс массы тела
- КИГ - кардиоинтервалография
- кПа – килоПаскаль
- л – литр
- ЛЖ – левый желудочек
- м – метр
- М – среднее значение
- МБ – митохондриальная болезнь
- МОС – мгновенная объемная скорость
- мс - миллисекунда
- мс² – миллисекунда в квадрате
- 6МШТ – 6-минутный шаговый тест
- ОДА – опорно-двигательный аппарат
- ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду
- ПОС – пиковая объемная скорость
- ССС – сердечно-сосудистая система
- уд./мин. – ударов в минуту (применительно к ЧСС)
- усл. ед. – условные единицы
- ФВ – фракция выброса
- ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФК – функциональный класс

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

CAT - COPD Assessment Test - Оценочный тест ХОБЛ

GCP – Good Clinical Practice – надлежащая клиническая практика

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - Глобальная инициатива по ХОБЛ

HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Me – медиана

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

NYHA – New York Heart Association - Нью-Йоркская ассоциация сердца

p – уровень статистической значимости

PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

Q₂₅₋₇₅ – квартиль 25%, 75%

R-R – интервал R-R

SD – стандартное квадратическое отклонение

SpO₂ – сатурация кислорода

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, В.Н. Реабилитация больных ХОБЛ / В. Н. Абросимов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 112 с. – Текст : непосредственный.
2. Авдеев, С.Н. Клинические симптомы и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субъективно оцениваемые показатели или факторы, определяющие прогноз? / С.Н. Авдеев. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, №2. – С. 231-237.
3. Авдеев, С.Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ / С.Н. Авдеев. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2006. – №3.– С. 75-80.
4. Авдеев, С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ / С.Н. Авдеев. – Текст : непосредственный // Врач. – 2006. – №12. – С. 3–8.
5. Аверьянов, А.В. Дефицит α 1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких / А.В. Аверьянов, А.Э. Поливанова. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2007.– №3.– С.103-109.
6. Акрамова, Э.Г. Особенности временных показателей variability ритма сердца при хронической обструктивной болезни легких / Э. Г. Акрамова. – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2012.– Т. 93, № 2.– С. 172–177.
7. Антонович, Ж.В. Взаимосвязь бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с тревожными и депрессивными расстройствами / Ж.В. Антонович, Е.С. Спиридонова, Е.А. Коренева. – Текст : непосредственный // Мед. журн. – 2013. – №4. – С.50-53.
8. Асланян, Я.А. Оценка качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне применения комплексной лечебно-профилактической программы / Я.А. Асланян, М.В. Перцева, А.В. Перцев. – Текст : непосредственный // Молодежный инновационный вестник. – 2018. – Т.7, №S1. – С. 54-55.

9. Ассоциация параметров variability ритма сердца с тяжестью бронхиальной обструкции и наличием легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.А. Волчкова, А.А. Затейщикова, И.В. Шаврин [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2012. – №7. – С. 42–49.

10. Багишева, Н.В. Вопросы эпидемиологии и фармакоэкономики хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре на юге западной Сибири / Н.В. Багишева. – Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 12-15.

11. Баевский, Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин. – Текст : непосредственный // Уральский кардиологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 22–39.

12. Баевский, Р.М. Анализ variability сердечного ритма: история и философия, теория и практика / Р.М. Баевский. – Текст : непосредственный // Клиническая информатика и телемедицина. – 2004. – Т.1, № 1. – С. 54–64.

13. Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – Москва: Медицина, 1997. – 265 с. – Текст : непосредственный.

14. Баевский, Р.М. Анализ variability сердечного ритма в космической медицине / Р.М. Баевский. – Текст : непосредственный // Физиология человека. – 2002. – Т.28, № 2. – С. 70-82.

15. Белевский, А.С. Клинико-экономическая эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких / А.С. Белевский. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2016. – Т.26, №1. – С. 73-78.

16. Бондаренко, И.А. Общая мощность спектра variability сердечного ритма и эффективность базисной терапии хронических обструктивных заболеваний легких / И.А. Бондаренко, Н.И. Яблучанский, А.В. Мартыненко. – Текст : непосредственный // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т.10, №2. – С. 15-18.

17. Бреслав, И.С. Регуляция дыхания / И. С. Бреслав, В. Д. Глебовский. – Л.: Наука, 1981. – 280 с. – Текст : непосредственный.
18. Вариабельность сердечного ритма и функциональное состояние скелетных мышц при хронической сердечной недостаточности / А.Н. Сумин, Р.А. Гайфулин, Д.М. Галимзянов, А.Н. Масин. – Текст : непосредственный // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т.4, №3. – С. 134-139.
19. Взаимосвязь показателей функционального состояния диафрагмы и легочной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких / И.Г. Меньшикова, В.Е. Перлей, И.В. Скляр [и др.]. – Текст : непосредственный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – №67. – С. 25-30.
20. Визель, А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы / А.А. Визель, И.Ю. Визель. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2016. – №4. – С.78-86.
21. Визель, И.Ю. Результаты динамического наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью легких (хобл) в течение 2-5 лет (обзор литературы) / И.Ю. Визель, Е.И. Шмелев, А.А. Визель. – Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т.2, № 1. – С. 27-31.
22. Влияние длительной кислородотерапии на системное воспаление, функцию диафрагмы и легочно-сердечную гемодинамику у больных хронической обструктивной болезнью легких / О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Д.Б. Склярова [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский альянс. – 2017. – №4. – С. 80-87.
23. Влияние сопутствующей кардиальной патологии на вариабельность ритма сердца у пожилых больных с хронической обструктивной болезнью легких / П.К. Алиева, Д.Н. Казанбиев, К.А. Масуев, К.М. Хархарова-Алиева. – Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14, №2. – С.40.
24. Григорьев, А.И. Концепция здоровья и проблема нормы в космической медицине / А.И. Григорьев, Р.М. Баевский. – Москва: Фирма «Слово», 2001. – 96 с. – Текст : непосредственный.

25. Данилов, А.В. Сравнение заболеваемости ХОБЛ среди работников сельскохозяйственного предприятия, промышленного предприятия города Рязани и городским населением / А.В. Данилов. – Текст : непосредственный // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2014. – № 2. – С. 82–87.

26. Дворецкий, Л.И. Клинические рекомендации по ведению больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией и другой патологией / Л.И. Дворецкий. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 10. – С. 672-676.

27. Дони́на, Ж.А., Межсистемные взаимодействия дыхания и кровообращения / Ж.А. Дони́на. – Текст : непосредственный // Физиология человека. – 2011. – Т.37, №2. – С. 117-128.

28. Зайцев, А.А. Обострение хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, основы диагностики, режимы антибактериальной терапии / А.А. Зайцев, Е.В. Крюков. – Текст : непосредственный // Практическая пульмонология. – 2017. – №4. – С. 58-62.

29. Зинченко, В.А. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — пропущенное звено в классификации профессиональных заболеваний легких (критический обзор) / В. А. Зинченко, В. В. Разумов, Е. Б. Гуревич. – Текст : непосредственный // Клинические аспекты профессиональной патологии: сб. науч. тр. / под ред. д.м.н., профессора В. В. Разумова. – Томск, 2002. – С. 15 – 18.

30. Зыков, К.А. Новая классификация хронической обструктивной болезни лёгких: новые возможности или новые проблемы? / К.А. Зыков, Е.И. Соколов. – Текст : непосредственный // Consillium Medicum. – 2013. – № 5. – С. 25-27.

31. Илькович, М.М. Борьба с табакокурением как основа профилактики хронической обструктивной болезни легких / М.М. Илькович, Н.А. Кузубова, Е.А. Киселева. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2010. – №2. – С. 37-39.

32. Кароли, Н.А. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких с различной

тяжестью процесса и в разные фазы заболевания / Н.А. Кароли, Г.Р. Долишняя, А.П. Ребров. – Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3-1. – С. 74-78.

33. Клиническая эффективность вакцинации, эрдостеина и легочной реабилитации в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких / А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, А.В. Перцев, С.А. Кожевникова. – Текст : непосредственный // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т.94, № 11. – С. 44-49.

34. Кобанцев, Ю.А. Проблема пациента: тайные знаки нервной системы / Ю.А. Кобанцев. – Текст : непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – №23. – С. 88–96.

35. Кузнецова, Т.Е. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы при хронической сердечной недостаточности с признаками хронической болезни почек / Т.Е. Кузнецова, Н.Ю. Боровкова. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2014. – №9. – С. 5-9.

36. Лапкин, М.М. Программно-аппаратный комплекс для оценки неспецифических адаптационных возможностей человека / М.М. Лапкин, Ю.Н. Семенов, П.В. Шалкин. – Текст : непосредственный // Вестн. новых мед. технологий. – 1995. – Т. 2, № 3–4. – С. 122–126.

37. Латфуллин, И.А. Основы диагностики заболеваний органов дыхания: учебник / И. А. Латфуллин, А. А. Подольская. – Москва: МЕД пресс-информ, 2008. – 208 с. – Текст : непосредственный.

38. Лышова, О.В. Циркадная динамика показателей variability сердечного ритма у больных обструктивными заболеваниями легких в различных возрастных группах / О.В. Лышова, В.М. Провоторов. – Текст : непосредственный // Вестник аритмологии. – 2004. – №11. – С. 31–35.

39. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей variability сердечного ритма (обзор литературы) / Г.Н. Ходырев, С.В. Хлыбова, В.И. Циркин, С.Л. Дмитриева. – Текст : непосредственный // Вятский медицинский вестник. – 2011. – № 3-4. – С. 60-70.

40. Мещерякова, Н.Н. Принципы реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.Н. Мещерякова. – Текст : непосредственный // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. – №2. – С. 27-31.

41. Миронова, Н.В. Тревожно-депрессивные расстройства у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.В. Миронова, С.В. Нарышкина. – Текст : непосредственный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – №55. – С. 132-139.

42. Научно-исследовательский проект Фонда «Качество жизни»: «Социально-экономические потери от бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации», 2013. – Текст : электронный. – Режим доступа: <http://www.qualityoflife.ru/en/node/117> – 15.05.2019.

43. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 13-20.

44. Немедикаментозные методы лечения и профилактики у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей патологией – роль легочной реабилитации / С.А. Кожевникова, А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук [и др.]. – Текст : непосредственный // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. – №66. – С. 89-95.

45. Ноздрачев, А.Д. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы / А.Д. Ноздрачев, Ю.В. Щербатых. – Текст : непосредственный // Физиология человека. – 2001. – Т. 27, №6. – С. 95 – 101.

46. Ольховская, Е.А. Исследование функции внешнего дыхания: учеб.-метод. пособие / Е.А. Ольховская, Е.В. Соловьева, В.В. Шкарин. – 5-е изд. – Н. Новгород: Издательство НижГМА, 2015. – 60 с. – Текст : непосредственный.

47. Определение типа вегетативного тонуса в режиме on-line / В.И. Горбачев, И.В. Хмельницкий, Ю.В. Добрынина [и др.]. – Текст :

непосредственный // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 3. – С. 60–66.

48. Пашкова, Т.Л. Комплексный подход к диагностике хронического кашля / Т.Л. Пашкова. – Текст : непосредственный // Пульмонология и аллергология. – 2003. – №2. – С. 10 - 13.

49. Перцева, Т.А. Выраженность системных воспалительных реакций у больных хронической обструктивной болезнью легких / Т.А. Перцева, Н.А. Санина. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2013. – №1. – С. 38-41.

50. Пилясова, О.В. Особенности variability сердечного ритма у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких / О.В. Пилясова, М.Е. Стаценко. – Текст : непосредственный // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2008. – №4. – С. 41-43.

51. Ребров, А.П. Индекс BODE как неблагоприятный прогностический фактор при хронической обструктивной болезни легких (по результатам проспективного динамического наблюдения) / А.П. Ребров, Н.А. Кароли. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2007. – №3. – С.11-14.

52. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с. – Текст : непосредственный.

53. Респираторная медицина: руководство: в 2 т. / под ред. А.Г. Чучалина; Рос. Респираторное общество. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 2. – 816 с.

54. Сасикова, М.М. Нарушения ритма сердца и электрическая нестабильность миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореферат диссертации кандидата медицинских наук: 14.00.06 / Сасикова Мадина Мухамедовна. – Нальчик, 2004. – 22 с.

55. Системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких профессиональной и непрофессиональной этиологии / О.Н. Бачинский, В.И. Бабкина, С.А. Прибылов [и др.]. – Текст : непосредственный // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2011. – № 1. – С. 26-30.

56. Статистика ХОБЛ // Информационный сайт о ХОБЛ / редколлегия: И.Е. Тюрин, С.Н. Авдеев, С.Ю. Чикина, М.А. Карнаушкина. – Текст : электронный. – Режим доступа: <http://hobl-online.ru/> 15.05.2019.

57. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 5. – С. 331-346.

58. Физическая тренировка - универсальный метод легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.Н. Мещерякова, А.С. Белевский А.В. Черняк [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2012. – Т.84, №3. – С. 17-21.

59. Халецкая, А.И. Качество жизни и уровень приверженности к терапии у коморбидных больных с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / А.И. Халецкая. – Текст : непосредственный // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т.20, №3. – С. 61-65.

60. Хмельницкий, И.В. Оценка вариабельности ритма сердца в анестезиологической практике / И.В. Хмельницкий, В.И. Горбачев, С.М. Горбачева. – Текст : непосредственный // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т.13, № 1. – С. 53-58.

61. Хромцова, О.М. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у больных гипертонической болезнью / О.М. Хромцова. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2008. – № 9(49). – С. 78–84.

62. Хроническая обструктивная болезнь легких: монография / под. ред. А.Г. Чучалина.– Москва: Издат. дом «Атмосфера», 2008. – 568с. – (Серия монографий Российского респираторного общества). – Текст : непосредственный.

63. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / под ред. А.И. Кокосова. – Санкт Петербург, 2002. – 288 с. – Текст : непосредственный.

64. Черемисина, А.Ю. Вариабельность сердечного ритма и суточное мониторирование артериального давления у больных гипертонической

болезнью / А.Ю. Черемисина, Р.Г. Сайфутдинов, М.Ф. Исмагилов. – Текст : непосредственный // Дневник Казанской медицинской школы. – 2013. – № 1. – С. 138.

65. Чикина, С.Ю. Принципы оценки одышки в практике пульмонолога / С.Ю. Чикина. – Текст : непосредственный // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. – №2. – С. 24 – 30.

66. Чикина, С.Ю. Роль теста с 6-минутной ходьбой в ведении больных с бронхолегочными заболеваниями / С.Ю. Чикина. – Текст : непосредственный // Практическая пульмонология. – 2015. – №4. – С. 34-38.

67. Чикина, С.Ю. Некоторые аспекты терапии хронической обструктивной болезни легких / С.Ю. Чикина. – Текст : непосредственный // Поликлиника. – 2016. – № 4-2. – С. 26-30.

68. Шпак, Л.В. Кардиоинтервалография и ее клиническое значение: учеб. - метод. пособие / Л.В. Шпак. – Тверь: Фактор, 2002. – 232 с. – Текст : непосредственный.

69. Шугушев, Х.Х. Влияние бронходилататоров на вариабельность ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / Х.Х. Шугушев, М.В. Гурижева, В.М. Василенко. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №4. – С. 51–54.

70. Эргорефлекс: суть явления и механизмы / О.Л. Виноградова, Д.В. Попов, О.С. Тарасова [и др.]. – Текст : непосредственный // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2008. – Т.42, №1. – С. 5-14.

71. Явелов, И. С. Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клиницистов / И.С. Явелов. – Текст : непосредственный // Сердце. – 2006. – Т.5, №1. – С. 18–23.

72. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD / M. Poulain, F. Durand, V. Palomba [et al.]. – Text : visual // Chest. – 2003. – Vol. 123, № 5. – P. 1401-1407.

73. A comparison of muscle strength and endurance, exercise capacity, fatigue perception and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects: a cross-sectional study / E. Calik-Kutukcu, S. Savci, M. Saglam [et al.]. – Text : visual // *BMC Pulm Med.* – 2014. – Vol. 14. – P. 6.
74. A Modified Method for Examining the Walking Pattern and Pace of COPD Patients in a 6-min Walk Test Before and After the Inhalation of Procatamol / N. Burioka, S. Nakamoto, T. Amisaki [et al.]. – Text : visual // *Intern Med.* – 2017. – Vol. 56. – P. 1949-1955.
75. A Neural Link to explain the muscle hypothesis of exercise intolerance in chronic heart failure / M. Piepoli, P. Ponikowski, A. L. Clark [et al.]. – Text : visual // *Am Heart J.* – 1999. – Vol. 137. – P. 1050–1056.
76. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure / C. Passino, S. Severino, R. Poletti [et al.]. – Text : visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1835–1839.
77. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society Technical Standard: field walking tests in chronic respiratory disease / A. E. Holland, M. A. Spruit, T. Troosters [et al.]. – Text : visual // *European Respiratory Journal.* – 2014. – Vol. 44, №6. – P. 1428-1446.
78. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease / S. J. Singh, M. A. Puhan, V. Andrianopoulos [et al.]. – Text : visual // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, № 6. – P. 1447-1478.
79. Analysis of Autonomic Modulation in Response to a Session of Aerobic Exercise at Different Intensities in Patients With Moderate and Severe COPD / M. R. Leite, E. M. C. Ramos, A.P.C.F. Freire [et al.]. – Text : visual // *COPD.* – 2018. – Vol. 1. – P. 9.
80. Andrianopoulos, V. Exercise-induced oxygen desaturation in COPD patients without resting hypoxemia / V. Andrianopoulos, F.M. Franssen, J.P. Peeters. – Text : visual // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2014. – Vol. 190. – P. 40-46.

81. Association between physical activity and cardiovascular risk factors in individuals undergoing cardiac rehabilitation program / A.F. Bernardo, R.C. Rossi, N.M. Souza [et al.]. – Text : visual // *Rev Bras Med Esporte.* – 2013. – Vol. 19, №4. – P. 231-235.
82. Autonomic, functional, skeletal muscle, and cardiac abnormalities are associated with increased ergoreflex sensitivity in mitochondrial disease / A. Giannoni, A. Aimo, M. Mancuso [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure.* – 2017. – Vol. 19. – P. 1701–1709.
83. Barnes, P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J. Barnes., B.R. Celli. – Text : visual // *Eur Respir J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1165–1185.
84. Barreiro, E. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / E. Barreiro, J. Gea. – Text : visual // *Chron Respir Dis.* – 2016. – Vol. 13, №3. – P. 297-311.
85. Baseline 6-Min Walk Distance Predicts Survival in Lung Transplant Candidates / T. Martinu, M. A. Babyak, C. F. O'Connell [et al.]. – Text : visual // *Am. J. Transplant.* – 2008. – Vol. 8, № 7. – P. 1498 - 1505.
86. Beatty, A.L. Six-Minute Walk Test as a Prognostic Tool in Stable Coronary Heart Disease / A.L. Beatty, N. B. Schiller, M.A. Whooley. – Text : visual // *Arch Intern Med.* – 2012. – Vol. 172, №14. – P.1096-1102.
87. Benefits of a Multidisciplinary Pulmonary Rehabilitation Program / M. S. Niederman, P. H. Clemente, A. M. Fein [et al.]. – Text : visual // *Chest.* – 1991. – Vol. 99, № 4. – P. 798 – 804.
88. Bernardo, A.F. HRV Analysis : A Clinical and Diagnostic Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A.F. Bernardo, L.C. Vanderlei, D.M. Garner. – Text : visual // *Int Sch Res Notices.* – 2014. – P. 1 – 6.
89. Bjurstedt, H. Graded restriction of blood flow in exercising leg muscles: a human model / H. Bjurstedt, O. Eiken. – Text : visual // *Adv Exp Med Biol.* – 1995. – Vol. 381. – P. 147-156.

90. Buist, A.S. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study / A.S. Buist, M.A. McBurnie, W.M. Vollmer [et al.]. – Text : visual // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 741–750.
91. Can the six-minute walk distance predict the occurrence of acute exacerbations of COPD in patients in Brazil? / F. K. Morakami, A. A. Mortina, G. W. Bisca [et al.]. – Text : visual // *J Bras Pneumol*. – 2017. – Vol. 43, № 4. – P. 280 - 284.
92. Cardiovascular effects of the respiratory muscle metaboreflexes in dogs: rest and exercise / J. R. Rodman, K. S. Henderson, C. A. Smith [et al.]. – Text : visual // *J Appl Physiol*. – 2003. – Vol. 95. – P. 1159-1169.
93. Cardiovascular responses to tests for autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without continuous long-term oxygen therapy / A. Hjalmarsen, U. Aasebo, G. Aleksandersen, R. Jorde. – Text : visual // *J Auton Nerv Syst*. – 1996. – Vol. 60. – P. 169–174.
94. Celli, B.R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper / B.R. Celli, W. Macnee. – Text : visual // *Eur. Respir. J*. – 2004. – Vol. 23, №6. – P. 932–946.
95. Celli, B.R. Update on the management of COPD / B.R. Celli. – Text : visual // *Chest*. – 2008. – Vol. 133. – P. 1451-1462.
96. Changes of heart rate variability predicting patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization after ED treatment / C. Y. Tseng, J. C. Chang, Y. C. Chen [et al.]. – Text : visual // *J Chin Med Assoc*. – 2018. – Vol. 81, №1. – P. 47-52.
97. Chapman, K.R. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease / K.P. Chapman. – Text : visual // *Eur. Respir. J*. – 2006. – Vol. 27, № 1. – P. 188-207.
98. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort / A. Agusti, P. Calverely, B. Celli [et al.]. – Text : visual // *Respir. Res*. – 2010. – №11. – P. 122.

99. Chemo- and ergoreflexes in health, disease and ageing / H. Schmidt, D.P. Francis, M. Rauchhaus [et al.] . – Text : visual // *Int J Cardiol.* – 2005. – Vol. 98, № 3. – P. 369-378.
100. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update / A. L. Roque, V. E. Valenti, T. Massetti [et al.] . – Text : visual // *International Archives of Medicine.* – 2014. – Vol. 7. – P. 43 – 50.
101. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N.S. Antonov [et al.] . – Text : visual // *Int. J. COPD.* – 2014. – Vol. 12. – P. 963-974.
102. Chuang, M. L. Kinetics of Changes in Oxyhemoglobin Saturation During Walking and Cycling Tests in COPD / M. L. Chuang, I. F. Lin, S. P. Chen. – Text : visual // *Respiratory care.* – 2014. – Vol. 59, №3. – P. 353 - 362.
103. Cognitive dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with or without Long-Term Oxygen Therapy (LTOT) / R. W. Dal Negro, L. Bonadiman, F. P. Bricolo [et al.]. – Text : visual // *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* – 2015. – Vol. 10, №1. – P. 17.
104. Combined aerobic and resistance exercise training improves functional capacity and strength in CHF / A. Maiorana, G. O'Driscoll, C. Cheetham [et al.]. – Text : visual // *J Appl Physiol.* – 2000. – Vol. 88. – P. 1565-1570.
105. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study / L. García-Olmos, A. Alberquilla, V. Ayala [et al.]. – Text : visual // *BMC Fam. Pract.* – 2013. – № 14. – P. 11.
106. Complexity of autonomic nervous system function in individuals with COPD / L. M. Vanzella, A. F. B. Bernardo, T. D. Carvalho [et al.]. – Text : visual // *J Bras Pneumol.* – 2018. – Vol. 44, № 1. – P. 24-30.
107. Comprehensive local muscle training increases aerobic working capacity and quality of life and decreases neurohumeral activation in patients with chronic heart failure / R. Tyni-Lenne, K. Dencker, A. Gordon [et al.]. – Text : visual // *Eur J Heart Fail.* – 2001. – Vol. 3. – P. 47-52.

108. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training / M. Piepoli, A. L. Clark, M. Volterrani [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 940–952.

109. Croxton, T.L. Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: Recommendations for future research: An NHLBI workshop report / T.L. Croxton, W.C. Bailey. – Text : visual // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2006. – Vol. 174. – P. 373-378.

110. Debigare, R. Ubiquitination and proteolysis in limb and respiratory muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease / R. Debigare, C. H. Cote, F. Maltais [et al.] . – Text : visual // *Proc Am. Thorac. Soc.* – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 84 – 90.

111. Deep breathing heart rate variability is associated with inspiratory muscle weakness in chronic heart failure / M. S. Reis, R. Arena, B. Archiza [et al.]. – Text : visual // *Physiother Res Int*. – 2014. – Vol. 19, № 1. – P. 16-24.

112. Desaturation – distance ratio: a new concept for a functional assessment of interstitial lung diseases / P.S. Pimenta, R. Barbosa da Rocha, B.G. Baldi [et al.]. – Text : visual // *Clinics*. – 2010. – Vol. 65, № 9. – P. 841-846.

113. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort / M. A. Spruit, M. L. Watkins, L. D. Edwards [et al.]. – Text : visual // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104, № 6. – P. 849-857.

114. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD / C. Casanova, C. Cote, J.M. Marin [et al.]. – Text : visual // *Chest*. – 2008. - Vol. 134. – P. 746-752.

115. Distance and oxygen desaturation in 6-min walk test predict prognosis in COPD patients / N. Takigawa, A. Tada, R. Soda [et al.]. – Text : visual // *Respir Med*. – 2007. – Vol. 101, № 3. – P. 561-567.

116. Effectiveness of a community-based exercise training programme to increase physical activity level in patients with chronic obstructive pulmonary disease:

A randomized controlled trial / A.B. Varas, S. Cordoba, I. Rodriguez-Andonaegui [et al.]. – Text : visual // *Physiother Res Int.* – 2018. – Vol. 23, № 4. – P. 1740

117. Effects of ergoreflex on respiration and other efferent effects in adult male patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. Sharma, R. Gupta, A. Nautiyal, G. Sindhwani. – Text : visual // *Indian J Physiol Pharmacol.* – 2012. – Vol. 56, № 3. – P. 201-212.

118. Effects of intermittent hypoxia on heart rate variability during rest and exercise / C. Povea, L. Schmitt, J. Brugniaux [et al.]. – Text : visual // *High Alt Med Biol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 215-225.

119. Effects of ischaemic training on local aerobic muscle performance in man / C. J. Sundberg, O. Eiken, A. Nygren, L. Kaijser. – Text : visual // *Acta Physiol Scand.* – 1993. – Vol. 148. – P. 13-19.

120. Effects of ischemic training on leg exercise endurance / J.A. Loepky, B. Gurney, Y. Kobayashi, M.V. Icenogle. – Text : visual // *Journal of Rehabilitation Research and Development.* – 2005. – Vol. 42, №4. – P. 511-522.

121. Electronic cigarettes for smoking cessation: A systematic review / M. Malas, J. van der Tempel, R. Schwartz [et al.] . – Text : visual // *Nicotine Tob. Res.* – 2016. – Vol. 18, № 10. – P. 1926–1936.

122. Ergoreflex Activity in Heart Failure / J. F. C. Belli, F. Bacal, E. A. Bocchi, G. V. Guimaraes. – Text : visual // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2011. – Vol. 97, № 2. – P. 171 – 178.

123. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study / F. Edelmann, G. Gelbrich, H. D. Dungen [et al.] . – Text : visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – P. 1780–1791.

124. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH) / M. F. Piepoli, C. Davos, D. P. Francis, A. J. Coats. – Text : visual // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328. – P. 189 - 196.

125. Exercise training prevents skeletal muscle afferent sensitization in rats with chronic heart failure / H. J. Wang, Y. L. Li, I. H. Zucker, W. Wang. – Text : visual // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2012. – Vol. 302. – P. R1260 – R1270.
126. Exercise-induced desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease on six-minute walk test / A. C. Dogra, U. Gupta, M. Sarkar, A. Padam. – Text : visual // *Lung India*. – 2015. – Vol. 32, №4. – P. 320-325.
127. Exercise-Induced Oxygen Desaturation as a Predictive Factor for Longitudinal Decline in 6-Minute Walk Distance in Subjects With COPD / S. Misu, M. Kaneko, H. Sakai [et al.] . – Text : visual // *Respiratory Care February*. – 2019. – Vol. 64, № 2. – P. 145-152.
128. Fabbri, L. M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L. M. Fabbri, K. F. Rabe. – Text : visual // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 797–799.
129. Factors predicting exercise-induced oxygen desaturation in stable COPD / K. Hussein, A. F. Alkarn, R. El-Sokkary [et al.] . – Text : visual // *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. – 2013. – Vol. 62. – P. 59–63.
130. Fisher, J.P. Autonomic control of the heart during exercise in humans: role of skeletal muscle afferents / J. P. Fisher. – Text : visual // *Exp Physiol*. – 2014. – Vol. 99, № 2. – P. 300-305.
131. Fractal correlation property of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease / T.D. Carvalho, C.M. Pastre, M.F. de Godoy [et al.] . – Text : visual // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2011. – Vol. 6. – P. 23-28.
132. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2019. – Text : electronic. – Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
133. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary / C. F. Vogelmeier, G. J. Criner, F. J. Martinez [et al.] . – Text : visual // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2017. – Vol. 195, № 5. – P. 557 – 582.

134. Heart rate variability and the metabolic syndrome: a systematic review of the literature / M. I. Stuckey, M. P. Tulppo, A. M. Kiviniemi, R. J. Petrella. – Text : visual // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2014. – Vol. 30, № 8. – P. 784-793.
135. Heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease / G. Diamantis, E. Aggelos, P. Demetrios, G. Anogeianakis. – Text : visual // *Research and Review Insights.* – 2017. – Vol. 1, № 2. – P. 1-5.
136. Heart rate variability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in a home care program / C. Zamarron, M. J. Lado, T. Teijeiro [et al.]. – Text : visual // *Technol Health Care.* – 2014. – Vol. 22. – P. 91-98.
137. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ α 1-antitrypsin deficiency / P. K. Stein, P. Nelson, J. N. Rottman [et al.]. – Text : visual // *Chest.* – 1998. – Vol. 113. – P. 327-333.
138. Heart Rate Variability: New Risk Factor in Patients Following Myocardial Infarction / D.J. Ewing. – Text : visual // *Clin. Cardiol.* – 1991. – № 14. – P. 683-685.
139. Impact of adherence to long-term oxygen therapy on patients with COPD and exertional hypoxemia followed for one year / C.B. Mesquita, C. Knaut, L.M.O. Caram [et al.] . – Text : visual // *J Bras Pneumol.* – 2018. – Vol. 44, № 5. – P. 390-397.
140. Improving physical activity in COPD: towards a new paradigm / T. Troosters, T. Molen, M. Polkey [et al.] . – Text : visual // *Respiratory Research.* – 2013. – Vol. 14. – P. 115.
141. Influence of exercise training on cardiac baroreflex sensitivity in patients with COPD / F. Costes, F. Roche, V. Pichot [et al.]. – Text : visual // *Eur Respir J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 396–401.
142. Inspiratory muscle training improves autonomic modulation and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease subjects: A randomized-controlled trial / A.L.C. Cutrim, A.A.M. Duarte, A.C. Silva-Filho [et al.] . – Text : visual // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2019. – Vol. 263. – P. 31-37.
143. Inspiratory resistive loading does not increase sympathetic tone in COPD / T. Raupach, F. Bahr, P. Herrmann [et al.] . – Text : visual // *Respir Med.* – 2010. – Vol. 104, №1. – P. 107-113.

144. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma / K. F. Chung, S. E. Wenzel, J. L. Brozek [et al.]. – Text : visual // *European Respiratory Journal*. – 2014. – Vol. 43, №2. – P. 343 – 373.
145. Intra- and inter-rater reproducibility of the 6-minute walk test and the 30-second sit-to-stand test in patients with severe and very severe COPD / H. Hansen, N. Beyer, A. Frolich [et al.] . – Text : visual // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2018. – Vol. 13. – P. 3447-3457.
146. Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta- analysis / E. Barry, R. Galvin, C. Keogh [et al.]. – Text : visual // *BMC Geriatrics*. – 2014. – Vol. 14. – P. 14.
147. Jones, P.W. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease / P.W. Jones, A.G.N. Agusti. – Text : visual // *Eur. Respir. J*. – 2006. – Vol. 27. – P. 822–832.
148. Jones, PW. COPD assessment test - rationale, development, validation and performance / P.W. Jones. – Text : visual // *J COPD*. – 2013. – Vol. 10, №2. – P. 269-271.
149. Kalkhoran, S. E-cigarettes and smoking cessation – Author’s reply / S. Kalkhoran, S.A. Glantz. – Text : visual // *Lancet Respir. Med*. – 2016. – Vol. 4, №6. – P. 26–27.
150. Kaufman, M. P. Reflexes controlling circulatory, ventilator and airway responses to exercise / M. P. Kaufman, H. V. Forster. – Text : visual // *Handbook of Physiology, Section 12, Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems / eds.: L.B. Rowell, J.T. Shepherd*. – New York, NY: Oxford University Press, 1996. – Vol. 10. – P. 381– 447.
151. Kent, B. D. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression / B. D. Kent, P. D. Mitchell. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2011. – Vol. 6. – P. 199 - 208.
152. Kim, H. C. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. C. Kim, M. Mofarrahi, S. N. Hussain. – Text : visual // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2008. – Vol. 3, №4. – P. 637-658.

153. Loeschcke, H. H. Central chemosensitivity and the reaction theory / H. H. Loeschcke. – Text : visual // *J. Physiol. (Gr.Brit.)*. – 1982. – Vol. 332, № 1. – P. 1.
154. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure / S. Heindl, M. Lehnert, C. Peter-Crie'e [et al.]. – Text : visual // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2001. – Vol. 164. – P. 597–601.
155. McCloskey, D. I. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle / D. I. McCloskey, J. H. Mitchell. – Text : visual // *J Physiol*. – 1972. – Vol. 224. – P. 173–186.
156. McKenzie, D. K. Respiratory muscle function and activation in chronic obstructive pulmonary disease / D. K. McKenzie, J. E. Butler, S. C. Gandevia. – Text : visual // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 107, № 2. – P. 621 - 629.
157. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Marquis, R. Debigare, Y. Lacasse [et al.]. – Text : visual // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. – Vol. 166. – P. 809-813.
158. Mitchell, J. H. The exercise pressor reflex: its cardiovascular effects, afferent mechanism, and central pathways / J. H. Mitchell, M. P. Kaufman, G. A. Iwamoto. – Text : visual // *Annu Rev Physiol*. – 1983. – Vol. 45. – P. 229–242.
159. Mohammed, J. Cardiac Autonomic Function and Reactivity Tests in Physically Active Subjects with Moderately Severe COPD / J. Mohammed, E. Derom, T. De Backer. – Text : visual // *COPD*. – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 51-59.
160. Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure / L.M. Antunes-Correa, T.S. Nobre, R.V. Groehs [et al.]. – Text : visual // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2014. – Vol. 307. – P. 1655–1666.
161. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex in chronic heart failure / P. P. Ponikowski, T. P. Chua, D. P. Francis [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2324 – 2330.

162. Muscle mechanoreceptor sensitivity in heart failure / H. R. Middlekauff, J. Chiu, M. A. Hamilton [et al.]. – Text : visual // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. 1937-1943.
163. Muscle Mechanoreflex and Metaboreflex Responses After Myocardial Infarction in Rats / J. Li. Adam, N. Sinoway, Z. Gao [et al.]. – Text : visual // *American Heart Association.* – 2004. – Vol. 110. – P. 3049-3054.
164. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestation of chronic lung disease / S. Andreas, S.D. Anker, P.D. Scanlon [et al.] . – Text : visual // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 3618-3624.
165. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease / S. Andreas, S.D. Anker, P.D. Scanlon, V.K. Somers. – Text : visual // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 3618–3624.
166. Nonlinear analysis of heart rate variability of healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease / S.G. Caliskan, M. Polatli, M.D. Bilgin [et al.]. – Text : visual // *J Med Eng Technol.* – 2018. – Vol. 42, №4. – P. 298-305.
167. Oxygen desaturation in 6-min walk test is a risk factor for adverse outcomes in COPD / M. Waatevik, A. Johannessen, F. G. Real [et al.]. – Text : visual // *ERJ Express.* – 2016. – Vol. 48. – P. 82 – 91.
168. Patakas, D. Reduced baroreceptor sensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D. Patakas, G. Louridas, E. Kakavelas. – Text : visual // *Thorax.* – 1982. – Vol. 37. – P. 292–295.
169. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD / J. Allaire, F. Maltais, J.F. Doyon [et al.]. – Text : visual // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 673–678.
170. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure / S. Adamopoulos, A.J. Coats, F. Brunotte [et al.]. – Text : visual // *J Am Coll Cardiol.* – 1993. – Vol. 21. – P. 1101–1106.
171. Piepoli, M. F. Exercise training in chronic heart failure: mechanisms and therapies / M. F. Piepoli. – Text : visual // *Neth Heart J.* – 2013. – Vol. 21. – P. 85–90.

172. Potential effect of 6 versus 12-weeks of physical training on cardiac autonomic function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease / A. Borghi-Silva, R.G. Mendes, R. Trimer [et al.]. – Text : visual // *Eur J Phys Rehabil Med.* – 2015. – Vol. 51, №2. – P. 211-221.

173. Predicting outcomes from 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease / M. A. Spruit, M. I. Polkey, B. Celli [et al.]. – Text : visual // *J Am Med Dir Assoc.* – 2012. – Vol. 13. – P. 291–297.

174. Predicting Walking-Induced Oxygen Desaturations in COPD Patients: A Statistical Model / E. Crisafulli, A. Iattoni, E. Venturelli [et al.]. – Text : visual // *Respir Care.* – 2013. – Vol. 58, № 9. – P. 1495–1503.

175. Prognostic value of variables derived from the six-minute walk test in patients with COPD: Results from the ECLIPSE study / V. Andrianopoulos, E.F.M. Wouters, V. M. Pinto-Plata [et al.] . – Text : visual // *Respiratory Medicine.* – 2015. – Vol. 109. – P. 1138-1146.

176. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease / B. McCarthy, D. Casey, D. Devane [et al.] . – Text : visual // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 2. – Art. №. CD003793.

177. Pulmonary rehabilitation improves heart rate variability at peak exercise, exercise capacity and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease / S.T. Cheng, Y.K. Wu, M.C. Yang [et al.] . – Text : visual // *Heart Lung.* – 2014. – Vol. 43. – P. 249–255.

178. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure / M. F. Piepoli, A. Kaczmarek, D. P. Francis [et al.] . – Text : visual // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 126–134.

179. Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients / A. Mazzuco, W. M. Medeiros, M. Pelosi, R. Sperling. – Text : visual // *International Journal of COPD.* – 2015. – Vol. 10. – P. 1651–1661.

180. Reproducibility of the Measurement of Muscle Ergoreflex Activity in Chronic Heart Failure / A.C. Scott, D.P. Francis, A. J. S. Coats, M. F. Piepoli. – Text : visual // *Eur J Heart Fail.* – 2003. – Vol. 5. – P. 453–461.

181. Research Group NETT (2006) Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction / F. J. Martinez, G. Foster, J. L. Curtis [et al.] . – Text : visual // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 1326–1334.

182. Resistance training alters skeletal muscle structure and function in human heart failure: effects at the tissue, cellular and molecular levels / M. J. Toth, M. S. Miller, P. VanBuren [et al.] . – Text : visual // *J Physiol.* – 2012. – Vol. 590. – P. 1243–1259.

183. Resistance training with vascular occlusion: metabolic adaptations in human muscle / K.A. Burgomaster, D.R. Moore, L.M. Schofield [et al.] . – Text : visual // *Med Sci Sports Exerc.* – 2003. – Vol. 35. – P. 1203-1208.

184. Respiratory muscle energetics during exercise in healthy subjects and patients with COPD / G. Scano, M. Grazzini, L. Stendardi, F. Gigliotti. – Text : visual // *Respir Med.* – 2006. – Vol. 100. – P. 1896–1906.

185. Role of the Exercise Pressor Reflex in Rats With Dilated Cardiomyopathy / S. A. Smith, P. P. A. Mammen, J. H. Mitchell, M. G. Garry. – Text : visual // *American Heart Association.* – 2003. – Vol. 108. – P. 1126-1132.

186. Rotto, D. M. Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents / D. M. Rotto, M. P. Kaufman. – Text : visual // *J Appl Physiol.* – 1988. – Vol. 64, № 6. – P. 2306–2313.

187. Seals, D. R. Regulation of muscle sympathetic nerve activity during exercise in humans / D. R. Seals, R. G. Victor. – Text : visual // *Exerc Sport Sci Rev.* – 1991. – Vol. 19. – P. 313-349.

188. Six-Minute-Walk Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. I. Polkey, M. A. Spruit, L. D. Edwards [et al.] . – Text : visual // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 187, № 4. – P. 382–386.

189. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives / H. R. Gosker,

E. F. Wouters, G. J. van der Vusse, A. M. Schols. – Text : visual // *Am J Clin Nutr.* – 2000. – Vol. 71. – P. 1033–1047.

190. Skeletal muscle ergoreflex overactivity is not related to exercise ventilatory inefficiency in non-hypoxaemic patients with COPD / F. P. Nakamoto, J. A. Neder, J. Maia [et al.] . – Text : visual // *Eur J Appl Physiol.* – 2007. – Vol. 101, № 6. – P. 705-712.

191. Skeletal muscle reflex in heart failure patients: role of hydrogen / A. C. Scott, R. Wensel, C. H. Davos [et al.] . – Text : visual // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 300-306.

192. Skeletal muscle response to exercise training in congestive heart failure / J. R. Minotti, E. C. Johnson, T. L. Hudson [et al.] . – Text : visual // *J Clin Invest.* – 1990. – Vol. 86. – P. 751-758.

193. Skeletal muscle training in chronic heart failure / M. F. Piepoli, A. C. Scott, A. Capucci, A. J. Coats. – Text : visual // *Acta Physiol Scand.* – 2001. – Vol. 171. – P. 295-303.

194. Slow breathing reduces sympathoexcitation in COPD / T. Raupach, F. Bahr, P. Herrmann [et al.] . – Text : visual // *Eur Respir J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 387-392.

195. Somers, V. K. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans / V. K. Somers, A. L. Mark, F. M. Abboud. – Text : visual // *J Clin Invest.* – 1991. – Vol. 87. – P. 1953 – 1957.

196. Spiropalm 6MWT. The world's first advanced Six Minute Walk Test with integrated spirometry. – Text : electronic. – Available at: <https://www.cosmed.com/en/products/spirometry/spiropalm-6mwt> - 15.05.2019

197. Stewart, A. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease / A. Stewart, J. Waterhouse, P. Howard. – Text : visual // *Eur Respir J.* – 1991. – Vol. 4. – P. 1207–1214.

198. Stoller, J. K. Alpha 1-antitripsin deficiency / J. K. Stoller. – Text : visual // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365, № 9478. – P. 2225-2236.

199. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD / H. R. Gosker, N. H. Lencer, F. M. Franssen [et al.] . – Text : visual // *Chest*. – 2003. – Vol. 123. – P. 1416–1424.

200. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations / E. F. Wouters, K. H. Groenewegen, M. A. Dentener, J. H. Vernooy. – Text : visual // *Proc Am Thorac Soc*. – 2007. – Vol. 4. – P. 626–634.

201. Takarada, Y. Effects of resistance exercise combined with vascular occlusion on muscle function in athletes / Y. Takarada, Y. Sato, N. Ishii. – Text : visual // *Eur J Appl Physiol*. – 2002. – Vol. 86. – P. 308-314.

202. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use / M. Malik, A. J. Camm, J. T. Bigger [et al.] . – Text : visual // *Eur Heart J*. – 1996. – Vol. 17. – P. 354 – 381.

203. The 6- minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure / G. H. Guyatt, M. J. Sullivan, P. J. Thompson [et al.] . – Text : visual // *Can. Med. Assoc. J*. – 1985. – Vol. 132, №8. – P. 919-923.

204. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature / P. Faggiano, A. D'Aloia, A. Gualeni [et al.] . – Text : visual // *Eur. J. Heart Fail*. – 2004. – Vol. 6, № 6. – P. 687–691.

205. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD / V. M. Pinto-Plata, C. Cote, H. Cabral [et al.] . – Text : visual // *Eur Respir J*. – 2004. – Vol. 23. – P. 28–33.

206. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD / C. Casanova, C.G. Cote, J.M. Marin [et al.] . – Text : visual // *Eur Respir J*. – 2007. – Vol. 29. – P. 535–540.

207. The acute effects of inhaled salbutamol on the beat-to-beat variability of heart rate and blood pressure assessed by spectral analysis / T. Jartti, T. Kaila, K.

Tahvanainen [et al.] . – Text : visual // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1997. – № 43. – P. 421—428.

208. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease / B.R. Celli, C.G. Cote, J.M. Marin [et al.] . – Text : visual // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1005–1012.

209. The effect of anxiety on heart rate variability, depression, and sleep in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Suh, R. J. Ellis, J. J. Sollers [et al.] . – Text : visual // *J Psychosom Res.* – 2013. – Vol. 74. – P. 407–413.

210. The ergoreflex in patients with chronic stable heart failure / D. A. Grieve, A. L. Clark, G. P. McCann [et al.] . – Text : visual // *Int J Cardiol.* – 1999. – Vol. 68. – P. 157-164.

211. The modified BODE index: validation with mortality in COPD / C.G. Cote, V.M. Pinto-Plata, J.M. Marin [et al.] . – Text : visual // *Eur Respir J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1269–1274.

212. The relationship between steps of 6MWT and COPD severity: a cross-sectional study / G. S. Zeng, L. C. Chen, H. Z. Fan [et al.] . – Text : visual // *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* – 2019. – Vol. 14. – P. 141 – 148.

213. The role of heart rate variability in assessing the evolution of patients with chronic obstructive pulmonary disease / R. Handa, L. Poanta, D. Rusu [et al.] . – Text : visual // *Rom J Intern Med.* – 2012. – Vol. 50, №1. – P. 83-88.

214. The Six-Minute-Walk Test in assessing respiratory function after tumor surgery of the lung: a cohort study / O. Rick, T. Metz, M. Eberlein [et al.] . – Text : visual // *J Thorac Dis.* – 2014. – Vol. 6, № 5. – P. 421 - 428.

215. Too much sitting: the population health science of sedentary behavior / N. Owen, G. N. Healy, C. E. Matthews [et al.] . – Text : visual // *Exerc. Sport Sci. Rev.* – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 105–113.

216. Tukek, T. Effect of diurnal variability of heart rate on development of arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T. Tukek. – Text : visual // *Cardiol. J.* – 2009. – Vol. 88. – P. 199.

217. Two 6-minute Walk Tests Are Required During Hospitalisation for Acute Exacerbation of COPD / C. R. Osadnik, R. C. Borges, C. F. McDonald [et al.] . – Text : visual // COPD. – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 288-292.

218. Van Gestel, A. Jr. Sympathetic overactivity and cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / A. Van Gestel Jr., M. Kohler, C.F. Clarenbach. – Text : visual // Discov Med. – 2012. – Vol. 14, № 79. – P. 359-368

219. Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD / P. Palange, S. Forte, P. Onorati [et al.] . – Text : visual // J Appl Physiol. – 2000. – Vol. 88, № 5. – P. 1715–1720.

220. Vescovo, G. The mechanisms of muscle wasting in COPD and heart failure / G. Vescovo. – Text : visual // Italian Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 6, № 3. – P. 170–178.

ПРИЛОЖЕНИЯ**Приложение А**

(обязательное)

Оценка одышки по шкале mMRC**(Medical Research Council Dyspnea Scale)**

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Крайне тяжелая	Одышка не позволяет выходить из дома или появляется при одевании и раздевании

Шкала Борга для оценки одышки

- 0 – одышка вовсе отсутствует
- 0,5 – очень очень лёгкая одышка
- 1 - очень лёгкая одышка
- 2 – лёгкая одышка
- 3 – умеренная одышка
- 4 - отчасти сильная одышка
- 5 – сильная одышка
- 6 – сильная одышка
- 7 –очень сильная одышка
- 8 – очень сильная одышка
- 9 - очень сильная одышка
- 10 – очень очень сильная одышка

Приложение В
(обязательное)

Шкала Борга для оценки мышечной усталости



- 0** – мышечная усталость вовсе отсутствует
- 0,5** – очень очень лёгкая мышечная усталость
- 1** – очень лёгкая мышечная усталость
- 2** – лёгкая мышечная усталость
- 3** – умеренная мышечная усталость
- 4** – отчасти сильная мышечная усталость
- 5** – сильная мышечная усталость
- 6** – сильная мышечная усталость
- 7** – очень сильная мышечная усталость
- 8** – очень сильная мышечная усталость
- 9** – очень сильная мышечная усталость
- 10** – очень очень сильная мышечная усталость

Приложение Г
(обязательное)

Оценочный тест ХОБЛ (САТ)

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

Приложение Д
(обязательное)

Опросник по кашлю

Кашель: есть нет

Кашель: с выделением мокроты без выделения мокроты

Бальная шкала оценки кашля

Дневной кашель (баллы)

- 0 – нет кашля;
- 1 – единичные кашлевые толчки;
- 2 – редкий кашель в течение дня;
- 3 – частый кашель, не влияющий на дневную активность;
- 4 – частый кашель, снижающий дневную активность;
- 5 – тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность.

Ночной кашель (баллы)

- 0 – нет кашля;
- 1 – кашель, не прерывающий сон;
- 2 – кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2-х раз за ночь;
- 3 – кашель, приводящий к прерыванию сна более 2-х раз за ночь;
- 4 – частое прерывание сна из-за кашля;
- 5 – кашель, не дающий возможности заснуть

Приложение Е
(обязательное)

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Часть I (оценка уровня тревоги)

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе
3 - все время
2 - часто
1 - время от времени, иногда
0 - совсем не испытываю

2. Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться
3 - определенно это так, и страх очень велик
2 - да, это так, но страх не очень велик
1 - иногда, но это меня не беспокоит
0 - совсем не испытываю

3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове
3 - постоянно
2 - большую часть времени
1 - время от времени и не так часто
0 - только иногда

4. Я легко могу сесть и расслабиться
0 - определенно это так
1 - наверное, это так
2 - лишь изредка это так
1 - совсем не могу

5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
0 - совсем не испытываю
1 - иногда
2 - часто
2 - очень часто

6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться
3 - определенно это так
2 - наверное, это так
1 - лишь в некоторой степени это так
0 - совсем не испытываю

7. У меня бывает внезапное чувство паники
3 - очень часто
2 - довольно часто
1 - не так уж часто
0 - совсем не бывает

Часть II (оценка уровня депрессии)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство

0 - определенно, это так

1 - наверное, это так

2 - лишь в очень малой степени это так

1 - это совсем не так

2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное

0 - определенно это так

1 - наверное, это так

2 - лишь в очень малой степени это так

1. - совсем не способен

3. Я испытываю бодрость

3 - совсем не испытываю

2 - очень редко

1 - иногда

0 - практически все время

4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно

3 - практически все время

2 - часто

1 - иногда

0 - совсем нет

5. Я не слежу за своей внешностью

3 - определенно это так

2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно

1 - может быть, я стала меньше уделять этому времени

0 - я слежу за собой так же, как и раньше

6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения

0 - точно так же, как и обычно

1 - да, но не в той степени, как раньше

2 - значительно меньше, чем обычно

2. - совсем так не считаю

7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы

0 - часто

1 - иногда

2 - редко

3 - очень редко