На правах рукописи

Пунин Денис Александрович

Легочные объемы, артериальная ригидность и эффективность коронарного кровотока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в условиях бронхолитической терапии

14.01.25 - пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

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

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор **Милягин Виктор Артемьевич**

Официальные оппоненты:

Синопальников Александр Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пульмонологии

Айсанов Заурбек Рамазанович, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры пульмонологии

Ведущая организация: ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Защита диссертации состоится 13.04.2021 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; www. critub.ru)

Автореферат разослан «____» _____ 20____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н. Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой здравоохранения по причине высокой распространенности и смертности среди пациентов. По данным Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD-2019) распространенность ХОБЛ находится на уровне 8,4-15%. При этом смертность от ХОБЛ, по данным ВОЗ, находится на третьем месте и составляет 43 на 100 тыс. населения с прогнозом роста до 53 на 100 тыс. населения к 2030 году.

У пациентов с ХОБЛ чрезвычайно высока распространенность сопутствующей хронической патологии (Чучалин А.Г., 2018г. Айсанов З.Р., 2019г.). Подавляющее большинство пациентов с ХОБЛ имеют, по крайней мере, еще одно хроническое сопутствующее заболевание. В среднем, у пациента с ХОБЛ наблюдается от трех до четырех хронических заболеваний, у некоторых больных это количество доходит до десяти (García-Olmos L., 2013г.; Putcha N., 2015г.). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают одну из лидирующих позиций в сопутствующей патологии, повышают риски повторных обострений, определяют более тяжелое течение и худший прогноз, являются одной из основных причин высокой летальности среди пациентов с ХОБЛ (Westerik J.A., 2017г.; Spece L.J., 2018г.; Гайнитдинова В.В., 2019г.; Eroglu S.A., 2019г.; Sawalha S., 2019г.).

Высокий уровень распространенности ССЗ среди пациентов с ХОБЛ, их влияние на течение и исходы заболевания может найти объяснение в патофизиологических изменениях, происходящих в бронхолегочной и сердечно-сосудистой системах, а также в их взаимном влиянии друг на друга. Параллельно с поражением дыхательной системы у пациентов с ХОБЛ наблюдается поражение сосудистой стенки, проявляющееся повышением артериальной ригидности и развитии эндотелиальной дисфункции, что было показано в ряде отечественных и зарубежных исследований (Гайнитдинова В.В., 2015г.; Кароли Н.А., 2017г.; Кулик Е.Г., 2018г.; Танченко О.А., 2018г.; Fisk M., 2018г.). Патология сосудистой стенки сопровождается дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих механизмов, нарушением баланса систолического и диастолического артериального давления, что является одним из ведущих факторов поражения органов-мишеней (Nichols W.W., 2005г.; Laurent S., 2006г., Милягин В.А., 2012г.). Важным следствием повышенной артериальной ригидности является нарушение кровотока, в том числе в русле коронарных артерий, оценка которого представляет интерес, особенно методами неинвазивной диагностики, такими как аппланационная тонометрия, доступная для терапевтической практики.

Степень разработанности темы исследования. Стоит отметить, что в ранее выполненных исследованиях по выявлению взаимосвязей между вентиляционными нарушениями и патологией сосудистой стенки у пациентов с ХОБЛ для оценки ригидности сосудистой стенки использовались показатели аугментации пульсового артериального давления и/или скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Данные параметры зависят от функционального компонента, к которому относятся артериальное давление (АД) на момент исследования и частота сердечных сокращений (ЧСС) (Wilkinson I.B., 2000г.; Borner A., 2017г.; Ma Y., 2018г.). В связи с этим СРПВ и аугментация пульсового давления не позволяют в полной мере оценить морфологический компонент артериальной ригидности. Для большей объективизации закономерностей между поражением бронхолегочной и

сердечно-сосудистой систем и впоследствии определения групп риска по неблагоприятному течению сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ представляет интерес применение методик, не зависящих от функционального компонента артериальной ригидности. Эта задача может быть решена при использовании метода объемной сфигмографии, так как определяемый этим методом параметр артериальной ригидности, называемый сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (CAVI), в меньшей степени зависит от уровня АД, чем СРПВ (Shirai, K. 2011г.; Kim B., 2011г.). С практической точки зрения представляет интерес выделение наиболее информативных показателей легочной функции и их критических значений, при которых наблюдается рост сердечно-сосудистого риска за счет повышения артериальной ригидности и нарушения коронарного кровотока, исследования такого рода не представлены в литературе.

Важной научно-практической задачей является оценка эффективности и безопасности комбинированных бронхолитиков. По имеющимся данным, бронхолитическая терапия оказывает положительное влияние на параметры легочной вентиляции, на выраженность симптоматики, может снижать частоту обострений ХОБЛ (Авдеев С.Н., 2016г., Шмелев Е.И., 2016; Vestbo J., 2016г.; Синопальников А.Г., 2018 г.; Айсанов З.Р., 2019 г.). С другой стороны, у коморбидных больных влияние бронхолитиков на сердечно-сосудистую систему не всегда прогнозируемо в связи с разнообразием механизма их действия. Противоречивость влияния бронхолитиков на сердечно-сосудистую систему отражена в многочисленных работах, что требует дальнейшего изучения.

Цель исследования. Улучшение диагностики и лечения пациентов с ХОБЛ на основе изучения взаимосвязей между нарушениями легочной вентиляции, повышением артериальной ригидности и эффективностью коронарного кровотока.

Задачи исследования:

1. Провести сравнение параметров, характеризующих артериальную ригидность и эффективность коронарного кровотока, у пациентов с ХОБЛ и у здоровых лиц.
2. Изучить взаимосвязи между параметрами легочной вентиляции и артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ с выделением критериев повышенного сердечно-сосудистого риска.
3. Выявить взаимосвязи между параметрами легочной вентиляции и эффективностью коронарного кровотока у пациентов с ХОБЛ.
4. Провести оценку CAT и mMRC тестов у пациентов с ХОБЛ относительно бронхиальной обструкции, гиперинфляции легких и наличия сердечно-сосудистых заболеваний.
5. Оценить системный эффект комбинаций b2-агониста и М-холинолитика по влиянию на легочную вентиляцию и эффективность коронарного кровотока у пациентов с ХОБЛ.

Научная новизна. В исследовании впервые проведено исследование взаимосвязей между легочной вентиляцией и параметрами морфологического компонента артериальной ригидности – сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (CAVI) и модифицированным сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (CAVI0), определенными методом объемной сфигмографии у пациентов с ХОБЛ. Контурный анализ пульсовой волны (аппланационная тонометрия) был применен для измерения центрального артериального давления, других показателей центральной гемодинамики, оценки центрального коэффициента

субэндокардиальной жизнеспособности, равного отношению кровоснабжения миокарда и потребности миокарда в кислороде. Был выявлен рост морфологического компонента жесткости артериальной стенки при прогрессировании бронхиальной обструкции, развитии гиперинфляции легких и формировании воздушных ловушек. Определено негативное влияние обструктивных нарушений легочной вентиляции и выраженности воздушных ловушек на эффективность коронарного кровотока. Показана стадийность развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ. При нарастании бронхиальной обструкции до тяжелой степени выявляется значимое снижение эффективности коронарного кровотока за счет функционального компонента поражения сердечно-сосудистой системы – роста ЧСС и уменьшения длительности диастолы, в то время как резкое увеличение морфологического компонента артериальной ригидности наблюдалось при крайне тяжелых дыхательных нарушениях.

Показана значительно большая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ с выраженной одышкой по результатам теста оценки ХОБЛ (CAT) и сниженная эффективность коронарного кровотока в этой группе пациентов, что указывает на возможность использования CAT теста в качестве суррогатного маркера, указывающего на высокую вероятность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов ХОБЛ с выраженными симптомами.

В исследовании был показан положительный эффект комбинированной бронхолитической терапии на эффективность коронарного кровотока, выявлена зависимость скорости наступления эффекта от обратимости обструкции и выраженности эффекта от наличия дыхательной недостаточности.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведена оценка параметров артериальной ригидности (CAVI и CAVI0) и эффективности коронарного кровотока (C_SEVR) у пациентов с ХОБЛ и определены параметры, характерные для легких, умеренных, среднетяжелых, тяжелых и крайне тяжелых обструктивных нарушений, для пациентов с наличием статической гиперинфляции и воздушных ловушек. Выделены группы риска по неблагоприятному течению сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ, основанные на степени тяжести обструктивных нарушений, наличии статической гиперинфляции и воздушных ловушек, что дает возможность врачу в ходе диспансерного наблюдения за пациентами с ХОБЛ своевременного провести диагностические мероприятия по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний и провести коррекцию лечения. Показана информативность метода объемной сфигмографии для оценки морфологического компонента артериальной ригидности у больных ХОБЛ по сердечно-лодыжечному сосудистому индексу (CAVI) и модифицированному индексу CAVI0. Показана широкая распространенность ССЗ у пациентов с ХОБЛ при наличии выраженной одышки по результатам CAT теста (более 10 баллов) Показано положительное влияние комбинации b_2-агониста и М-холинолитика на эффективность коронарного кровотока у пациентов с ХОБЛ при наличии дыхательной недостаточности.

Методология и методы исследования. В исследование включено 152 пациента с подтвержденным диагнозом ХОБЛ и 32 здоровых пациента в качестве контрольной группы. Обследование пациентов проводилось на базе ОГБУЗ ГКБ №1 г. Смоленска и ОГБУЗ Смоленская ОКБ. Для решения поставленных задач применены клинические и инструментальные методы исследования, такие как спирометрия, бодиплетизмография,

аппланационная тонометрия и объемная сфигмография. Была создана компьютерная база данных результатов обследования. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием лицензионного пакета специализированных программ.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с ХОБЛ в сравнении со здоровыми лицами отмечается повышение артериальной ригидности и снижение эффективности коронарного кровотока. При прогрессировании заболевания отмечается рост артериальной ригидности преимущественно за счет морфологического компонента.
2. У пациентов с ХОБЛ с тяжелыми и крайне тяжелыми нарушениями легочной вентиляции (по классификации тяжести обструктивных нарушений ERS/ATS, 2005), с наличием гиперинфляции легких и «воздушных ловушек» повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний обусловлен высокими показателями артериальной ригидности и снижением эффективности коронарного кровотока.
3. Комбинированная бронхолитическая терапия оказывает положительное влияние как на показатели легочной функции, так и на эффективность коронарного кровотока.

Степень достоверности полученных данных и апробация работы. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют цели работы и поставленным задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в научно-квалификационной работе, подкреплены фактическими данными, наглядно представленными в тексте, таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Автор исследования прошел клиническую ординатуру по специальности «Внутренние болезни», первичную профессиональную переподготовку по специальностям «Пульмонология», «Функциональная диагностика» и имеет соответствующие сертификаты по указанным специальностям.

Основные положения работы и ее результаты доложены и обсуждены на XI Международной конференции «Профилактическая кардиология», 5-6 июня 2018г., Москва; XXXIX Научно-практической конференции «Бороховские чтения» 22 ноября 2018 г., Смоленск; XIV и XV Варшавском Международном медицинском конгрессе 10-13 мая 2018г, 9-12 мая 2019г., Варшава; Форуме Коха-Мечникова 15 октября 2018г., Берлин; VII Всероссийской научно-практическая конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» 25-26 апреля 2019г., Смоленск; Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» 23-24 апреля 2019г., Санкт-Петербург; Национальном конгрессе терапевтов с международным участием 18-20 ноября 2020 г., Москва.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.25 – пульмонология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности паспорта научных специальностей ВАК (медицинские науки) в пунктах:

1. В п.1: Изучение органов дыхания в эксперименте у человека с использованием инструментальных методов исследований.

2. В п.3. Изучение патогенетических механизмов развития приобретенных болезней респираторной системы (ХОБЛ) с использованием функциональных методов исследований.

3. В п.5. Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов дыхания, совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней органов дыхания.

Публикации. По материалам исследования опубликовано 10 печатных работ (статей – 6, тезисов – 4), в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, включенных в число изданий, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов исследования, из них 1 работа опубликована в научных изданиях, индексируемых базой Scopus.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования внедрены в практику пульмонологических отделений ОГБУЗ КБ №1 г Смоленска, ОГБУЗ Смоленская ОКБ, в учебный процесс ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора. Автором лично проведен анализ отечественных и иностранных литературных источников по изучаемой проблеме, выполнено планирование диссертационной работы. Самостоятельно проведено клиническое обследование пациентов, анкетирование пациентов с использованием CAT и mMRC вопросников, выполнены инструментальные методы обследования (измерение сатурации крови, спирометрия, бодиплетизмография, аппланационная тонометрия, объемная сфигмография). Анализ, интерпретация, статистическая обработка, изложение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов к опубликованию выполнены автором лично.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы, включающего 172 источника, из них 34 отечественных и 138 зарубежных. Работа иллюстрирована 36 рисунками и 36 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Было обследовано 152 пациента с подтвержденным диагнозом ХОБЛ на базе пульмонологического отделения ОГБУЗ СОКБ и ОГБУЗ КБ №1 в возрасте от 43 до 83 лет, медиана [интерквартильный размах (ИКР)]: 64 [59; 69] лет.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие подтвержденного диагноза ХОБЛ; возраст пациентов старше 40 лет; отношение $ОФВ_1$/ЖЕЛ и $ОФВ_1$/ФЖЕЛ менее 70%; согласие пациента на проведение исследования.

Критерии исключения из исследования: наличие нарушений ритма сердца, при которых невозможно качественное проведение объемной сфигмографии и аппланационной тонометрии (фибрилляция предсердий, частые экстрасистолы); наличие периферических отеков; отсутствие кооперации пациента при проведении исследований.

В качестве контрольной группы выступили 32 добровольца (27 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 41 до 76 лет, медиана [ИКР]: 60 [53; 65] лет, без патологии бронхолегочной системы и без сердечно-сосудистых заболеваний.

Табачная нагрузка определялась при проведении опроса пациента и выражалась в количестве пачка/лет. Для оценки выраженности симптомов ХОБЛ были применены модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки выраженности одышки (mMRC) и тест оценки ХОБЛ (CAT). Всем пациентам была определена сатурация крови ($SatO_2$).

Для оценки параметров легочной вентиляции были применены спирометрии у 152 пациентов и бодиплетизмография у 95 пациентов на аппарате Jaeger MasterScreen Body, Германия. Исследования проводились с бронхолитическим тестом (Сальбутамол 400 мкг) на фоне предварительной отмены бронхолитической терапии на время действия препаратов. При проведении спирометрии определялись следующие параметры: объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); рассчитывался индекс Генслера, равный отношению $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ, умноженному на 100% ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ). Методом бодиплетизмографии измерялись следующие параметры: жизненная емкость легких (ЖЕЛ); бронхиальное сопротивление (БС); функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ); остаточный объем легких (ООЛ); общая емкость легких (ОЕЛ); резервный объем выдоха ($РО_{выд}$); емкость вдоха ($Е_{вд}$); рассчитывался вклад ООЛ в ОЕЛ в процентном отношении (ООЛ/ОЕЛ). Коэффициент бронходилатации (КБД) определялся как умноженное на 100% отношение абсолютного прироста $ОФВ_1$ к исходному значению.

По результатам бодиплетизмографии определялись такие типы нарушений, как наличие статической гиперинфляции и наличие «воздушных ловушек». Критерии статической гиперинфляции: наличие обструктивных нарушений и повышение ФОЕ более 120% от должного значения (Савушкина О.И., 2013г.). Наличие «воздушных ловушек» определялось при одновременном повышении ООЛ более 140% от должного значения (ДЗ) и значении ООЛ/ОЕЛ большим, чем ДЗ + 8% (Шик Л.Л., 1980г.; Савушкина О.И., 2013г.)

Деление пациентов на подгруппы по степени тяжести бронхиальной обструкции было проведено в соответствии с градациями степеней тяжести обструктивных нарушений (ERS/ATS, 2005): в первой группе были объединены пациенты с умеренными и легкими нарушениями ($ОФВ_1 \geq 60\%$), во вторую группу вошли пациенты с среднетяжелыми нарушениями ($60\% > ОФВ_1 \geq 50\%$); в третью – с тяжелыми нарушениями ($50\% > ОФВ_1 \geq 35\%$); в четвертую – с крайне тяжелыми нарушениями ($ОФВ_1 < 35\%$). Кроме того, выделялись группы пациентов с наличием и отсутствием статической гиперинфляции легких и с наличием и отсутствием «воздушных ловушек».

Объемная сфигмография была выполнена на аппарате Vasera VS-1500, Япония, 110 пациентам с ХОБЛ и 25 здоровым лицам (контрольная группа) для оценки параметров артериальной ригидности. Исследование проводилось после 10 минутного отдыха в горизонтальном положении исследуемого. Гипотензивная терапия не отменялась по этическим причинам, исследование проводилось утром до приема препаратов. Методом объемной сфигмографии определялись следующие параметры: брахиальное систолическое ($САД_{б.}$), диастолическое ($ДАД_{б.}$) и пульсовое ($ПД_{б.}$) артериальное давление; лодыжечное систолическое ($САД_{л.}$), диастолическое ($ДАД_{л.}$) и пульсовое ($ПД_{л.}$) артериальное давление;

ЧСС; лодыжечно-брахиальный индекс (ABI), равный отношению $САД_л$ к $САД_б$; сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI и скорость распространения пульсовой волны ($СРПВ_{ао-л}$) на участке от устья аорты до артерий голени.

CAVI выступал в качестве интегрального показателя морфологического компонента артериальной ригидности на уровне аорты, бедренных артерий и артерий голени за счет меньшей зависимости от уровня АД в момент исследования, чем СРПВ (Shirai K., 2011г.; Kim B., 2011г.). На основе измеренных значений CAVI и уровней артериального давления рассчитывался модифицированный индекс CAVI0, что позволило более эффективно нивелировать влияние артериального давления на показатель артериальной жесткости (Mestanik M., 2019г.; Spronck B., 2019г.)

Аппланационная тонометрия (SphygmoCor, Австралия) проведена у 120 пациентов и у 28 здоровых лиц из контрольной группы для определения следующих параметров: уровни периферического систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового (ПД) артериального давления; уровни центрального систолического ($САД_ц$), диастолического ($ДАД_ц$) и пульсового ($ПД_ц$) артериального давления; частота сердечных сокращений (ЧСС); давление и индекс аугментации в аорте (C_AP, Aix); давление и индекс аугментации в аорте, приведенные к ЧСС 75 ударов в минуту (C_AP_{75}, Aix_{75}); длительность систолы, диастолы, отношение длительности диастолы к длительности сердечного цикла (ED, DD, $DD_{\%}$); среднее центральное давление в систолу и в диастолу (C_MPS, C_MPD); центральный индекс времени напряжения (C_TTI); центральный индекс времени диастолического давления (C_DPTI); центральный коэффициент субэндокардиальной жизнеспособности (C_SEVR). Исследование проводилось в положении сидя после 10 минутного отдыха. Перед проведением исследования отменялась бронхолитическая терапия на время действия препаратов. Аппланационная тонометрия выполнялась утром до приема пациентом гипотензивной терапии.

C_AP, C_AP_{75}, Aix и Aix_{75} выступали в качестве показателей артериальной ригидности (Nichols W.W., 2008г.; Wilenius M., 2016г.). C_DPTI использовался для оценки субэндокардиальной перфузии, C_TTI – для оценки потребности миокарда в кислороде а их отношение (C_SEVR) – характеризовало эффективность коронарного кровотока (Tsiachris D., 2012г.).

У 30 пациентов при их обращении за медицинской помощью в период ухудшения состояния было изучено влияние комбинации препаратов ипратропия бромид+фенотерол 20+50 мкг/доза (2 дозы) на показатели эффективности коронарного кровотока методом аппланационной тонометрии. Исследование поводилось утром до приема гипотензивной терапии. Бронхолитическая терапия перед исследованием отменялась на время действия препаратов. Аппланационная тонометрия проводилась до приема исследуемого препарата, через 15, 30 и 60 минут после его приема. На всех этапах исследования пациентам проводилось измерение сатурации крови. Исследование параметров легочной вентиляции выполнено методом спирометрии с бронхолитическим тестом.

У 20 пациентов с ХОБЛ в стабильном состоянии было оценено влияние комбинации препаратов вилантерол+умеклидиния бромид 22+55 мкг/доза на эффективность коронарного кровотока. Препарат добавлялся к уже назначенной терапии ХОБЛ. Всем пациентам были проведены спирометрия, аппланационная тонометрия и пульсоксиметрия до назначения препарата и через 1 месяц после ежедневного приема в количестве 1 доза в сутки.

Результаты исследования представлены в виде Me [ИКР], где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах. Для сравнения показателей, выраженных в виде непрерывных величин и представленных в двух подгруппах пациентов (несвязанные выборки), был использован критерий Манна Уитни. Если подгруппы пациентов были связаны между собой, то сравнение показателей проводилось критерием Вилкоксона. При наличии более двух подгрупп пациентов (несвязанные выборки) показатели сравнивались критерием Краскела Уоллиса с проведением апостериорных сравнений критерием Данна. Для сравнения показателей в двух связанных выборках был применен критерий Вилкоксона. Сравнение показателей в трех связанных подгруппах пациентов было выполнено критерием Фридмана с проведением апостериорных сравнений критерием Даннета. Сравнение бинарных величин проводилось с использованием точного критерия Фишера. Для оценки степени выраженности различий между группами рассчитывалась медиана различий, выраженных в абсолютных и относительных значениях, с определением 95% доверительного интервала. Для оценки влияния фактора на исход рассчитывались относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ95). Оценка степени влияния факторов на зависимый показатель проводилась методом регрессионного анализа (множественная линейная регрессия). Проверка статистических гипотез проводилась при уровне значимости $p<0,05$. Вышеперечисленные методы статистической обработки результатов исследования были проведены в соответствии с методиками, описанными в профильной литературе (Гланц С., 1999г.; Медик В.А., 2000г.; Наркевич А.Н., 2013г.). Для статистического анализа были использованы лицензионные пакеты программ MS Office Excel 2007 и Statistica 10.

Результаты исследования

Исследуемая группа представлена 152 пациентами с ХОБЛ, среди которых было 143 мужчины и 9 женщин в возрасте 64 [59; 69] лет, от 43 до 83 лет. Рост пациентов составил 172 [167; 175] см, масса тела – 74 [64; 84] кг, индекс массы тела (ИМТ) – 24,7 [21,8; 28,1] кг/м^2. Уровень табачной нагрузки был равен 50 [38; 60] пачка/лет. Выраженность одышки по шкале mMRC была равна 2 [1; 3] балла, по шкале CAT – 18 [13; 25] балла. Сатурация крови в покое составила 95 [93; 96] %. Дыхательная недостаточность ($SatO_2$ < 95%) выявлялась у 73 (48%) пациентов. У 98 (64,5%) пациентов были выявлены ССЗ, такие как артериальная гипертония и ИБС. Параметры легочной вентиляции представлены в таблице 1.

До применения бронхолитика у 42 (27,7%) пациентов выявлялись крайне тяжелые обструктивные нарушения, у 63 (41,%) пациентов выявлялись тяжелые обструктивные нарушения, у 27 (17,6%) пациентов обструкция была средней тяжести, умеренные обструктивные нарушения выявлялись у 15 (10,1%) пациентов, у 5 (3,4%) пациентов была легкая степень обструкции. После применения бронхолитика крайне тяжелые обструктивные нарушения выявлялись у 30 (19,7%) пациентов, тяжелые – у 46 (30,3%) пациентов, обструкция средней тяжести выявлялась у 43 (28,3%) пациентов, умеренные обструктивные нарушения были у 22 (14,5%) пациентов, легкая обструкция – у 11 (7,2%) пациентов. Наличие «воздушных ловушек» выявлялось у 82 (86,3%) пациентов до приема бронхолитика и у 72 (75,8%) пациентов после приема бронхолитика. Наличие статической гиперинфляции после приема бронхолитика выявлялось у 82 (86,3%) пациентов.

Таблица 1 – Параметры легочной вентиляции у пациентов с ХОБЛ до и после приема бронхолитика.

Параметр легочной вентиляции	Значение параметра легочной вентиляции	
	До бронхолитика	После бронхолитика
БС, кПа*с/л	0,58 [0,42; 0,80]	0,47 [0,32; 0,66]
ФОЕ, %	163 [141; 178]	153 [139; 173]
ФОЕ, л	5,7 [4,9; 6,4]	5,4 [4,7; 6,0]
ООЛ, %	193 [165; 222]	176 [154; 209]
ООЛ, л	4,6 [4,0; 5,3]	4,3 [3,8; 5,0]
ОЕЛ, %	128 [117; 138]	127 [116; 140]
ОЕЛ, л	8,6 [7,5; 9,2]	8,4 [7,5; 9,3]
ООЛ/ОЕЛ, %	57 [51; 62]	52 [46; 59]
ЖЕЛ, %	85 [69; 98]	91 [77; 107]
ЖЕЛ, л	3,3 [2,6; 4,1]	3,6 [2,8; 4,4]
$ОФВ_1$, %	44 [33; 53]	50 [37; 58]
$ОФВ_1$, л	1,33 [0,92; 1,60]	1,46 [1,03; 1,81]
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ, %	46 [39; 53]	47 [39; 54]
Прирост $ОФВ_1$, л	0,18 [0,09; 0,30]	
КБД, %	15,8 [7,5; 25,1]	

Среди 110 пациентов, которым была проведена объемная сфигмография, у 17 (15,5%) пациентов было выявлено двустороннее снижение ABI до значений ниже 0,95, такие пациенты были исключены из исследования. Результаты объемной сфигмографии у пациентов с ХОБЛ и у здоровых лиц с нормальным значением ABI представлены в таблице 2. У больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой получены более высокие значения $САД_б$, $ДАД_б$ и $ДАД_л$. Меньшая степень повышения $САД_л$, следует полагать, обусловлена более выраженным развитием атеросклероза в сосудах нижних конечностей. У 12 обследованных пациентов с ХОБЛ, которые не включены в эту группу, ABI был меньше 0,95 – признак выраженного атеросклероза нижних конечностей. У пациентов с ХОБЛ была более высокая ЧСС. По данным объемной сфигмографии у больных ХОБЛ регистрировались существенно более высокие показатели артериальной ригидности ($СРПВ_{ао-л}$, CAVI и CAVI0). Медиана различий, выраженных в относительных значениях, для CAVI составила 13,2 [ДИ95: 8,6-17,9] %, для CAVI0 – 17,8 [ДИ95: 10,3-26,1] %, для $СРПВ_{ао-л}$ – 14,0 [ДИ95: 9,1-18,7] %. Учитывая прогностическое значение индекса CAVI, ассоциированное с поражением органов мишеней у пациентов с ССЗ (Kusunose K., 2016г.) и ранее проведенные исследования, в которых было определено критическое значение CAVI, при котором наблюдается резкое увеличение риска неблагоприятных исходов ССЗ, соответствующее ≥ 9,0 (Tanaka A., 2018г.), обращает на себя внимание, что в настоящем исследовании медиана

показателя CAVI превышала критическую величину, что свидетельствует о присоединении к атеросклеротическому поражению сосудов выраженного артериосклероза. Особенно существенно у больных ХОБЛ был увеличен CAVI0 – расчетный показатель, в большей степени отражающий морфологический компонент сосудистой жесткости.

Таблица 2. Результаты объемной сфигмографии у пациентов с ХОБЛ с нормальным значением ABI и у здоровых лиц.

Параметр объемной сфигмографии	Исследуемые группы		Статистические данные		
	Пациенты с ХОБЛ	Здоровые лица	U	Z	P
$САД_{б.}$, мм рт. ст.	135 [122; 146]	127 [123; 134]	884,0	1,83	0,0669
$ДАД_{б.}$, мм рт. ст.	89 [81; 96]	80 [76; 84]	576,0	3,86	0,0001
$ПД_{б.}$, мм рт. ст.	44 [37; 54]	49 [41; 52]	976,5	-1,22	0,2221
$САД_{л.}$, мм рт. ст.	144 [132; 160]	139 [134; 153]	1094	0,45	0,6562
$ДАД_{л.}$, мм рт. ст.	78 [72; 85]	73 [67; 76]	574,0	3,88	0,0001
$ПД_{л.}$, мм рт. ст.	67 [56; 79]	73 [61; 84]	920,0	-1,59	0,1113
ЧСС, уд./мин	75 [67; 85]	68 [61; 72]	638,5	3,45	0,0004
CAVI	9,3 [8,8; 9,8]	8,3 [7,1; 9]	521,0	4,22	<0,0001
$СРПВ_{ао-л}$, м/с	8,7 [8,1; 9,6]	7,8 [6,9; 8,4]	521,5	4,22	<0,0001
CAVI0	13,7 [12,5; 15,6]	11,7 [10,2; 13,9]	657,0	3,33	0,0007

В таблице 3 представлены результаты аппланационной тонометрии обследованных пациентов и здоровых лиц. Пациенты с ХОБЛ отличались более высокими показателями САД, $САД_{ц}$, ДАД и $ДАД_{ц}$. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ наблюдались более высокие значения C_AP_{75} и Aix_{75}, что свидетельствует о повышенной артериальной ригидности. Медиана различий C_AP_{75} и Aix_{75}, выраженных в относительных значениях, составила 75 [ДИ95: 40-114] % и 9,0 [ДИ95: 6,0-13,0] % соответственно. Повышение аугментации систолической части центральной пульсовой волны закономерно привело к более выраженной нагрузке на миокард, выразившейся в увеличении C_TTI и, как следствие, к уменьшению C_SEVR. Медиана различий C_SEVR, выраженных в относительных значениях, составила 10,7 [ДИ95: 6,2-15,4] %. Увеличенная ЧСС в группе пациентов с ХОБЛ привела к уменьшению DD и $DD_{\%}$, что так же могло внести свой вклад в уменьшение параметра C_SEVR. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ наблюдается повышение артериальной ригидности и снижение эффективности коронарного кровотока в сравнении с контрольной группой.

Таблица 3. Результаты аппланационной тонометрии у пациентов с ХОБЛ и у здоровых лиц.

Параметр аппланационной тонометрии	Исследуемые группы		Статистические данные		
	Пациенты с ХОБЛ	Здоровые лица	U	Z	P
САД, мм рт. ст.	132 [122; 144]	127 [120; 131]	1171,5	-2,49	0,0122
ДАД, мм рт. ст.	83 [72; 90]	79 [72; 82]	1143,5	-2,63	0,0081
ПД, мм рт. ст.	50 [42; 60]	47 [42; 56]	1504,5	-0,86	0,3922
ЧСС, уд./мин	80 [69; 88]	70 [63; 72]	817,0	-4,22	<0,0001
$САД_ц$, мм рт. ст.	119 [110; 130]	112 [109; 119]	1147,5	-2,61	0,0086
$ДАД_ц$, мм рт. ст.	84 [73; 91]	80 [73; 83]	1137,5	-2,66	0,0074
$ПД_ц$, мм рт. ст.	36 [30; 43]	34 [29; 40]	1454,5	-1,10	0,2712
C_AP, мм рт. ст.	8 [5; 13]	6 [3; 10]	1305,5	-1,78	0,0753
C_AP_{75}, мм рт. ст.	9 [7; 12]	5 [2,8; 9]	856,0	-3,96	<0,0001
Aix, %	22 [16; 30]	18 [10; 27]	1305,5	-1,78	0,0753
Aix_{75}, %	24 [19; 30]	15 [9; 25]	818,5	-4,14	<0,0001
ED, мс	273 [255; 294]	288 [274; 303]	1125,0	2,72	0,0062
DD, мс	478 [409; 581]	564 [553; 660]	830,0	4,16	<0,0001
$DD_{\%}$, %	64 [61; 67]	67 [65; 69]	943,0	3,62	0,0002
C_MPS, мм рт. ст.	109 [101; 119]	103 [99; 110]	1182,0	-2,44	0,0143
C_MPD, мм рт. ст.	94 [85; 102]	89 [84; 93]	1138,5	-2,65	0,0075
C_TTI, мм рт. ст.*с/мин	2350 [2072; 2660]	2066 [1842; 2213]	865,5	-3,99	<0,0001
C_DPTI, мм рт. ст.*с/мин	3617 [3233; 4043]	3557 [3296; 3731]	1468,5	-1,03	0,3022
C_SEVR, %	151 [134; 175]	167 [158; 193]	1084,5	2,91	0,0032

Для изучения взаимосвязи между выраженностью бронхиальной обструкции и степенью артериальной ригидности 93 пациента с ХОБЛ были разделены на 4 группы по степени тяжести бронхиальной обструкции: 20 пациентов были отнесены в группу с легкими и умеренными дыхательными нарушениями (Группа 1), 32 пациента – в группу с дыхательными нарушениями средней тяжести (Группа 2), 27 пациентов – в группу с тяжелыми дыхательными нарушениями (Группа 3), 14 пациентов – в группу с крайне тяжелыми дыхательными нарушениями (Группа 4). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, уровню табачной нагрузки и количеству больных артериальной гипертонией. При более тяжелой бронхиальной обструкции наблюдались более низкие значения сатурации крови (96 [95; 97], 95 [94; 96], 94 [93; 96] и 93 [91; 94] % соответственно в группах 1, 2, 3 и 4; p = 0,0001). Параметры артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции отражены в таблице 4.

Таблица 4. Параметры артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции.

Параметр объемной сфигмографии	Исследуемые группы				P
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	
CAVI[1]	9 [8,4; 9,5]	9,2 [8,9; 9,6]	9,2 [8,1; 9,6]	10 [9,5; 11]	0,0029
$СРПВ_{ао-л}$, м/с	8,5 [7,7; 8,8]	8,8 [8,2; 9,4]	8,5 [8; 9,5]	9,1 [8,8; 9,9]	0,0822
CAVI0[1]	13,2 [11,7; 14,8]	13,8 [12,8; 15,1]	13,5 [11,4; 15,4]	16 [14,5; 19,2]	0,0042

Примечания: [1]Различия статистически значимы между группами 1 и 4, 2 и 4, 3 и 4 при p<0,05.

Группы пациентов с различной выраженностью бронхиальной обструкции не различались по уровню артериального давления на верхних и нижних конечностях. При более тяжелой бронхиальной обструкции наблюдалась тенденция к более высокой ЧСС (72 [67; 81], 72 [65; 83], 79 [70; 92], 82 [70; 93] уд/мин соответственно в группах 1, 2, 3 и 4; p = 0,1298). У пациентов с крайне тяжелыми нарушениями определялись значительно повышенные уровни CAVI и CAVI0 в сравнении с остальными группами. При объединении пациентов с $ОФВ_1 \geq 35\%$ уровень CAVI оказался равен 9,2 [8,7; 9,5], CAVI0 – 13,4 [12,2; 15,2]. У пациентов с $ОФВ_1 < 35\%$ и с $ОФВ_1 \geq 35\%$ медиана различий, выраженных в относительных значениях, для CAVI составила 12,2 [ДИ95: 7,5-18,8] %, для CAVI0 – 21,8 [ДИ95: 12,7-32,7] %. У пациентов 4 группы в полтора раза чаще наблюдалось повышение CAVI до критического значения, равного 9, в сравнении с объединенными 1, 2 и 3 группами (ОР = 1,51 [ДИ95: 1,22-1,92]). $СРПВ_{ао-л}$ не отличалась в группах пациентов с различной выраженностью бронхиальной обструкции.

Среди 78 пациентов, которым была проведена бодиплетизмография и объемная сфигмография, наличие «воздушных ловушек» было выявлено у 64 (82,1%) пациентов, а статической гиперинфляции – у 71 (91%) пациента. Параметры артериальной ригидности в зависимости от наличия «воздушных ловушек» представлены в таблице 5.

Таблица 5. Параметры артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия «воздушных ловушек».

Параметр объемной сфигмографии	Исследуемые группы		Статистические данные		
	Пациенты с отсутствием «воздушных ловушек»	Пациенты с наличием «воздушных ловушек»	U	Z	P
CAVI	8,9 [8,4; 9,1]	9,5 [9,2; 10,1]	178,5	3,51	0,0003
$СРПВ_{ао-л}$, м/с	8,5 [8; 9]	8,9 [8,3; 9,7]	299,5	1,93	0,0525
CAVI0	12,6 [11,5; 13,6]	14,8 [13,3; 16,9]	184,0	3,43	0,0004

Группы пациентов с наличием и с отсутствием «воздушных ловушек» не отличались по возрасту, стажу курения, были сопоставимы по уровню артериального давления, ЧСС и сатурации крови, количеству пациентов с артериальной гипертонией. У пациентов с наличием «воздушных ловушек» выявлены более высокие значения CAVI и CAVI0 и

тенденция к более высоким значениям СРПВ$_{ао-л}$. Медиана различий, выраженных в абсолютных и относительных значениях, для CAVI составила 0,7 [ДИ95: 0,4-1,2] и 8,5 [ДИ95: 4,9-13,6] % соответственно, для CAVI0 – 2,3 [ДИ95: 1,3-3,1] и 18,2 [ДИ95: 10,2-25,5] % соответственно.

Параметры артериальной ригидности в зависимости от наличия статической гиперинфляции представлены в таблице 6.

Таблица 6. Параметры артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия статической гиперинфляции

Параметр объемной сфигмографии	Исследуемые группы		Статистические данные		
	Пациенты с отсутствием гиперинфляции легких	Пациенты с наличием гиперинфляции легких	U	Z	P
CAVI	8,2 [7,8; 9,1]	9,4 [9; 10]	95,5	-2,67	0,0055
СРПВ$_{ао-л}$, м/с	7,7 [7,3; 9]	8,8 [8,3; 9,7]	144,5	-1,81	0,0684
CAVI0	12,5 [11,2; 13,4]	14,2 [13,2; 16,5]	107,0	-2,47	0,0114

Группы пациентов с наличием и с отсутствием статической гиперинфляции были сопоставимы по возрасту, стажу курения, количеству пациентов с артериальной гипертонией, уровню артериального давления, ЧСС и сатурации крови. У пациентов с наличием статической гиперинфляции наблюдались более высокие значения CAVI и CAVI0 и тенденция к более высоким значениям СРПВ$_{ао-л}$. Медиана различий, выраженных в абсолютных и относительных значениях, для CAVI составила 1,1 [ДИ95: 0,5-1,5] и 14,1 [ДИ95: 5,6-19,2] % соответственно, для CAVI0 – 2,3 [ДИ95: 1,0-3,5] и 18,7 [ДИ95: 7,8-29,5] % соответственно.

При проведении регрессионного анализа были построены модели зависимости CAVI0 и СРПВ$_{ао-л}$ от возраста, степени выраженности обструктивных нарушений и среднего артериального давления на плечевой артерии (АД$_{ср}$).

Модель для CAVI0: CAVI0 = 0,19*возраст+0,05*АД$_{ср}$-0,07*ОФВ$_1$; R^2=0,35; F=16,0, p<0,0001; стандартизированные коэффициенты регрессии (beta) для возраста – 0,52, для АД$_{ср}$ – 0,24, для ОФВ$_1$ – -0,37.

Модель для СРПВ$_{ао-л}$: СРПВ$_{ао-л}$ = 0,06*возраст+0,06*АД$_{ср}$-0,02*ОФВ$_1$; R^2=0,64; F=49,2, p<0,0001; стандартизированные коэффициенты регрессии (beta) для возраста – 0,37, для АД$_{ср}$ – 0,74, для ОФВ$_1$ – -0,28.

Для изучения взаимосвязи между степенью бронхиальной обструкции и выраженностью артериальной ригидности 120 пациентов с ХОБЛ были разделены на 4 группы по степени тяжести бронхиальной обструкции: 26 больных были отнесены в группу с умеренными и легкими дыхательными нарушениями (Группа 1), 35 – в группу с дыхательными нарушениями средней тяжести (Группа 2), 33 – в группу с тяжелыми дыхательными нарушениями (Группа 3), 26 – в группу с крайне тяжелыми дыхательными нарушениями (Группа 4). Возраст, уровень табачной нагрузки, количество пациентов с АГ были сопоставимы в данных группах. В группах пациентов с более тяжелыми обструктивными нарушениями наблюдались более низкие значения $SatO_2$ 96 [95; 96], 95 [94; 96], 94 [93; 95] и 93 [92; 94] % соответственно в группах 1, 2, 3 и 4; p < 0,0001). Результаты

аппланационной тонометрии у пациентов с ХОБЛ с различной выраженностью бронхиальной обструкции представлены в таблице 7.

Таблица 7. Результаты аппланационной тонометрии у пациентов с ХОБЛ с различной выраженностью бронхиальной обструкции.

Параметр аппланационной тонометрии	Исследуемые группы				Статистические данные	
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	H	P
САД, мм рт. ст.	129 [120; 142]	132 [122; 145]	135 [127; 148]	130 [122; 142]	2,00	0,5716
ДАД[1], мм рт. ст.	85 [73; 90]	84 [78; 93]	86 [78; 90]	72 [70; 82]	10,4	0,0152
ПД, мм рт. ст.	46 [41; 55]	50 [41; 59]	49 [43; 59]	60 [43; 66]	5,60	0,1328
ЧСС[2], уд./мин	75 [66; 84]	72 [69; 85]	84 [75; 89]	87 [81; 94]	16,0	0,0012
$САД_ц$, мм рт. ст.	118 [110; 128]	120 [111; 130]	123 [112; 134]	114 [109; 124]	4,23	0,2373
$ДАД_ц$[1], мм рт. ст.	86 [74; 91]	85 [79; 94]	87 [79; 92]	74 [71; 82]	9,92	0,0193
$ПД_ц$, мм рт. ст.	35 [30; 41,8]	35 [29,5; 43]	35 [31; 42]	41 [31; 45]	1,35	0,7176
ED, мс	272 [262; 291]	276 [259; 289]	283 [255; 297]	260 [245; 283]	5,42	0,1434
DD[3], мс	525 [460; 611]	534 [449; 599]	444 [389; 526]	405 [371; 501]	18,3	0,0004
$DD_{\%}$[4], %	66 [64; 69]	65 [63; 69]	62 [60; 64]	63 [57; 65]	18,3	0,0004
C_MPS, мм рт. ст.	109 [99; 119]	109 [103; 121]	113 [102; 122]	103 [98; 113]	5,53	0,1369
C_MPD, мм рт. ст.	96 [84; 104]	94 [89; 104]	98 [90; 103]	85 [80; 93]	7,86	0,0490
C_TTI, мм рт. ст.*с/мин	2230 [2012; 2412]	2300 [1991; 2663]	2558 [2312; 2734]	2297 [2153; 2579]	7,74	0,0517
C_DPTI[2], мм рт. ст.*с/мин	3743 [3404; 4141]	3633 [3500; 4070]	3623 [3286; 4026]	3214 [2953; 3697]	11,9	0,0078
C_SEVR[4], %	170 [154; 184]	160 [146; 186]	143 [127; 159]	141 [114; 161]	18,9	0,0003

Примечания: [1]Различия статистически значимы между группами 2 и 4, 3 и 4 при $p < 0,05$; [2]различия статистически значимы между группами 1 и 4, 2 и 4, при $p < 0,05$; [3]различия статистически значимы между группами 1 и 3, 1 и 4, 2 и 4, при $p < 0,05$; [4]различия статистически значимы между группами 1 и 3, 1 и 4, 2 и 3, 2 и 4 при $p < 0,05$.

В группах 3 и 4 ($ОФВ_1 < 50\%$) выявлено снижение C_DPTI за счет более высокой ЧСС и уменьшения DD и $DD_{\%}$. Снижение C_DPTI сопровождалось ухудшением эффективности коронарного кровотока, что проявилось снижением C_SEVR. Кроме того, у пациентов с $ОФВ_1 < 35\%$ наблюдалось снижение ДАД и $ДАД_ц$, тенденция к увеличению ПД и $ПД_ц$. Повышение P_MAX_DPDT, видимо, было связано с более выраженной артериальной ригидностью при прогрессировании бронхиальной обструкции. При объединении больных ХОБЛ из 1 и 2 групп (пациенты с $ОФВ_1 \geq 50\%$) индекс C_SEVR оказался равен 170 [148; 186] %, а при объединении пациентов из 3 и 4 групп (пациенты с $ОФВ_1 < 50\%$) индекс C_SEVR оказался равен 142 [124; 160] %. В соответствующих объединенных группах медиана различий показателя C_SEVR, выраженных в абсолютных значениях, составила 25 [ДИ95: 17-32] %, а в относительных значениях – 15,6 [ДИ95: 10,7-19,2] %.

На следующем этапе исследования 93 пациента, которым были выполнены и аппланационная тонометрия и бодиплетизмография, были разделены на 3 группы по степени тяжести отклонения ООЛ/ОЕЛ от нормальных значений. В первую группу вошли 23 пациента с нормальным значением ООЛ/ОЕЛ (должное значение (ДЗ) + 8%), во вторую группу – 34 пациента с легким отклонением от нормы (ДЗ + [9-15]%), в третьей группе были объединены 36 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми нарушениями [ДЗ + 16% и более]. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, уровню табачной нагрузки, количеству пациентов с АГ. При более тяжелых отклонениях ООЛ/ОЕЛ от нормальных значений наблюдалось снижение C_SEVR преимущественно за счет роста ЧСС и уменьшения длительности диастолы (табл. 8). Остальные параметры аппланационной тонометрии были сопоставимы в этих группах пациентов.

Таблица 8. Характеристика эффективности коронарного кровотока в зависимости от степени отклонения ООЛ/ОЕЛ от нормальных значений.

Параметр аппланационной тонометрии	Исследуемые группы			Статистические данные	
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	H	P
ЧСС[1], уд./мин	73 [69; 84]	77 [70; 87]	86 [75; 94]	8,65	0,0133
DD[1], мс	534 [456; 601]	506 [427; 588]	440 [381; 503]	9,36	0,0093
$DD_{\%}$[1], %	65 [62; 69]	64 [62; 67]	63 [60; 65]	10,45	0,0054
C_TTI, мм рт. ст.*с/мин	2231 [1942; 2654]	2400 [2040; 2663]	2343 [2203; 2905]	2,18	0,3355
C_DPTI, мм рт. ст.*с/мин	3688 [3532; 4111]	3700 [3279; 4043]	3491 [3081; 3766]	4,24	0,1198
C_SEVR[1], %	160 [145; 188]	155 [143; 173]	140 [126; 157]	10,54	0,0051

Примечания: [1]Различия статистически значимы между группами 1 и 3 при $p<0,05$.

У пациентов 1 и 2 групп медиана разности C_SEVR, выраженной в абсолютных значениях, после введения поправки на множественные сравнения составила 7 [ДИ95: -6-19] %, а медиана различий C_SEVR, выраженных в относительных значениях, оказалась равна 3,7 [ДИ95: -3,7-11,3] %. Так как 95% доверительный интервал включал 0, можно утверждать, что между этими группами не было статистически значимых различий в уровне C_SEVR. У пациентов 2 и 3 групп медиана разности C_SEVR, выраженной в абсолютных значениях, после введения поправки на множественные сравнения составила 17 [ДИ95: 5-28] %, а медиана различий C_SEVR, выраженных в относительных значениях, оказалась равна 10,9 [ДИ95: 3,5-16,9] %.

Так как пациенты 1 и 2 групп статистически значимо не отличались по уровню C_SEVR, больные этих групп были объединены. После объединения пациентов 1 и 2 групп (пациенты с ООЛ/ОЕЛ < ДЗ + 16%) в полученной группе уровень C_SEVR составил 159 [143; 179] %. У пациентов с ООЛ/ОЕЛ < ДЗ + 16% и с ООЛ/ОЕЛ ≥ ДЗ+ 16% медиана разности C_SEVR, выраженной в абсолютных значениях, составила 19 [ДИ95: 11-28] %, а медиана различий C_SEVR, выраженных в относительных значениях, оказалась равна 12,2 [ДИ95: 7,2-17,0] %. Таким образом, уровень ООЛ/ОЕЛ = ДЗ + 16% является пограничным значением для снижения эффективности коронарного кровотока у пациента с ХОБЛ.

Для оценки влияния выраженности гиперинфляции легких на коронарный кровоток 93 пациента были разделены на 3 равные группы по 31 человеку по уровню ФОЕ. В 1 группу вошли пациенты с ФОЕ ниже первого тертиля, во 2 – с ФОЕ от первого до второго тертиля, в 3 – с ФОЕ выше второго тертиля. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, уровню табачной нагрузки, количеству пациентов с АГ, $SatO_2$. Параметры аппланационной тонометрии не отличались в этих группах пациентов.

Для выявления взаимосвязей между субъективным самочувствием пациента, параметрами легочной вентиляции и сердечно-сосудистой патологией 95 больных, которым была выполнена бодиплетизмография, были разделены на три группы по уровню САТ в соответствии с классификационными критериями уровня симптоматики по GOLD 2019. В первую группу вошли 19 пациентов с САТ < 10 баллов, во вторую – 34 пациента с САТ от 10 до 20 баллов, в третью – 42 пациента с САТ > 20 баллов. Результаты исходной и постбронхолитической бодиплетизмографии и спирометрии у пациентов в зависимости от выраженности симптоматики по данным САТ теста представлены в таблицах 9 и 10.

Таблица 9. Результаты исходной бодиплетизмографии и спирометрии у пациентов в зависимости от выраженности симптоматики по данным САТ теста.

Параметр легочной вентиляции	Исследуемые группы			Статистические данные	
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Н	Р
БС[1], кПа*с/л	0,47 [0,36; 0,6]	0,53 [0,39; 0,72]	0,68 [0,57; 0,85]	11,6	0,0030
ФОЕ, %	164 [133; 177]	164 [140; 181]	160 [146; 175]	0,13	0,9358
ООЛ, %	197 [144; 221]	185 [173; 219]	202 [167; 222]	1,36	0,5067
ОЕЛ, %	130 [124; 142]	129 [116; 138]	122 [115; 135]	2,10	0,3492
ООЛ/ОЕЛ[2], %	53 [45; 58]	55 [49; 63]	59 [54; 63]	7,81	0,0201
ЖЕЛ[2], %	102 [89; 121]	93 [79; 102]	80 [69; 93]	14,5	0,0007
$ОФВ_1$[2], %	52 [46; 64]	47 [41; 56]	41 [32; 48]	13,8	0,0010
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ, %	48 [38; 54]	49 [41; 53]	43 [37; 48]	4,48	0,1064
$Е_{вд}$[2], л	3 [2,6; 3,7]	2,7 [2,2; 3,3]	2,5 [1,9; 3,2]	6,69	0,0353
$РО_{выд}$, л	1,01 [0,74; 1,28]	1,01 [0,52; 1,34]	0,83 [0,61; 1,05]	3,87	0,1442

Примечания: [1]Различия статистически значимы между группами 1 и 3, 2 и 3 при $p<0,05$; [2]различия статистически значимы между группами 1 и 3 при $p<0,05$.

Таблица 10. Результаты постбронхолитической бодиплетизмографии и спирометрии у пациентов в зависимости от выраженности симптоматики по данным САТ теста.

Параметр легочной вентиляции	Исследуемые группы			Статистические данные	
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	H	P
БС[1], кПа*с/л	0,36 [0,29; 0,47]	0,38 [0,28; 0,48]	0,56 [0,33; 0,71]	9,84	0,0073
ФОЕ, %	152 [128; 175]	151 [129; 162]	146 [139; 158]	0,01	0,9934
ООЛ, %	163 [141; 188]	175 [148; 196]	170 [152; 192]	1,00	0,6070
ОЕЛ, %	129 [121; 145]	126 [116; 137]	122 [112; 132]	4,07	0,1305
ООЛ/ОЕЛ[2], %	47 [43; 50]	51 [47; 56]	51 [45; 59]	5,29	0,0710
ЖЕЛ[2], %	122 [98; 130]	102 [90; 109]	90 [82; 106]	13,1	0,0014
$ОФВ_1$[1], %	60 [54; 70]	55 [46; 61]	48 [40; 56]	11,3	0,0035
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ, %	46 [39; 59]	50 [44; 56]	43 [38; 50]	4,97	0,0831
$Е_{вд}$[2], л	3,3 [2,7; 4,2]	3,1 [2,7; 3,5]	2,7 [2,3; 3,3]	6,35	0,0419
$РО_{выд}$, л	1,07 [0,97; 1,53]	0,76 [0,52; 1,32]	0,96 [0,75; 1,24]	3,35	0,1869

Примечания: [1]Различия статистически значимы между группами 1 и 3, 2 и 3 при p<0,05; [2]различия статистически значимы между группами 1 и 3 при p<0,05.

Группы пациентов не отличались по возрасту, стажу курения. Более выраженной симптоматике соответствовали более низкие значения сатурации крови (95 [95; 96], 95 [93; 96], 94 [93; 95] % соответственно в группах 1, 2 и 3; p = 0,0220). Были выявлены статистически значимые различия в исходных и постбронхолитических значениях БС, ЖЕЛ, $Е_{вд}$, $ОФВ_1$, а также в исходных значениях ООЛ/ОЕЛ между группами пациентов с разной выраженностью симптоматики по данным САТ теста. Постбронхолитические значения ООЛ/ОЕЛ и $ОФВ_1$/ФЖЕЛ отличались на уровне тенденции. ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ и $РО_{выд.}$ были сопоставимы в данных группах.

Стоит отметить неравномерность распределения пациентов с ССЗ в группах пациентов с различными значениями САТ теста. Количество пациентов с ССЗ в первой группе составило 9 (47,4%), во второй группе – 24 (70,6%) и в третьей группе 31 (73,8%). У пациентов с САТ ≥ 10 в 2,36 раза чаще наблюдалось наличие ССЗ в сравнении с пациентами с САТ < 10, однако выявленные различия статистически значимы не были (ОШ = 2,36 [0,84-6,61]). Возможно, это было связано с небольшой группой пациентов с САТ < 10. Наблюдалось аналогичное распределение пациентов со сниженными значениями эффективности коронарного кровотока в зависимости от результатов САТ теста: C_SEVR в первой группе оказался равен 181 [173; 191] %, во второй – 151 [141; 170], в третьей – 149 [136; 175] %, p = 0,0022. При проведении апостериорных парных сравнений были выявлены статистически значимые различия между группами 1 и 2, 1 и 3 при p < 0,05. Снижение C_SEVR у пациентов с САТ ≥ 10 наблюдалось за счет снижения $DD_{\%}$ (68 [66; 70], 64 [62; 66] и 64 [62; 67] % соответственно в 1, 2 и 3 группах; p = 0,0037).

На следующем этапе исследования пациенты были разделены на 4 группы по результатам mMRC теста. В первой группе были объединены 6 пациентов с mMRC 0 и 19 пациентов с mMRC 1; во вторую группу вошли 23 пациента с mMRC 2; в третью – 22 пациента с mMRC 3; в четвертую – 25 пациентов с mMRC 4. Результаты исходной и постбронхолитической бодиплетизмографии и спирометрии у пациентов в зависимости от выраженности одышки по данным mMRC теста представлены в таблицах 11 и 12. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, стажу курения, числу пациентов с ССЗ. Количество пациентов с ССЗ было составило 16 (64%) в первой группе, 16 (69,6%) во второй группе, 15 (68,2%) в третьей группе и 17 (68%) в четвертой группе. По результатам бодиплетизмографии и спирометрии были выявлены статистически значимые различия в исходных и постбронхолитических значениях БС, ЖЕЛ, $Е_{вд}$, ООЛ/ОЕЛ, $ОФВ_1$, ОФВ1/ФЖЕЛ и исходных значениях ООЛ между группами пациентов с разной выраженностью симптоматики по данным mMRC теста. Остальные параметры легочной вентиляции были сопоставимы в данных группах. При проведении аппланационной тонометрии было определено, что эффективность коронарного кровотока не отличалась в данных группах пациентов: C_SEVR в первой группе оказался равен 157 [146; 174] %, во второй – 155 [143; 173], в третьей – 160 [140; 172] %, в четвертой – 155 [131; 182] %, p = 0,9682.

Таблица 11. Результаты исходной бодиплетизмографии и спирометрии у пациентов в зависимости от выраженности симптоматики по данным mMRC теста.

Параметр легочной вентиляции	Исследуемые группы				Статистические данные	
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	H	P
БС[1], кПа*с/л	0,46 [0,37; 0,57]	0,47 [0,38; 0,64]	0,61 [0,51; 0,77]	0,83 [0,66; 1,00]	26,6	< 0,0001
ФОЕ, %	155 [132; 168]	157 [145; 177]	159 [139; 192]	169 [157; 189]	4,84	0,1842
ООЛ[2], %	183 [153; 197]	191 [172; 219]	189 [165; 222]	210 [185; 232]	7,63	0,0543
ОЕЛ, %	129 [121; 137]	124 [116; 135]	120 [113; 137]	130 [120; 146]	1,92	0,5883
ООЛ/ОЕЛ[3], %	51 [46; 55]	57 [53; 60]	59 [54; 64]	61 [56; 66]	19,5	0,0002
ЖЕЛ[4], %	102 [92; 121]	89 [77; 98]	81 [71; 96]	79 [68; 94]	21,0	0,0001
$ОФВ_1$[5], %	57 [49; 64]	45 [43; 51]	41 [34; 46]	35 [29; 45]	32,0	< 0,0001
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ[1], %	47 [42; 55]	49 [41; 54]	42 [37; 50]	43 [33; 48]	10,9	0,0123
$Е_{вд}$[3], л	3,2 [2,9; 3,7]	2,8 [2,4; 3,0]	2,5 [2,3; 3,0]	2,2 [1,8; 2,9]	17,9	0,0005
$РО_{выд}$, л	1,01 [0,60; 1,36]	0,88 [0,65; 1,24]	0,89 [0,59; 1,2]	0,74 [0,60; 1,06]	3,43	0,3299

Примечания: [1]Различия статистически значимы между группами 1 и 4, 2 и 4 при p < 0,05; [2]различия статистически значимы между группами 1 и 4 при p < 0,05; [3]различия статистически значимы между группами 1 и 3, 1 и 4 при p < 0,05; [4]различия статистически значимы между группами 1 и 2, 1 и 3, 1 и 4 при p < 0,05; [5]различия статистически значимы между группами 1 и 3, 1 и 4, 2 и 4 при p < 0,05.

Таблица 12. Результаты постбронхолитической бодиплетизмографии и спирометрии у пациентов в зависимости от выраженности симптоматики по данным mMRC теста.

Параметр легочной вентиляции	Исследуемые группы				Статистические данные	
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	H	P
БС[1], кПа*с/л	0,34 [0,30; 0,43]	0,33 [0,26; 0,43]	0,51 [0,34; 0,62]	0,66 [0,53; 0,77]	24,7	< 0,0001
ФОЕ, %	145 [128; 158]	152 [132; 158]	142 [136; 157]	154 [139; 178]	3,21	0,3604
ООЛ, %	161 [141; 175]	165 [149; 186]	177 [155; 193]	179 [161; 212]	6,26	0,0998
ОЕЛ, %	127 [120; 136]	125 [112; 138]	115 [109; 136]	125 [119; 137]	2,63	0,4518
ООЛ/ОЕЛ[2], %	46 [42; 50]	48 [46; 52]	56 [48; 60]	54 [47; 60]	15,9	0,0012
ЖЕЛ[2], %	110 [101; 129]	103 [89; 113]	92 [81; 99]	89 [84; 105]	16,3	0,0010
$ОФВ_1$[2], %	61 [56; 69]	54 [48; 58]	49 [41; 56]	41 [32; 55]	26,0	< 0,0001
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ, %	49 [41; 58]	48 [42; 55]	48 [39; 53]	42 [34; 46]	8,03	0,0454
$Е_{вд}$[3], л	3,4 [2,9; 4,1]	3,1 [2,7; 3,5]	2,7 [2,5; 3,3]	2,7 [2,1; 3]	16,7	0,0008
$РО_{выд}$, л	1,11 [0,65; 1,54]	1,04 [0,75; 1,4]	0,83 [0,63; 1,02]	1,07 [0,54; 1,45]	4,14	0,2471

Примечания: [1]Различия статистически значимы между группами 1 и 4, 2 и 4 при $p < 0,05$; [2]различия статистически значимы между группами 1 и 3, 1 и 4 при $p < 0,05$; [3]различия статистически значимы между группами 1 и 3, 1 и 4, 2 и 4 при $p < 0,05$.

Было изучено влияние комбинированных бронхолитических препаратов на эффективность коронарного кровотока. У 30 пациентов при их обращении за медицинской помощью в период ухудшения состояния было изучено влияние комбинации короткодействующих препаратов ипратропия бромид+фенотерол 20+50 мкг/доза, 2 дозы на показатели легочной функции, на показатели эффективности коронарного кровотока и на результаты пульсоксиметрии. Через 30 минут после применения комбинации ипратропия бромид и фенотерола было выявлено увеличение $ОФВ_1$ с 44[29; 50] % до 54[39; 57] %, при этом абсолютный прирост $ОФВ_1$ составил 0,23 [0,16; 0,36] л, а КБД – 21 [14; 38] %. Обратимость бронхиальной обструкции определялась у 18 (60%) пациентов. Динамика $SatO_2$ и параметров, характеризующих эффективность коронарного кровотока, представлена в таблице 11. На 15-ой минуте после приема комбинации ипратропия бромид+фенотерол наблюдалось снижение ЧСС, которое привело к увеличению DD и $DD_{\%}$, снижению C_TTI и увеличению C_DPTI. Как результат, наблюдалось увеличение C_SEVR, свидетельствовавшее об улучшении эффективности коронарного кровотока. Максимальное увеличение показателя наблюдалось на 60-й минуте, относительный прирост составил 9,5 [3,3; 10,8] %. Улучшение $SatO_2$ отмечалось с 30-й минуты после приема бронхолитика.

Таблица 11. Динамика $SatO_2$ и показателей эффективности коронарного кровотока на фоне приема комбинации ипратропия бромида и фенотерола у пациентов с ХОБЛ.

Параметр аппланационной тонометрии	Исходное значение параметра	Значение параметра после приема бронхолитика			Р для тенденции
		15 минут	30 минут	60 минут	
SatO2, %	94 [93; 95]	95 [94; 95] (0 [0; 1])	95 [94,3; 95,8]* (1 [0; 1])	95 [95; 96]* (1 [0,25; 2])	0,0001
ЧСС, уд. /мин	79 [70; 90]	77 [68; 84]* (-2 [-4; 0])	76 [69; 84]* (-3 [-6; -1])	74 [67; 85]* (-5 [-7; -0,25])	0,0010
DD, мс	478 [409; 582]	517 [435; 605]* (17 [3; 46])	515 [446; 587]* (30 [10; 48])	531 [460; 600]* (38 [8; 62])	< 0,0001
$DD_{\%}$, %	64 [62; 68]	66 [64; 69]* (1 [0; 2])	65 [64; 68]* (1 [0,25; 2])	66 [64; 69]* (2 [0; 2])	0,0004
C_MPS, мм рт. ст.	103 [100; 117]	103[95; 115] (-2 [-5; 1])	106 [98; 115] (-3 [-4; 2])	106 [98; 119] (0 [-2; 4])	0,0228
C_MPD, мм рт. ст.	90 [83; 100]	89[82 ; 100] 0 [-4; 1])	91 [82; 100] (-2 [-3; 1])	91 [85; 101] (0 [-2; 4])	0,0941
C_TTI, мм рт.ст.*с/мин	2272 [1894; 2667]	2078 [1891; 2552]* (-92 [-143; -23])	2111 [1870; 2448]* (-129 [-223; -1])	2193 [1856; 2495]* (-102 [-171; 29])	0,0007
C_DPTI, мм рт.ст.*с/мин	3568 [3169; 3821]	3627 [3151; 3976] (57 [-130; 144])	3673 [3186; 3933] (40 [-65; 89])	3717 [3352; 4036]* (118 [24; 208])	0,0010
C_SEVR, %	153 [139; 184]	164 [145; 193]* (7 [0,25; 16])	163 [151; 189]* (10 [3; 17])	167[149; 193]* (15 [5; 18])	0,0001

*Примечание: В круглых скобках указана абсолютная разница между параметрами, измеренными после и до приема бронхолитика. * разница статистически значима между параметрами, измеренными после и до приема бронхолитика при p < 0,05.*

Обращала на себя внимание зависимость динамики изменения показателей аппланационной тонометрии от обратимости бронхиальной обструкции и от исходных значений сатурации крови. У пациентов с необратимой обструкцией (12 пациентов) наблюдалось улучшение за счет увеличения C_DPTI только на 60-й минуте после приема бронхолитиков, в то время как при наличии обратимой обструкции наблюдалось улучшение эффективности коронарного кровотока уже через 15 минут после применения препаратов. У пациентов с исходно сниженными значениями $SatO_2$ (17 пациентов) наблюдался ее рост с 30-й минуты после приема препаратов. В этой группе пациентов исходная $SatO_2$ была равна 93 [91; 94] %, через 15 минут после приема препаратов – 94 [92; 95] %, через 30 минут – 95 [93; 95] %, через 60 минут – 95 [95; 96] %, p < 0,0001. При этом выявлялось уменьшение C_TTI с 15-й минуты после приема бронхолитика, рост C_DPTI на 60-й минуте, в итоге – увеличение C_SEVR на фоне снижения ЧСС наблюдалось с 15-й минуты. Максимальное увеличение C_SEVR было выявлено на 60-й минуте: с 143 [138; 173] % исходно до 160 [154; 189] % на 60-й минуте, относительный прирост параметра был равен 10,3 [8,9; 11,2] %. У пациентов с исходно нормальными значениями сатурации крови изменения параметров коронарного кровотока не было выявлено после приема комбинации ипратропия бромида и фенотерола.

У 20 пациентов со стабильным течением ХОБЛ была выполнена оценка влияния комбинации препаратов вилантерол+умеклидиния бромид в дозировке 22+55 мкг/доза по 1 дозе в сутки в течение месяца. Через месяц терапии определялось повышение $ОФВ_1$ с 54 [35; 60] % до 57 [40; 63] %, p = 0,0001 (прирост $ОФВ_1$ составил 0,16 [0,09; 0,19] л и 9,6 [6,0; 18,2] %) и тенденция к повышению $SatO_2$ с 95 [94; 96] % до 95 [95; 96] %, p = 0,0555. Динамика параметров, характеризующих эффективность коронарного кровотока, представлена в таблице 12.

Таблица 12. Динамика показателей эффективности коронарного кровотока на фоне терапии комбинацией вилантерола и умеклидиния бромида у пациентов с ХОБЛ.

Параметр аппланационной тонометрии	Значение параметра			Статистические данные		
	Исходно	Через 1 месяц терапии	Динамика*	T	Z	P
ЧСС, уд. /мин	84 [74; 85]	80 [75; 83]	-3 [-4; -1]	39,0	2,46	0,0137
DD, мс	467 [433; 533]	490 [461; 526]	24 [12; 34]	40,0	2,43	0,0152
$DD_{\%}$, %	64 [63; 66]	65 [63; 67]	1 [1; 2]	27,0	2,74	0,0062
C_MPS, мм рт. ст.	109 [100; 123]	110 [101; 117]	1 [-2; 2]	71,5	0,24	0,8129
C_MPD, мм рт. ст.	98 [83; 107]	98 [85; 107]	1 [0; 3]	19,5	2,70	0,0070
C_TTI, мм рт. ст.*с/мин	2368 [2269; 2621]	2355 [2120; 2445]	-48 [-123; 7]	44,0	2,05	0,0401
C_DPTI, мм рт. ст.*с/мин	3742 [3215; 4075]	3828 [3318; 4207]	110 [65; 190]	18,0	3,25	0,0012
C_SEVR, %	154 [145; 172]	164 [149; 179]	8 [2; 14]	17,0	3,14	0,0017

*Примечание: *указана динамика параметра, выраженная в абсолютных значениях*

Через месяц терапии определялось снижение ЧСС, приведшее к увеличению DD и $DD_{\%}$, C_DPTI и, в результате, к увеличению C_SEVR. Абсолютный прирост C_SEVR составил 8 [2; 14] %, относительный прирост – 5 [1; 8] %.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХОБЛ в сравнении со здоровыми лицами выявлены более высокие значения показателей артериальной ригидности (CAVI на 13,2%, CAVI0 на 17,8%, $СРПВ_{ао-л}$ на 14,0%, давления и индекса аугментации центрального пульсового давления, приведенных к ЧСС 75 ударов в минуту, на 75% и 9,0% соответственно) и более низкие (на 10,7%) показатели эффективности коронарного кровотока за счет сокращения относительной и абсолютной длительности диастолы.

2. При прогрессировании бронхиальной обструкции, развитии гиперинфляции легких и «воздушных ловушек» у пациентов с ХОБЛ отмечается рост артериальной ригидности преимущественно за счет морфологического компонента.

3. Критериями повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии за счет высокой артериальной ригидности для больных ХОБЛ являются: крайне тяжелые постбронхолитические нарушения легочной вентиляции (по классификации тяжести обструктивных нарушений ERS/ATS, 2005), наличие гиперинфляции легких и «воздушных ловушек». При наличии крайне тяжелой бронхиальной обструкции повышение CAVI до критического значения встречается в полтора раза чаще по отношению к пациентам с менее выраженными вентиляционными нарушениями; уровень CAVI в этой группе пациентов повышен на 8,5 %, CAVI0 – на 18,2 %. У пациентов с наличием статической гиперинфляции определяется повышение CAVI на 14,1 % и CAVI0 – на 18,7 %, а при наличии «воздушных ловушек» выявляется повышение CAVI на 8,5 % и CAVI0 – на 18,2 %.

4. У пациентов с ХОБЛ по мере нарастания бронхиальной обструкции и развития воздушных ловушек наблюдается рост дисбаланса в соотношении потребности миокарда в

кислороде и фактическим кровоснабжением, обусловленный сокращением длительности диастолы при увеличении частоты сердечных сокращений. При увеличении ООЛ/ОЕЛ до среднетяжелых нарушений (ООЛ/ОЕЛ ≥ ДЗ + 16%) выявляется снижение эффективности коронарного кровотока на 12,2 %, а при нарастании бронхиальной обструкции до тяжелой степени – на 15,6 %.

5. Выраженность симптоматики по данным САТ теста и одышки по результатам mMRC вопросника зависит в большей степени от показателей, характеризующих обструктивные нарушения легочной вентиляции ($ОФВ_1$ и БС), а также от ЖЕЛ, чем от наличия гиперинфляции легких. У пациентов со значениями САТ теста 10 и более баллов в 2,36 раза чаще выявляются сердечно-сосудистые заболевания.

6. Применение комбинации короткодействующих препаратов ипратропия бромид и фенотерол у пациентов с нестабильным течением ХОБЛ с интервалом не менее 8 часов от предыдущего приема сопровождается системным эффектом в виде улучшения бронхолегочной функции (прирост ОФВ1 230 мл и 21%), улучшением сатурации крови и положительным влиянием на эффективность коронарного кровотока (относительный прирост 9,5%). Скорость наступления эффекта напрямую зависит от наличия обратимого компонента бронхиальной обструкции, а выраженность эффекта – от наличия исходного снижения сатурации крови.

7. Добавление комбинации длительно действующих препаратов умеклидиния бромид и вилантерол к проводимому лечению пациентов при стабильном течении ХОБЛ по итогам месяца терапии сопровождалось улучшением бронхолегочной функции (прирост ОФВ1 160 мл и 9,6%) и положительным влиянием на показатели эффективности коронарного кровотока (относительный прирост 5%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с ХОБЛ с постбронхолитическими значениями $ОФВ_1 < 50\%$, с наличием воздушных ловушек и при среднетяжелых и тяжелых отклонениях ООЛ/ОЕЛ от нормы (ДЗ + 16%) подлежат обследованию по общепринятым диагностическим алгоритмам для выявления ишемической болезни сердца в связи со снижением эффективности коронарного кровотока, а пациенты с ХОБЛ с постбронхолитическими значениями $ОФВ_1 < 25\%$, с наличием статической гиперинфляции и воздушных ловушек подлежат обследованию для выявления поражения органов мишеней, обусловленных изменениями сосудистой стенки за счет резкого повышения морфологического компонента артериальной ригидности.
2. У больных ХОБЛ с результатами САТ теста ≥ 10 баллов рекомендовано обследование пациентов для выявления ССЗ.
3. Для выявления поражения сосудов у больных ХОБЛ рекомендовано применением методики объемной сфигмографии. Аппланационная тонометрия может быть использована как метод неинвазивной оценки эффективности коронарного кровотока.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пунин, Д.А. Вентиляционные нарушения и показатели артериальной ригидности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Д.А. Пунин, В.А. Милягин, О.А. Ковалева // Пульмонология. – 2020. – Т.30, №2. – С. 184-191.
2. Пунин, Д.А. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по результатам контурного анализа

пульсовой волны / Д.А. Пунин, В.А. Милягин // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т.10, №1. – С. 61-67.
3. Пунин, Д.А. Взаимосвязь показателей бодиплетизмографии, спирометрии и результатов САТ-теста у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Д.А. Пунин, В.А. Милягин, М.А. Иванова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т.12, №6. – С. 54-59.
4. Пунин, Д.А. Влияние комбинации короткодействующих β2-агониста и М-холинолитика на эффективность коронарного кровотока по данным аппланационной тонометрии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Д.А. Пунин // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т.4, №4. – С. 199-206.
5. Пунин, Д.А. Ригидность артериальной стенки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на ранних этапах формирования артериальной гипертензии / Д.А. Пунин, О.А. Ковалева, В.А. Милягин, О.С. Пикалова, Е.А. Короткова // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – №2. – С. 84-86
6. Пунин, Д.А., Милягин В.А., Хоруженко О.М., Гуляева С.А. Влияние нарушений вентиляции на выраженность одышки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Д.А. Пунин, В.А. Милягин, О.М. Хоруженко, С.А. Гуляева // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения». – Санкт-Петербург. – 2019. – С. 215-216.
7. Милягин, В.А. Маркеры биологического возраста человека – интегральные показатели реализованного сердечно-сосудистого риска / В.А. Милягин, И.В. Милягина, Т.А. Осипенкова, О.А. Ковалева, Д.А. Пунин, Е.П. Жигунова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т.17, №S. – С. 10b-11a.
8. Punin, D. Influence of obstructive disorders and the type of hyperinflation on arterial wall rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D. Punin, O. Kovaleva, V. Milyagin // 14-th Warsaw International medical Congress. Abstract Book. – Warsaw. – 2018. – P. 226.
9. Punin, D. ventilation disorders and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D. Punin, N. Drobot, A. Punin // 15-th Warsaw International medical Congress. Abstract Book. – Warsaw. – 2019. – P. 235.
10. Пунин, Д.А. Информативность вопросников САТ и mMRC у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии сердечно-сосудистой патологии / Д.А. Пунин // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №3. – С. 99-106.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

$АД_{ср}$ – среднее артериальное давление

АР – артериальная ригидность

БС – бронхиальное сопротивление

ДАД – диастолическое артериальное давление

$ДАД_{б}$ – брахиальное диастолическое артериальное давление

$ДАД_{л}$ – лодыжечное диастолическое артериальное давление

$ДАД_{ц}$ – центральное диастолическое артериальное давление

ИМ – инфаркт миокарда
КБД – коэффициент бронходилатации
ОЕЛ – общая емкость легких
ОКС – острый коронарный синдром
ООЛ – остаточный объем легких
$ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ – индекс Генслера (модифицированный индекс Тиффно)
ПД – пульсовое артериальное давление
$ПД_б$ – брахиальное пульсовое артериальное давление
$ПД_л$ – лодыжечное пульсовое артериальное давление
$ПД_ц$ – центральное пульсовое артериальное давление
САД – систолическое артериальное давление
$САД_б$ – брахиальное систолическое артериальное давление
$САД_л$ – лодыжечное систолическое артериальное давление
$САД_ц$ – центральное систолическое артериальное давление
СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
$СРПВ_{кф}$ – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны
$СРПВ_{ао-л}$ – аорто-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЧСС – частота сердечных сокращений
Aix – индекс аугментации в аорте
Aix_{75} – индекс аугментации в аорте, приведенный к ЧСС 75 ударов в минуту
ATS – Американское торакальное общество
C_AP – давление аугментации в аорте
C_AP_{75} – давление аугментации в аорте, приведенное к ЧСС 75 ударов в минуту
C_DPTI – центральный индекс времени диастолического давления
C_MPD – среднее центральное давление в диастолу
C_MPS – среднее центральное давление в систолу
C_SEVR – центральный коэффициент субэндокардиальной жизнеспособности
C_TTI – центральный индекс времени напряжения
CAT (COPD Assessment Test) – тест оценки ХОБЛ
CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
CAVI0 – модифицированный сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
DD – длительность диастолы
$DD_{\%}$ – отношение длительности диастолы к длительности сердечного цикла
ED – длительность систолы
ERS – Европейское респираторное общество
GOLD – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких
mMRC (Modified Medical Research Council Scale) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки
$SatO_2$ – сатурация крови