

*На правах рукописи*

**ОБУХОВА**

**Анна Алексеевна**

**РОЛЬ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ КАРДИО-  
РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОЗИРУЮЩИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена на кафедре функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель: Куликов Александр Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Официальные оппоненты:**

**Кучмин Алексей Николаевич** - доктор медицинских наук, профессор, главный специалист МО РФ по функциональной диагностике, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

**Серда Виталий Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по терапии ООО «ММЦ Высокие технологии», профессор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ г. в \_\_\_\_\_ часов, на заседании Диссертационного Совета 21.2.050.01 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва-Толстого, 6-8, тел. 8(812)3387104, e-mail: [usovet@spb-gmu.ru](mailto:usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва-Толстого, 6-8, и на сайте: <http://1spb-gmu.ru>

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ г

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
Заслуженный врач Республики  
Северная Осетия-Алания,  
доктор медицинских наук, профессор



В.Н. Марченко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) - группа заболеваний, с распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких [Авдеев С.Н. и др., 2021]. Особый интерес в этой группе представляют фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ФИЗЛ), для которых характерны быстро прогрессирующий фиброз и неблагоприятный прогноз [Nicholson A.G. et al., 2000]. Так, некоторые авторы сообщают, что 5-летняя выживаемость при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) хуже, чем при многих злокачественных опухолях [Vancheri C. et al., 2010], а медиана выживаемости после постановки диагноза составляет 2,8 года [Nicholson A.G. et al., 2000; Mapel D.W. et al., 1998]. В современных публикациях все чаще появляются данные о новых быстро прогрессирующих фенотипах ФИЗЛ [Raghu G. et al., 2022; Adegunsoye A. et al., 2019; Илькович М.М., Новикова Л.Н. и др., 2023].

ФИЗЛ относятся к орфанным болезням, распространенность в Российской Федерации составляет около 9 - 11 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость – 4 - 6 случаев на 100 000 населения [Richeldi L. et al., 2021; Авдеев С.Н. и др., 2022]. Между тем, заболеваемость ФИЗЛ продолжает стремительно расти, особенно после пандемии COVID-19 [Pergolizzi J.V.Jr. et al., 2023]. Другой проблемой этой группы заболеваний является отсутствие этиотропной терапии. Действие единственного, доказавшего свою эффективность, класса антифибротических препаратов направлено на замедление снижения функциональных показателей легких и формирования фиброза в новых участках легких, а не на устранение первичной причины. В связи с этим чрезвычайно актуален максимально точный прогноз течения болезни, который позволит своевременно обеспечить мероприятия по контролю заболевания, улучшению качества жизни, сокращению числа госпитализаций, повышению выживаемости и косвенно – снижению затрат здравоохранения на лечение и уход [Paolillo S. et al., 2017]. Большинство моделей прогноза ФИЗЛ в качестве исходных данных используют результаты исследования функции внешнего дыхания (ФВД) [Li X. et al., 2014; Layton A.M. et al., 2017], кардиореспираторного теста (КРТ) [Barratt S.L. et al., 2020], либо некоторые биологические маркеры [Zamfir A.S., et al., 2023]. Однако нам не удалось обнаружить работ, где в качестве независимых переменных рассматривались бы итоги комплексного обследования кардио-респираторной системы, включающие оценку состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем в покое, в условиях дозированного стресса и при амбулаторном мониторинге.

Отсутствие этиотропного лечения у больных ФИЗЛ диктует необходимость исследования и внедрения новых методов противодействия болезни. Одним из таких

перспективных направлений может выступать респираторная поддержка (или PАР<sup>1</sup>-терапия) [Millan-Billi P. et al., 2018; Lee J.S. et al., 2013; Gungor G. et al., 2013; Vianello A. et al., 2014; Mollica C. et al., 2010]. В литературе встречаются лишь единичные сообщения, посвященные оценке эффективности амбулаторной респираторной поддержки методом неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) у пациентов ФИЗЛ, а полученные данные зачастую противоречивы [Moderno E.V. et al., 2010; Adegunsoye A. et al., 2020; Mermigkis C. et al., 2015; Soltaninejad F. et al., 2022]. Большинство работ, посвященных эффективности НВЛ у больных ФИЗЛ, касается отделений реанимации и интенсивной терапии [Gungor G. et al., 2013; Vianello A. et al., 2014; Yokooyama T. et al., 2010]. Лишь отдельные исследования затрагивают возможности амбулаторного применения НВЛ у этой категории пациентов [Moderno E.V. et al., 2010; Adegunsoye A. et al., 2020; Mermigkis C. et al., 2015; Soltaninejad F. et al., 2022]. Поэтому представляется актуальным исследование эффективности амбулаторной НВЛ (PАР-терапии<sup>1</sup>) у больных ФИЗЛ.

Таким образом, темой нашего исследования стала оценка эффективности лечения и прогноза течения ФИЗЛ на основе комплексного обследования кардио-респираторной системы.

#### **Цель исследования**

На основе комплексного обследования кардио-респираторной системы определить критерии прогнозирования течения болезни и оценить эффективность лечения у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких.

#### **Задачи исследования**

1. Провести комплексное обследование кардио-респираторной системы, с исследованием взаимосвязей между сердечно-сосудистой и респираторной системами в покое, в ходе мониторинга и при нагрузочных тестах у больных ФИЗЛ.
2. Определить наиболее информативные показатели структурно-функциональных изменений кардио-респираторной системы при прогнозировании исходов заболевания.
3. Создать прогностическую модель течения ФИЗЛ на основе данных комплексного обследования кардио-респираторной системы.
4. Оценить эффективность метода ранней респираторной поддержки у больных ФИЗЛ на основании данных, полученных в ходе кардиореспираторного теста.

#### **Научная новизна**

Впервые проведено комплексное исследование кардио-респираторной системы у пациентов с фиброзирующими интерстициальными заболеваниями с обязательным применением кардиореспираторного теста.

---

<sup>1</sup> PАР-терапия -positive airway pressure – терапия положительным давлением

Доказана информативность прогнозирования течения ФИЗЛ в течение 12 месяцев наблюдения на основе данных обследования кардио-респираторной системы.

Впервые исследован краткосрочный эффект респираторной поддержки методом амбулаторной НВЛ у больных ФИЗЛ. Отмечено значимое положительное воздействие НВЛ на толерантность к физической нагрузке при выполнении кардиореспираторного теста.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Наиболее важным результатом выполненного исследования, определяющим его теоретическую и практическую значимость, является то, что применение комплексного обследования кардио-респираторной системы позволило создать эффективную прогностическую модель риска неблагоприятного течения ФИЗЛ. Предложенная модель позволит оптимизировать тактику лечения и, при необходимости, своевременно внести пациента в лист ожидания трансплантации легких. Амбулаторная НВЛ оказалась эффективным методом респираторной поддержки в составе комплексной терапии ФИЗЛ.

Результаты научно-исследовательской работы востребованы в практике отделений пульмонологии для оптимизации терапии у пациентов с разными темпами течения ФИЗЛ. Данные, полученные в настоящем исследовании, используются в лечебном, учебном и научном процессе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

#### **Методология и методы исследования**

Методология исследования включала в себя: анализ данных литературы по теме исследования, построение научной гипотезы, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования, сбор, обработку и обобщение материала, формулировку выводов и практических рекомендаций. При построении прогностической модели течения ФИЗЛ использовали дизайн проспективного когортного открытого наблюдательного исследования, а для оценки эффективности НВЛ использовали дизайн рандомизированного проспективного открытого контролируемого исследования.

Методы исследования включали: оценку субъективного состояния с использованием специальных шкал, физикальное обследование, общепринятый набор лабораторных тестов, компьютерную томографию органов грудной клетки высокого разрешения и различные методы исследования кардио-респираторной системы, включающие оценку функции сердца и легких в покое, при физической нагрузке и в ходе суточного мониторинга.

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, протокол № 8/2021 от 26 ноября 2021.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Комплексное исследование кардио-респираторной системы у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких может использоваться для оценки тяжести исходного состояния больного, объективизации изменений функциональных показателей в процессе лечения, а также для прогнозирования течения болезни.

2. Наиболее значимыми показателями кардио-респираторной системы при составлении краткосрочного годового прогноза у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких являются данные кардиореспираторного теста, кардиореспираторного монитора и эхокардиографии покоя.

3. Краткосрочная (в течение 1 месяца) респираторная поддержка портативными аппаратами неинвазивной вентиляции легких приводит к улучшению функционального статуса и переносимости физической нагрузки у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала, соответствием дизайна работы поставленным в ней задачам, применением современных методов исследования и статистического анализа. Подготовка, анализ и интерпретация данных проведены с использованием цифровых методов обработки информации. Основные положения диссертации доложены на: 1-й Всероссийской научно-практической конференции «Инструментальная диагностика в руках клинициста» (Санкт-Петербург, 2022); 21-м конгрессе терапевтов и врачей общей практики Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ (Санкт-Петербург, 2022); 2-й Всероссийской научно-практической конференции «Инструментальная диагностика в руках клинициста», (Санкт-Петербург, 2023); 5-ом Всероссийском конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 2023); 33-м национальном конгрессе по болезням органов дыхания, стратегической сессии молодых ученых (Москва, 2023); 3-й Всероссийской научно-практической конференции «Инструментальная диагностика в руках клинициста» (Санкт-Петербург, 2024).

### **Публикации**

По теме исследования опубликованы 4 печатные работы, из которых 3 представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автор самостоятельно провел анализ литературы, набор и клиническое обследование пациентов, исследование ФВД и КРТ, выполнил сбор данных, их статистическую обработку и анализ полученных результатов, написал текст диссертации.

### **Структура и объем диссертационной работы**

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 206 библиографических источников. Диссертация содержит 37 таблиц и 9 рисунков, находящихся в тексте.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

Исследование было выполнено на базе пульмонологического отделения №1 научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний, пульмонологического отделения №2 клиники научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра, кафедры функциональной диагностики и кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России.

В исследуемую группу было включено 75 пациентов с верифицированными клинико-рентгенологически и/или гистологически ФИЗЛ.

Все пациенты проходили расширенный комплекс клинических и лабораторно-инструментальных исследований, который включал: градацию выраженности одышки (унифицированная шкала m-MRC), оценку качества жизни (унифицированный опросник качества жизни SF-36); клинический и биохимический анализы крови; оценку газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови; выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения; ЭКГ; ЭХОКГ; комплексное исследование функции внешнего дыхания (ФВД): спирометрия с бронхолитиком, бодиплетизмография, определение диффузионной способности легких; компьютерную ночную пульсоксиметрию в рамках кардиореспираторного мониторинга (КРМ); тест 6-ти минутной ходьбы; кардиореспираторный тест.

Работа состояла из нескольких этапов. На первом этапе исследования проводилась комплексная оценка состояния кардио-респираторной системы у пациентов ФИЗЛ исходно и через 12 месяцев с целью определения их функционального статуса и построения модели краткосрочного прогноза течения ФИЗЛ. Для оценки прогрессии заболевания и ухудшения состояния использовались твердые конечные точки. В качестве твердых конечных точек при определении прогноза применялись:

Первичная комбинированная точка (любое из нижеперечисленных):

- снижение ФЖЕЛ (ОЕЛ)  $\geq 10\%$  в течение 12 месяцев;
- снижение DLco  $\geq 15\%$  в течение 12 месяцев;
- ухудшение результатов ТШХ  $\geq 50$  м через 12 месяцев;
- степень одышки по шкале m-MRC- 4 балла;
- смерть от любых причин

На втором этапе работы оценивалась эффективность краткосрочной респираторной поддержки портативными приборами неинвазивной вентиляции легких (НВЛ), в рамках комплексной терапии больных ФИЗЛ. Наблюдение выполнено у 35 пациентов, которые методом рандомизации последовательных номеров были разделены на 2 группы: основную - группу «А» (18 пациентов) и группу контроля - группу «В» (17 пациентов). В качестве

основного метода исследования использовались данные КРТ исходно и через 1 месяц наблюдения и лечения.

ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях выполняли с помощью ЭКГ-системы: КФС-01.001 «Кардиометр-МТ» (АО «Микард Лана», Россия).

ЭХОКГ выполняли на приборах экспертного класса – Vivid 7 Dimension, компании General Electric (США). Применялся стандартный протокол последовательного сканирования сердца во всех стандартных позициях, с использованием двухмерного (В-режима), одномерного (М-режима) и доплеровских режимов.

Комплексное исследование ФВД (спирометрия, спирометрия с бронхолитиком, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких (DLco)) выполнялись на аппаратуре MasterScreen (CareFusion 234 GmbH, Erich Jaeger, Хёхберг, Германия) в соответствии со стандартами ATS/ERS.

КРМ выполнялось на комбинированном холтер-мониторе ЭКГ+Дыхание (КТ-07-3/12Р), фирмы «Инкарт» (Санкт-Петербург, Россия).

КРТ проводился на установке Cortex MetaLyser 3В, SunTech Tango M2, Custo Cardio 200 и велоэргометре Ergoline (Германия).

НВЛ (РАР-терапия) проводили портативными приборами «ResVent iBreeze 30STA» («Resvent Medical Technology Co., Ltd.», Китай) в течение 1 месяца лицам исследуемой группы «А». Использовали режим двухуровневой вентиляции BiLevel с созданием диапазона положительного давления на вдохе (7,5–12,0 гПа) и выдохе (5,5–9,0 гПа).

Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica for Windows v.10 (США) и StatTech v. 3.1.10 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

### **Результаты исследования**

В исследование было включено 75 пациентов с верифицированным клинко-рентгенологически или гистологически ФИЗЛ. Медиана возраста составила 64 года (Ме 64; Q1-Q3 58,00-69,50), что укладывается в рамки характерного пика заболеваемости для данной группы нозологий. Соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым с незначительным преобладанием женщин (41 человек, 54,7%).

Преобладающим КТ-паттерном у исследуемых больных ФИЗЛ был паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) (49 человек, 65,3%), что легко объясняется распространенностью ИЛФ, как ведущей нозологии в этой группе заболеваний. Примерно треть выборки (22 человека, 29,3%) составили пациенты с сочетанием КТ-паттернов ОИП и неспецифической обычной интерстициальной пневмонии (НСИП), что может указывать на более ранние стадии фиброзирующей болезни легких. Самым редким КТ-паттерном оказался плевропаренхиматозный фиброэластоз (4 человека, 5,3%), что отражает малую распространенность этого типа изменений в общей популяции.

Все 75 пациентов проходили анкетирование по двум унифицированным опросникам: шкала выраженности одышки - m-MRC и анкета качества жизни – SF-36, исходно и через 12 месяцев (таблица 1). По результатам проведенного анкетирования исходно отмечалась умеренная степень одышки, через 12 месяцев наблюдения значимых изменений в восприятии одышки у пациентов по шкале m-MRC обнаружено не было. При анализе анкеты качества жизни SF-36 было обнаружено значительное (25-75% от должных) снижение всех 8 изучаемых показателей (физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, интенсивность боли, общее состояние, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психологическое здоровье). В динамике через 12 месяцев статистически значимо снижалась жизненная активность ( $p=0,047$ ). Эта шкала отображает ежедневную полноту ощущений пациентом количества сил и энергии, а низкое количество баллов свидетельствует о выраженном утомлении, упадке сил. Итоговые показатели физического (физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, интенсивность боли, общее состояние) и психического (жизненная активность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психологическое здоровье) функционирования были ожидаемо снижены исходно и значимо снижались через 12 месяцев (таблица 1), что, вероятно, отражает связь ФИЗЛ с прогрессирующим ухудшением качества жизни.

Таблица 1

## Результаты анкетирования (m-MRC, SF-36) исходно и через 12 месяцев

Показатели (n=75)	Me	Q1 – Q3	Me*	Q1 – Q3*	p
m-MRC, баллы	2,0	1,0 – 2,0	2,0	1,0 – 2,0	0,218
SF-36:					
Физ. функционирование, баллы	50,0	35,0 – 72,5	55,0	27,5 – 65,0	0,056
Ролевое функционирование, баллы	25,0	0,0 – 75,0	25,0	0,0 – 75,0	0,163
Интенсивность боли, баллы	52,0	41,0 – 74,0	52,0	41,0 – 77,0	0,931
Общее состояние, баллы	40,0	35,0 – 58,5	40,0	35,0 – 57,0	0,951
Жизненная активность, баллы	50,0	35,0 – 60,0	40,0	30,0 – 60,0	<b>0,047</b>
Соц. Функционирование, баллы	75,0	50,0 – 88,0	75,0	50,0 – 88,0	0,823
Ролевое функционирование, баллы	66,0	0,00 – 100,0	33,0	0,0 – 100,0	0,175
Психическое здоровье, баллы	60,0	59,5 – 69,0	64,0	57,2 – 66,3	0,152
Физ. функц. общее, баллы	36,8	34,5 – 38,7	33,4	31,3 – 36,1	<b>0,005</b>
Псих. функц. общее, баллы	47,4	37,4 – 54,5	39,1	32,9 – 50,6	<b>0,002</b>

Примечания: \* динамика через 12 месяцев

### 1. Итоги комплексного обследования кардио-респираторной системы у больных ФИЗЛ в процессе динамического наблюдения.

Были проанализированы результаты комплексного исследования кардио-респираторной системы исходно и через 12 месяцев у больных ФИЗЛ. Не выявлено каких-то значимых изменений в показателях клинического и биохимического анализа крови, как

исходно, так и в динамике через 12 месяцев. При оценке газового состава артериальной крови, обнаружено нормальное кислотно-основное состояние крови и газовый состав, лишь у 22,6% пациентов было незначительно снижен  $PaO_2$ . При оценке параметров через 12 месяцев наблюдалось статистически значимое уменьшение рН, снижение  $PaO_2$  и сатурации кислородом (таблица 2), при этом среднее значение каждого из перечисленных показателей находилось в диапазоне условной нормы.

Таблица 2

## Газовый состав артериальной крови у пациентов ФИЗЛ в динамике за 12 месяцев

Показатели исходно (n=75)	M ± SD / Me	95% ДИ / Q1 – Q3	Показатели через 12 мес. (n=75)	M ± SD / Me	95% ДИ / Q1 – Q3	p
рН, ед	7,4 ± 0,03	7,40 – 7,41	рН, ед	7,40	7,38 – 7,40	<b>0,005</b>
$PaCO_2$ , мм.рт.ст	38,1 ±3,48	37,4 – 39,0	$PaCO_2$ , мм.рт.ст	38,65	36,95 – 40,0	0,104
$PaO_2$ , мм.рт.ст	87,6±17,0	83,7 – 91,5	$PaO_2$ , мм.рт.ст	81,2 ±14,6	77,76 – 84,7	<b>0,002</b>
BE, ммоль/л	-0,27 ±2,5	-0,85 – 0,3	BE, ммоль/л	-1,05	-2,15 – 0,0	0,262
$O_2$ sat., %	97,0	95,0 – 98,0	$O_2$ sat., %	96,0	95,0 – 97,0	<b>0,003</b>
BB, ммоль/л	47,0	45,0 – 48,2	BB, ммоль/л	46,89±1,8	45,98 – 47,8	<b>0,005</b>
лактат, ммоль/л	1,25	1,02 – 1,88	лактат, ммоль/л	1,40	1,10 – 1,85	0,076

У всех пациентов по данным ЭКГ регистрировался синусовый ритм, со средней ЧСС в пределах нормы. У 20% пациентов исходно и у 27% пациентов через 12 месяцев отмечались косвенные признаки гипертрофии правого желудочка, почти у трети пациентов (22%) наблюдались признаки неполной или полной блокады правой ножки пучка Гиса, что может косвенно свидетельствовать о формировании у этих больных легочного сердца.

Кроме того, у 50,7 % пациентов исходно и у 57,1% через 12 месяцев выявлены признаки гипертрофии левого желудочка, что свидетельствует о возможной сопутствующей длительно существующей артериальной гипертензии и в целом говорит о коморбидности пациентов этой возрастной группы.

Результаты ЭХОКГ не выявили у больных ФИЗЛ признаков дилатации ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ $\geq$ 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин и  $\geq$ 95 г/ м<sup>2</sup> для женщин) отмечена у 42,6% больных; дилатация левого ЛП (ИОДП $>$ 34 мл/м.кв.) обнаружена у 32% пациентов (таблица 3). Признаки увеличения ПЖпз (ПЖ $>$ 3,0 см) зарегистрированы у 62,6% больных, увеличения правого предсердия - у 46,7 % больных; у значительного числа пациентов (42,6 % больных) также обнаружено расширение легочной артерии (диаметр ЛА $>$ 2,2 см) и повышение СДЛА выше пороговых значений ( $>$ 35 мм.рт.ст.). Через 12 месяцев значимых изменений большинства эхокардиографических показателей не произошло, отмечено лишь уменьшение КДРЛЖ с некоторым увеличением ФВ, а также увеличение диаметра НПВ. Перечисленные сдвиги могут отражать ухудшение наполнения ЛЖ, вызванное перегрузкой правых камер сердца с формированием застоя крови в большом круге кровообращения.

Данные ЭХОКГ у больных ФИЗЛ в динамике

Показатели (n=75)	Исходно		12 мес.		p
	M ± SD / Me	95% ДИ / Q1 – Q3	M ± SD / Me	95% ДИ / Q1 – Q3	
ИММЛЖ, г/кв.м	94,07 ± 23,6	88,6 – 99,5	90,70 ± 24,56	84,80 – 96,6	0,088
ФВ, %	59,0	55,0 – 61,5	60,0	57,0 – 62,75	0,038
КДРЛЖ, см	4,53 ± 0,56	4,40 – 4,66	4,40 ± 0,61	4,25 – 4,55	0,042
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	31,0	27,0 – 36,8	30,0	26,0 – 34,0	0,300
Ао, см	3,46 ± 0,32	3,38 – 3,55	3,46 ± 0,35	3,37 – 3,55	0,763
ПЖпз, см	3,10	2,80 – 3,45	3,07 ± 0,41	2,97 – 3,17	0,736
ППд, см	4,49 ± 0,70	4,32 – 4,65	4,44 ± 0,65	4,28 – 4,60	0,823
ППк, см	4,30	3,86 – 4,67	4,20	3,85 – 4,70	0,600
ТСПЖ, см	0,44	0,40 – 0,47	0,45	0,42 – 0,48	0,313
ЛА, см	2,40	2,12 – 2,55	2,30	2,10 – 2,44	0,071
НПВ, см	1,70	1,50 – 1,85	1,80	1,55 – 1,90	0,034
НПВкв, %	50,0	50,0 – 56,0	50,0	50,0 – 57,25	0,426
ТАРСЕ, см	2,00	1,90 – 2,45	2,12	1,90 – 2,42	0,087
СДЛА, мм.рт.ст.	35,0	28,0 – 41,5	33,5	28,0 – 38,75	0,586

Примечания: ИММЛЖ-индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ-фракция выброса; КДРЛЖ-конечный диастолический размер левого желудочка; ИОЛП-индекс объема левого предсердия; Ао-диаметр аорты; ПЖпз-передне-задний размер правого желудочка; ППк-размер правого предсердия по короткой оси; ТСПЖ-толщина стенки правого желудочка; ЛА-диаметр легочной артерии; НПВ-диаметр нижней полой вены; НПВкв- степень коллабирования нижней полой вены на вдохе; ТАРСЕ- амплитуда систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана; СДЛА- систолическое давление в легочной артерии.

Спирометрическое исследование не выявило очевидных признаков рестрикции у значительной доли пациентов; так процентное соотношение ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> к должным величинам было снижено только у 58,7%, 61,3% и 60% пациентов соответственно, у остальных обследуемых они оказались в пределах референсных значений. При этом обращало внимание статистически значимое улучшение ряда показателей после проведения пробы с бронхолитическим препаратом, а именно: ОФВ<sub>1</sub>, индекса Тиффно, ПОС, МОС25, МОС50, МОС75, СОС25-75. При анализе динамики спирометрических показателей за 12 месяцев выявлено значимое снижение абсолютных значений ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПОС. Данные бодиплетизмографии выявили умеренное снижение ОЕЛ у 66,7% пациентов. Гораздо более выраженным было снижение ООЛ, оно отмечено у 85,3% больных. Но наиболее чувствительным к рестрикции оказался индекс ООЛ/ОЕЛ, который был снижен у 96% обследованных.

При этом такой традиционный индикатор рестрикции, как ЖЕЛ, был ниже референса лишь у 32% пациентов. Отдельного внимания заслуживают показатели сопротивления дыхания (Raw). Так, общее сопротивление было повышено у 32% больных, сопротивление вдоха – у 42,6%, сопротивление выдоха - у 61,3%; через 12 месяцев при сохранении повышения общего сопротивления у того же объема больных (32%), сопротивление вдоха было повышено у 47%, сопротивление выдоха - у 70%. Исследование диффузионной

способности легких выявило ее снижение у 100% больных, средняя величина DLco соответствовала значительному снижению диффузионной способности (DLco, % = 43,57 ± 16,68), а через 12 месяцев отмечалось еще большее снижение (DLco, % = 40,83 ± 17,96, p=0,001). Кроме того, отмечалось снижение компонентов диффузии-альвеолярного объема (VA) у 80% пациентов и фактора Крога (КСО) у 65% больных.

Особый интерес представлял анализ методов, отображающих комплексное состояние кардио-респираторной системы, к которым относились КРМ и нагрузочные тесты – ТШХ и КРТ.

По данным суточного мониторинга 24% пациентов исходно и 27% - через 12 месяцев имели нарушения дыхания во сне различной степени тяжести, включающие апноэ легкой, средней и тяжелой степени тяжести; при этом апноэ средней и тяжелой степени зарегистрировано у 6,7% больных ФИЗЛ. Значения средней и минимальной сатурации кислородом не отличались значимо от таковых, полученных при изолированной пульсоксиметрии, а их динамика через 12 месяцев была аналогичной (таблица 4). Индекс десатурации (ИД) имел небольшую величину, но в динамике значимо нарастал. У 81% обследованных при мониторинге ЭКГ регистрировались наджелудочковые экстрасистолы, у 28,6% больных фиксировалась переходящая АВ-блокада 1 степени, у 57,1% пациентов – транзиторное удлинение интервала QTc. Ишемические изменения не регистрировались.

Таблица 4

Данные КРМ у больных ФИЗЛ в динамике

Показатели исходно (n=75)	M ± SD / Me	95% ДИ / Q1 – Q3	Показатели 12 мес. (n=75)	M ± SD / Me	95% ДИ / Q1 – Q3	p
ИАГ, ед	2,0	0,85 – 4,0	ИАГ, ед	2,0	1,00 – 5,00	0,577
ИД, ед	2,10	0,9 – 5,8	ИД, ед	3,0	2,00 – 8,75	<b>0,032</b>
SpO <sub>2</sub> сред., %	94,0	91,5 – 95,9	SpO <sub>2</sub> сред., %	93,0	90,47 – 95,0	<b>0,013</b>
SpO <sub>2</sub> мин., %	84,0	80,2 – 87,9	SpO <sub>2</sub> мин., %	84,10	80,00 – 87,0	0,958
срЧСС, уд./мин	62,2 ± 7,9	60,4 – 64,1	срЧСС, уд./мин	62,5 ± 7,5	60,69 – 64,3	0,759

Примечания: ИАГ-индекс апноэ/гипопноэ; ИД-индекс десатурации

По результатам ТШХ все пациенты демонстрировали сниженное по сравнению с должными величинами количество пройденных метров, а также средний уровень одышки и усталости по шкале Борга (5 баллов). Через 12 месяцев значимо увеличилась ЧДД после выполнения ТШХ и снизилось количество пройденных метров.

По результатам КРТ всем обследованным пациентам (n=75) удалось достигнуть анаэробного порога (АП), но лишь половине (46,7% исходно и 38,6% через 12 месяцев) удалось достичь субмаксимальной ЧСС (85% от максимальной ЧСС).

У пациентов с ФИЗЛ отмечалось снижение по сравнению с должными показателями пикового потребления кислорода (VO<sub>2</sub>/кг peak), потребления кислорода на уровне

анаэробного порога ( $VO_2/\text{кг АП}$ ), дыхательного резерва (ДР %). Выявлены гипервентиляция (увеличение ЧДД, VE,  $VE/VCO_2$ ) на различных этапах нагрузки и, даже, в покое; снижение дыхательного объема (ДО) и сатурации на пике нагрузки ( $SpO_2\%$ ), что в совокупности отражает неэффективность легочной вентиляции. Закономерным следствием вышеперечисленных изменений было снижение толерантности к физической нагрузке. Через 12 месяцев пациенты показывали еще большее снижение неэффективности доставки и утилизации кислорода в виде снижения пикового потребления кислорода ( $p < 0,001$ ), потребления кислорода на уровне АП ( $p < 0,001$ ), нарастания гипервентиляции VE ( $p = 0,025$ ) со снижением ДО ( $p = 0,004$ ). Значимо снижалась толерантность к физической нагрузке, что выражалось в снижении мощности выполненной нагрузки (PWC) ( $p = 0,041$ ) (таблица 5).

Таблица 5

## Данные КРТ у больных ФИЗЛ в динамике

Показатели (n=75)	Исходно		Через 12 мес.		p
	M ± SD /Me	95% ДИ/ Q1 – Q3	M ± SD/ Ме	95% ДИ/ Q1 – Q3	
$VO_2/\text{кг АП}$ , мл/мин/кг	10,27 ± 3,0	9,57 – 10,96	9,98	6,99 – 11,00	<b>&lt;0,001</b>
$VO_2/\text{кг АП}$ , % Д	30,9 ± 9,05	28,91 – 33,07	27,86 ± 7,71	26,02 – 29,7	<b>&lt;0,001</b>
$VO_2/\text{WR}$ (АП), мл/ $O_2$ /ватт	15,00	13,50 – 16,50	15,00	13,70 – 17,0	0,388
$VO_2/\text{ЧСС}$ (peak), мл/мин/уд	8,00	6,00 – 9,00	7,94	6,81 – 8,26	0,092
$VO_2/\text{ЧСС}$ (peak), %Д	93,5 ± 22,7	88,23 – 98,68	89,2 ± 21,89	84,0 – 94,46	<b>0,011</b>
$VO_2/\text{WR}$ (peak), мл/ $O_2$ ватт	15,00	13,00 – 16,00	14,00	12,96 – 15,0	<b>0,038</b>
$VO_2/\text{кг}$ peak, мл/мин/кг	13,24 ± 3,4	12,45 – 14,03	12,38 ± 3,44	11,55 – 13,2	<b>&lt;0,001</b>
$VO_2/\text{кг}$ peak, % Д	39,77 ± 9,1	37,68 – 41,87	37,14 ± 9,56	34,86 – 39,4	<b>&lt;0,001</b>
$VE/VCO_2$ (peak), ед	34,00	31,00 – 38,00	32,51	29,48 – 36,0	0,077
VE, л/мин	39,30	32,64 – 46,70	39,6 ± 11,39	36,9 – 42,35	<b>0,025</b>
VE/МВЛ, ед	0,62 ± 0,19	0,57 – 0,66	0,56	0,45 – 0,7	<b>0,037</b>
ФМП/ДО peak, ед	0,18 ± 0,05	0,17 – 0,19	0,17	0,13 – 0,21	0,086
ДР, %	38,9 ± 16,7	35,15 – 42,82	41,97 ± 16,2	38,11 – 45,8	0,144
$SpO_2$ peak, %	91,00	87,00 – 93,00	90,00	86,6 – 93,28	0,167
ЧД peak, дыханий/мин.	36,72 ± 9,4	34,56 – 38,88	34,47	29,9 – 38,79	0,062
ДО, л	1,00	0,85 – 1,40	0,90	0,78 – 1,33	<b>0,004</b>
МЕТ, ед	4,44 ± 0,94	4,23 – 4,66	4,42 ± 0,89	4,21 – 4,63	0,359
PWC, % макс	124,3 ± 18,4	120,1 – 128,5	120,9 ± 19,2	116,3 – 125,5	<b>0,041</b>
Вт, ед	69,00	58,25 – 80,75	68,00	59,25 – 85,0	0,224
Вт/кг, ед	1,00	0,80 – 1,10	1,00	0,80 – 1,18	0,520

Примечания:  $VO_2/\text{кг АП}$  – потребление  $VO_2$  на уровне анаэробного порога;  $VO_2/\text{ЧСС}$  (peak) – кислородный пульс на пике нагрузки;  $VO_2/\text{WR}$  (peak) – индекс аэробной мощности на пике нагрузки;  $VO_2/\text{кг}$  peak – пиковое потребление кислорода;  $VE/VCO_2$  (peak) – вентиляторный эквивалент по углекислому газу на пике нагрузки; VE – минутная вентиляция; VE/МВЛ – индекс дыхательного резерва; ФМП/ДО – соотношение фракции мертвого пространства к дыхательному объему; ДР – дыхательный резерв; МЕТ – метаболическая единица; PWC – мощность нагрузки

## 2. Взаимосвязи между показателями комплексного обследования кардио-респираторной системы.

Для исследования ассоциаций между различными показателями функционирования сердечно-сосудистой и респираторной систем нами был проведен корреляционный анализ.

Мы изучили взаимосвязи между показателями, отражающими функциональные изменения сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, ЭХОКГ, КРМ, ТШХ, КРТ) и показателями ФВД (данные спирометрии, бодиплетизмографии, исследования диффузионной способности легких), а также параметрами, отражающими эффективность газообмена (газы артериальной крови, данные КРМ). Наибольшее количество корреляционных взаимосвязей с функциональными показателями сердечно-сосудистой системы было выявлено у показателя ФВД - DLco (абс.), что делает его важным интегральным показателем функционального состояния больных ФИЗЛ (таблица 6).

Таблица 6

## Корреляционная взаимосвязь показателей ССС и DLco

Исследование	Показатель	Характеристика корреляционной связи с DLco		
		r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ЭХОКГ	ТСПЖ, см	-0,393	Умеренная	<b>0,001</b>
	НПВ, см	-0,184	Слабая	0,133
	ЛА, см	-0,268	Слабая	0,029
	ТАРСЕ, см	0,268	Слабая	0,024
	СДЛА, мм.рт.ст.	-0,415	Умеренная	<b>&lt; 0,001</b>
Комп. пульсоксиметр	SpO <sub>2</sub> минимальная, %	0,302	Умеренная	0,010
	SpO <sub>2</sub> в диапазоне 100-94, %	0,280	Слабая	0,020
	SpO <sub>2</sub> в диапазоне 93-88, %	-0,308	Умеренная	0,011
КРМ	SpO <sub>2</sub> средняя, %	0,261	Слабая	0,024
	SpO <sub>2</sub> минимальная, %	0,239	Слабая	0,039
ТШХ	ЧДД до, движение/мин	-0,455	Умеренная	<b>&lt; 0,001</b>
	SpO <sub>2</sub> до, %	0,329	Умеренная	0,004
	ЧДД после, движение/мин	-0,442	Умеренная	<b>&lt; 0,001</b>
	SpO <sub>2</sub> после, %	0,507	Заметная	<b>&lt; 0,001</b>
	одышка по Боргу, балл	-0,287	Слабая	0,013
КРТ	VO <sub>2</sub> /ЧСС, мл/мин/уд	0,325	Умеренная	0,005
	VO <sub>2</sub> /кг реак, мл/мин/кг	0,348	Умеренная	0,002
	VO <sub>2</sub> /кг реак, % макс	0,336	Умеренная	0,003
	VE/VCO <sub>2</sub> , ед	-0,424	Умеренная	<b>&lt; 0,001</b>
	ДР, %	0,288	Слабая	0,012
	SpO <sub>2</sub> , %	0,548	Заметная	<b>&lt; 0,001</b>
	ДО, л	0,472	Умеренная	<b>&lt; 0,001</b>
	МЕТ, ед	0,368	Умеренная	<b>0,001</b>
	Вт/кг, ед	0,409	Умеренная	<b>&lt; 0,001</b>

### 3. Прогнозирование исходов ФИЗЛ по данным комплексного обследования кардио-респираторной системы.

Мы проанализировали частоту достижения пациентами твердой конечной комбинированной точки у 47 больных ФИЗЛ. Компоненты комбинированной точки включали: снижение ФЖЕЛ  $\geq 10\%$  в течение 12 месяцев (достигнуто у 16 чел., 34,0%); снижение DLco  $\geq 15\%$  в течение 12 месяцев (достигли 8 пациентов, 17%); ухудшение результатов ТШХ  $\geq 50$  м через 12 месяцев (отмечены у 15 пациентов, 32%). В итоге комбинированная точка была достигнута у 24 пациентов (51%).

При первичном анализе были выявлены показатели, значимо различающиеся на этапе первичного обследования у больных, достигших и не достигших комбинированной конечной точки. Следует отметить, что характер проводимого лечения и частота его назначения, включая антифибротические средства, кортикостероиды, бронхолитики, бета-адреноблокаторы и нитраты, не различались между пациентами исследуемых групп. Однако у больных, достигших через год конечной точки, были выше размеры правого предсердия (ППк) и легочной артерии (диаметр ЛА), снижена скорость систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE), была менее выраженной реакция ФЖЕЛ на бронхолитик; при выполнении КРТ снижены пиковое потребление кислорода при физической нагрузке ( $VO_2/\text{кг}$  реак), абсолютная мощность нагрузки (Вт) и эффективность вентиляции (повышение  $VE/VCO_2$ ) при росте фракции мертвого пространства (ФМП/ДО). Кроме того, у этих пациентов была снижена сатурация после выполнения ТШХ и минимальная сатурация в ходе ночного КРМ, в то время как ИАГ и ИД оказались выше, чем у лиц, не достигших контрольного исхода.

Все эти переменные были включены в первичный анализ при разработке прогностической модели неблагоприятного течения ФИЗЛ. В финальную модель вошли только 5 из них (таблица 7). Таким образом, в ходе статистического анализа данных методом бинарной логистической регрессии удалось получить модель для определения вероятности наступления комбинированной конечной точки в зависимости от величин  $VE/VCO_2$  на пике нагрузки и пикового потребления  $VO_2/\text{кг}$  по данным КРТ, минимального значения  $SpO_2\%$  и индекса десатурации (ИД) по данным КРМ, диаметра легочной артерии (ЛА) по данным ЭХОКГ.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 1,875 - 0,018X_{VE/VCO_2} - 0,104X_{SpO_2\% \text{ мин.}} + 0,177X_{ИД} + 5,795X_{ЛА} - 0,671X_{VO_2/\text{кг}}$$

где P – вероятность неблагоприятного течения ФИЗЛ,  $X_{VE/VCO_2}$  – значение  $VE/VCO_2$  на пике нагрузки при КРТ (ед),  $X_{SpO_2\% \text{ мин.}}$  – значение минимальной  $SpO_2$  при кардиореспираторном

мониторинге (%),  $X_{ИД}$  – значение ИД при кардиореспираторном мониторинге (%),  $X_{ЛА}$  – величина диаметра ЛА при эхокардиографии (см),  $X_{VO_2/кг}$  – значение  $VO_2/кг$  на пике нагрузки при КРТ (мл/кг/мин). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 77,3% наблюдаемой дисперсии «комбинированная точка».

При оценке зависимости вероятности показателя «комбинированная точка» от значения логистической функции  $P$  с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 1).

Таблица 7

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления комбинированной точки

Предикторы	COR; 95% ДИ	p
$VE/VCO_2$ (peak), ед	1,222; 1,002 – 1,492	0,048*
$SpO_2$ мин., %	0,817; 0,692 – 0,966	0,017*
ИД, ед	1,299; 1,035 – 1,629	0,024*
ЛА, см	885,5; 0,311 – $2,52 \cdot 10^6$	0,094
$VO_2/кг$ peak, мл/кг/мин	0,632; 0,427 – 0,937	0,022*

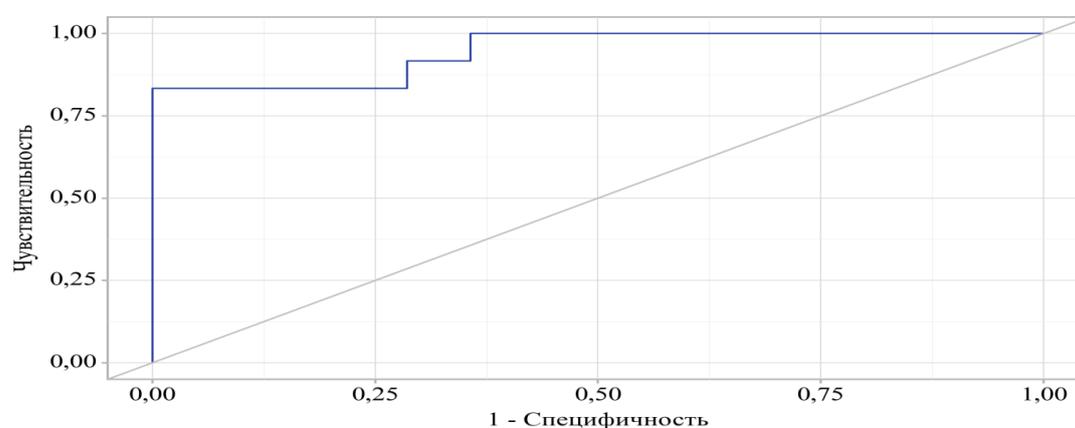


Рисунок 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности комбинированной точки от значения логистической функции  $P$ .

Площадь под ROC-кривой составила  $0,946 \pm 0,049$  с 95% ДИ: 0,851 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение логистической функции  $P$  в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,574; достижение твердой точки прогнозировалось при значении логистической функции  $P$  выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 83,3% и 100,0%, соответственно (таблица 8) (рисунок 2).

Пороговые значения логистической функции P

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
<b>0,574</b>	<b>83,3</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>85,7</b>
0,402	83,3	71,4	74,5	81,1
0,316	91,7	71,4	76,2	89,6
0,221	91,7	64,3	72,0	88,5
0,161	100,0	64,3	73,7	100,0

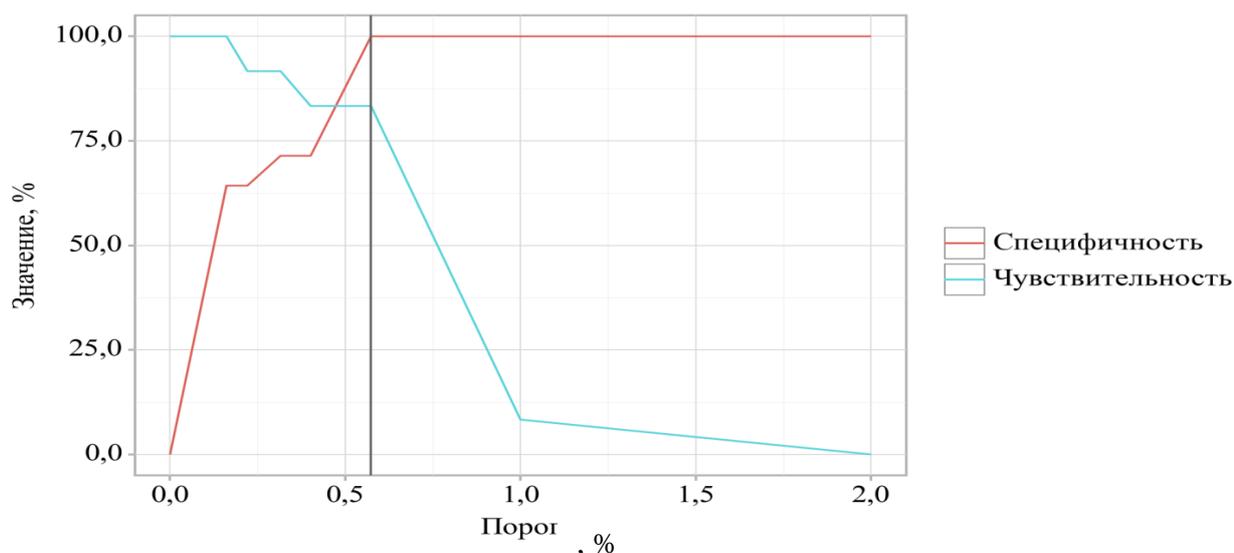


Рисунок 2. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P.

Далее полученная модель была апробирована на оставшейся выборке пациентов (n=28). Моделью предсказано наступление неблагоприятного исхода у 7 больных (25%), через 12 месяцев твердой конечной точки достигли 7 пациентов (25%). Была проведена оценка полученных данных с помощью метода четырехпольных таблиц (таблица 9).

Таблица 9

Четырехпольная таблица, сопоставляющая исходы, предсказанные моделью (комбинированная конечная точка), и определенные через 12 месяцев наблюдения

	Исход есть	Исхода нет	Всего
Предсказан исход (модель)	3	4	7
Не предсказан исход (модель)	4	17	21
Всего пациентов:	7	21	28

Как видно из таблицы, каждая строка соответствовала группе пациентов с предсказанными исходами, каждый столбец, в свою очередь, обозначает частоту истинных исходов в группе.

Полученные данные показали удовлетворительную чувствительность (43%), но недостаточную специфичность (81%) при хорошей общей диагностической точности (71%) полученной модели у 28 пациентов ФИЗЛ контрольной (проверочной) выборки.

#### 4. Оценка эффективности респираторной поддержки портативными приборами неинвазивной вентиляции легких (НВЛ), как одного из метода лечения ФИЗЛ.

Для оценки эффективности респираторной поддержки портативными приборами неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) 35 пациентов были разделены методом рандомизации на 2 группы: основную, или группу «А», (18 пациентов) и группу контроля «В» (17 пациентов). Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и данным комплексного исследования кардио-респираторной системы.

Пациенты обеих групп по возрасту, своим клиническим характеристикам, индексу коморбидности, данным обследования кардио-респираторной системы соответствовали данным, описанным выше для основной группы, и не различались между собой (таблица 10).

Таблица 10

Показатели газообмена и функции внешнего дыхания у больных ФИЗЛ

Показатели (n=35)	М ± S (n=18) Группа «А»	М ± S (n=17) Группа «В»	p
Возраст, ед	60,32 ± 11,50	64,6 ± 8,6	0,175
М/Ж, ед	10/7	9/9	0,738
АГ, %	53%	78%	0,164
ИБС, %	37%	13%	0,121
ХСН, %	41%	39%	0,994
ГЭРБ, %	24%	13%	0,402
СД, %	33%	6%	0,040
Индекс коморбидности, ед	4,46	4,43	0,999
РаСО <sub>2</sub> , мм.рт.ст	39,01 ± 2,61	39,01 ± 4,76	0,784
РаО <sub>2</sub> , мм.рт.ст	77,90 ± 16,80	87,37 ± 19,64	0,299
ОЕЛ, л	3,82 ± 1,09	4,44 ± 0,71	0,072
ЖЕЛ, л	2,44 ± 0,96	2,98 ± 1,02	0,258
ООЛ, л	1,31 ± 0,41	1,52 ± 0,44	0,133
ООЛ, %Д	62,97 ± 24,36	69,39 ± 19,94	0,215
DLco, ммоль/мин/кПА	2,97 ± 1,12	3,23 ± 0,84	0,217
DLco, %Д	36,53 ± 14,86	44,78 ± 12,85	0,058

Пациенты группы «А» наряду с традиционным лечением получали респираторную поддержку НВЛ в течение 1 месяца, а больные группы «Б» - только традиционное лечение. Таким образом, исследование было открытым рандомизированным.

В качестве метода оценки эффективности респираторной поддержки в основной и контрольной группе использовались данные кардиореспираторного теста. Выбор КРТ был не случаен, так как эта уникальная методика обеспечивает всестороннюю оценку

функциональных изменений кардио-респираторной системы и может выявить даже ранние изменения, которые другие методики смогут выявить лишь в более позднем периоде. КРТ больным обеих групп выполняли исходно и через 1 месяц. Данные исходного КРТ больных ФИЗЛ представлены в таблице 5. При проведении сравнительного анализа между группами «А» и «В» были выявлены значимые различия по отдельным показателям КРТ, таким, как: частота дыхания, дыхательный резерв, SpO<sub>2</sub> на пике нагрузки. Для достоверности полученных результатов оценка эффективности НВЛ проводилось по «дельте» показателей (таблица 11).

Таблица 11

## Динамика показателей КРТ через 1 месяц у больных ФИЗЛ

Показатели (n=35)	М ± S (n=18) Группа «А»	М ± S (n=17) Группа «В»	р
ΔАП, мл/кг/мин	0,06±1,83	0,06±0,40	>0,05
ΔАП, %	0,33±5,43	0,08±0,24	>0,05
ΔVO <sub>2</sub> /WR, мл/О <sub>2</sub> / ватт	-1,09±2,00	0,07±0,22	<b>0,0206*</b>
ΔVO <sub>2</sub> /ЧСС, мл/уд/мин	-0,04±1,15	1,35±2,80	>0,05
ΔVO <sub>2</sub> /ЧСС, %	-3,06±12,31	1,27±6,99	>0,05
ΔVO <sub>2</sub> /кг, мл/кг/мин	0,21±2,31	-0,64±3,34	>0,05
ΔVO <sub>2</sub> /кг, %	0,89±7,45	0,33±1,17	>0,05
ΔVE/VCO <sub>2</sub> , ед	-1,23±3,48	7,00±21,45	>0,05
ΔVE, мл/мин	0,57±11,3	1,06±2,24	>0,05
ΔФМП/ДО, ед	-0,02±0,02	0,19±1,19	<b>0,0200*</b>
ΔДР, %	-6,63±16,05	2,26±6,38	>0,05
ΔSpO <sub>2</sub> , %	-0,94±3,57	0,02±0,06	>0,05
ΔЧДД, дв/мин	0,56±6,35	0,004±0,02	>0,05
ΔДО, л	0,03±0,19	-2,23±6,03	<b>0,0024*</b>
ΔМЕТ, ед	0,07±1,16	-0,08±1,33	>0,05
ΔВт/кг, ед	0,11±0,31	0,09±0,27	>0,05

Примечание: \*- значимые различия между больными групп А и В

По результатам проведенного статистического анализа, у пациентов группы «А» отмечалось значимое улучшение ряда показателей, таких как: ФМП/ДО (p=0,009), VO<sub>2</sub>/WR (отражает эффективность выполненной работы, p=0,02) и объема выполненной нагрузки (МЕТ, p=0,019). В то время как у пациентов контрольной группы «В» статистически значимых изменений каких-либо показателей КРТ за месяц выявлено не было (p>0,05).

Сравнение «дельты» изменений каждого из показателей КРТ между исследуемыми группами показало, что у больных группы «А» выраженность «положительных» сдвигов VO<sub>2</sub>/WR, ФМП/ДО и ДО (дыхательного объема) была значимо выше, чем у больных группы «В». Интересно, что у последних общая направленность изменений показателей КРТ имела «негативную» тенденцию, тогда, как у пациентов группы «А» - «позитивную» (таблица 11).

Таким образом, применение НВЛ в течение 1 месяца у больных ФИЗЛ приводило к изменению некоторых показателей КРТ, отражающих улучшение вентиляционно-

перфузионных отношений и увеличение толерантности выполненной работы, в том числе за счет увеличения дыхательного объема.

### **Выводы**

1. Комплексное исследование кардио-респираторной системы у больных ФИЗЛ выявило значимые взаимосвязи между сердечно-сосудистой и респираторной системами. Наиболее тесными и многообразными они были у диффузионной способности легких (DLco), которая была ассоциирована с величиной систолического давления в легочной артерии, диаметром легочной артерии, толщиной стенки правого желудочка, диаметром нижней полой вены и сократимостью правого желудочка (TAPSE), а также многочисленными показателями нагрузочных тестов: кардиореспираторного теста и теста 6-ти минутной ходьбы.

2. В ходе годовичного наблюдения за больными ФИЗЛ отмечено значимое ухудшение исходно сниженных показателей функции внешнего дыхания: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, диффузионной способности легких (DLco) и фактора Крога (КСО). По данным эхокардиографии отмечено ухудшение диастолической функции правого желудочка и увеличение диаметра нижней полой вены. При нагрузочных тестах обнаружено значимое уменьшение дистанции и увеличение частоты дыхания в тесте 6-ти минутной ходьбы, снижение показателей доставки кислорода ( $VO_2/\text{кг}$ ) на анаэробном пороге и пике нагрузки, снижение дыхательного объема, работоспособности (Вт) и эффективности утилизации кислорода ( $VO_2/\text{WR}$ ) при кардиореспираторном тесте. Достижение комбинированной конечной точки было зарегистрировано у 51% больных.

3. Наиболее важными для прогнозирования исходов заболевания функциональными показателями кардио-респираторной системы стали: вентиляторный эквивалент по углекислому газу ( $VE/VCO_2$ ) и потребление кислорода ( $VO_2/\text{кг peak}$ ) на пике нагрузки по данным кардиореспираторного теста, минимальная сатурация ( $SpO_2\%$ ) и индекс десатурации (ИД) по данным кардиореспираторного мониторинга, а также диаметр легочной артерии по данным эхокардиографии.

4. Прогностическая модель течения ФИЗЛ, созданная на основе данных комплексного исследования кардио-респираторной системы, продемонстрировала высокие: чувствительность (83,3%), специфичность (100,0%) и общую точность (91,5%), но требует проверки на более широкой популяции пациентов.

5. Респираторная поддержка (НВЛ) у больных ФИЗЛ в течение 1 месяца, привела к значимому увеличению толерантности к физической нагрузке, за счет улучшения вентиляционно-перфузионного отношения, повышения эффективности потребления и утилизации кислорода на единицу работы.

### **Практические рекомендации**

1. При обследовании пациентов с фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких целесообразно проводить расширенное комплексное исследование кардио-респираторной системы с обязательным проведением кардиореспираторного теста для корректной оценки прогноза и эффективности лечения.

2. При оценке прогноза течения фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких рекомендуется опираться на результаты кардиореспираторного теста, данные эхокардиографии и показатели кардиореспираторного мониторинга, используя предложенную нами регрессионную модель.

3. В качестве дополнительного немедикаментозного метода лечения больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких следует рассмотреть возможность респираторной поддержки портативными приборами для неинвазивной вентиляции.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **Обухова А.А., Куликов А.Н., и др. Эффективность краткосрочной PАР-терапии у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких/А.А.Обухова, А.Н. Куликов и др.//Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т. 18. – № 2. – С. 76-86.**
2. **Обухова А.А., Куликов А.Н., и др. Возможности прогнозирования течения фиброзирующих интерстициальных болезней легких на основе комплексного исследования кардиореспираторной системы/А.А.Обухова, А.Н.Куликов и др.//Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2024. - Т. 23.- №1.- С.16-25.**
3. **Обухова А.А., Марков Н.В., и др. Хроническая ночная гипоксемия у пациентов с фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких/ А.А. Обухова, Н.В. Марков и др. //Терапия. – 2024. -Т.10.- №6.- С.36–45.**
4. **Обухова А.А., Куликов А.Н., и др. Оценка возможностей краткосрочной респираторной терапии пНИВЛ у пациентов с фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких посредством кардиореспираторного теста/ А.А.Обухова, А.Н. Куликов, Ю.Д. Рабик и др.// Сборник трудов конгресса. XXXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – 2023.- С.43-44.**

**Список сокращений**

ИЗЛ - интерстициальные заболевания легких  
ФИЗЛ - фиброзирующие интерстициальные заболевания легких  
ИЛФ - идиопатический легочный фиброз  
ФВД - функция внешнего дыхания  
КРТ - кардиореспираторный тест  
НВЛ - портативная неинвазивная вентиляция легких  
РАР - терапия (positive airway pressure)- терапия положительным давлением  
ЖЕЛ - жизненная емкость легких  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ОЕЛ - общая емкость легких  
DLco - диффузионная способность легких  
DLco(c) – диффузионная способность легких с коррекцией на гемоглобин  
VA - альвеолярный объем  
КСО - (Dlco/VA) -фактор Крота  
ТШХ - тест 6-ти минутной ходьбы  
VO<sub>2</sub>/кг peak – потребление кислорода на пике нагрузки  
VE/VCO<sub>2</sub> –вентиляторный эквивалент по углекислому газу  
АП - анаэробный порог  
ФМП/ДО - соотношение фракции мертвого пространства к дыхательному объему  
ДО - дыхательный объем  
КРМ - крадиореспираторный монитор  
ИД - индекс десатурации  
ИАГ - индекс апноэ-гипопноэ  
ОИП - обычная интерстициальная пневмония  
НСИП - неспецифическая интерстициальная пневмония  
СДЛА - систолическое давление в легочной артерии  
TAPSE- амплитуда систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана